



Revista Brasileira de Mastologia

Volume 20, Número 1, Jan-Mar 2010

Editor

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

Editoria técnica

Edna Terezinha Rother

Corpo editorial nacional

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Corpo editorial internacional

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

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

Editores associados

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gail Lebovic
Cooper Clinic - Dallas (TX) - EUA

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

Ex-presidentes

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

Sociedade Brasileira de Mastologia

Fundador: Alberto L. M. Coutinho

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



**Sociedade Brasileira
de Mastologia**

Sociedade Brasileira de Mastologia

Praça Floriano, 55, sala 801, Centro – 20031-050 – Rio de Janeiro (RJ)
Tels.: (21) 2262-7306 (2)220-7111 Fax: (21) 2524-6227
E-mail: secretaria@sbmastologia.com.br

EXPEDIENTE

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

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

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

Fundador: Antônio Figueira Filho

Tiragem: 2.000 exemplares

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

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

Revisão e diagramação:



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

SUMÁRIO

EDITORIAL

ARTIGOS ORIGINAIS

RELATOS DE CASOS

ARTIGO DE REVISÃO

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

CARTA AO EDITOR

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

- 1** Estratégias para redução da mortalidade por câncer de mama no Brasil baseadas em evidências científicas de custo-efetividade
Strategies for reducing breast cancer mortality rate in Brazil based on low cost-effectiveness scientific evidence
Luiz Henrique Gebrim
- 3** Avaliação da biópsia percutânea por agulha grossa com propulsor automático na propedêutica de lesões palpáveis e não-palpáveis da mama
Evaluation of large-core biopsy on propedeutic of palpable and non-palpable mammary injuries
Dalton Ivan Steinmacher, Cláudio Kemp (in memoriam), Afonso Celso Pinto Nazário
- 10** Estudo do biomarcador p16 no carcinoma de mama de mulheres submetidas à endocrinoterapia primária de curta duração com tamoxifeno e anastrozol
Study of p16 biomarker after short-period primary endocrinotherapy with tamoxifen and anastrozole in postmenopausal women with breast carcinoma
Alexandre Santos Melitto, André Mattar, Karine Angélica Cintra, Fernando Augusto Soares, Ângela Flavia Logullo Waitzberb, Luiz Henrique Gebrim
- 15** Determinação da frequência de polimorfismos de CYP2D6 em mulheres brasileiras e revisão de literatura
Determination of the frequency of CYP2D6 polymorphisms in Brazilian women and literature review
Denis Leonardo Fontes Jardim, Aknar Freire de Carvalho Calabrich, Artur Katz
- 22** Quality of life and self-esteem outcomes following augmentation mammoplasty
Qualidade de vida e autoestima em pacientes submetidas à mastoplastia de aumento
Luiz Eduardo Felipe Abla, Miguel Sabino Neto, Elvio Bueno Garcia, Lydia Masako Ferreira
- 27** Comunicação do diagnóstico de câncer de mama
Breast cancer diagnosis communication
Vicente Tarricone Junior, Sandra Perez Tarricone, Natália Brenneken Duarte, Nathalia Mancuso Luft, Rafael Favero Ambar
- 33** Adenomioepitelioma maligno: relato de caso
Malignant adenomyoepithelioma: case report
Wilmar José Manoel, Carlos Inácio de Paula, Elbio Cândido de Paula, Henrique Moura de Paula, Gabriela Moura de Paula, Vera Aparecida Saddi, Diego Franciel Marques Mühlbeier, Sérgio Batista dos Santos, Deidimar Cássia Batista Abreu
- 38** Carcinoma ductal em mama supranumérica
Ductal carcinoma in supernumerary breast
Helio Rubens de Oliveira, Francielle Jorge Zucoloto, Larissa Gayer Madureira, Helio Rubens de Oliveira Filho, Laerte Justino de Oliveira
- 42** Avaliação da qualidade de vida de mulheres com câncer de mama: o novo desafio para a Mastologia
Quality of life evaluation of women with breast cancer: a new challenge to Mastology
Adriana de Freitas Torres, Antônio Simão dos Santos Figueira Filho
- 48** Genética e epigenética: bases moleculares da formação inicial do câncer de mama
Genetics and epigenetics: molecular basis of initial formation of breast cancer
Alfredo Carlos Simões Dornellas de Barros
- 55** O renascimento do Humanismo Médico: a revolução dos médicos-pacientes
Gianni Bonadonna, Cicero Urban

