

Revista Brasileira de **Mastologia**

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Volume 24, Número 3, Jul-Set 2014

EDITORIAL

63 Re-redescobrimo a oncogenética

ARTIGO ORIGINAL

65 Avaliação do tempo de início do tratamento, estadiamento histopatológico e positividade dos biomarcadores (RE, RP, HER-2) em 3.566 pacientes tratadas pelo SUS no período de 2012 a 2014, no Hospital Pérola Byington

70 Margens cirúrgicas no tratamento conservador do câncer de mama: revisão sistemática

76 Associação entre índice de massa corpórea e câncer de mama em pacientes de Salvador, Bahia

ARTIGO DE REVISÃO

82 Síndromes de câncer de mama e ovário hereditárias: O que fazer em 2015?

RELATO DE CASO

88 Carcinoma metastático de células de Merkel de origem desconhecida: relato de caso

CARTA DO EDITOR

92 Considerações sobre uma estratégia personalizada para o rastreamento do câncer de mama em pacientes de alto risco



Revista Brasileira de Mastologia

Volume 24, Número 3, Jul-Set 2014

Editor Chefe

Cesar Cabello dos Santos

Editores Associados

Mastologia

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

Editores Internacionais

Matthew Ellis

Editores de Anatomia Patológica

Angela F. Logullo
Carlos Bacchi
Filomena Carvalho
Helenice Gobbi

Editores de Estatística

Helymar Machado
Sirlei Siani

Editor de Física Médica

Eduardo Tinóis

Editora de Fisioterapia

Anke Bergman

Editores de Medicina Translacional

Ana Maria A. Camargo
Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva

Editores de Oncogenética

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

Editores de Oncologia Clínica

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

Editores de Rádio-Oncologia

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

Editores de Radiologia (Imagem)

Helio Amâncio Camargo
Luciano Chala
Simone Elias

Epidemiologia

Edesio Martins
Luiz Cláudio Santos Thuler
Maria Paula Curado

Ex-presidentes

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



**Sociedade Brasileira
de Mastologia**

Sociedade Brasileira de Mastologia

Praça Floriano, 55, sala 801, Centro – 20031-050 – Rio de Janeiro (RJ)
Tels.: (21) 2220-7711 / (21) 2220-7111
E-mail: secretaria@sbmastologia.com.br

EXPEDIENTE

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

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

Fundador: Antônio Figueira Filho

Tiragem: 2.000 exemplares

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

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

Diretoria Nacional da Sociedade Brasileira de Mastologia

Triênio 2014–2016

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

PRODUÇÃO EDITORIAL



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

SUMÁRIO

EDITORIAL

63 Re-redescobrimo a oncogenética

André Vallejo da Silva

ARTIGO ORIGINAL

65 Avaliação do tempo de início do tratamento, estadiamento histopatológico e positividade dos biomarcadores (RE, RP, HER-2) em 3.566 pacientes tratadas pelo SUS no período de 2012 a 2014, no Hospital Pérola Byington

*Evaluation of starting treatment time, histopathological staging and positivity of biomarkers (ER, PR, HER-2) in 3,566 patients treated by SUS from 2012 to 2014, at Perola Byington Hospital
Luiz Henrique Gebrim, Jorge Yoshinori Shida, Roberto Hegg, Tania Topis, André Mattar*

70 Margens cirúrgicas no tratamento conservador do câncer de mama: revisão sistemática

Surgical margins in conservative treatment of breast cancer: systematic review

Juliana Murteira Esteves Silva, Fernanda Maria Braga Marinho, Fabiana Tonello, Sandra Marques Gioia, Sérgio de Oliveira Monteiro, Marcelo Adeodato Bello, Rodrigo Motta de Carvalho, Eduardo Millen

76 Associação entre índice de massa corpórea e câncer de mama em pacientes de Salvador, Bahia

Association between body mass index and breast cancer in patients from Salvador, Bahia

Aline Barros Pinheiro, Nestor José Souza Barreto-Neto, Juliana Abreu Rio, Nathalia Souza Del Rey Crusó, Rebecca Meireles de Oliveira Pinto, Ítalo Oliveira Santos, Camila Pithon, Cesar Augusto Costa Machado, Luis Claudio Lemos Correia

ARTIGO DE REVISÃO

82 Síndromes de câncer de mama e ovário hereditárias: O que fazer em 2015?

Hereditary breast and ovarian cancer syndrome: What to do in 2015?

André Vallejo da Silva, Jose Claudio Casali-da-Rocha

RELATO DE CASO

88 Carcinoma metastático de células de Merkel de origem desconhecida: relato de caso

Metastatic Merkel cell carcinoma of unknown origin: a case report

Cesar Eduardo Fernandes, Ivo Carelli Filho, Melissa Gonzalez Veiga, Rogério Tadeu Felizi, Carolina Alexandre Finta, Rosângela Tiengo Marino

CARTA DO EDITOR

92 Considerações sobre uma estratégia personalizada para o rastreamento do câncer de mama em pacientes de alto risco

Hélio Sebastião Amâncio de Camargo Júnior

Re-redescobrimo a oncogenética

André Vallejo da Silva¹

De todas as áreas de conhecimento que afetam nossa prática diária na mastologia, talvez nenhuma tenha mais influência sobre todas as outras do que a genética. Ao mesmo tempo, é uma daquelas às quais dedicamos a menor parte do nosso tempo para estudar e praticar. Muitos fatores contribuem para isso. Pode ser que a genética nos pareça algo muito distante. Estudamos genética num longínquo primeiro ano da faculdade, utilizam-se muitos termos e conceitos que não mais identificamos prontamente (“perda de *imprinting* e metilação como fatores epigenéticos primários em câncer de mama” não soa muito familiar...) e, sobretudo, porque carregamos o persistente conceito de que, embora importante na gênese do câncer de mama, não há muito que possamos fazer a respeito. Em 2015, não poderíamos estar mais enganados sobre isso!

É verdade que já foi assim. A genética já foi apenas uma ciência básica que contribuiu com blocos com os quais construímos nossos conhecimentos de fisiologia e etiopatogenia, mas pouco acrescentava do ponto de vista dos cuidados com as pacientes. Não mais. Hoje sabemos que todos os cânceres (e de certa forma todas as patologias) têm uma causa genética. Todas as modernas terapias clínicas se baseiam em terapias alvo que trabalham para resolver problemas causados por erros genéticos. E, se não bastassem as mutações somáticas, as estimativas modernas mais conservadoras estimam que de 15 a 20% dos cânceres de mama têm origem em mutações hereditárias. Com técnicas de sequenciamento mais modernas, rápidas e disponíveis como o sequenciamento de nova geração, estamos percebendo que esse número provavelmente se aproxima de 40%, e estamos apenas arranhando a superfície dessa verdade. O que isso pode mudar na nossa prática diária no hospital, no consultório, ou mesmo no posto de saúde?

Estratificar nossa prática em preventiva, diagnóstica e curativa torna mais fácil essa percepção. No nível preventivo é onde sentimos mais rapidamente esse impacto. Com a possibilidade de que uma em cada três mulheres com câncer de mama tenha na origem da sua patologia uma mutação gênica determinante ou facilitadora, e com a compreensão da interação entre determinismo genético e influência de fatores ambientais (epigenéticos ou não), temos hoje a possibilidade de influenciar não só as vidas das mulheres afetadas pela doença, como daquelas que possuem diversos níveis de risco. Além delas, também de seus familiares, que na maioria das vezes desconhecem esses riscos, ou menos ainda como diminuí-los.

Do ponto de vista diagnóstico, temos forçado principalmente nas síndromes mais conhecidas como a Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários (SCMOH) e seus genes causadores, o BRCA1 e BRCA2. Isso já fez sentido numa época em que a testagem genética era inacessível para a quase totalidade da população fora de protocolos de pesquisa, e pouco sabíamos sobre os reais riscos de outras condições. Hoje, sabemos que a SCMOH responde por não mais do que 60% dos casos com origem hereditária, número esse que vem caindo conforme as técnicas de exploração genômica mais amplas, como o sequenciamento do exoma e os painéis gênicos, que se tornam uma realidade na clínica e não apenas um “*paper* exótico” numa revista “para cientistas”. O sequenciamento do exoma, por exemplo, tem permitido identificar mutações familiares que explicam a etiopatogenia da doença em famílias cujos testes mais comuns resultavam negativos, nos deixando com a frustrante certeza de que havia uma causa hereditária naquela paciente, que, por não conseguirmos identificar, nos impedia de tomar atitudes mais efetivas, além de contribuir com informações que nos permitem melhorar as perspectivas da paciente nas áreas de cardiologia, nutrição, diabetes e outras.

¹Mestre e Doutor em Patologia. Mastologista da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
Endereço para correspondência: André Vallejo da Silva – Rua Lopes Trovão, 318/1007 – CEP: 24230-320 – Niterói (RJ), Brasil –
E-mail: andre@saudedamama.org

Finalmente no campo da terapia, esse conhecimento está se tornando indispensável para delinear tratamentos adequados não só do ponto de vista clínico, mas também do planejamento cirúrgico, identificando aquelas com maiores chances de recidiva da doença e do surgimento de novos tumores, o que vem mudando radicalmente nossa abordagem em muitos casos.

Tenho ouvido de muitos colegas que isso é algo para o futuro, que no momento temos de nos contentar em trabalhar com o conhecimento que temos e esperar que *trials* e longos estudos prospectivos e randomizados nos tragam um dia as respostas sobre o impacto real dessas “novidades” na sobrevida das pacientes. Penso que não poderiam estar mais equivocados.

O momento é agora. Mas, se lutamos ainda para garantir o básico como mamografias, drogas, leitos e pessoal minimamente qualificado para cuidar dos mais de 52.000 casos anuais de câncer de mama num país onde saúde esta longe de ser uma prioridade, como proceder?

Faço aqui uma analogia com a batalha que temos travado nos últimos anos (ou décadas) em relação à cirurgia reconstrutiva da mama (denominada de oncoplástica por muitos). Já foi considerada um erro, uma ousadia de quem não dava atenção “à coisa certa”, que era o tratamento da doença. Depois, passou a ser considerada um luxo disponível em poucos centros onde um cirurgião plástico se dispunha a trabalhar em tempo parcial com os mastologistas. Aos poucos, passou a ser uma ferramenta compreendida como parte das habilidades necessárias para o exercício de nossa especialidade, embora com reações negativas por parte de muitos, sendo hoje plenamente aceita como necessária à formação de qualquer mastologista no século 21. Os outros problemas persistem, mas conseguimos melhorar a qualidade do tratamento de muitas mulheres.

Penso o mesmo da oncogenética. A realidade hoje é triste nesse campo. O número de oncogeneticistas disponíveis no país é mínimo. Existem apenas alguns especialistas em cada estado, e muitos estados da federação não contam com nenhum profissional da área. Os laboratórios, embora já disponíveis para os pacientes com cobertura de saúde suplementar, são raros no serviço público, mesmo no ambiente de pesquisa, que dirá para a prática clínica. Da mesma forma que partiu da nossa necessidade a transformação de cirurgia oncoplástica de sonho distante a realidade presente, cabe a nós trazer a oncogenética para o nosso dia a dia. Precisamos aprender, ainda que seja o básico, como a construção de heredogramas, a identificação de padrões de herança mendelianos e de síndromes genéticas, as testagens disponíveis e cabíveis, mesmo que num primeiro momento para interagir com os poucos oncogeneticistas disponíveis. Precisamos, também, apoiar a formação de novos oncogeneticistas no Brasil que possam dar suporte à imensa tarefa que é atuar nessa área, que envolve laboratórios, bioinformatas, profissionais de biologia molecular e outros. Precisamos exigir de nossos serviços de patologia que desenvolvam setores de patologia molecular. Num país em que se fala tanto de prevenção como instrumento na redução de custos, esse é o apelo óbvio para o gestor dos recursos.

Não é uma tarefa fácil. Mas qual das nossas tarefas já foi? Penso ser a hora de uma mudança de paradigma. Mais uma. De novo...

Avaliação do tempo de início do tratamento, estadiamento histopatológico e positividade dos biomarcadores (RE, RP, HER-2) em 3.566 pacientes tratadas pelo SUS no período de 2012 a 2014, no Hospital Pérola Byington

Evaluation of starting treatment time, histopathological staging and positivity of biomarkers (ER, PR, HER-2) in 3,566 patients treated by SUS from 2012 to 2014, at Perola Byington Hospital

Luiz Henrique Gebrim¹, Jorge Yoshinori Shida², Roberto Hegg³, Tania Topis⁴, André Mattar⁵

Descritores

Neoplasias da mama
Diagnóstico
Estadiamento de Neoplasias
Biomarcadores Farmacológicos

Keywords

Breast neoplasms
Diagnosis
Neoplasm Staging
Biomarkers, Pharmacological

RESUMO

A finalidade do estudo foi avaliar o tempo para início de tratamento, idade, estadiamento cirúrgico e a positividade dos biomarcadores (ER, PR e HER-2) em 3.566 pacientes com carcinoma de mama atendidas pelo SUS no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014, no Hospital Pérola Byington (SP). O tempo mediano para o início da terapêutica foi de 32 dias. A idade das pacientes variou de 12 a 98 anos, sendo 49 pacientes (1,4%) com menos de 30 anos, 396 (11,1%) entre 30 e 39 anos, 1.002 (28,1%) entre 40 e 49 anos, 1.737 (48,7%) entre 50 e 69 anos e 382 (10,7%) acima de 70 anos. Quanto ao estadiamento, 8,1% dos tumores tratados foram “*in situ*”, 17,2% encontravam-se no Estádio I, 43,1% no II, 28,6% no III e apenas 3% no Estádio IV. A positividade dos receptores de estrogênio e/ou progesterona foi de 72,9% e a de HER-2 de 17,4%. Os tumores luminais A e B representaram, respectivamente, 23 e 46%; e os triplo-negativos, 17,5% dos casos. Os dados mostram um expressivo número de pacientes com tumores *in situ* e predomínio de pacientes nos Estádios I e II.

ABSTRACT

The purpose of the study was the time to start treatment, age, surgical staging and the positivity of biomarkers (ER, PR and HER-2) in 3,566 patients with breast carcinoma served by SUS from January 2012 to December 2014 in Perola Byington Hospital (SP), Brazil. The median time to initiation of therapy was 32 days. The age of patients ranged from 12 to 98 years with 49 patients (1.4%) with less than 30 years, 396 (11.1%) between 30 and 39 years, 1,002 (28.1%) between 40 and 49 years, 1,737 (48.7%) between 50 and 69 years and 382 (10.7%) over 70 years. As to staging, 8.1% of the tumors were treated “*in situ*”, 17.2% were in stage I, 43.1% in II, III and 28.6% in only 3% in Stage IV. The positivity of the estrogen receptor and/or progesterone was 72.9% and the HER-2 17.4%. Tumors luminal A and B represented by 23 and 46% and triple-negative, 17.5% of cases. The data show a significant number of patients with tumors *in situ* and prevalence of patients in Stage I and II.

Trabalho realizado no Centro de Referência da Saúde da Mulher (Hospital Pérola Byington) – São Paulo (SP), Brasil.

¹Professor Livre-Docente da Disciplina de Mastologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Diretor do Centro de Referência da Saúde da Mulher (Hospital Pérola Byington) – São Paulo (SP), Brasil.

²Doutor pela UNIFESP e Responsável pelo Núcleo de Mastologia do Centro de Referência da Saúde da Mulher (CRSM) – São Paulo (SP), Brasil.

³Doutor pela USP e Responsável pelo Núcleo de Oncologia Clínica do CRSM – São Paulo (SP), Brasil.

⁴Bolsista do PIBIC da Disciplina de Mastologia da UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

⁵Doutor pela UNIFESP e Responsável pelo Núcleo de Lesões não palpáveis do CRSM – São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Luiz Henrique Gebrim – Rua Mato Grosso, 306, conj. 1611 – Higienópolis – CEP 01239-040 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: lgebrim@uol.com.br

Conflitos de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 26/02/2015. Aceito em: 03/03/2015

Introdução

O carcinoma de mama representa um dos principais problemas de saúde do mundo ocidental, ocupando hoje, no Brasil, o primeiro lugar entre as neoplasias malignas na mulher. Trata-se de doença complexa e multifatorial de longo período pré-clínico e complexa detecção precoce. Acomete, principalmente, mulheres com idade superior a 50 anos, sendo, nesta população, a principal causa de morte pela neoplasia.

No Brasil, são raras as publicações que retratam a atual realidade da assistência às pacientes pertencentes ao Sistema Único de Saúde (SUS). Segundo estimativas do Ministério da Saúde em 2014, cerca de 57.000 novos casos foram diagnosticados no país, sendo cerca de 55% em estádios avançados. A terapêutica dos casos avançados, além de mais onerosa, apresenta chances de cura inferiores a 30%. Desta maneira, a detecção precoce e principalmente o tratamento em estágios iniciais aumenta substancialmente as chances de cura, diminuindo também o gasto com o tratamento^{1,2}.

No Estado de São Paulo, foram diagnosticados, em 2014, cerca de 16.500 casos novos, sendo 6.300 na Capital. A maior concentração de recursos materiais e humanos e o melhor acesso à terapêutica de alta complexidade, contribuem para que o Município de São Paulo tenha cerca de 12% dos casos novos diagnosticados do Brasil³.

Apesar dos esforços para aumentar o número de mamógrafos no Brasil e detectar tumores não palpáveis, o tempo médio para diagnóstico e início do tratamento das pacientes com tumores palpáveis supera 180 dias em grande parte do país. O atendimento na rede primária de saúde é deficiente, faltam diretrizes para encaminhamentos e solicitação de exames subsidiários ao profissional de saúde que atende estas pacientes^{4,5}. Outro aspecto importante é falta de referências secundárias para realização da biópsia ambulatorial dos casos suspeitos, contribuindo, assim, para o retardo da biópsia diagnóstica e longo tempo para agendamento da consulta especializada nos Centros de Referências (Unidades de Alta Complexidade em Oncologia – UNACONs, ou Centros de Alta Complexidade em Oncologia – CACONs).