Millar

LANOLINA ANIDRA PURA



Sua paciente merece todo carinho na hora de amamentar

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



Referências Bibliográficas: 1. Informações de Rotulagem e Embalagem do Produto Millar. 2. CADWELL K. et al. Pain reduction and treatment of sore nipples in nursing mothers. The Journal of Perinatal Education, 13(1): 29-35; 2004. 3. NEIF-ERT MR. Clinical aspects of Lactation. Promoting breastfeeding success. Clinics in Perinatology, 26(2): 281-306; 1999. 4. Internal report, Avaliação clínica da compatibilidade cutânea primária e cumulativa e da ausência do potencial alergênico de um produto cosmético após repetidas aplicações sob apósitos humanos. HRIPT. Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. Millar - Lanolina Pura. Estudo/Ref. Produto: EBi0102/08.0939. Instituto de Bioengenharia da Pele EVIC Brasil. São Paulo, 16 de dezembro de 2008. 5. Aleitamento Materno. BVS - Biblioteca Virtual em Saúde. Disponível em: < <http://bvsms.saude.gov.br/html/pt/dicas/29aleitamento.htm> >. Acesso em Julho de 2009. 6. COCA KP & ABRÃO ACFV. An evaluation of the effect of lanolin in healing nipple injuries. Acta Paul Enferm, 21(1): 11-6; 2008.

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

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

achē

Estratégias para redução da mortalidade por câncer de mama no Brasil baseadas em evidências científicas de custo-efetividade

Strategies for reducing breast cancer mortality rate in Brazil based on low cost-effectiveness scientific evidence

Em fevereiro de 2010 foi promovido o I Fórum Intersetorial de Controle do Câncer de Mama no Estado de São Paulo pela *American Cancer Society*. A instituição é uma importante aliada na luta global contra a doença, com suas ações voltadas para educação, prevenção, detecção precoce, tratamento e capacitação de voluntários em organizações de Saúde. São Paulo foi escolhido não só por concentrar cerca de 30% dos casos do Brasil, mas principalmente pelos notáveis progressos na redução de casos avançados, graças a uma política regional voltada para o atendimento populacional do Sistema Único de Saúde (SUS), que oferece, desde 2005, o rastreamento oportunístico para mulheres com mais de 40 anos e acesso ao tratamento complementar.

O evento teve a participação de representantes de gestores municipal, estadual e federal, das sociedades médicas, diretores dos principais hospitais de referência do Estado e entidades não-governamentais do Terceiro Setor. A finalidade do fórum foi realizar um esboço da situação atual do planejamento do controle do câncer de mama em São Paulo, desenvolver recomendações intersetoriais e celebrar os principais avanços obtidos na detecção precoce aprimorando o controle de qualidade da mamografia, reduzir ainda mais o tempo para diagnóstico e tratamento, facilitar a obtenção de biópsias (core ou estereotáxicas) e pactuar uma diretriz para uma indicação racional dos medicamentos de alto custo na adjuvância e no tratamento paliativo.

O doutor Lawrence Schulman, Chefe da Divisão de Oncologia do *Dana Farber Cancer Institute* (Boston, Estados Unidos) mostrou a necessidade de se adotar algumas diretrizes do tipo “cesta básica” para as diferentes regiões, conforme a disponibilidade de recursos, nos moldes do *Breast Health Cancer Control Guideline* (BHGI), priorizando a detecção precoce, pois a maioria das pacientes com doença nos estádios iniciais terá longa sobrevida; o tempo para diagnóstico e o tratamento cirúrgico devem ser os menores possíveis (cerca de 40 dias). Nos tumores receptores hormonais positivos (ER/PR), o benefício da quimioterapia *versus* hormonioterapia é ainda polêmico, sendo a HT (independente do estádio) a mais indicada. O tamoxifeno é ainda a droga de melhor custo-efetividade em relação aos inibidores de aromatase (\$68,00 *versus* 1.220,00/ano, respectivamente). Apesar do aumento de 2 a 4% no intervalo livre de sobrevida dos IAs, é ainda questionável a sobrevida global de mulheres na pós-menopausa. Schulman enfatizou que o tratamento da doença avançada apenas prolonga minimamente a sobrevida mesmo em locais com grande disponibilidade de recursos e, embora o trastuzumab seja eficaz na doença HER2 positivo (cerca de 30% apenas das pacientes), o custo nos Estados Unidos é alto (\$70.000/ano), beneficiando apenas uma pequena proporção das pacientes.