As formas avançadas da doença podem ser explicadas pelos tumores de rápido crescimento (triplo-negativos ou lobulares), pelo longo tempo do sintoma (>3 meses) negligenciado pela paciente por falta de conhecimento ou medo da doença, dificuldade de acesso ao atendimento médico nas unidades básicas de saúde (UBS), tempo excessivo em agendar os exames diagnósticos, e retardo no encaminhamento dos casos suspeitos. Nos Hospitais de Referência, há longo tempo para agendamento de consulta e realização da biópsia, espera para o resultado anatomopatológico e excessivo tempo para início do tratamento (cirúrgico ou quimioterápico)^{6,7}.

Com intuito de avaliar a assistência às pacientes atendidas exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde no Hospital Pérola Byington de São Paulo (SP) no período de janeiro de 2012 a

dezembro de 2014, foram compilados prospectivamente os dados das pacientes atendidas na Instituição, avaliando-se o tempo mediano para início do tratamento, estadiamento cirúrgico e a positividade dos biomarcadores: receptores de estrogênio (RE), progesterona (RP) e HER-2.

Material e métodos

Foram prospectivamente coletados dados clínicos e anatomopatológicos de 3.566 pacientes tratadas no Hospital Estadual Pérola Byington de São Paulo no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014. As pacientes foram referenciadas ao Centro de Alta Resolutividade (CARE) para atendimento especializado e os exames complementares, quando necessários (mamografia, ultra-som ou biópsia ambulatorial) realizados no mesmo dia.

Os nódulos (palpáveis ou ultrassonográficos) suspeitos foram submetidos à biópsia per cutânea (core) orientada pelo ultrassom pelo próprio Mastologista. As pacientes com alterações mamográficas (microcalcificações agrupadas) foram agendadas para realizar posteriormente a biópsia vácuo-assistida (mamotomia).

Foram mensurados o tempo mediano para início do tratamento das 3.566 pacientes com carcinoma, o estadiamento histopatológico e a positividade dos biomarcadores (receptores de estrogênio e progesterona e HER-2) utilizando-se a técnica imunohistoquímica semi-quantitativa. A positividade do HER-2 foi considerada pela imunohistoquímica quando houve forte positividade 3(+) ou pelo teste de FISH nos casos com moderada imunoreação 2(+).

Resultados

No período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014, foram tratadas 3.566 pacientes com carcinoma de mama. O atendimento resolutivo (em único dia) permitiu concluir o diagnóstico em 85,7% das pacientes com alterações clínicas suspeitas (nódulo, fluxo papilar, ou alteração cutânea). Os dados coletados permitiram identificar que 61% das pacientes tratadas residiam na Capital do Estado, 24% nos municípios da Grande São Paulo e 15% eram provenientes do Interior ou outros Estados.

O tempo mediano (dias) para início do tratamento foi respectivamente de 35 dias em 2012, 32 em 2013 e 28 dias em 2014.

Ao avaliar a idade das pacientes com câncer no momento do diagnóstico, observou-se que 49 pacientes (1,4%) tinham menos de 30 anos, 396 (11,1%) entre 31 e 39 anos, 1.002 (28,1%) entre 40 e 49 anos, 1.737 (48,7%) entre 50 e 69 anos, e 382 (10,7%) acima de 70 anos (Gráfico 1). O câncer de mama masculino foi diagnosticado em apenas três pacientes, representando 0,1% dos casos.

A distribuição quanto ao estadiamento cirúrgico das pacientes, revelou que 289 casos (8,1%) de pacientes com tumores *in situ*, 614 (17,2%) no estágio I, 1.538 (43,1%) no II, 1.019 (28,6%) no III, e apenas 106 (3%) no estágio IV (Gráfico 2).

A positividade dos receptores de estrogênio e progesterona foi, respectivamente, de 74,6 e 64,5%. Os tumores classificados como Luminais A representaram 23,2%; os Luminais B, 46,1%; os Triplo-negativos, 16,1%; e os HER-2 Positivos, 17,4%. A positividade do HER-2 foi de 17,4%, sendo que, em 68 casos, houve necessidade de realizar o teste de FISH (Gráfico 3).

Discussão

A escassez de dados situacionais das diferentes regiões do Brasil dificulta o planejamento de ações estratégicas que visem, a curto prazo, uma redução efetiva da mortalidade por câncer. Apesar dos grandes avanços na terapêutica sistêmica específica, sua efetividade na redução da mortalidade é menor e o custo elevado. O rastreamento mamográfico permite reduzir a mortalidade em até 30%, mas necessita de uma rede hierarquizada e integrada com recursos materiais e humanos capaz de atingir de forma ágil, as etapas que visam a elucidação das alterações mamográficas não palpáveis (biópsia estereotáxica ambulatorial), e terapêutica das neoplasias (cirurgia, rádio, quimio e hormonioterapias)⁵⁻⁷.

O tempo mediano para início do tratamento nos três anos estudados variou de 28 a 35 dias. Esse resultado não considerou o tempo gasto com exames ou atendimento nas Unidades Básicas de Saúde. Numa avaliação prévia de 300 pacientes sintomáticas (nódulos) tratadas em 2012 no Hospital Pérola Byington, o tempo mediano da consulta e realização dos exames de imagem na Região Metropolitana da São Paulo foi de 72 dias. Vale aqui ressaltar que a capacitação dos profissionais das Unidades Básicas para a otimização dos exames solicitados, priorizando a biópsia nos casos suspeitos e o resultado anatomopatológico, podem reduzir o tempo de diagnóstico para 30 dias.

Inúmeros relatos mostram que a associação das formas avançadas da neoplasia ocorrem em populações onde o tempo médio para início do tratamento superou 200 dias. Recentes publicações relatam uma piora no prognóstico dos tumores pouco diferenciados e triplo-negativos nas pacientes que iniciaram a terapêutica após 60 dias do diagnóstico⁸⁻¹⁰. Apesar do tempo de início do tratamento preconizado ser de 15 a 45 dias, a mediana de 32 dias das pacientes encontra-se dentro das recomendações do Ministério da Saúde. O principal motivo da demora foram as consultas e exames especializados necessários para o rastreamento de metástases, liberação de autorização para medicamentos de alto custo (APACS), avaliação pré-anestésica nas pacientes idosas ou pós-quimioterapia, portadoras de obesidade mórbida, diabetes, cardiopatias, etc. Com intuito de reduzir o tempo, instituiu-se em 2013 a consulta anestésica pré-operatória no mesmo dia da biópsia. Nas pacientes assintomáticas, preconizamos os exames rastreadores de metástases após o início do tratamento, evitando retardo na terapêutica.

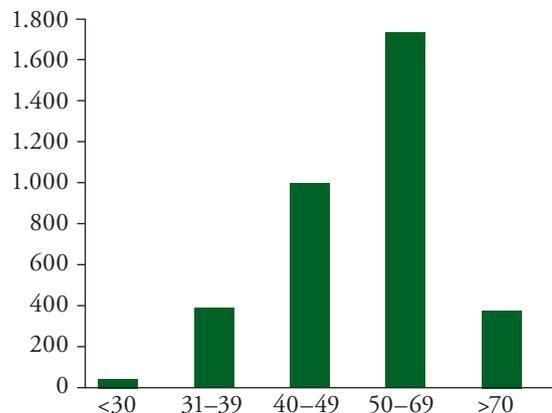


Gráfico 1. Idade (anos) das 3.566 pacientes com carcinoma de mama

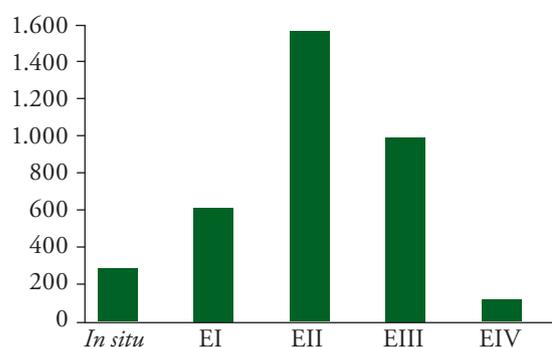


Gráfico 2. Estadiamento pós-cirúrgico das 3.566 pacientes

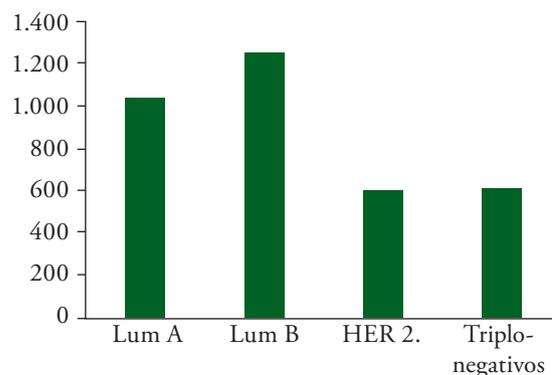


Gráfico 3. Classificação molecular conforme a positividade dos biomarcadores (ER, PR e HER 2) das 3.566 pacientes

Nos países como o Brasil, onde há predomínio de tumores palpáveis em estádios avançados, a melhor estratégia para redução imediata de mortalidade seria, antes do rastreamento mamográfico, reduzir o tempo de diagnóstico (biópsia) e início do tratamento (cirúrgico ou quimioterápico) visando reduzir o número de casos avançados (*downstage*). A análise situacional de países com elevada proporção de casos avançados decorre do baixo grau de conscientização da população e, principalmente, das dificuldades de acesso, resolutividade diagnóstica e início do tratamento^{2,4-6}.

Só 10% dos casos decorrem de desconhecimento da importância dos sintomas e negação pela paciente, mais observada em mulheres idosas ou de menor poder aquisitivo.

Alguns autores consideram o tempo para primeira consulta superior a 90 dias como retardo no diagnóstico⁶⁻⁹. Segundo Eramah et al.¹⁰, a mediana para consulta na Líbia foi de 4 meses e de diagnóstico de 7,5 meses. Como consequência, apenas 9% dos tumores foram diagnosticados no Estádio I, 25,5% no II, 54% no III e 11,6% no IV¹⁰.

Estudos realizados no Canadá e Alemanha revelam um tempo médio de consulta e o início do tratamento entre 15 e 61 dias^{11,12}. Entretanto, na África, Oriente e Leste Europeu, o tempo para início do tratamento supera 7 meses.

Apesar do expressivo número de casos de carcinoma em pacientes jovens (9,8%), os dados se superpõem aos da literatura que não evidencia aumento na incidência neste grupo etário¹². Ressalte-se que 21% dos tumores foram diagnosticados em pacientes na faixa etária compreendida entre 40 e 50 anos, período em que o rastreamento mamográfico possui menor custo-benefício. Ao avaliar a distribuição do estadiamento dos tumores invasivos nas pacientes mais jovens (idade inferior a 39 anos) e grupo com idade acima de 50 anos, não houve diferenças significativas nos estádios II, III e IV. Entretanto, houve menor proporção de pacientes mais jovens no Estádio I (10,2 versus 23,8%) pela dificuldade de rastreamento da neoplasia neste grupo etário e maior proporção de tumores mais agressivos com rápido crescimento nesta população.

A distribuição quanto ao estadiamento cirúrgico das pacientes revelou 289 casos (8,1%) de pacientes com tumores *in situ*, 614 (17,2%) no estágio I, 1.538 (43,1%) no II, 1.019 (28,6%) no III e apenas 106 (3%) no estágio IV.

Houve predomínio de pacientes (71,7%) nos Estádios I e II, contrariando as estimativas do Ministério da Saúde, que aponta predomínio, no Brasil, das formas avançadas (Estádios III e IV). Estes dados mostram que a Capital de São Paulo, apesar de ser um importante polo de migração, vem apresentando uma melhora dos indicadores pela redução no número de casos avançados e um expressivo aumento de neoplasia *in situ* decorrente do rastreamento oportunístico complementado pela investigação das alterações mamográficas suspeitas (Bi-Rads 4 e 5) que permitiram diagnosticar e tratar 289 pacientes com carcinoma *in situ*, o que representou 8,1% das pacientes tratadas. Destas, 93,1% tinha mais de 50 anos.

Até que se estructure a rede secundária de referências em Mastologia, as Referências (Cacons e Unacons) que possuem recursos humanos e infraestrutura especializados precisam criar condições para realizar a biópsia das lesões suspeitas, inclusive as não palpáveis para dar suporte a um futuro rastreamento mamográfico. Tal evidência pode ser responsável pelo elevado número de casos avançados nos CACONS e baixa proporção de lesões *in situ*.

O estudo dos biomarcadores revelou positividade dos receptores de estrogênio e progesterona de 74,6 e 64,5%, respectivamente, mostrando mais uma vez que os achados de nossa população são semelhantes ao dos europeus e norte-americanos, com positividade entre 60 e 81%. Os tumores classificados como Luminais A representaram 23,2%, os Luminais B 46,1% e os Triplo-negativos 16,1%. A positividade para HER-2, incluindo os casos duvidosos, complementados pelo FISH foi de 17,4%, superpondo-se aos dados de literatura¹³⁻¹⁶.

Os dados aqui relatados são expressivos pois, dos 6.000 casos novos do Município de São Paulo, cerca de 50% (aproximadamente 3.000) são tratados na rede SUS. Nossa casuística representa cerca de 30% da população usuária do Sistema Único de Saúde da Capital paulista. A presença de 31,6% de pacientes com doença em estágio avançado, embora elevada, é inferior aos dados referidos pelo Ministério da Saúde¹. Tal evidência pode ser explicada por uma redução no tempo para diagnóstico e início do tratamento, pois grande parte das pacientes encontram-se nos Estádios I e II. Conclui-se que cerca de 70% das pacientes tratadas na rede SUS possuem tumores palpáveis com mais de 2 cm de diâmetro. Neste contexto, há necessidade também de incentivar o auto-exame como auto-cuidado no Brasil, juntamente com o exame clínico das mamas pelo ginecologista e clínico geral na consulta periódica pois a redução no tempo para diagnóstico e tratamento e consequente “*downstage*” permitirá ao país uma redução na mortalidade estimada de até 19,8%, sem gasto adicional^{4,7}.

Conclusão

No período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014, foram tratadas 3.566 pacientes com carcinoma de mama. O tempo mediano para o início da terapêutica foi de 32 dias. A idade das pacientes variou de 12 a 98 anos, sendo 49 pacientes (1,4%) com menos de 30 anos, 396 (11,1%) entre 30 e 39 anos, 1.002 (28,1%) entre 40 e 49 anos, 1.737 (48,7%) entre 50 e 69 anos e 382 (10,7%) acima de 70 anos. Quanto ao estadiamento, 8,1% dos tumores tratados foram “*in situ*”, 17,2% encontravam-se no Estádio I, 43,1% no II, 28,6% no III e apenas 3% no Estádio IV. A positividade dos receptores de estrogênio e/ou progesterona foi de 72,9% e a de HER-2 de 17,4%. Os tumores luminais A e B representaram respectivamente 23 e 46%; e os triplo-negativos, 17,5% dos casos.

Agradecimentos

Aos colegas do Núcleo de Mastologia e Informática do Centro de Referência da Saúde da Mulher (Hospital Pérola Byington) pela importante contribuição ao aprimoramento do Sistema Único de Saúde.

Referências

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Câncer no Brasil: Dados dos registros de base populacional. Rio de Janeiro: INCA; 2014.
2. Brito C, Portela MC, Vasconcelos MTL. Assistência oncológica pelo SUS a mulheres com câncer de mama no Estado do Rio de Janeiro. *Rev Saúde Pública*. 2005;39(6):874-81.
3. Rezende MC, Koch HA, Figueiredo JA, Thuler LC. Factors leading to delay in obtaining definitive diagnosis of suspicious lesions for breast cancer in a dedicated health unit in Rio de Janeiro. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31(2):75-81.
4. Fundação Oncocentro de São Paulo. Boletim RHC: Nova versão do SISRHC. [cited 2014 Mar 25]. Available from: <http://www.fosp.saude.sp.gov.br:443/docs/boletins/rhc49.pdf>
5. Gebrim LH, Shida JY. Importância do atendimento integrado em Mastologia para redução da mortalidade por câncer de mama. In: Gebrim LH. *Mastologia de Consultório*, São Paulo: Atheneu; 2012. p. 37-43.
6. Burgess CC, Ramirez AJ, Richards MA, Love BB. Who and what influences delayed presentation in breast cancer? *Br J Cancer*. 1998;77(8):1343-8.
7. Trufelli DC, Miranda VC, Santos MB, Fraile NM, Pecoroni PG, Gonzaga SF, et al. [Analysis of delays in diagnosis and treatment of breast cancer patients at a public hospital]. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(1):72-6.
8. Gebrim LH. Breast cancer screening and stage. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31(5):216-8.
9. Smith EC, Ziogas A, Anton-Culver H. Delay in surgical treatment and survival after breast cancer diagnosis in young women by race/ethnicity. *JAMA Surg*. 2013;148(6):516-23
10. Eramah E, Abdalla F, Buhmeida A, Larbesh E, Pyrhonen S, Collan Y. Diagnosis delay in Libyan female breast cancer. *BMV Res Notes*. 2012;5:452-6.
11. Arndt V, Sturmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Dhom G, Brenner H. Patient delay and stage of diagnosis among breast cancer patients in Germany- a population based study. *Br J Cancer*. 2002;86(7):1034-40
12. Canadian Cancer Society's Steering Committee on Cancer Statistics. *Canadian Cancer Statistics 2011*. Toronto (ON): Canadian Cancer Society; 2011.
13. Cintra JRD, Teixeira MTB, Diniz RW, Gonçalves Jr H, Florentino TM, Freitas GF, et al. Immunohistochemical profile and clinical-pathological variables in breast cancer. *Rev Ass Med Bras*. 2012;58(2):178-87.
14. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parisw CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER), Progesterone (PR) and HER2 in invasive breast cancer: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer*. 2007;109(9):1721-8.
15. El-Hawary AK, Abbas AS, Elsayed AA, Zalata KR. Molecular subtypes of breast carcinoma in Egyptian women clinicopathological features. *Pathol Res Prat*. 2012;208(7):382-6.
16. Mamani-Cancino AD, Veloz-Martinez FG, Casasolas Busteros I, Moctezuma-Meza C, García-Cebada JM. [Frequency factor of Her-2 Neu overexpression in patients with breast cancer]. *Ginecol Obstet Mex*. 2014;82(6):369-76.

Margens cirúrgicas no tratamento conservador do câncer de mama: revisão sistemática

Surgical margins in conservative treatment of breast cancer: systematic review

Juliana Murteira Esteves Silva¹, Fernanda Maria Braga Marinho¹, Fabiana Tonello¹, Sandra Marques Gioia¹, Sérgio de Oliveira Monteiro¹, Marcelo Adeodato Bello¹, Rodrigo Motta de Carvalho¹, Eduardo Millen¹

Descritores

Neoplasias da mama
Sobrevida
Ressecção segmentar
Margens cirúrgicas

Keywords

Breast neoplasms
Survivorship
Mastectomy, segmental
Surgical margins

RESUMO

Há um intenso debate sobre margens cirúrgicas, embora o Consenso Internacional de 2010 defina margem positiva como tumor microscópico tocando o nanquim e margem de 2 mm para carcinoma *in situ*. No Instituto Nacional de Câncer, considerou-se adequada a margem de 10 mm para pacientes submetidas à cirurgia conservadora, e a reexcisão foi recomendada para aquelas menores que 10 mm. Buscamos referências bibliográficas no banco de dados MEDLINE que estudassem a taxa de ampliações de margens cirúrgicas e neoplasia residual, além da associação entre margens e recidiva de câncer de mama nas pacientes submetidas a tratamento conservador. Identificamos 113 artigos, porém apenas 5 foram incluídos. Encontramos apenas 2 artigos que associaram taxa de ampliação e neoplasia residual nas peças de reexcisão. Os demais artigos incluídos avaliaram o impacto das margens cirúrgicas na recorrência local e a distância e na sobrevida global. A presença de doença residual na peça de ampliação demonstrou-se importante fator prognóstico e correlaciona-se com o risco de doença a distância, demonstrando que o componente biológico do tumor é mais importante do que a distância das margens.

ABSTRACT

There is an extensive debate about surgical margins, although 2010 International Consensus defines positive margin as microscopic tumor touching the stain and 2 mm for in situ carcinoma. At INCA, is considered satisfactory 10 mm margin for patients undergoing conservative surgery, and reexcision is recommended for those smaller than 10 mm. We searched for references at MEDLINE that studied reexcision rates and residual disease, and the association between surgical margins and breast cancer relapse between patients treated with conservative surgery. An amount of 113 articles were identified, but only 5 included. Only 2 articles associated reexcision rates and residual disease in reexcision specimens. The others evaluated the impact of surgical margins in local and distance recurrence and global survival. Residual disease in reexcision specimens was an important prognostic factor and correlates to the risk of distant recurrence, showing that the biologic component of the tumor might be more important than margins distance.

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

¹Serviço de Mastologia do Instituto Nacional de Câncer (INCA) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Eduardo Millen – Rua Visconde de Pirajá, 595 – sala 706 – Ipanema – CEP 22410-003 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: eduardomillen@gmail.com/emillen@inca.gov.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 12/02/2015. **Aceito em:** 18/02/2015

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tumor que mais acomete as mulheres em todo o mundo. No Brasil, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados. Na população mundial, a sobrevida média após 5 anos é de 61%.

Os programas de rastreamento populacional associados à evolução do tratamento cirúrgico conservador contribuem para o aumento no diagnóstico de tumores iniciais.

O objetivo da cirurgia conservadora é remover o tumor com margens livres, obtendo um bom resultado cosmético. O tratamento do câncer de mama inicial com cirurgia conservadora seguida de radioterapia é aceito como alternativa à mastectomia para a maioria das pacientes com câncer de mama estágio I e II. O seguimento de 20 anos de ensaios clínicos prospectivos e randomizados mostrou que não há diferença significativa na sobrevida livre de doença a distância e na sobrevida global entre pacientes tratadas com mastectomia e aquelas tratadas com cirurgia conservadora e radioterapia^{1,2}. Entretanto, 4 a 20% das pacientes com câncer de mama inicial tem uma recorrência local (RL). Pacientes submetidas à cirurgia conservadora têm um risco de RL maior que as tratadas com mastectomia¹. A falta de radioterapia adjuvante e margens cirúrgicas positivas foram associadas a aumento do risco de RL^{3,4}. Além disso, a RL aumentaria o risco de recorrência a distância⁵.

Margem cirúrgica comprometida é a indicação mais comum de reexcisão após cirurgia conservadora de mama. Há muitos estudos avaliando o efeito das margens positivas na recorrência a distância e sobrevida global⁶⁻⁷. Geralmente, a reexcisão leva a um pior resultado cosmético, maior risco de infecção, maior custo e atraso no início do tratamento adjuvante. Encontramos poucos estudos que avaliaram o impacto do *status* das margens após a cirurgia inicial e a presença de câncer residual nas peças de reexcisão no tratamento do câncer de mama.

Há um intenso debate sobre margens cirúrgicas, embora o Consenso Internacional de 2010⁸ defina margem positiva como tumor microscópico tocando o nanquim e margem de 2 mm para carcinoma *insitu*. No INCA, considerou-se adequada a margem de 10 mm para pacientes submetidas à cirurgia conservadora, e a reexcisão foi recomendada para aquelas com tamanho inferior a esta⁹. Essa revisão sistemática teve como objetivo avaliar a taxa de ampliações de margens e neoplasia residual, além da associação com recidiva e sobrevida global em pacientes submetidas a tratamento conservador.

MÉTODOS

Estratégia de busca

O banco de dados MEDLINE foi usado para buscar referências bibliográficas. A busca foi efetuada entre 7 e 11 de março

de 2012, utilizando-se as seguintes palavras-chave: *breast cancer, survival, conserving surgery, surgical margins*.

A busca foi limitada a estudos em seres humanos, sexo feminino, publicados em inglês e português, de 2002 a 2012, atualizada em 12 de setembro de 2012.

Dois revisores (FT e FMBM) realizaram a pesquisa, com a análise dos artigos e resumos encontrados, a fim de selecioná-los para inclusão na revisão sistemática.

Critérios de inclusão

Foi incluído qualquer estudo observacional ou experimental que avaliasse a taxa de ampliações de margens cirúrgicas e neoplasia residual.

Revisões narrativas, metanálises prévias, editoriais e relatos de casos foram usados apenas como embasamento científico para aprimorar o conhecimento sobre o assunto.

Como objetivos secundários, foi avaliada associação entre margens cirúrgicas, recidiva de câncer de mama e sobrevida global em pacientes submetidas a tratamento conservador.

Extração de dados

Dois revisores (SMG e JMES) extraíram os dados dos estudos incluídos. Havendo desacordo em relação aos dados ou critérios de inclusão, um terceiro revisor (EM) arbitrou a decisão final.

Cada estudo foi categorizado em bom, intermediário e ruim, de acordo com desenho, tempo de acompanhamento, perdas e forma como foi avaliado o desfecho¹⁰. Definiu-se como boa qualidade estudo coorte prospectivo, com 10 ou mais anos de seguimento e menos de 20% de perdas. Qualidade intermediária foi definida como uma coorte retrospectiva ou caso-controle e mais de 20% de perdas. Estudos transversais foram considerados de baixa qualidade.

Definição do desfecho

O desfecho de interesse foi o percentual de ampliações cirúrgicas realizadas em que foi encontrada doença residual. Somente foram incluídos estudos que tivessem uma definição de margens cirúrgicas livres e o percentual de pacientes submetidas à ampliação de margens. Em razão da importância da radioterapia adjuvante (RT) na redução da recidiva, só foram incluídos estudos nos quais as pacientes receberam esse tratamento complementar.

RESULTADOS

Identificamos 113 artigos do MEDLINE. Durante a leitura do título e de resumos, 43 artigos foram excluídos porque tinham objetivos diferentes (avaliação de técnicas de radioterapia, oncológica ou métodos de imagem), 4 artigos pela falta de radioterapia adjuvante e 5 porque as pacientes haviam sido submetidas à quimioterapia ou radioterapia neoadjuvantes. Sessenta e um

artigos foram escolhidos para análise posterior. Destes, 11 artigos foram excluídos pelo desenho de estudo (revisão, inquérito epidemiológico).

Cinquenta artigos foram lidos na íntegra: 45 foram excluídos nessa análise final (Figura 1). A principal causa para exclusão desses estudos foi o desfecho inapropriado (objetivos diferentes).

As características dos estudos incluídos estão na Tabela 1.

Apenas um estudo foi considerado de boa qualidade, a coorte prospectiva de Jobsen et al.¹⁵. Os demais foram categorizados como qualidade intermediária por causa do desenho do estudo: coortes retrospectivas.

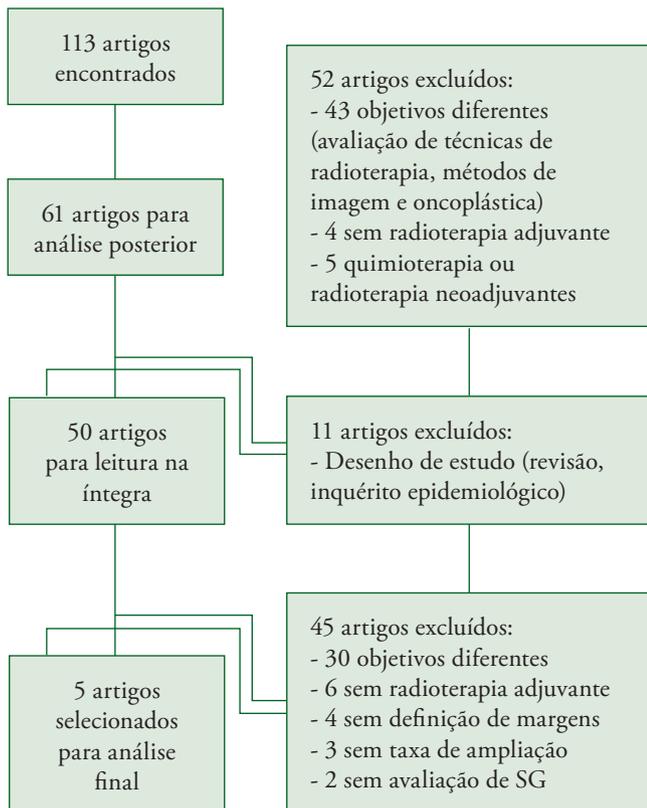


Figura 1. Fluxograma mostrando a seleção dos artigos no estudo

Todos os estudos avaliaram pacientes submetidas à cirurgia conservadora e radioterapia adjuvante, observando como desfecho a taxa de recidiva local, e apenas três analisaram o risco de desenvolvimento de metástases e morte. As medidas das margens cirúrgicas foram utilizadas como parâmetro individual de avaliação em todos os artigos incluídos.

Jhingran et al.¹¹ avaliaram retrospectivamente uma série de 150 pacientes com carcinoma ductal *in situ* (CDIS) tratadas com cirurgia conservadora e radioterapia no MD Anderson entre 1980 e 1997, para estudar o impacto da idade como fator prognóstico. A reexcisão foi realizada em 46% das pacientes por margens próximas (<2 mm), positivas ou desconhecidas. Nenhuma paciente recebeu quimioterapia e apenas uma fez uso de tamoxifeno. Em um seguimento médio de 63 meses, foi observada relação entre recorrência local com grau nuclear ($p=0,002$), mas não com idade ao diagnóstico (<40 *versus* >40 anos e <50 *versus* >50 anos), tamanho do tumor, margem, *boost*, história familiar ou padrão comedo.

Solin et al.¹² observaram o desfecho de pacientes com CDIS detectado por mamografia submetidas ao tratamento conservador em 10 instituições no EUA e Europa, com seguimento médio de 8,5 anos. O estudo incluiu 1.003 pacientes submetidas à ressecção segmentar de mama e RT. A reexcisão foi realizada em 47% destas. Definiu-se margens negativas como ≥ 2 mm e próximas como ≤ 2 mm. Margens negativas foram obtidas em 60% das pacientes. Apenas 10% apresentaram recorrência local. Após análise multivariada, a idade (<39 anos) e a presença de margens positivas ou próximas correlacionaram-se com o risco de recorrência local ($p=0,00057$ e $p=0,0026$). Houve aumento do risco de recorrência local em pacientes com margens cirúrgicas positivas Hazard Ratio – HR: 3,35) e próximas (HR: 1,90). Houve redução do risco de recorrência local para pacientes acima de 50 anos comparando com aquelas menores de 39 anos. A obtenção de margens cirúrgicas livres na peça final é fator sugerido como particularmente importante para diminuir o risco de falha local em pacientes com CDIS. Os autores demonstraram sobrevida global após

Tabela 1. Características dos estudos

PMID	Autor – ano	Desenho	Estádio Clínico	Intervenção	Critério	Desfecho	Qualidade estudo
12377332	Jhingran et al., 2002 ¹¹	Coorte retrospectiva	0	CIR CONSERV + RxT (1980-1997)	Margens, idade	Recidiva local, MTX, morte	Intermediária
15674853	Solin et al., 2005 ¹²	Coorte retrospectiva	0	CIR CONSERV + RxT	Margens	Recidiva local, MTX, morte	Intermediária
16813624	Kitchen et al., 2006 ¹³	Coorte retrospectiva	Não define	CIR CONSERV + RxT (94/95)	Margens	Recidiva local	Intermediária
19969128	Kouzminova et al., 2009 ¹⁴	Coorte retrospectiva	I A IIIA	CIR CONSERV + RxT	Doença residual na reexcisão	Recidiva local	Intermediária
19647390	Jobsen et al., 2010	Coorte prospectiva	I e II (CLI)	CIR CONSERV + RxT	Margens	Recidiva local	Boa

15 anos de 89% e sobrevida livre de doença de 98%, similar a outros estudos já publicados.

Em 2006, Kitchen et al.¹³ avaliaram o impacto do componente intraductal extenso (CDISE) no tratamento do câncer de mama. Define-se CDISE a presença de CDIS em mais de 25% da área do carcinoma invasor. Considerou-se margem livre 1 mm. A cirurgia conservadora foi utilizada em 476 pacientes (80%). Destas, 84 (18%) foram submetidas à reexcisão por margens próximas ou positivas, sendo a mastectomia realizada em 60% dos casos. A presença de CDISE aumentou o risco de reexcisão em 11% ($p=0.002$) e o risco de mastectomia em 9% ($p=0.01$), porém não foi associada à redução da sobrevida global.

Kouzminova et al.¹⁴ avaliaram o impacto das margens cirúrgicas e do carcinoma residual em peças de ampliação na sobrevida de 317 pacientes submetidas ao tratamento conservador. O critério de 2 mm foi adotado para margens livres (Tabela 2).

O achado de carcinoma invasor residual na reexcisão foi associado ao maior tamanho tumoral ($p=0,001$) e idade ($p=0,052$). Em pacientes que não apresentavam diagnóstico pré-operatório de câncer, 68,3% tiveram margens inicialmente positivas em comparação com 44,4% dos casos com diagnóstico prévio, demonstrando importante correlação inversa ($p=0,0001$).

A recidiva local foi de 5,3% em 10 anos. Não houve diferença na sobrevida livre de doença de acordo com a distância

da margem da cirurgia inicial, se negativa (RL 4,9%), próxima (5,3%) ou positiva (5,4%). Porém, isso foi significativamente diferente ($p=0,026$) entre pacientes com ou sem carcinoma residual no produto da ampliação. Nos casos de ausência de doença residual, o risco foi 1,6 *versus* 9,5% no grupo com CDIS residual e 6,5% no carcinoma invasor residual.

Em análise multivariada, foram observados fatores preditores de recorrência a distância: ausência de reexcisão em pacientes com margens comprometidas, pN1 e pN2, tumores grau III e idade menor que 45 anos. Fatores que influenciaram a sobrevida livre de doença: presença de carcinoma residual na reexcisão, ausência de reexcisão em pacientes com margens comprometidas ($p=0,001$) e grau tumoral III ($p=0,006$).

O estudo de Jobsen et al.¹⁵ avaliou o impacto das margens no desfecho em 20 anos de seguimento de pacientes submetidas a tratamento conservador do carcinoma lobular. Definiu-se como margem livre ausência de neoplasia nos bordos de ressecção de tumor (*not inked*). Reexcisão foi indicada no caso de comprometimento extenso da margem cirúrgica, e em casos de comprometimento focal ou microscópico não houve ampliação. Foram realizadas 33 ampliações dentre os 330 casos de cirurgias conservadoras. A sobrevida livre de doença em 10 anos foi 92%. Os autores concluíram após análises multivariadas que a presença de margens positivas para carcinoma lobular invasor é fator de risco para recorrência, sendo este mais pronunciado em mulheres abaixo dos 50 anos. Correlacionaram-se com a sobrevida global, o grau e o tamanho do tumor.

Os resultados dos estudos encontram-se na Tabela 3.