Após ampla discussão nos dois dias do fórum, algumas sugestões foram apontadas para eventualmente serem aplicadas em diferentes regiões do Brasil. O tempo médio de biópsia para uma paciente brasileira com nódulo palpável varia entre três e seis meses, acarretando a migração dela de um Estado para outro, além da progressão da doença para estádios avançados. Tal evidência mostra claramente que, antes de se discutir o rastreamento mamográfico, é necessário priorizar a celeridade do diagnóstico da paciente sintomática, facilitando o acesso à rede pública regional, que deve estar capacitada para realizar a biópsia ambulatorial por agulha grossa e iniciar o tratamento oncológico em período inferior a 40 dias. Há necessidade de se pactuar com os muni-

cípios, em especial das grandes e médias cidades, a capacitação dos profissionais que atuam nas Unidades Básicas de Saúde (UBS), para evitar exames e encaminhamentos desnecessários e criar unidades secundárias para tratamento das doenças benignas. Julga-se oportuno aos mastologistas que se organizem nos diferentes Estados e microrregiões brasileiras e construam prioridades regionais voltadas para a detecção precoce, eliminando a espera para consulta especializada e para a radioterapia, bem como disponibilizando exames diagnósticos e biópsia no menor prazo possível, e tratamento cirúrgico em até 40 dias, além de promover a reavaliação das quotas para terapia adjuvante. Posteriormente, será possível pleitear o rastreamento oportunístico ou populacional com biópsia estereotáxica e melhorar a oferta de medicamentos específicos. É necessário priorizar as demandas conforme a realidade local. Ao contrário, o gasto com medicamentos de alto custo no tratamento de casos avançados (muitas vezes, via mandado judicial) consumirá os recursos destinados à detecção precoce e ao tratamento das formas iniciais da doença.

Luiz Henrique Gebrim

*Professor Livre-Docente da Disciplina de Mastologia
da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil.*

Referências

1. Gebrim LH. Breast cancer screening and stage at diagnosis. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31(5):216-8.
2. Harford J, Azavedo E, Fischietto M; Breast Health Global Initiative Healthcare Systems Panel. Guideline implementation for breast healthcare in low and middle-income countries: breast healthcare program resource allocation. *Cancer.* 2008;113(8 Suppl):2282-96.

Avaliação da biópsia percutânea por agulha grossa com propulsor automático na propedêutica de lesões palpáveis e não-palpáveis da mama

Evaluation of large-core biopsy on propedeutic of palpable and non-palpable mammary injuries

Dalton Ivan Steinmacher¹, Cláudio Kemp (*in memoriam*)¹, Afonso Celso Pinto Nazário¹

Descritores

Mama/patologia
Ultrassonografia mamária
Doenças mamárias/
diagnóstico
Biópsia por agulha/métodos
Biópsia

Keywords

Breast/pathology
Ultrasonography mammary
Breast diseases/diagnosis
Biopsy, needle/methods
Biopsy