Tabela 2. Margens iniciais e doença residual nas peças de reexcisão

Margens/doença residual	Negativas n (%)	Próximas n (%)	Positivas n (%)
Carcinoma invasor residual	3 (7,1)	6 (15)	83 (34,6)
Carcinoma <i>in situ</i> residual	2 (4,8)	6 (15)	34 (14,2)
Sem doença residual	37 (88,1)	28 (70)	123 (51,2)
Total	42	40	240

DISCUSSÃO

O trabalho de Jobsen et al.¹⁵ conclui que margem cirúrgica positiva é um fator preditor de recorrência local em mulheres com carcinoma lobular, mas parece ser limitado a mulheres com menos de 50 anos. No entanto, não é dado importante

Tabela 3. Resultados dos estudos

Autor/ano	n	EC	Definição margens livres	Ampliação	% Margens comprometidas	% Doença residual	Boost	Follow-up	SLD	SG
Jhingran et al., 2002 ¹¹	150	0	2 mm	69 (46%)	404 (11%)	?	39,3% (59)	5,25 anos	96%	94%
Solin et al., 2005 ¹²	1.003	0	2mm	470 (47%)	404 (40%)	?	72% (722)	8,5 anos	81%	89%
Kitchen et al., 2006 ¹³	595	Não define	1mm	18%	3%	?	Não	9 anos	98,4%	80,15%
Kouzminova et al., 2009 ¹⁴	437	I-III A	2 mm	322 (70,46%)	72%	41,6% (134)	Não definido	5,4 anos (0-14)	98,4%	80,15%
Jobsen et al., 2010 ¹⁵	330	I e II	Não toca tumor	33 (10%)	47 (14%)	?	14 Gy em 100%	12 anos	90% (5a) 80% (10a)	85%

EC: Estádio Clínico; SG: Sobrevida global; SLD: Sobrevida livre de doenças; a: anos.

na presença de metástases a distância. Não foi possível provar significância estatística entre idade e margem cirúrgica, mas foi encontrada forte correlação: mulheres com menos de 50 anos e margens positivas apresentaram risco sete vezes maior de recorrência local comparadas a mulheres com margens negativas.

Kitchen et al.¹³ contavam com apenas 18% dos casos do estudo que preenchiam os critérios de definição de componente intraductal extenso. Pacientes com CDIS extenso originariamente programadas para cirurgia conservadora estavam mais propensas à necessidade de reexcisão do que as pacientes sem este fator, assim como maiores taxas de doença residual nos produtos de ampliação cirúrgica. O autor concluiu que a presença de CDIS extenso foi preditor de maior taxa de envolvimento de margem cirúrgica predominantemente por doença *in situ* e consequentemente aumento da taxa de reexcisão.

O estudo de Kouzminova et al.¹⁴ demonstra uma alta taxa de margens cirúrgicas comprometidas na cirurgia inicial (72%), o que pode ser explicado pelo grande número de cirurgias sem diagnóstico prévio. As taxas de recorrência local não foram influenciadas pela margem cirúrgica inicial e foram significativamente maiores em pacientes com carcinoma *in situ* residual na reexcisão em comparação com pacientes sem carcinoma residual. A autora concluiu que a presença de carcinoma infiltrante residual em peças de reexcisão é um marcador prognóstico importante para a sobrevida livre de doença e recorrência a distância. Não houve significância estatística em nenhuma variável avaliada entre pacientes tratadas com cirurgia conservadora com ou sem radioterapia adjuvante. A autora chegou à conclusão de que a ressecção cirúrgica adequada é de extrema importância nos casos de tratamento conservador e enfatiza a importância da radioterapia adequada no controle local.

Em análise retrospectiva, a importância da idade como fator prognóstico para pacientes com CDIS submetidas à cirurgia conservadora e radioterapia foi estudada por Jhingran et al.¹¹. Entretanto, não pôde ser relacionada com recorrência local, pois a maioria dos pacientes teve margens negativas, e a doença foi detectada à mamografia. Teve como limitação óbvia o pequeno número de pacientes com menos de 40 anos.

Solin et al.¹² avaliaram também retrospectivamente o desfecho de pacientes com CDIS e tratamento conservador, porém as margens cirúrgicas foram definidas de acordo com a política de cada instituição participante do estudo, e todas definiram margens positivas quando detectado tumor tocando a tinta. A falta de padronização das margens utilizadas pelos centros de tratamento e a ausência de revisão do material centralizada por um patologista foi a principal limitação desse trabalho. A definição dos limites cirúrgicos foi similar, porém não idêntica. Foi recomendada pelos autores mamografia de controle pós-operatório nos casos de microcalcificações extensas, antes da radioterapia adjuvante.

CONCLUSÕES

A obtenção de margens livres é um dos objetivos da cirurgia conservadora. A presente revisão não mostrou diferenças na sobrevida global (SG) e na sobrevida livre de doença (SLD) entre os estudos nas diferentes medidas adotadas para margens.

A presença de doença residual na peça de ampliação demonstrou-se importante fator prognóstico e correlaciona-se com o risco de doença a distância, demonstrando que o componente biológico do tumor é mais importante do que a distância das margens.

Em razão de explícita tendência em se considerar margens livres quando não há comprometimento microscópico da peça cirúrgica (não toca o nanquim), o INCA adotou e recomenda esta definição para os casos de carcinoma invasor: nos casos de CDIS, adotou-se como livre a medida de 2 mm.

Referências

1. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1227-32.
2. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-41.
3. Mirza NQ, Vlastos G, Meric F, Buchholz TA, Esnaola N, Singletary SE, et al. Predictors of locoregional recurrence among patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(3):256-65.
4. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, Silver B, Recht A, Troyan SL, et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer*. 1996;78(9):1921-8.
5. Vicini FA, Kestin L, Huang R, Martinez A. Does local recurrence affect the rate of distant metastases and survival in patients with early-stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy? *Cancer*. 2003;97(4):910-9.
6. Meric F, Mirza NQ, Vlastos G, Buchholz TA, Kuerer HM, Babiera GV, et al. Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease-specific survival after breast-conserving therapy. *Cancer*. 2003;97(4):926-33.
7. Jobsen JJ, Van Der Palen J, Ong F, Meerwaldt JH. Differences in outcome for positive margins in a large cohort of breast cancer patients treated with breast-conserving therapy. *Acta Oncol*. 2007;46(2):172-80.
8. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, Harris JR; Biedenkopf Expert Panel Members. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer*. 2010;116(5):1184-91.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Tratamento do câncer de mama: Rotinas Internas do INCA. Rio de Janeiro: INCA; 2010.
10. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283(15):2008-12.

11. Jhingran A, Kim JS, Buchholz TA, Katz A, Strom EA, Hunt KK, et al. Age as a predictor of outcome for women with DCIS treated with breast-conserving surgery and radiation: the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center Experience. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2002;54(3):804-9.
12. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, Taylor M, Olivotto IA, Haffty B, et al. Long-term outcome after breast-conservation treatment with radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer.* 2005;103(6):1137-46.
13. Kitchen PR, Cawson JN, Moore SE, Hill PA, Barbetti TM, Wilkins PA, et al. Margins and outcome of screen-detected breast cancer with extensive in situ component. *ANZ J Surg.* 2006;76(7):591-5.
14. Kouzminova NB, Aggarwal S, Aggarwal A, Allo MD, Lin AY. Impact of initial surgical margins and residual cancer upon re-excision on outcome of patients with localized breast cancer. *Am J Surg.* 2009;198(6):771-80.
15. Jobsen JJ, Riemersma S, van der Palen J, Ong F, Jonkman A, Struikmans H. The impact of margin status in breast-conserving therapy for lobular carcinoma is age related. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36:176-81.

Associação entre índice de massa corpórea e câncer de mama em pacientes de Salvador, Bahia

Association between body mass index and breast cancer in patients from Salvador, Bahia

Aline Barros Pinheiro¹, Nestor José Souza Barreto-Neto¹, Juliana Abreu Rio², Nathalia Souza Del Rey Crusoé², Rebecca Meireles de Oliveira Pinto², Ítalo Oliveira Santos², Camila Pithon¹, Cesar Augusto Costa Machado³, Luis Claudio Lemos Correia⁴

Descritores

Obesidade
Índice de massa corpórea
Fatores de risco
Neoplasias da mama

Keywords

Obesity
Body mass index
Risk factors
Breast neoplasms

RESUMO

Objetivo: Identificar a associação entre o índice de massa corpórea (IMC) e a ocorrência de câncer de mama em uma população de pacientes de duas clínicas de Salvador (BA). **Métodos:** Estudo caso-controle no qual foram recrutadas 190 pacientes entre 2012 e 2014, sendo 68 diagnosticadas com carcinoma ductal da mama e 122 controles. Foi realizado cálculo amostral com $n=140$ pacientes por meio do programa *Winpepi*. Dados de peso e altura foram coletados para cálculo do IMC de cada paciente. Com base nos critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), foram classificadas como desnutridas pacientes com $IMC < 18,5$, normais aquelas com $IMC \geq 18,5$ e $< 25,0$ kg/m^2 , sobrepeso com ≥ 25 e < 30 kg/m^2 , e obesas com ≥ 30 kg/m^2 . Proporções de cada categoria de IMC foram determinadas para casos e controles. Análise estatística incluiu realização de teste do χ^2 para avaliação de correlação entre as variáveis categóricas. **Resultados:** A idade média foi de $56,7 \pm 13$ anos entre os casos e de $53,1 \pm 11,9$ anos entre os controles. IMC médio foi de $27,5 \pm 4,6$ kg/m^2 entre os casos e de $26,1 \pm 4,9$ kg/m^2 entre os controles. A proporção de pacientes normais, sobrepeso e obesas foi de 33,8, 38,2 e 27,9% entre os casos e de 43,4, 43,4 e 13,1% entre os controles, respectivamente. Houve significativamente mais obesas entre os casos do que entre os controles ($OR=2,57$; $IC95\%$ 1,22–5,42; $p=0,011$), com mulheres na menacme e pós-menopausadas. **Conclusão:** Os resultados demonstram correlação entre a presença de câncer de mama e o IMC elevado na amostra estudada, o que está condizente com os resultados de outros estudos.

ABSTRACT

Objective: Identify the association between body mass index (BMI) and breast cancer in a population of patients from two clinics in Salvador (BA). **Methods:** A case-control study in which 190 patients were recruited between 2012 and 2014, 68 diagnosed with ductal breast carcinoma and 122 controls. Sample calculation was performed with $n=140$ patients, through *Winpepi* program. Weight and height data were collected to calculate the body mass index of each patient. Based on the World Health Organization (WHO) criteria were classified as malnourished patients with $BMI < 18.5$,

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

¹Acadêmico de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FAMEB) – Salvador (BA), Brasil.

²Acadêmico de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) – Salvador (BA), Brasil.

³Mastologista do Núcleo da Mama da Bahia e do Hospital Português. Professor de Mastologia da EBMSP – Salvador (BA), Brasil.

⁴Cardiologista e Professor Adjunto da Pós-Graduação da EBMSP – Salvador (BA), Brasil.

Conflito de interesses: nada a declarar.

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

E-mail: cesaracmachado@gmail.com

Recebido em: 30/04/2015. **Aceito em:** 01/05/2015

*those with normal BMI ≥ 18.5 and < 25.0 kg/m², overweight ≥ 25 and < 30 kg/m² and obese ≥ 30 kg/m². BMI proportions of each category were determined for cases and controls. Statistical analysis included performing chi-square test to evaluate the correlation between categorical variables. **Results:** Mean age was 56.7 ± 13 years between cases and 53.1 ± 11.9 years among controls. Mean BMI was 27.5 ± 4.6 kg/m² among cases and 26.1 ± 4.9 kg/m² among controls. The proportion of normal patients, overweight and obese was 33.8, 38.2 and 27.9% in the cases and 43.4, 43.4 and 13.1% among controls, respectively. There were significantly more obese among cases than among controls (OR=2.57, 95%CI 1.22–5.42; $p=0.011$), with women in premenopausal and post-menopausal. **Conclusion:** The results show a correlation between the presence of breast cancer and high BMI in this sample, consistent with the results of other studies.*

Introdução

O câncer de mama, com outras neoplasias malignas, tem incidência cada vez maior em todo o mundo. Sua etiologia, contudo, ainda não é totalmente conhecida. Entretanto, diversos fatores de risco estão comprovadamente relacionados à sua ocorrência, incluindo fatores genéticos, hormonais, ambientais e biopsicossociais¹.

Nas últimas décadas, tem se observado um aumento significativo na prevalência de sobrepeso e obesidade em grande parte dos países desenvolvidos e em desenvolvimento, dentre eles o Brasil. De acordo com dados do Ministério da Saúde, aproximadamente metade da população brasileira apresenta excesso de peso (índice de massa corpórea — IMC — igual ou superior a 25 kg/m²), o que corresponde a um aumento de 40% em duas décadas. Já a obesidade (IMC igual ou superior a 30 kg/m²) possui uma prevalência de 15%, mas com previsão de atingir até um quinto da população até 2025².

A maior concentração de células adiposas gera consequências endócrino-metabólicas danosas ao corpo humano. Por conta do excesso de peso, ocorrem aumentos expressivos na concentração de insulina sérica e maior liberação de citocinas inflamatórias, além de conversão periférica aumentada de estrógenos. Todas essas alterações podem estar relacionadas com o surgimento de neoplasias malignas, entre elas o câncer de mama³.

Alguns estudos têm demonstrado associação entre a obesidade e um risco aumentado para câncer de mama, além de uma maior taxa de recorrência da doença nessas mulheres. Naquelas menopausadas, a obesidade está relacionada com um aumento no risco de câncer de mama com receptor de estrógeno positivo (RE+), enquanto em mulheres na pré-menopausa o risco de câncer de mama triplo-negativo é maior quando associado a esse fator de risco^{3,4}. Os dados, no entanto, correspondem a populações estrangeiras, sendo necessários mais estudos nacionais para se entender o perfil da população brasileira. Assim, o objetivo principal deste estudo foi identificar a associação entre o IMC e a ocorrência de câncer de mama em uma população de pacientes de duas clínicas privadas de mastologia e oncologia na cidade de Salvador, capital da Bahia (Brasil).

Métodos

Estudo caso-controle com caráter transversal, braço de um trabalho maior avaliando fatores de risco para câncer de mama em mulheres de duas clínicas de Salvador: Núcleo da Mama (mastologia) e Núcleo de Oncologia da Bahia (NOB) (oncologia) entre dezembro de 2012 e maio de 2014.

Os critérios de inclusão foram pacientes do sexo feminino, sem limite de idade, com diagnóstico anátomo-patológico de carcinoma invasivo sem tipo especial (ductal invasor), sem história de câncer prévio, exceção de câncer de pele não melanoma, e com dados coletados antes do início do tratamento sistêmico. Os critérios de exclusão foram pacientes com medida do IMC após início da quimioterapia, dados não disponíveis em prontuário. Para compor os controles, foram selecionadas pacientes do sexo feminino acompanhadas no serviço de mastologia da unidade sem o diagnóstico prévio de qualquer tipo de câncer com exames atuais comprovando ausência de doença. Em ambos os grupos foram excluídas aquelas com história pessoal de câncer e pacientes que não aceitaram participar do estudo ou assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

As pacientes elegíveis para o presente estudo, de acordo com os critérios apontados no item anterior, tiveram seus dados clínicos obtidos por meio de entrevista estruturada e complementada com revisão de prontuário, se necessário. Dados de altura e peso foram determinados no momento da entrevista e utilizados para cálculo do IMC de cada paciente. Com base nos critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), foram classificadas como desnutridas pacientes com IMC $< 18,5$ kg/m², normais aquelas com IMC $\geq 18,5$ e $< 25,0$ kg/m², sobrepeso com ≥ 25 e < 30 kg/m², e obesas com ≥ 30 kg/m². Proporções de cada categoria de IMC foram determinadas para casos e controles.

Foi realizada análise estatística com base no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, v.17.0). Para análise das variáveis descritivas, foram calculadas a frequência e a porcentagem. Para as variáveis numéricas, foram calculados média, desvio-padrão e mediana. O perfil da população

estudada foi estabelecido com base na frequência de variáveis selecionadas. O teste do χ^2 foi utilizado para avaliação de correlação entre as variáveis categóricas, incluindo a avaliação da relação entre a categoria de obesidade com base no IMC e a ocorrência de câncer de mama. Variáveis contínuas foram analisadas, após confirmação da normalidade, utilizando o teste *t* de Student. Os resultados estatísticos foram considerados significativos quando possuíam $p < 0,05$.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências, no dia 31 de outubro de 2012, com CAAE nº 04809812.3.0000.5544 e Parecer nº 140.996.

Resultados

Foi recrutado um total de 190 pacientes entre dezembro de 2012 e maio de 2014, sendo 68 com diagnóstico comprovado de carcinoma ductal da mama e 122 controles.

As características gerais dos grupos caso e controle não apresentaram diferenças estatisticamente significativas (Tabela 1). A idade média entre os casos foi de $56,7 \pm 13$ anos, comparada a $53,0 \pm 11,9$ anos entre os controles. Quanto à etnia, percebeu-se que quase metade (48,5%) das pacientes com câncer de mama se autodeclarou parda, enquanto 39,7% eram brancas, e 11,8%, negras, perfil que se manteve semelhante em pacientes controles, com 46,7, 40,2 e 13,1%, respectivamente. Além disso, não houve diferenças com relação ao grau de escolaridade entre os dois grupos, com aproximadamente metade das pacientes possuindo, ao menos, o ensino médio completo. Com relação à história familiar de câncer de mama, 10,3% das pacientes com câncer de mama apresentavam parente de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) com a doença, contra 16,4% entre os controles. Quanto ao uso de anticoncepcionais orais (ACOs), 60,3% das pacientes com câncer de mama já haviam feito uso em algum momento de suas vidas, contra 56,6% dos controles. O uso de terapia de reposição hormonal (TH) também foi similar: 30,9% entre os casos, 28,7% entre os controles. Em ambos os grupos, a maioria das pacientes encontrava-se na menopausa: 70,8% entre os casos, 54,9% entre os controles, diferença não estatisticamente significativa, $p = 0,171$.