RESUMO

Objetivo: Avaliar a acurácia diagnóstica da biópsia percutânea por agulha grossa na investigação de lesões palpáveis e não-palpáveis da mama guiada por ultrassonografia, em comparação à biópsia excisional. **Métodos:** No período de Janeiro de 2002 a setembro de 2003, 202 pacientes atendidas no ambulatório de Mastologia da UNIFESP-EPM que apresentavam nódulos mamários foram selecionadas para o estudo. Dentre as 202 pacientes, 79 apresentavam nódulos palpáveis de mama e foram submetidas à biópsia percutânea baseada nos achados clínicos, enquanto 123 pacientes com lesões não-palpáveis, porém observadas através da ultrassonografia tiveram suas biópsias dirigidas por este método. A biópsia excisional foi realizada em 172 pacientes, realizando-se a correlação histopatológica entre os dois métodos de investigação. **Resultados:** A biópsia percutânea por agulha grossa apresentou sensibilidade de 94,94%, especificidade de 98,63%, valor preditivo positivo de 98,94% e valor preditivo negativo de 93,50%. Em 76 casos de nódulos palpáveis submetidos à exérese cirúrgica, o método apresentou sensibilidade de 98,30%, especificidade de 94,4%, valor preditivo positivo de 98,30% e valor preditivo negativo de 94,4%. Quando guiada por ultrassonografia e realizada biópsia excisional, os achados de sensibilidade e especificidade foram de 90,24% e 100%, enquanto os valores preditivo positivo e negativo foram 90,24% e 100%, respectivamente. A acurácia do método foi de 95,8% para lesões não-palpáveis guiadas por ultrassonografia e 97,4% em nódulos palpáveis de mama. **Conclusões:** A biópsia percutânea por agulha grossa é um método de grande valor na obtenção de fragmentos de tecido para diagnóstico histopatológico de nódulos de mama, com boa acurácia, sensibilidade e especificidade tanto em lesões palpáveis quanto não-palpáveis de mama guiadas por ultrassonografia.

ABSTRACT

Objective: Evaluating large core biopsy diagnostic accuracy on palpable and non-palpable mammary nodules investigation guided by ultrasonography, in comparison to excisional biopsy. **Methods:** In the period between January 2002 and September 2003, 202 patients attended at Mastology Ambulatory of UNIFESP-EPM presenting mammary nodules were selected to this study. Amongst these 202 patients, 79 presented palpable mammary nodules and had been submitted to clinical examination biopsy, while 123 patients with non-palpable injuries, but observed through ultrasonography, had their biopsies guided by this method. Injury exeresis was proposed after anatomopathological result

Trabalho desenvolvido pela Disciplina de Mastologia do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

¹ Disciplina de Mastologia do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil

Endereço para correspondência: Dalton Ivan Steinmacher – Avenida Doutor Luiz Teixeira Mendes, 2.002, salas 4 e 5, zona 5 – CEP 87015-001 – Maringá (PR), Brasil – Tel.: (44) 3031-5079 / Fax: (44) 3262-5079 – e-mail: dalton.mama@hotmail.com

Recebido em: 25/10/2009. Aceito em: 29/12/2009

of tissue fragments. *Exeresis was applied in 172 patients, allowing the histopathological correlation between the two methods of investigation. Results: Large core biopsy presented sensitivity of 94.94%, specificity of 98.63%, positive predictive value of 98.94% and negative predictive value of 93.50%. In 76 cases with palpable nodules submitted to excision, the method had sensitivity of 98.30%, specificity of 94.40%, positive predictive value of 98.30% and negative predictive value of 94.40%. When guided by ultrasonography and related to excisional biopsy finding, the sensibility and specificity were 90.24% and 100%, while the positive and negative predictive values were 100% and 93.22%, respectively. Accuracy of method was 95.80% on biopsies of non-palpable injuries guided by ultrasonography, and 97.4% on palpable mammary nodules. Conclusions: Large core biopsy is a method of great value in obtaining tissue fragments used in histopathological diagnosis of mammary nodules with good accuracy, sensitivity and specificity to either palpable and non-palpable nodules, guiding the procedure by ultrasonography.*

INTRODUÇÃO

O câncer de mama ocupa, hoje, lugar de destaque na saúde pública devido à sua incidência crescente e elevada taxa de mortalidade. O número de casos novos de câncer de mama esperados para o Brasil em 2008, segundo o Ministério da Saúde, é de 49.400, com um risco estimado de 51 casos a cada 100 mil mulheres.

Com o objetivo de reduzir a mortalidade por neoplasias malignas da mama, buscaram-se formas de detectar precocemente a doença. A mamografia é, isoladamente, o mais importante método para diagnóstico das alterações da mama. Associada ao exame físico, constitui a modalidade padrão para o rastreamento desse câncer. Seu advento proporcionou a possibilidade do diagnóstico precoce, permitindo instituir o tratamento cirúrgico conservador e reduzir a mortalidade¹.