Com relação ao IMC, objeto do presente estudo, observou-se uma média de $27,5 \pm 4,6$ kg/m² entre os casos e $26,1 \pm 4,9$ kg/m² entre os controles. Não houve ocorrência de pacientes desnutridos na amostra. A proporção de pacientes normais, com sobrepeso e obesas foi de 33,8, 38,2 e 27,9% entre os casos e de 43,4, 43,4 e 13,1% entre os controles, respectivamente. Houve significativamente mais obesas entre os casos do que entre os controles (OR=2,57; IC95% 1,22–5,42; $p = 0,011$) (Tabela 2).

Durante a análise dos subgrupos, percebeu-se que entre as mulheres na pré-menopausa não houve associação entre obesidade e câncer de mama (OR=0,708; IC95% 0,169–2,976). Já entre

as mulheres na menopausa houve associação entre obesidade e câncer de mama (OR=5,425; IC95% 1,794–16,406). Contudo, vale ressaltar que das 191 mulheres incluídas no estudo, 16 não possuíam *status* menopausal definido e foram excluídas desta análise de subgrupo.

Discussão

O aumento das taxas de obesidade vem sendo observado em todo o mundo e muitos estudos vêm demonstrando a sua associação com uma maior ocorrência de câncer de mama. Alguns estudos brasileiros já apontam a associação entre obesidade e câncer de mama na nossa população, mas não tiveram como foco de estudo a população baiana⁵⁻⁷. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre obesidade e câncer de mama em uma população de pacientes de uma clínica privada de mastologia e oncologia na Bahia.

De fato, consonante com a literatura sobre o tema em outras populações, este estudo demonstrou que a obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²) está mais relacionada com câncer de mama, quando comparada aos controles (OR=2,57; IC95% 1,22–5,42; $p = 0,011$). A chance de uma mulher com câncer de mama ser obesa é 2,57 maior do que a chance de uma mulher sem câncer de mama.

Tabela 1. Perfil clínico das pacientes

	Pacientes com câncer de mama (n=68)	Pacientes controles (n=122)	Valor P
Idade (anos), média±DP	56,7±13	53,0±11,9	0,052
Raça			
Negro, n (%)	8 (11,8)	16 (13,1)	0,953
Branco, n (%)	27 (39,7)	49 (40,2)	
Pardo, n (%)	33 (48,5)	57 (46,7)	
História familiar de CA de mama, n (%)	7 (10,3)	20 (16,4)	0,248
ACO, n (%)	41 (60,3)	69 (56,6)	0,617
TH, n (%)	21 (30,9)	35 (28,7)	0,751
Menopausa, n (%)	46 (67,6)	67 (54,9)	0,171

DP: desvio-padrão; CA: câncer; ACO: anticoncepcional oral; TH: terapia de reposição hormonal.

Tabela 2. Distribuição cruzada das frequências de obesidade em pacientes com e sem câncer de mama

	Casos (n=68)	Controles (n=122)	OR	IC95%	Valor p
Obesas, n (%)	19 (27,9)	16 (13,1)			
Não obesas, n (%)	49 (72,1)	106 (86,9)	2,57	1,22–5,42	p=0,011
Total, n (%)	68 (100)	122 (100)			

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Em um estudo do tipo caso-controle realizado no Irã, em 2008, com 232 mulheres, observou-se uma associação significativa entre obesidade e câncer de mama, com OR de 3,21⁸. A grande prevalência de mulheres obesas nessa região do mundo está associada à cultura e ao estilo de vida de tal população, que, na maioria das vezes, não trabalha e é sedentária⁸.

Segundo alguns estudos longitudinais, a obesidade está associada a um risco 1,15 maior de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa. Algumas evidências sugerem que o risco existe especialmente para o câncer de mama com RE+, e não para outros subtipos moleculares, quando se analisa somente essa população. A explicação inicial estaria na conversão periférica de estrogênios aumentada proporcionada pela maior disponibilidade de tecido adiposo, que serviria de sítio de conversão^{3,4,9-11}.

Com relação a mulheres situadas no período pré-menopausal, uma metanálise de 11 estudos revelou que a obesidade estava associada com um risco maior de câncer de mama do tipo triplo-negativo (OR=1,43; $p<0,05$). Esse padrão não se manteve em mulheres após a menopausa^{3,4,9-11}.

A ausência de associação entre obesidade e aumento da incidência de câncer de mama em mulheres pré-menopausadas, achado presente em alguns estudos, pode ser explicada pelo fato de, nessa faixa etária, o excesso de síntese de estrogênio ser regulado negativamente pelos hormônios folículo-estimulante e luteinizante, ainda presentes em níveis séricos adequados nessas mulheres¹².

Assim como no presente estudo, em que a ocorrência de obesidade no período pós-menopausal está associada a uma maior incidência de câncer de mama, Loi et al., em seu estudo com 1.360 mulheres australianas, demonstraram que a obesidade aumentou com a idade e esteve associada com o aumento de chances de recorrência da doença e a morte, além de tumores maiores e maior envolvimento linfonodal¹³. Esse achado também foi demonstrado por Protani et al., que realizaram uma análise de 43 estudos em que mulheres obesas apresentavam um aumento de 33% no risco de mortalidade geral e por câncer de mama¹⁴. Um fator que pode explicar o pior prognóstico em mulheres obesas é a presença de comorbidades associadas, já que mulheres obesas, em geral, apresentam maiores riscos de ter hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares. Além disso, fatores como hiperinsulinemia, inflamação e níveis de estrogênio alterados, todos eles presentes em mulheres com obesidade, podem contribuir para a progressão neoplásica^{14,15}.

O ganho de peso e a obesidade não são apenas fatores de risco para câncer de mama, mas também contribuem para a dificuldade diagnóstica. Um estudo do Registro de Câncer de Genebra, na Suíça, comparou características relativas ao diagnóstico de câncer de mama entre pacientes obesas e aquelas com peso adequado. Os resultados mostraram que as obesas apresentavam frequentemente um estágio mais avançado da doença, além de necessidade de maior tempo de cirurgia, e, conseqüentemente, maior tempo de internação em decorrência de complicações relacionadas ao procedimento¹⁶.

A maior ocorrência de câncer de mama em pacientes obesas, especialmente aquelas com distribuição de gordura corporal do tipo androide, também pode ser explicada pelo fato de tal condição estar relacionada a algumas especificidades hormonais como hiperinsulinemia e aumento dos fatores de crescimento, como o IGF-1, que, ao diminuir os níveis de globulinas transportadoras de hormônios sexuais (SHBGs), aumenta a concentração sérica de estrogênio e testosterona livres¹⁷.

Alguns estudos sugerem que a velocidade do ganho de peso em uma mulher pode ser mais relevante para a associação com o câncer de mama do que qualquer outra variável. Assim, a ocorrência de excesso de peso após os 18 anos está associada a um maior risco de câncer de mama, uma vez que o excesso de peso adquirido durante a vida adulta é decorrente, principalmente, do acúmulo de tecido adiposo¹⁸.

A distribuição da obesidade no corpo humano não é uniforme. O tipo visceral, androide, é mais comum nos homens e nas mulheres pós-menopausa, e a subcutânea, ginecoide, é mais comum em mulheres na menacme. As funções endócrinas e imunológicas do tecido adiposo acontecem em ambos, porém são mais frequentes na gordura visceral, gerando nas mulheres obesas um estado pró-inflamatório, hipercoagulante e associado à resistência à insulina¹⁹.

Na pós-menopausa, o principal produtor de estrogênios é o tecido adiposo, com a conversão da androstenediona em estrona. A androstenediona é produzida pelas adrenais (e em menor quantidade pelos ovários) e aromatizada em estrona²⁰ pela ação da aromatase²¹. Estudos já demonstraram altos níveis de atividade da aromatase nas células adiposas que circundam os cânceres de mama e alguns tumores malignos mamários adquirem a capacidade própria de produção da enzima aromatase²².

As adipocinas são proteínas produzidas pelo tecido gorduroso (adipócitos, células estromais como fibroblastos e os macrófagos infiltrados na gordura); todas têm ação autócrina, parácrina e endócrina²². Existem duas adipocinas principais: leptina e adiponectina²². Nos obesos, a produção predominante é de leptina, e nos magros, de adiponectina. A leptina regula o apetite e peso corporal; quando *in vitro*, promove proliferação celular, angiogênese, tem efeito antiapoptótico²², aumenta a migração e a mobilidade das células do câncer de mama²⁰ e, por outros mecanismos, também ajuda na invasão de tecidos locais e metástases em tumores sólidos²³, podendo ser considerada por alguns autores como uma adipocina pró-câncer. A adiponectina, pelo contrário, estimula a apoptose, inibe a proliferação celular, tem efeito anti-inflamatório e antiangiogênese, além de inibir a interação de fatores do crescimento com seus receptores²⁴, sendo produzida predominantemente pelo tecido adiposo nos magros.

Uma terceira adipocina, o fator de crescimento do hepatócito (HGF), é produzida pelo tecido gorduroso em pessoas obesas, com queda nos seus níveis durante o emagrecimento. Essa adipocina tem ação positiva para o desenvolvimento dos cânceres, facilitando a neoangiogênese e aumentando a capacidade de invasão celular; seus níveis são mais altos em pacientes com doenças malignas mais avançadas²².

Nos obesos, além do aumento de leptina, ocorre também aumento das citocinas inflamatórias e do inibidor primário do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), que também possui ação inibidora da apoptose²¹.

Para o câncer de mama crescer e se disseminar, precisa de um microambiente pró-inflamatório, com infiltração de células imunológicas e citocinas, como TNF- α , IL-1, IL-6 e PAI-1, além das citocinas dos monócitos quimiotáticos, proteína-1 e IL-8. Esses elementos estão mais presentes no tecido adiposo do obeso¹⁹, que pode ser considerado um inflamado crônico²⁰. A IL-6, umas das citocinas pró-inflamatórias mais fortes, alcança níveis até 35% mais altos nas obesas do que nas mulheres magras²⁵. O plasminogênio é o precursor da protease extracelular plasmina. Esse sistema é a chave da metástase e da angiogênese tumoral²⁵. Diversas drogas bloqueadoras do PAI-1 estão em estudos fase I e II na oncologia. No microambiente do tecido adiposo existe hipóxia que promove o crescimento tumoral e a liberação de HIF-1 α e citocinas pró-inflamatórias²⁰. Uma restrição calórica de 10 a 40% em modelos animais inibe a proliferação celular em tumores mamários, aumenta apoptose e diminui angiogênese tumoral²⁶.

O Instituto Americano de Pesquisa contra o Câncer advoga que a obesidade está rapidamente assumindo o papel do tabagismo como fator de risco para o câncer²⁷.

O presente estudo apresenta algumas limitações: amostra de conveniência que não traduz toda a população da cidade de Salvador, nem a brasileira, composta por pacientes de duas clínicas privadas, o que diminui a validade externa do estudo. O pequeno tamanho amostral não confere poder para análise de subgrupo e estudo da relação entre os subtipos moleculares e a obesidade. Além disso, o desenho de estudo ideal para se demonstrar causalidade e risco neste caso seria uma coorte prospectiva, porém sua estrutura implicaria em uma amostra populacional e logística muito maior, fugindo ao escopo do projeto.

Um importante desdobramento deste trabalho seria contribuir para o combate à pandemia da obesidade. Considerando que a cancerofobia existe, incluir nas orientações à prevenção do câncer de mama o estímulo ao emagrecimento pode impactar positivamente no controle de todas as afecções relacionadas à obesidade e melhorar a qualidade de vida de toda a população mundial.

Conclusão

Este estudo forneceu dados que demonstram a associação entre obesidade e câncer de mama, especialmente durante o período pós-menopausal, em uma amostra de pacientes da Bahia, indicando o excesso de peso como verdadeiro fator de risco para surgimento da doença. A importância de se estudar a obesidade como fator de risco para o câncer de mama justifica-se pelo fato de que ela é um fator de risco modificável, sendo de fundamental importância para o clínico, o mastologista e o oncologista na orientação de suas pacientes. A mudança dos hábitos de

vida, com dieta e exercício físico reduzindo a obesidade, pode ser uma importante ferramenta na prevenção primária do câncer de mama e também de uma diversidade de outras doenças associadas a essa epidemia dos tempos modernos.

Referências

- van de Water W, Markopoulos C, Van de Velde CJH, Seynaeve C, Hasenburg A, Rea D, et al. Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *JAMA*. 2012;307:590-7.
- Melo ME. Os números da obesidade no Brasil. Ministério da Saúde; 2010. [Internet]. [cited 2014 Dec 15]. Available from: <http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/17/552fe9fd73248.pdf>
- Cheraghi Z, Poorolajal J, Hashem T, Esmailnasab N, Doosti Irani A. Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis. *Plos One*. 2012;7(12):514-46.
- Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-78.
- Vasconcelos AB, Mendonça GAS, Sichieri R. Height, weight and weight change and risk of breast cancer in Rio de Janeiro, Brazil. *São Paulo Med J*. 2001; 119(2):62-6.
- Soares LP, Mattos IE. Obesidade e mortalidade por neoplasias de cólon/reto e mama em mulheres residentes em capitais brasileiras selecionadas [dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz; 2005.
- Felden JB, Figueiredo, AC. Distribuição da gordura corporal e câncer de mama: um estudo de caso-controle no Sul do Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2011;16(5):2425-33.
- Montazeri A, Vahdaninia M, Harirchi I, Ebrahimi M, Khaleghi F, Jarvandi S. Quality of life in patients with breast cancer before and after diagnosis: an eighteen months follow-up study. *BMC Cancer*. 2008;8:330.
- Li CI, Malone KE, Daling JR. Interactions between body mass index and hormone therapy and postmenopausal breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control*. 2006;17:695-703.
- Suzuki R, Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Sawada N, Yamaji T, Shimazu T, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Body weight at age 20 years, subsequent weight change and breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status – The Japan public health center-based prospective study. *Int J Cancer*. 2011;129:1214-24.
- Pierobon MFC. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137:307-14.
- Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C, Stanczyk FZ, Stephenson HE Jr, Falk RT, Miller R, Schatzkin A, Allen DS, Fentiman IS, Key TJ, Wang DY, Dowsett M, Thomas HV, Hankinson SE, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Koenig K, Shore RE, Zeleniuch-Jacquotte A, Berrino F, Muti P, Micheli A, Krogh V, Sieri S, Pala V, Venturelli E, Secreto G, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Kabuto M, Akiba S, Stevens RG, Neriishi K, Land CE, Cauley JA, Kuller LH, Cummings SR, Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Bush TL, Comstock GW, Gordon GB, Miller SR, Longcope C; Endogenous Hormones Breast Cancer Collaborative Group. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(16):1218-26.

13. Loi S, Milne RL, Friedlander ML, McCreddie MRE, Giles GG, Hopper JL, et al. Obesity and outcomes in premenopausal and postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(7):1686-91.
14. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123:627-35.
15. Kamineni A, Anderson ML, White E, Taplin SH, Porter P, Ballard-Barbash R, et al. Body mass index, tumor characteristics, and prognosis following diagnosis of early-stage breast cancer in a mammographically screened population. *Cancer Causes Control*. 2013;24(2):305-12.
16. EurekaAlert: Obese women disadvantaged in both breast cancer treatment and diagnosis [Internet]. [cited 2014 Dec 19]. Available from: www.eurekaalert.org/pub_releases/2008-04/ecco-owd041508.php.
17. Tehard B, Clavel-Chapelon F. Several anthropometric measurements and breast cancer risk: results of the E3N cohort study. *Int J Obes*. 2006;30(1):156-63.
18. Magnusson C, Baron J, Persson I, Wolk A, Bergstrom R, Trichopoulos D, et al. Body size in different periods of life and breast cancer risk in post-menopausal women. *Int J Cancer*. 1998;76(1):29-34.
19. Doyle SL, Donohoe CL, Lysaght J, Reynolds JV. Visceral obesity, metabolic syndrome, insulin resistance and cancer. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(1):181-9.
20. Park J, Morley TS, Kim M, Clegg DJ, Scherer PE. Obesity and cancer--mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(8):455-65.
21. Capasso I, Esposito E, Pentimalli F, Crispo A, Montella M, Grimaldi M, et al. Metabolic syndrome affects breast cancer risk in postmenopausal women: National Cancer Institute of Naples experience. *Cancer Biol Ther*. 2010;10(12):1240-3.
22. Vona-Davis L, Rose DP. Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(2):189-206.
23. Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2007;8(5):395-408.
24. Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Adiponectin as a routine clinical biomarker. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(1):119-30.
25. Davoodi SH, Malek-Shahabi T, Malekshahi-Moghadam A, Shahbazi R, Esmacili S. Obesity as an important risk factor for certain types of cancer. *Iran J Cancer Prev*. 2013;6(4):186-94.
26. Malin A, Matthews CE, Shu X-O, Cai H, Dai Q, Jin F, et al. Energy balance and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2005;14(6):1496-501.
27. Lopez R, Agullo P, Lakshmanaswamy R. Links between obesity, diabetes and ethnic disparities in breast cancer among Hispanic populations. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2013;14(8):679-91.

Síndromes de câncer de mama e ovário hereditárias: O que fazer em 2015?

Hereditary breast and ovarian cancer syndrome: What to do in 2015?

André Vallejo da Silva¹, Jose Claudio Casali-da-Rocha²

Descritores

Neoplasias da mama
Genes BRCA1
Genes BRCA2
Genética
Neoplasias ovarianas

Keywords

Breast Neoplasms
Genes, BRCA1
Genes, BRCA2
Genetics
Ovarian Neoplasms

RESUMO

A Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários é a principal causa hereditária de câncer de mama. Nesse artigo, abordamos os principais fatos relevantes à epidemiologia, rastreamento, medidas de redução de risco e características patológicas que podem nos ajudar a estabelecer nossa atuação em relação a essa patologia em 2015.

ABSTRACT

Hereditary breast–ovarian cancer syndrome is the main cause of hereditary breast cancer. In this paper we discuss the main facts relevant to the epidemiology, screening, risk reduction measures and pathological characteristics that can help us in our practice in 2015.

Introdução

Em 2014, 20,8% dos casos novos de câncer em mulheres foram de mama. No Brasil, a estatística do INCA para novos casos no ano de 2010 aponta que ocorreram cerca de 57.120 mil casos novos de câncer de mama¹. Entre os fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de mama, a herança genética é, sem dúvida, o mais importante deles. Mulheres cuja mãe ou irmã tiveram câncer de mama têm um risco aumentado, sendo maior quanto mais jovem tiver sido a idade ao diagnóstico ou quanto mais casos houverem sido diagnosticados na família.

Diversos genes de susceptibilidade ao câncer de mama já foram caracterizados, sendo a maioria de baixa penetrância, ou seja, modificam levemente o risco para o desenvolvimento de câncer ao longo da vida (<15%), sendo comuns na população geral. Os chamados genes de penetrância moderada possuem alelos relativamente raros na população geral e conferem ao portador aumento de risco moderado (de 15 a 30%).

Trabalho realizado no Hospital Erasto Gaertner – Curitiba (PR), Brasil.

¹Mastologista do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense (UFF), Mestre e Doutor em Patologia pela UFF – Niterói (RJ), Brasil.

²Pós-doutorado em Farmacogenética pelo St Jude Children's Research Hospital – Memphis (TN), Estados Unidos da América.

Endereço para correspondência: André Vallejo da Silva – Rua Lopes Trovão, 318/1007 – CEP 24220-071 – Niterói (RJ), Brasil –

E-mail: andre@saudedamama.org

Conflitos de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 25/02/2015. **Aceito em:** 26/02/2015

Estima-se que 5% dos cânceres de mama e 10% dos cânceres de ovário estejam relacionados com mutações germinativas em genes de alta penetrância com fenótipo da síndrome SCMOH. O fato da mutação germinativa poder ser transmitida verticalmente aos descendentes e ser suficiente para se expressar na maioria dos portadores faz dessa síndrome um modelo de câncer hereditário de padrão autossômico dominante de alta penetrância. Tipicamente, essas famílias apresentam múltiplos casos de câncer frequentemente diagnosticados em idade jovem (<40 anos) e tumores múltiplos sincrônicos ou metacrônicos multifocais ou bilaterais comprometendo, especialmente, as mulheres, principais vítimas da mutação, uma vez que a maioria dos homens será apenas portador assintomático. A SCMOH segue um padrão de herança autossômico dominante e a penetrância chega a 85% de desenvolvimento de câncer de mama e 40% de câncer de ovário nas mulheres portadoras. Os homens portadores são menos afetados do que as mulheres, porém, apresentam a mesma chance de transmitir a mutação familiar a seus descendentes. Uma característica frequente na SCMOH é sua variabilidade de expressão e penetrância, ou seja, apesar da mutação familiar ser a mesma, os portadores podem desenvolver tumores de tipos diferentes e em idades variadas, possivelmente decorrente de influências hormonais endógenas, genéticas, hábitos e estilo de vida que podem modular o risco de câncer individualmente.

A elaboração do heredograma como ferramenta para representar o padrão de distribuição de casos na família e o aconselhamento genético oncológico são partes integrantes da consulta com o oncogeneticista. O aconselhamento genético é um processo de comunicação dos riscos de desenvolvimento de tumores, de transmissão para descendentes, da recorrência e das medidas de prevenção. O risco individual pode ser calculado em comparação ao risco populacional e determina ações de prevenção individualizadas para cada portador.

Revisão da Literatura

Epidemiologia

Na população em geral norte-americana, cerca de 12% das mulheres podem desenvolver câncer de mama durante a vida, e quase 3% delas podem morrer da doença². Na população geral, as estimativas de prevalência de mutações deletérias dos genes BRCA1 e BRCA2 variam de 0,2 a 0,3% na população geral de todas as idades, atingindo até 6% nas mulheres abaixo de 40 anos³.

No estudo de Malone et al.⁴, analisando mulheres norte-americanas do estado de Washington, a prevalência de mutação BRCA1 ou BRCA2 foi de 12% nas mulheres com câncer de mama abaixo de 45 anos e história familiar (4,9% em BRCA2 e 7,1% em BRCA1) e de 9,4% (3,4% em BRCA2 e 5,9% em BRCA1) nas mulheres com câncer de mama abaixo dos 35 anos sem história familiar, o que demonstra que a história familiar de câncer de mama é um fator de risco ainda mais poderoso

do que a idade. Nesse estudo, a frequência de mutações BRCA chegou a 23% em mulheres de menos de 29 anos com parentes de primeiro grau afetadas. Alguns estudos em populações norte-americanas já sugeriram que mutações de alta penetrância em genes autossômico dominantes podem ser responsáveis por 36% dos cânceres de mama em mulheres abaixo de 30 anos⁵ e em torno de 5 a 11% em mulheres com menos de 40 anos^{6,7}. Outros achados interessantes desse estudo foram que, quando a probanda tinha mais de 4 parentes com carcinoma da mama, a incidência de mutações no BRCA 2 foi maior do que no BRCA1 (12,5 *versus* 2,1% respectivamente); além disso, a história familiar de câncer de ovário foi mais preditiva de mutações no BRCA1 do que no BRCA2.

Segundo Yiannakopoulou⁸, os agrupamentos familiares de câncer respondem por 20 a 30% dos casos de câncer de mama, sendo principalmente causados por genes de média e baixa penetrância, e apenas uma pequena parcela causados por genes de alta penetrância; desse último grupo as mutações BRCA respondem por menos de 25% dos casos.

Num estudo utilizando o rastreamento de mutações em 25 genes associados a câncer hereditário, pelo método de sequenciamento de nova geração (NGS, do inglês *next generation sequencing*), Tung e cols.⁹ encontraram 9,3% de mutações BRCA1 e BRCA2 em pacientes com carcinoma da mama sem história familiar detalhada, achando ainda 4,4% de mutações em outros genes, incluindo *CHEK2*, *PALB2*, *ATM* e genes associados a síndrome de Lynch. O NGS tem também tornado possível a investigação de famílias BRCAx (famílias que cumprem critérios clínicos de predisposição hereditária de câncer de mama e ovário, mas nas quais não foi identificada uma mutação patogênica nos genes BRCA1 ou BRCA2), porém, o método apresenta a problema de como lidar com um aumento expressivo no número de detecções de mutações de significado incerto, que representa o principal desafio para os próximos anos¹⁰.

Existem poucos estudos de prevalência de mutações nos genes BRCA na população brasileira, que possui uma herança genética altamente complexa e diversificada. Carraro et al.¹¹, estudando 54 pacientes com câncer de mama diagnosticados com até 35 anos de idade, encontraram 20,5% com mutações nos genes BRCA1 (13%) e BRCA2 (7,5%). Gomes et al. encontraram 2,3% de mutações em BRCA1 e BRCA2 em uma população não selecionada de 402 pacientes com câncer de mama¹².

Quanto ao câncer epitelial de ovário, as mutações de BRCA1/2 respondem por cerca de 10 a 15% dos casos¹³, e de 5 a 10% de todos os casos de câncer de ovário¹⁴.

Em relação a outras malignidades, mutações no BRCA2 têm sido associadas a câncer de pâncreas e próstata, sendo a frequência do câncer de pâncreas muito maior no homem do que na mulher (RR 82,5 *versus* 14, respectivamente). Foi encontrada, também, uma tendência no aumento da incidência de melanoma em mutações do BRCA1¹⁵. Variantes raras no gene BRCA2 foram associadas a maior incidência de câncer de pulmão¹⁶.

Risco da radiação ionizante

Dentro dos fatores ambientais envolvidos na patogênese do câncer de mama, a radiação ionizante é dos mais estudados. Uma vez que as mutações BRCA provocam defeitos na reparação de quebras na dupla hélice do DNA, pacientes com essas mutações são particularmente sensíveis a radiação.

A Tabela 1 mostra a dose mamária de radiação ionizante recebida de diferentes fontes.

Pijpe et al.¹⁸ evidenciaram uma relação importante entre qualquer exposição a radiação antes dos 30 anos de idade e a incidência de câncer de mama, com um risco relativo de 1,9.

Andrieu et al.¹⁹ demonstraram que qualquer exposição a RX de tórax esteve associada a aumento no risco de câncer de mama em portadores de mutações BRCA1/2.

Lecarpentier et al.²⁰, em um estudo que incluiu 990 portadores de mutações BRCA1/2, encontraram um risco relativo de 4,29 para câncer de mama naquelas pacientes expostas a RX de tórax. Em contraste, John et al.²¹, estudando 727 pacientes portadores de mutações BRCA1/2, não observaram influência do uso de RX de tórax na incidência do carcinoma de mama.

Em relação a mamografia, os estudos de Narod et al.²², Goldfrank et al.²³ e Giannakeas et al.²⁴ não encontraram aumento do risco de carcinoma da mama em mulheres que haviam sido expostas ao método.

É de se notar o fato de que os estudos referentes à radiação ionizante provinda de RX de tórax tenham mostrado aumento de risco, enquanto os estudos sobre mamografia não tenham encontrado essa relação, embora a dose de radiação dessa última seja bem maior do que a primeira. Possíveis fatores que podem explicar esse aparente paradoxo incluem o número de exames realizados e as diferenças de tecnologia ao longo do tempo.

Em função desses achados, vários *guidelines* diferentes têm sido propostos em relação ao *screening* mamográfico de portadoras de mutações BRCA1/2.

O *guideline* Holandês propõe iniciar ressonância nuclear magnética (RNM) aos 25 anos e mamografia apenas aos 30 anos²⁵. No Reino

Unido, a recomendação é de iniciar a RNM anual aos 30 anos, e mamografia aos 40 anos²⁶. No entanto, o NCCN ainda recomenda o início da mamografia, em conjunto com a RNM, aos 25 anos²⁷.

Outra importante fonte de radiação ionizante relacionada ao tratamento do câncer de mama é a radioterapia. Naquelas pacientes em que se decidiu pelo tratamento cirúrgico conservador, Metcalfe et al.²⁸ demonstraram uma redução de 72% nas recidivas locais naquelas tratadas com radioterapia em relação às não tratadas.

No entanto, os estudos de Hafty et al.²⁹ e Seynaeve et al.³⁰ mostraram que, após 5 anos de acompanhamento, a taxa de recidivas locais foi maior nas pacientes mutadas que foram tratadas com radioterapia em comparação com as pacientes sem mutações. Isso sugere que o efeito protetor da radioterapia tem um tempo limitado de eficácia.

Vários estudos sobre radioterapia utilizada para tratamento adjuvante em pacientes com câncer de mama analisados por Drooger et al. não mostraram aumento de risco de novos tumores contralaterais em função da radiação¹⁷. Os autores ressaltam que é importante perceber que existem vários fatores que dificultam a correta avaliação desse risco, como quimio e hormonioterapia concomitantes e mastectomias redutoras de risco.

De forma geral, podemos perceber que a radioterapia tem um efeito benéfico sobre a redução de recidivas locais a curto prazo, mas pode aumentar o risco de novos tumores a longo prazo.

Rastreamento

O rastreamento por métodos de imagem tem se mostrado uma importante estratégia na detecção precoce do câncer da mama feminina. Tem sido sugerido que pacientes com história familiar de cânceres de mama, ovário, tuba uterina ou peritônio sejam submetidas a aconselhamento genético, e aquelas consideradas como de maior risco sejam submetidas a pesquisa de mutações e rastreamento radiológico periódico. O momento de início desse rastreamento coincide com a maioridade civil que permite o consentimento, aos 18 anos de idade³.

Um grupo em que é especialmente importante o rastreamento intensivo e o encaminhamento para aconselhamento genético é aquele de pacientes jovens com tumores HER2+ ou triplo negativos, aonde a ocorrência de mutações é maior¹¹.

Diversas ferramentas informatizadas podem ser utilizadas para avaliação de risco, incluindo a *Ontario Family History Assessment Tool*, o *Manchester Scoring System*, o *Referral Screening Tool* (atualizado para B-RST), o *Pedigree Assessment Tool* e o *Family History Screen 7*. Essas ferramentas foram sumarizadas e podem ser consultadas na página *web* do *US Preventive Services Task Force*³¹.

Quanto à metodologia a ser utilizada, dois estudos mostraram a superioridade da RNM sobre a mamografia na detecção de tumores em pacientes portadoras de mutações, a exemplo do que ocorre na população geral^{32,33}.

Infelizmente, não existe evidência de que o rastreamento intensivo possa ter efeito sobre a sobrevivência das pacientes

Tabela 1. Doses estimadas (Gy) por diferentes tipos de radiação ionizante

Radiação ionizante	Dose
Raio X de tórax	0,0005 Gy
Mamografia diagnóstica (2007)	0,004 Gy
Mamografia diagnóstica (1965)	0,0186 Gy
Tomografia computadorizada de tórax	0,02 Gy
Sobreviventes da bomba atômica	0,02–5 Gy
Radiação de fundo-mama contralateral	0,5–4 Gy
Radiação de fundo-mama contralateral (estudos mais antigos)	Até 7 Gy
Radioterapia em manto (doença de Hodgkin)	30–40 Gy
Radioterapia adjuvante em câncer de mama	50 Gy (+16–20 Gy no leito tumoral)

Adaptado de Drooger et al.¹⁷

com mutações BRCA. As recomendações para essas pacientes são feitas com base nas evidências obtidas para a população em geral.

É, ainda, importante lembrar que o *screening* intensivo pode levar a um número aumentado de exames de imagem, biópsias e cirurgias desnecessárias, com consequente aumento da morbidade associada a esses procedimentos.

Medidas de redução de risco

Diversas medidas podem ser empregadas na redução do risco de desenvolvimento de câncer em mulheres com mutação de BRCA1/2. Essas medidas incluem modificação dos hábitos de vida, redução farmacológica e cirúrgica de risco.

Quimioprevenção

A redução de risco proporcionada por terapias antiestrogênicas com drogas, como o tamoxifeno, o raloxifeno e os inibidores de aromatase, variam em função da mutação apresentada. Ao lembrarmos que 69% dos tumores associados a mutação no BRCA1 e 16% daqueles associados ao BRCA2 são hormônio negativos³, o uso dessas medicações pode ser bastante limitado, ainda mais se consideramos a incidência de efeitos colaterais e comorbidades dessas drogas, como tromboembolismo, carcinoma de endométrio, artralgias e outras complicações. Não surpreendentemente, foi demonstrado um maior efeito protetivo do tamoxifeno em paciente com mutações do BRCA2 do que em BRCA1³⁴.

Cirurgia de redução de risco

Estudos com pacientes de alto risco e portadoras de mutações BRCA1/2 demonstraram que a cirurgia redutora de risco (CRR) pode reduzir a incidência de câncer de mama entre 85 e 100%^{35,36}.

Numa metanálise com onze estudos (sete estudos de coorte e quatro estudos caso controle), Valachis et al.³⁷ mostraram dados sobre o risco de um novo tumor primário na mama contralateral após uma média de 7 anos de seguimento entre pacientes com mutação BRCA1/2 e a população geral, sendo o risco relativo das pacientes mutadas de 3,56. Não foi encontrada diferença no risco de recidivas locais até 7 anos de seguimento; mas, após esse período, o RR das pacientes mutadas foi de 1,51. Não foram observadas diferenças significativas entre o padrão de recorrência local entre mutações BRCA1 e BRCA2. No entanto, as pacientes com mutações no BRCA1 tiveram um risco maior de novo tumor contralateral (RR 1,42). Dois fatores estiveram associados à menor risco de doença contralateral com alto nível de evidência, ooforectomia e idade avançada.

Pierce et al.³⁸ demonstraram que, quando tratado com cirurgia conservadora, o risco de recidiva local é de 23,5% contra 5,5% das pacientes tratadas com mastectomia. No entanto, não houve diferença significativa de recorrências à distância ou à sobrevida global.

Relação com a patologia

Tumores associados a mutações no BRCA1 frequentemente apresentam fenótipo basal e, consequentemente, doença mais agressiva. Essa associação não existe com o BRCA2, cujas neoplasias associadas exibem morfologia e fenótipo comparável ao câncer esporádico³⁷. O risco relativo de desenvolvimento de neoplasias triplo negativas em carcinoma da mama associado ao BRCA1 é de 5,65 em comparação com tumores esporádicos³⁹. No Brasil, Carraro et al. observaram associações significativas entre câncer de mama associado a BRCA1/2 a receptores hormonais negativos e triplo negativos¹¹.

Tipos de mutação

A maioria das mutações em ambos os genes são pequenas inserções ou deleções que resultam em *stop codons* prematuros⁴.

No Brasil, a mutação mais frequente no BRCA1 é a 5382insC (recentemente descrita como c.5266dup), que em nível mundial é a segunda em frequência, conforme dados do *Breast Cancer Information Core* (BIC, <http://www.research.nhgri.nih.gov/bic/>). Essa mutação tem uma associação interessante descrita apenas no Brasil com câncer de mama bilateral⁴⁰. No gene BRCA2, a mutação mais frequente é a 6174delT.

Esses achados estão de acordo com aqueles de Cunha, que estudou população brasileira de origem judaica Ashkenazi e não judaica⁴¹.

Os tipos de mutação mais frequentes nos genes BRCA1/2 podem ser vistos nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 2. Vinte mutações mais frequentes por designação do BRCA1 (BIC)

Designação	n
1. 185delAG	2038
2. 5382insC	1093
3. 4427T>C	251
4. S1613G	248
5. C61G	239
6. 2430T>C	229
7. IVS18+66G>A	222
8. 2201C>T	216
9. IVS16-92A>G	216
10. IVS16-68A>G	216
11. IVS8-58delT	214
12. P871L	211
13. IVS7-34C>T	207
14. E1038G	182
15. K1183R	164
16. R1347G	161
17. Q356R	155
18. 4184del4	143
19. M1008I	139
20. R1443X	136
Total de entradas	1531

Fonte: *Breast Cancer Information Core*.