A mamografia possui elevada sensibilidade (85% a 90%), porém seu valor preditivo positivo é baixo, em torno de 15% a 38%. Na prática, isto resulta em elevada ocorrência de achados mamográficos não-conclusivos, o que requer a realização de grande número de biópsias com o objetivo de elucidar a real natureza da lesão. Estas biópsias, por sua vez, demonstram em 80% das vezes somente alterações benignas².

Embora a ultrassonografia não seja recomendada como método isolado no rastreamento do câncer de mama, é reconhecida como importante método complementar da mamografia. Kolb et al.³ demonstraram que a associação dos métodos eleva a sensibilidade para a detecção do câncer para 97%.

Além do potencial diagnóstico, o advento da ultrassonografia trouxe outros benefícios, como o método de orientação para biópsias dirigidas de lesões não-palpáveis. Em comparação às biópsias estereotáxicas orientadas pela mamografia, os procedimentos guiados por ultrassonografia têm menor custo, não expõem à radiação, possuem simplicidade operacional, além de serem mais rápidos e confortáveis para a paciente^{4,5}.

Na década de 1980, surgiram os primeiros dispositivos automáticos para biópsia percutânea. Lindgren, em 1982, desenvolveu uma pistola automática que permitia extrair fragmentos

de lesões mamárias de forma rápida e eficiente. A técnica foi denominada biópsia percutânea por agulha grossa com propulsor automático. Trata-se de um sistema de molas sequenciais no qual se introduz o trocarte na área a ser biopsiada. Efetua-se o disparo e, de imediato, uma agulha biselada cortante avança através do tecido e, então, um segundo dispositivo propulsor cilíndrico externo à agulha é impulsionado em alta velocidade, efetuando o corte do tecido e apreendendo-o na chanfradura existente na extremidade da primeira agulha.

A biópsia percutânea por agulha grossa com propulsor automático (BAG) tornou-se alternativa fiel à cirurgia convencional na análise dos nódulos, fornecendo material para morfologia. Tem, *a priori*, indicação em todas as lesões palpáveis ou identificadas por ultrassonografia ou mamografia, pois permitiria, na maioria dos casos, confirmar a benignidade da lesão ou, ao contrário, acusar sua malignidade. O insucesso das biópsias percutâneas por agulha grossa varia de 1,2% a 8%, valor muito próximo daquele observado com a biópsia cirúrgica⁶.

Assim, tendo em vista as crescentes indicações de biópsias mamárias devido ao aumento da incidência do câncer de mama e imposição de protocolos de rastreamento mamográfico, buscamos avaliar a acurácia diagnóstica da biópsia percutânea por agulha grossa (BAG) com propulsor automático (*core biopsy*) em lesões palpáveis e não-palpáveis de mama, guiada pela ultrassonografia, e seu real valor na prática diária, comparando-a com a da biópsia cirúrgica.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo prospectivo no período de janeiro de 2002 a setembro de 2003 no setor de Diagnóstico por Imagem, da Disciplina de Mastologia, do Departamento de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e informado.

Durante esse período, foram atendidas 202 pacientes, 79 com lesões palpáveis e 123 com lesões não-palpáveis da mama identificadas pela ultrassonografia. Foram submetidas, quando necessário, a exames complementares de mamografia e/ou de ultrassonografia. Tais exames foram classificados segundo o sistema BI-RADS®.

Todas as pacientes avaliadas foram submetidas à biópsia percutânea por agulha grossa; quando se tratava de tumor palpável, o procedimento era dirigido pelos achados clínicos e, nos nódulos não-palpáveis, o procedimento foi dirigido pela ultrassonografia.

As BAG foram realizadas utilizando-se propulsor da marca bard® acoplados a um conjunto de agulha descartável de 10 cm e 12 Gauge. Este equipamento nos deu a opção de propulsão de disparo de 22 milímetros, conforme a técnica adotada no serviço. As amostras obtidas por BAG foram encaminhadas para o estudo no Departamento de Patologia da UNIFESP-EPM.

Posteriormente, as pacientes foram atendidas para avaliação do resultado de estudo anatomopatológico e encaminhadas para tratamento cirúrgico, realizado em 172 delas. Trinta pacientes com achados histológicos específicos e condizentes com benignidade optaram por controle clínico e imaginológicos semestrais.

RESULTADOS

No período de janeiro de 2002 a setembro de 2003 foram feitas 172 BAG seguidas de propedêutica excisional (Tabela 1).