Disponível em: <http://www.research.nhgri.nih.gov/bic/>

Acesso em 30 de janeiro de 2015.

Tabela 3. Vinte mutações mais frequentes por designação do BRCA2 (BIC)

	Designação	n
1.	6174delT	1093
2.	H372N	396
3.	10590A>C	346
4.	F599S	345
5.	IVS16-14T>C	332
6.	IVS21-66T>C	319
7.	K3326X	301
8.	I2490T	240
9.	3624A>G	234
10.	IVS11+80delTTAA	221
11.	203G>A	206
12.	D1420Y	200
13.	E2856A	186
14.	7470A>G	183
15.	4035T>C	161
16.	Y42C	144
17.	S384F	143
18.	IVS8+56C>T	143
19.	P655R	142
20.	I505T	128
	Total de entradas	5463

Fonte: *Breast Cancer Information Core*.

Disponível em: <http://www.research.nhgri.nih.gov/bic/>

Acesso em 30 de janeiro de 2015.

Outros genes associados a câncer de mama

Foram descritas mutações em outros genes associados ao carcinoma da mama, incluindo genes de alta penetrância como TP53, CDH1 e possivelmente PALB2, genes de penetrância moderada como CHEK2 e ATM, além de outros com penetrância ainda não definida, como NBN, RAD51C, BRIP1, and BARD1. De todas essas, a mais comum no hemisfério norte é a do CHEK2, seguido pelo PALB2⁹, havendo pouca incidência de mutações desse gene descritas no Brasil.

No Brasil, a incidência da Síndrome de Li-Fraumeni com a mutação R337H é de cerca de 0,3% na população do sul e sudeste, sendo sugerida a pesquisa sistemática dessa mutação em todas as mulheres com cânceres de mama ou colorretal antes dos 36 anos⁴².

Conclusão

Há de ser ter em mente que a única forma de se fazer o diagnóstico de síndromes de câncer hereditário nas pacientes com câncer de mama é a realização de cuidadosa anamnese e do heredograma naquelas que relatam casos de malignidade em sua família. O heredograma é de simples realização e constitui-se na mais poderosa das ferramentas de seleção para encaminhamento ao aconselhamento genético e pesquisa de mutações.

Referências

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014 por sexo, exceto pele não melanoma. Sítio WEB do inca: [cited 2015 Jan 13]. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/tabelaestados.asp?UF=BR>
2. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). SEER cancer statistics review, 1975-2010 - previous version - SEER cancer statistics review; [cited 2015 Feb 1]. Available from: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/
3. Nelson HD, Pappas M, Zakher B, Mitchell JP, Okinaka-Hu L, Fu R. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for brca-related cancer in women: A systematic review to update the U.S. Preventive services task force recommendation. *Ann Intern Med*. 2014;160(4):255-66.
4. Malone KE, Daling JR, Neal C, Suter NM, O'Brien C, Cushing-Haugen K, et al. Frequency of BRCA1/BRCA2 mutations in a population-based sample of young breast carcinoma cases. *Cancer*. 2000;88(6):1393-402.
5. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet*. 1991;48(2):232-42.
6. Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet*. 1995;57(6):1457-62.
7. Whittemore AS, Gong G, Itnyre J. Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: Results from three U.S. Population-based case-control studies of ovarian cancer. *Am J Hum Genet*. 1997;60(3):496-504.
8. Yiannakopoulou E. Etiology of familial breast cancer with undetected BRCA1 and BRCA2 mutations: Clinical implications. *Cell Oncol (Dordr)*. 2014;37(1):1-8.
9. Tung N, Battelli C, Allen B, Kaldate R, Bhatnagar S, Bowles K, et al. Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. *Cancer*. 2015;121(1):25-33.
10. Hilbers FS, Vreeswijk MP, van Asperen CJ, Devilee P. The impact of next generation sequencing on the analysis of breast cancer susceptibility: A role for extremely rare genetic variation? *Clin Genet*. 2013;84(5):407-14.
11. Carraro DM, Koike Figueira MA, Garcia Lisboa BC, Ribeiro Olivieri EH, Vitorino Krepischi AC, de Carvalho AF, et al. Comprehensive analysis of BRCA1, BRCA2 and TP53 germline mutation and tumor characterization: A portrait of early-onset breast cancer in Brazil. *PLoS One*. 2013;8(3):e57581.
12. Gomes MCB, Costa MM, Borojevic R, Monteiro ANA, Vieira R, Koifman S, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients from Brazil. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;103(3):349-53.
13. Sun C, Li N, Ding D, Weng D, Meng L, Chen G, Ma D. The role of BRCA status on the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer: A systematic review of the literature with a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(5):e95285.
14. Burgess M, Puhalla S. BRCA 1/2-mutation related and sporadic breast and ovarian cancers: More alike than different. *Front Oncol*. 2014;4:19.
15. Mersch J, Jackson MA, Park M, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer*. 2015;121(2):269-75.

16. Wang Y, McKay JD, Rafnar T, Wang Z, Timofeeva MN, Broderick P, et al. Rare variants of large effect in BRCA2 and CHEK2 affect risk of lung cancer. *Nat Genet.* 2014;46(7):736-41.
17. Drooger JC, Hoening MJ, Seynaeve CM, Baaijens MH, Obdeijn IM, Sleijfer S, et al. Diagnostic and therapeutic ionizing radiation and the risk of a first and second primary breast cancer, with special attention for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A critical review of the literature. *Cancer Treat Rev.* 2014;41(2):187-96.
18. Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, Kesminiene A, Cardis E, Noguès C, et al. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: Retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ.* 2012;345:e5660.
19. Andrieu N, Easton DF, Chang-Claude J, Rookus MA, Brohet R, Cardis E, et al. Effect of chest x-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: A report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS collaborators' group. *J Clin Oncol.* 2006;24(21):3361-6.
20. Lecarpentier J, Noguès C, Mouret-Fourme E, Stoppa-Lyonnet D, Lasset C, Caron O, et al. Variation in breast cancer risk with mutation position, smoking, alcohol, and chest x-ray history, in the french national BRCA1/2 carrier cohort (GENEPSO). *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130(3):927-38.
21. John EM, McGuire V, Thomas D, Haile R, Ozcelik H, Milne RL, et al. Diagnostic chest x-rays and breast cancer risk before age 50 years for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(9):1547-56.
22. Narod SA, Lubinski J, Ghadirian P, Lynch HT, Moller P, Foulkes WD, et al. Screening mammography and risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A case-control study. *Lancet Oncol.* 2006;7(5):402-6.
23. Goldfrank D, Chuai S, Bernstein JL, Ramon Y, Cajal T, Lee JB, et al. Effect of mammography on breast cancer risk in women with mutations in BRCA1 or BRCA2. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(11):2311-3.
24. Giannakeas V, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, Armel S, Lynch HT, et al. Mammography screening and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A prospective study. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;147(1):113-8.
25. OncoLine [internet] [cited 2015 Feb 1]. Available from: <http://www.oncoline.nl/mammacarcinoom>
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Familial breast cancer - Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. [cited 2015 Feb]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg164/resources/guidance-familial-breast-cancer-pdf>
27. National Comprehensive Cancer Network. Breast-screening 2. [cited 2015 Jan]. Available from: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf
28. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Kim-Sing C, Olopade OI, et al. Risk of ipsilateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127(1):287-96.
29. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, Pathare P, Smith TE, Turner BC, et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet.* 2002;359(9316):1471-7.
30. Seynaeve C, Verhoog LC, van de Bosch LM, van Geel AN, Menke-Pluymers M, Meijers-Heijboer EJ, et al. Ipsilateral breast tumour recurrence in hereditary breast cancer following breast-conserving therapy. *Eur J Cancer.* 2004;40(8):1150-8.
31. US Preventive Services Task Force. Final recommendation statement: BRCA-Related cancer: Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing - US preventive services task force. [cited 2015 Feb 1]. Available from: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/brca-related-cancer-risk-assessment-genetic-counseling-and-genetic-testing>
32. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Muller SH, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Differences between first and subsequent rounds of the MRISC breast cancer screening program for women with a familial or genetic predisposition. *Cancer.* 2006;106(11):2318-26.
33. Le-Petross HT, Whitman GJ, Atchley DP, Yuan Y, Gutierrez-Barrera A, Hortobagyi GN, et al. Effectiveness of alternating mammography and magnetic resonance imaging for screening women with deleterious BRCA mutations at high risk of breast cancer. *Cancer.* 2011;117(17):3900-7.
34. Da Silva L, Lakhani SR. Pathology of hereditary breast cancer. *Mod Pathol.* 2010;23 Suppl 2:S46-51.
35. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *Jama.* 2010;304(9):967-75.
36. Skytte AB, Crüger D, Gerster M, Lænkholm AV, Lang C, Brøndum-Nielsen K, et al. Breast cancer after bilateral risk-reducing mastectomy. *Clin Genet.* 2011;79(5):431-7.
37. Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in brca-mutation carriers: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144(3):443-55.
38. Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA, Buys S, Gaffney DK, Moran MS, et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: Comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;121(2):389-98.
39. Tun NM, Villani G, Ong K, Yoe L, Bo ZM. Risk of having BRCA1 mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: A meta-analysis. *Clin Genet.* 2014;85(1):43-8.
40. Ashton-Prolla P, Vargas FR. Prevalence and impact of founder mutations in hereditary breast cancer in latin america. *Genet Mol Biol.* 2014;37(1):234-40.
41. Cunha DRD. Estudo de mutações no gene BRCA na população Ashkenazi e não Ashkenazi com histórico para câncer de mama e/ou ovário [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2011
42. Achatz MIASW. Modificadores de penetrância de mutações germinativas no gene TP53 em famílias brasileiras com diagnóstico clínico da síndrome de Li-Fraumeni e Li-Fraumeni like: impacto dos polimorfismos intragênicos do TP53 e de genes que regulam a atividade da p53 [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2008

RELATO DE CASO

Carcinoma metastático de células de Merkel de origem desconhecida: relato de caso

Metastatic Merkel cell carcinoma of unknown origin: a case report

Cesar Eduardo Fernandes¹, Ivo Carelli Filho², Melissa Gonzalez Veiga³, Rogério Tadeu Felizi³, Carolina Alexandre Finta⁴, Rosângela Tiengo Marino⁴

Descritores

Carcinoma de célula de Merkel
Metástase linfática
Carcinoma neuroendócrino
Excisão de linfonodo

RESUMO

Carcinoma de células de Merkel é um tumor cutâneo raro, de origem neuroendócrina, de grande potencial metastático e prognóstico ruim. Geralmente, se manifesta em homens como massa nodular firme, de crescimento rápido, que aparece com mais frequência em áreas expostas ao sol, como cabeça e pescoço. A baixa incidência da doença e suas características clínicas pouco específicas dificultam o diagnóstico precoce, que deve ser realizado por meio de análise histológica e confirmado por cuidadoso estudo imuno-histoquímico. As altas taxas de recorrência e a grande incidência de metástases à distância confirmam a agressividade do tumor, o que exige tratamento multimodal com cirurgia, quimioterapia e radioterapia para a maior parte dos pacientes acometidos. Seguimento rigoroso deve ser mantido, uma vez que a recorrência da doença ocorre em 6 a 12 meses após diagnóstico inicial. Carcinoma de células de Merkel metastático de origem desconhecida aumenta consideravelmente o desafio diagnóstico e terapêutico. Neste estudo apresentamos um caso de carcinoma de células de Merkel em axila direita, em mulher de 55 anos, com sítio primário desconhecido.

Keywords

Carcinoma, Merkel cell
Lymphatic metastasis
Carcinoma, neuroendocrine
Lymph node excision

ABSTRACT

Merkel cell carcinoma is a rare skin tumor of neuroendocrine origin, high metastatic potential and poor prognosis. Usually, manifests itself in men as firm and fast growing nodular mass, appearing most frequently in sun-exposed areas, such as head and neck. The low incidence of disease and its nonspecific clinical features difficult early diagnosis, which needs to be supported by a careful immunohistochemical study. The high recurrence rates and the high incidence of distant metastases confirm the tumor aggressiveness, which requires multimodal treatment with surgery, chemotherapy and radiotherapy for the majority of affected patients. Strict compliance must be maintained, since the recurrence of the disease occurs in 6 to 12 months after initial diagnosis. Carcinoma metastatic Merkel cell of unknown origin significantly increases the diagnostic and therapeutic challenge. Here we present a case of Merkel cell carcinoma in the right axilla of a 55 years woman with unknown primary site.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André (SP), Brasil.

¹Professor Titular da Disciplina de Ginecologia da FMABC – Santo André (SP), Brasil.

²Chefe do Setor de Mastologia da FMABC – Santo André (SP), Brasil.

³Mestranda em Ciências da Saúde pela FMABC – Santo André (SP), Brasil.

⁴Médica residente de Mastologia da FMABC – Santo André (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Melissa Gonzalez Veiga – Rua Tomé de Souza, 192 – Centro – CEP: 09710-240 – São Bernardo do Campo (SP), Brasil – E mail: dramelissaveiga@gmail.com

Fonte de financiamento: nenhuma.

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 01/12/2014. **Aceito em:** 18/02/2015

Introdução

Carcinoma de células de Merkel é um tumor raro de pele, extremamente agressivo, com grande potencial metastático e mau prognóstico, descrito pela primeira vez em 1972. Sua incidência anual é de cerca de 0,4 casos por 100.000 habitantes. Costuma afetar homens idosos, com média de idade ao diagnóstico de 69 anos, e indivíduos imunossuprimidos¹⁻⁴. As células de Merkel são células neuroendócrinas da pele e parecem ser a origem desse tumor^{3,5}. Carcinoma de células de Merkel de origem desconhecida representa grande desafio diagnóstico e terapêutico, sendo esporadicamente reportado na literatura, dada a raridade da doença^{2,3}. O objetivo deste estudo foi relatar o caso clínico de uma paciente com carcinoma metastático de células de Merkel em axila com sítio primário desconhecido.

Relato de caso

J. A. O., 55 anos, sexo feminino, branca, aposentada, procurou ambulatório queixando-se de aumento de volume em axila direita e dor no local havia 4 meses. Negava febre, alteração em mamas ou outros sintomas associados. Antecedentes pessoais: doença de Chagas, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e tuberculose peritoneal havia 25 anos. Antecedentes obstétricos e ginecológicos: tercípara, amamentou por 2 anos, menarca aos 17 anos, menopausa natural aos 41 anos, sem história de terapia hormonal. Desconhecia casos de câncer na família. Após o exame físico notou-se linfonodomegalia axilar direita de cerca de 10 cm, móvel, com dor e hiperemia

local; mamas sem alterações; demais cadeias linfonodais sem nódulos palpáveis (Figura 1). A mamografia identificou assimetria em prolongamento axilar direito, classificada como BIRADS 0 (Figura 2), e a ultrassonografia de mamas identificou nódulo sólido, heterogêneo, hipocogênico em prolongamento axilar direito medindo 43 x 37 x 40 mm (vol: 34,2 cc), com pouco fluxo sanguíneo central (Figura 3). Foi solicitada a ressonância nuclear magnética de mamas com contraste, cujo resultado foi: padrão heterogêneo de mama direita com hipersinal e extensão até mamilo; prolongamento axilar direito com múltiplos linfonodos de dimensões aumentadas, o maior de 54 x 34 mm, outros linfonodos de características semelhantes infraclaviculares e na base do pescoço (Figura 4). A paciente foi, então, submetida a *core biopsy* de tumor axilar, cujo resultado anátomo-patológico diagnosticou tecido fibroconjuntivo e adiposo com fibrose e processo inflamatório crônico inespecífico associado à esteatonecrose focal. O resultado da prova tuberculínica também resultou negativo. Devido a não concordância do diagnóstico histológico com o quadro clínico e imaginológico da paciente, a investigação diagnóstica prosseguiu, sendo, então, realizada a linfonodectomia axilar direita com extrema dificuldade por volume da massa e sua adesão à veia axilar. O resultado anátomo-patológico definiu neoplasia maligna de pequenas células e o perfil imuno-histoquímico confirmou carcinoma de células de Merkel metastático, por meio da expressão de citoceratina 20, cromogranina A e sinaptofisina. Paciente segue aos cuidados da equipe de Oncologia e está em programação de quimioterapia adjuvante. Mesmo após acurada investigação clínica e radiológica não foi definido sítio primário.



Figura 1. Linfonodomegalia axilar direita, de 10 cm, com hiperemia



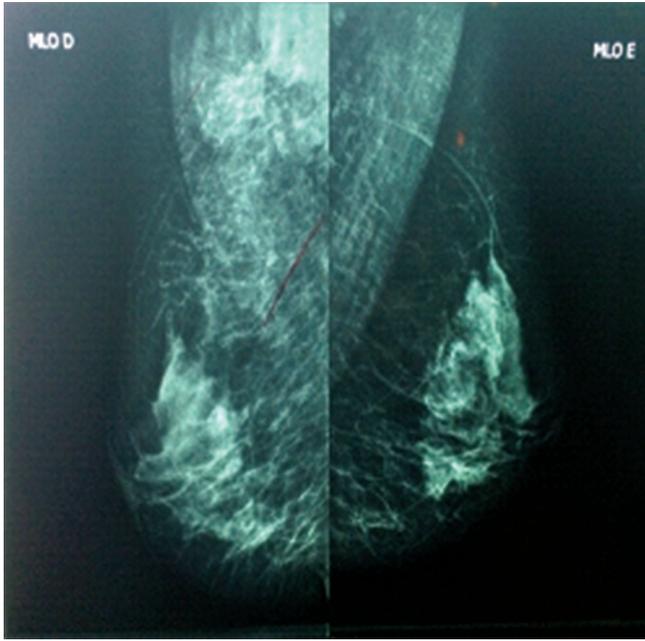


Figura 2. Mamografia — assimetria em prolongamento axilar direito, classificada como BIRADS 0

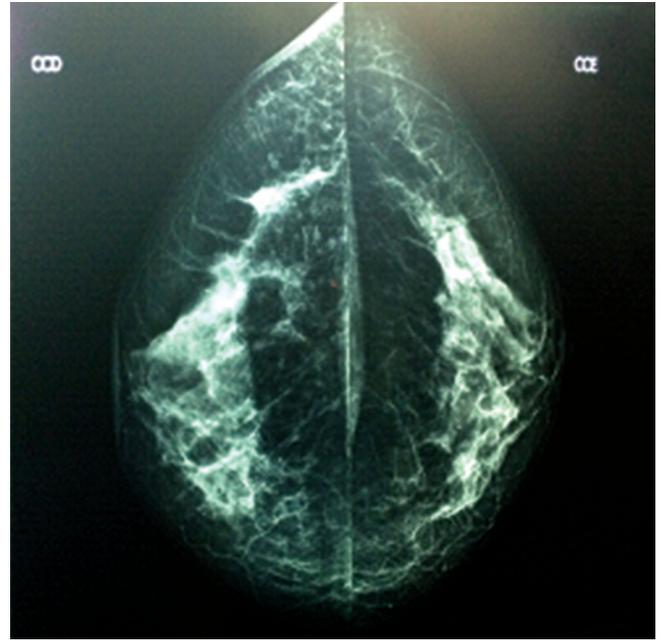


Figura 3. Ultrassonografia de mamas — nódulo sólido, heterogêneo, hipocogênico em prolongamento axilar direito de 43 x 37 x 4 cm (vol: 34,2 cc), com pouco fluxo sanguíneo central

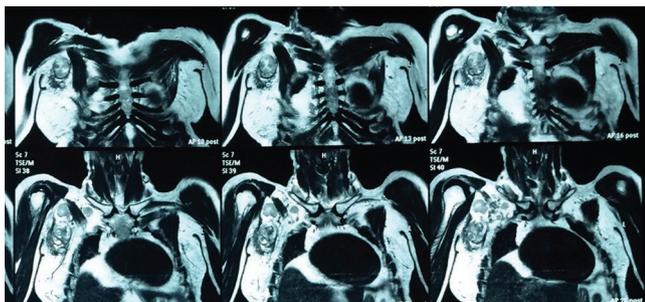


Figura 4. Ressonância nuclear magnética de mamas — padrão heterogêneo de mama direita com hipersinal e extensão até mamilo, prolongamento axilar direito com múltiplos linfonodos de dimensões aumentadas, o maior de 5,4 x 3,4 cm, outros linfonodos de características semelhantes infraclaviculares e na base do pescoço

Discussão

Carcinoma de células de Merkel é tumor agressivo de disseminação linfática e hematogênica, que, apesar de raro, apresenta incidência crescente^{5,6}. Acomete, geralmente, homens com média de idade ao diagnóstico de 69 anos. Mais comumente, o tumor se apresenta como massa nodular firme⁴. As áreas mais frequentemente acometidas são aquelas expostas ao sol, como cabeça e pescoço, seguidas por extremidades, glúteos e tronco³. Devido à falta de características específicas, o diagnóstico depende de resultados anátomo-patológico e imuno-histoquímico, que confirmam expressão de citoceratina 20⁴. Diagnóstico diferencial deve ser feito com: metástases de tumores neuroendócrinos de origem interna, como o carcinoma pulmonar microcístico e o carcinoma neuroendócrino de mama³. Em nosso caso, a positividade para citoceratina 20 e a negatividade para TTF – 1 (fator de transcrição tireoide/pulmão) descartam a primeira hipótese, enquanto a segunda hipótese é descartada pela negatividade dos exames de imagem de mamas e ausência de expressão de receptor de estrogênio. O tratamento é baseado na excisão cirúrgica da lesão e quimioterapia adjuvante, seguido por radioterapia para pacientes com doença localmente avançada e metástases regionais⁴. A recorrência é observada em aproximadamente um terço dos pacientes². A taxa de metástase à distância varia de 34 a 49%, com a maior parte das recorrências ocorrendo entre 6 e 12 meses após diagnóstico inicial. Sítios mais frequentes de metástases são: linfonodos, fígado, pulmão e ossos⁴. A sobrevida global média é de 104 meses para pacientes

com carcinoma de células de Merkel de sítio primário desconhecido, após tratamento multimodal². Apesar do mau prognóstico da doença, existem evidências limitadas de que quando o sítio primário é desconhecido, o prognóstico é melhor do que quando há evidência de sítio cutâneo primário, com melhor sobrevida livre de doença e sobrevida global⁷.

Conclusão

Tumor de células de Merkel de origem indeterminada é doença rara e agressiva, com altas taxas de recorrência. A suspeita clínica desde o início do acompanhamento é importante para diagnóstico, que, se realizado precocemente, melhora o prognóstico da paciente, já que diminui a chance de doença localmente avançada ou metastática.

Referências

1. Vernadakis S, Moris D, Bankfalvi A, Makris N, Sotiropoulos GC. Metastatic Merkel cell carcinoma (MCC) of pancreas and breast: a unique case. *World J Surg Oncol*. 2013;11:261.
2. Deneve JL, Messina JL, Marzban SS, Gonzalez RJ, Walls BM, Fisher KJ, et al. Merkel cell carcinoma of unknown primary origin. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19(7):2360-6.
3. Monteagudo SB, Cabanillas M, Caínzos T, Used-Aznar MM. [Merkel cell carcinoma of the breast]. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100(2):151-2.
4. Cusick L, Refsum SE. Merkel cell carcinoma of the breast: Report of a case and review of the literature. *Ulster Med J*. 2004;73(2):137-8.
5. Tilling T, Moll I. Wich are the cells of origin in merkel cell carcinoma? *J Skin Cancer*. 2012;2012:680410.
6. Burcos T, Popa E, Ivascanu A, Ardeleanu C, Zodieru I. [Merkel cell carcinoma]. *Chirurgia (Bucur)*. 2001;96(5):509:16.
7. Chen KT, Papavasiliou P, Edwards K, Zhu F, Perlis C, Wu H, et al. A better prognosis for Merkel cell carcinoma of unknown primary origin. *Am J Surg*. 2013;206(5):752-7.

Considerações sobre uma estratégia personalizada para o rastreamento do câncer de mama em pacientes de alto risco

Hélio Sebastião Amâncio de Camargo Júnior¹

A estratégia escolhida para abordar o rastreamento em pacientes de alto risco para câncer de mama frequentemente se baseia em dados escassos. Proponho uma reflexão personalizada e adaptada à realidade do nosso meio para estabelecer a estratégia ideal para cada paciente.

A estratificação do risco de câncer de mama já mostra alguma dificuldade. Há poucas publicações sobre o ponto de corte das faixas de risco. A conhecida norma da *American Cancer Society* para rastreamento por ressonância magnética em pacientes de alto risco¹ estratifica o risco em 3 faixas: 20 a 25% ou maior, 15 a 20% ou menos de 15%, risco esse avaliado por meio de uma das várias fórmulas matemáticas existentes, com Gail, Claus, Tyrer-Cuzick, etc. Pela imprecisão do ponto de corte e a aceitação de diferentes fórmulas nota-se certo grau de arbitrariedade. Uma portadora de mutação BRCA será sempre considerada como de alto risco, mas uma paciente com alguns tipos de antecedentes familiares pode ou não ser incluída na faixa de risco, dependendo do critério adotado.

O estudo ACRIN 6666 usou critérios semelhantes, especificando as fórmulas de Gail ou Claus para o risco em todo o tempo de vida da paciente (ponto de corte $\geq 25\%$) e a fórmula de Gail para o risco nos 5 anos subsequentes (ponto de corte de 2,5 ou 1,7% na presença de mamas extremamente densas), também pontos de corte não baseados em dados sólidos².

A combinação entre essa relativa arbitrariedade na estratificação do risco de câncer de mama e as distorções na percepção de risco que as pacientes tendem a ter³ faz com que a comunicação do risco à paciente seja um motivo grande atenção na consulta sobre estratégia de rastreamento.

Falemos agora sobre os diferentes métodos de rastreamento.

Mamografia

Tem sido habitual recomendar o início do rastreamento mamográfico em mulheres com antecedentes familiares em uma idade dez anos menor do que a idade em que ocorreu o diagnóstico na sua familiar. Surpreendentemente, essa popular recomendação é totalmente empírica e não baseada em dados sólidos, e já foi inclusive criticada⁴. Proponho aqui uma variação da conduta tradicional. Aqui proponho que se realize a mamografia dez anos antes da idade da familiar, mas, caso o exame constate mamas extremamente densas ou heterogeneamente densas, interrompa-se a mamografia até pelo menos os 40 anos, dando-se ênfase a um rastreamento por ultrassonografia ou ressonância magnética. Isso por dois motivos: a mamografia tem menor sensibilidade em mamas densas e a mulher mais jovem é potencialmente mais sensível ao efeito carcinogênico da radiação ionizante (vale lembrar que em mamas mais densas o mamógrafo automaticamente administra uma dose maior de radiação)⁴.

Ultrassonografia

São vários os trabalhos que têm mostrado boa capacidade de detecção de cânceres relevantes com o rastreamento ultrassonográfico^{2,5}. A grande crítica a esse método é que ele aumenta o número de falsos positivos². No entanto, raramente é citado que os falsos positivos gerados pela ultrassonografia são de manejo fácil, pouco invasivo e barato por meio das biópsias percutâneas orientadas pela ultrassonografia, diferente das biópsias orientadas pela mamografia ou res-

¹Médico radiologista do CDE Diagnóstico por Imagem – Campinas (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Hélio Sebastião Amâncio de Camargo Júnior – Avenida Barão de Itapira, 933 – CEP 13020-430 – Campinas (SP), Brasil – E-mail: h.camargo@uol.com.br

sonância magnética. Outro fator que favorece o rastreamento ultrassonográfico é sua grande disponibilidade. No entanto, a qualidade nem sempre ideal da ultrassonografia mamária e a falta de critérios para avaliação dessa qualidade são desvantagens. A proposta deste artigo é que se use mais intensivamente o rastreamento ultrassonográfico em pacientes de alto risco, inclusive considerando um ponto de corte mais baixo para o risco. Proponho, no entanto, atenção para o controle da qualidade dessa ultrassonografia, com registro compulsório dos falsos positivos e negativos. Além disso, devemos estar atentos, ainda, ao desenvolvimento da ultrassonografia automatizada, já em operação em outros países, que pode potencialmente diminuir a dependência do operador no desempenho do exame.

Ressonância magnética

O já citado trabalho de Saslow¹ estratificou razoavelmente bem as faixas de risco e é o método no qual há orientações com melhor embasamento. Não reproduzirei aqui todas as recomendações do trabalho por serem bem conhecidas. No entanto, alguns pontos merecem ser citados. O rastreamento do câncer de mama por ressonância magnética requer um comprometimento do serviço. É importante que ele seja envolvido intensivamente com diagnóstico mamário, tenha aparelhos adequados, condições de oferecer biópsia orientada por ressonância magnética no próprio endereço ou em serviço associado de encaminhamento fácil e principalmente controle de qualidade epidemiológico (apuração dos falsos positivos e negativos). Várias publicações suportam as recomendações acima, com destaque para a da Eusoma⁶. Algumas publicações relatam que ao se adotar o rastreamento por ressonância magnética não se deve fazer rastreamento ultrassonográfico e uma autora propõe considerar até abandonar o rastreamento mamográfico quando se utilizar a ressonância magnética⁷. É opinião desse artigo, consoante com a recomendação do CBR⁸, que não se deve abandonar nesse momento, nesse país, o rastreamento ultrassonográfico nesses casos.

Uma rápida consideração sobre o uso da tomossíntese. Múltiplos trabalhos têm mostrado que a sua sensibilidade é maior do que a da mamografia. Seu custo maior pode ser aceitável em um grupo de alto risco, em que benefícios maiores são esperados. Restam algumas questões, entretanto. Uma delas é a comparação da sensibilidade tomossíntese com a da mamografia+ultrassonografia, que já é uma prática habitual, e eventualmente com tomossíntese+ultrassonografia. Será que o incremento de sensibilidade da tomossíntese sobre a mamografia se dá à custa dos mesmos casos que a ultrassonografia detecta? Outra questão é aplicar a tomossíntese, que tem dose um pouco maior do que a da mamografia, em grande escala e em uma população jovem. Finalmente, assim como a ressonância magnética, precisamos ter certeza de que a tomossíntese realizada em nosso meio de forma generalizada tem os mesmos resultados que os publicados por grandes centros.

Com tantos recursos da propedêutica tecnológica, é importante não se esquecer de ter uma conversa franca com a paciente sobre a importância da autopalpação e do autoconhecimento.

Concluindo, a estratégia diferenciada de rastreamento em pacientes de alto risco baseia-se, em grande parte, em hábitos desprovidos de evidências sólidas e em opiniões de especialistas, e cabe uma atitude mais reflexiva e menos dogmática para escolher uma estratégia personalizada para cada paciente. Para ajudar o mastologista a estabelecer sua estratégia própria, este artigo traz algumas recomendações que são pouco mencionadas na literatura:

1. explicar cuidadosamente à paciente qual o seu risco estimado de câncer de mama e as dificuldades do cálculo desse risco, levando também em conta a tendência de a paciente ter essa percepção distorcida;
2. não realizar mamografia para rastreamento em mulheres de alto risco antes dos 40 anos caso a primeira mamografia mostre mama muito densa;
3. não dispensar o rastreamento ultrassonográfico adicional à mamografia em portadoras de mamas densas em qualquer idade;
4. não dispensar o rastreamento ultrassonográfico adicional à ressonância magnética até que tenhamos dados epidemiológicos de avaliação do desempenho da ressonância magnética em nosso meio;
5. considerar rastreamento ultrassonográfico em mulheres de alto risco antes dos 40 anos (a partir de 25 anos?);

Referências

1. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman C, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(2):75-89.
2. Berg W, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, et al. Combined Screening With Ultrasound and Mammography vs Mammography Alone in Women at Elevated Risk of Breast Cancer. *JAMA.* 2008;299(18):2151-63.
3. Watson M Lloyd S, Davidson J, Meyer L, Eccles R, Ebbs S, Murday V. The impact of genetic counselling on risk perception and mental health in women with a family history of breast cancer. *Br J Cancer.* 1999;79(5-6):868-74.
4. Hall FM. Mammographic screening in younger women at high risk. *Am J Roentgenol.* 2009;193:1188.
5. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology.* 2002;225(1):165-75.
6. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer.* 2010;46(8):1296-316.
7. Kuhl CK, Schrading S, Leutner C, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(33):8469-76.
8. Urban LABD, Schaefer MB, Duarte DL, Santos RP, Maranhão NMA, Kefalas AL, et al. *Radiol Bras.* 2012;45(6):334-9.

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 e atualizada revisão da literatura.

Agradecimentos

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

Referências

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

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

Artigos de Periódicos ou Revistas:

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

Livros:

Montoro AF. *Mastologia*. São Paulo: Sarvier, 1984.

Capítulos de Livro:

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

Com autoria:

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

Dissertações e Teses:

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

Publicações eletrônicas

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

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

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

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

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

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

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

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: rhm@zeppelin.com.br



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

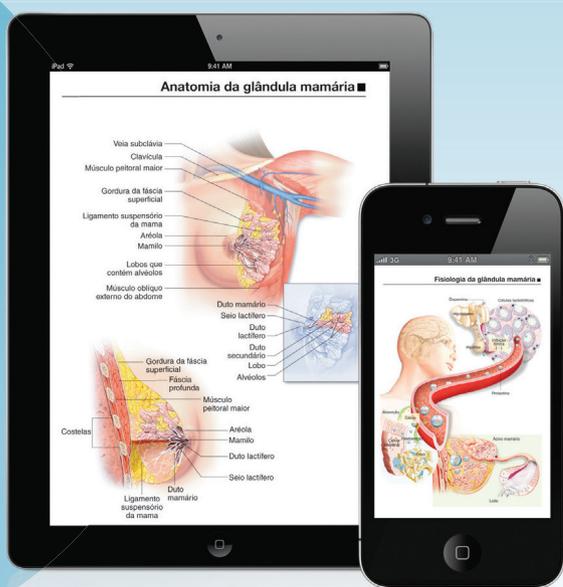
Evidências, Consenso e Controvérsias.

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

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

Programação preliminar e maiores informações no site:

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



Aplicativo para iPhone, iPad e Android

Câncer de Mama.

Saúde ao seu toque.

A **Novartis** tem o orgulho de apresentar sua mais nova ferramenta no auxílio do tratamento de Câncer de Mama. Um **exclusivo aplicativo** que traz um incrível acervo de dados para mantê-lo atualizado, com conhecimento sempre às mãos e constantemente informado sobre os avanços no tratamento da doença.

- ▶ Banco de imagens
- ▶ Biblioteca de vídeos
- ▶ Artigos científicos
- ▶ Guias de consulta rápida



Disponível
gratuitamente em:



Material destinado exclusivamente à classe médica

2014 - © - Direitos reservados - Novartis Biociências S/A. Proibida a reprodução total ou parcial não autorizada. Material destinado exclusivamente à classe médica. Produzido em Junho/2014.

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

Novartis Biociências S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo, SP - CEP 04636-000
www.novartis.com.br
www.portal.novartis.com.br

SIC Oncologia
Serviço de informação ao Cliente
sic.onco@novartis.com
0800 888 3003 (ramal 4)
www.responde.novartis.com.br

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



mammaprint®

Sem resultados intermediários

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

SYMPHONY™

Perfil Genômico Personalizado de Câncer de Mama

Entre em contato pelo telefone 19 3849-9524
ou visite o nosso site www.symphony.net.br