A sensibilidade do método foi de 94,94%, a especificidade de 98,63%, o valor preditivo positivo de 98,94% e o valor preditivo negativo de 93,50%.

Dentre as 79 pacientes com nódulos palpáveis submetidas à BAG, extirpou-se a lesão em 76.

Após a biópsia excisional, o estudo anatomopatológico demonstrou que 58 (74,3%) eram doenças malignas e 18 (25,7%), benignas. As lesões malignas da mama incluíram 55 carcinomas e 3 tumores filóides variedade maligna (Tabela 2).

A sensibilidade e a especificidade do método em nódulos palpáveis foram de 98,3% e 94,4%, respectivamente. O valor preditivo negativo foi de 94,4% e o valor preditivo positivo de 98,3%. A acurácia do método foi de 97,4%.

Biópsias de lesões não-palpáveis guiadas por ultrassonografia foram realizadas em 123 pacientes.

Optaram por conduta expectante 27 pacientes; destas, 25 tiveram fibroadenoma como diagnóstico histológico, uma fibrose nodular e outra fibrose com hialinização. Todas apresentavam correlação clínico-radiológica com o resultado obtido na BAG.

As outras 96 pacientes foram submetidas à biópsia excisional após marcação pré-cirúrgica por agulhamento com reparo metálico guiado pela ultrassonografia. Comparando-se os resultados histopatológicos dos fragmentos e da peça cirúrgica, obtivemos sensibilidade de 90,24%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 93,22%. A acurácia do método foi de 95,8%.

Quando comparados os procedimentos realizados nos nódulos palpáveis e não-palpáveis, pôde-se observar que, embora

Tabela 1. Comparação entre os resultados obtidos no estudo histopatológico das BAG e biópsias excisionais

BE / BAG	CA	CA is	FA	Fib/Ad	Fil	Ham	Pap	AFC	PIC	Hip	Lip	HPA	Total
Carcinoma	85												85
Carcinoma <i>in situ</i>		1	1										2
Fibroadenoma			42	2									44
Fibrose/adenose		1	1	10									12
Filodes					5								5
Hamartoma						1							1
Abscesso	1												1
Lesão papilífera	4	1					3						8
Alteração fibrocística			1					6					7
PIC									1				1
Hiperplasia atípica										1			1
Lipoma											2		2
Hiperplasia pseudoang												2	2
Lesão proliferativa com atípicas	1												1
Total	91	3	45	12	5	1	3	6	1	1	2	2	172

BAG: biópsia por agulha grossa; BE: biópsia excisional; AFC: alteração fibrocística; CA: carcinoma; CAis: carcinoma in situ; FA: fibroadenoma; Fib/Ad: fibrose e adenose; Fil: filóides; Ham: hamartoma; HPA: hiperplasia pseudoangiomatosa; Hip: hiperplasia atípica; Lip: lipoma; Pap: papiloma; PIC: processo inflamatório crônico granulomatoso.

Tabela 2. Comparação entre os resultados histopatológicos da biópsia percutânea por agulha grossa com propulsor automático e os achados anatomopatológicos da biópsia excisional em nódulos mamários palpáveis ou não-palpáveis guiados pela ultrassonografia

Resultados histopatológicos em fragmentos da BAG	Maligno	Benigno	Total
Maligno	94 (98,9%)	1 (1,1%)	95 (100%)
Benigno	5 (6,5%)	72 (93,5%)	77 (100%)
Total	99	73	172

BE: Biópsia excisional; BAG: biópsia por agulha grossa.

Tabela 3. Comparação entre os achados clínicos e anatomopatológicos nas pacientes com nódulos palpáveis e não-palpáveis de mama

	Lesões não-palpáveis	Lesões palpáveis	Total
Média de idade das pacientes (anos)	50,6	47,6	49,2
Média de idades das pacientes com carcinoma (anos)	55,7	52	53,5
Diâmetro médio das lesões (cm)	1,08	4,3	2,42
Diâmetro médio dos carcinomas (cm)	1,16	3,63	2,59
Fragmentos (número)	5,03	5,05	5,04

Tabela 4. Comparação entre os resultados histopatológicos da biópsia percutânea por agulha grossa com propulsor automático e os achados anatomopatológicos da biópsia excisional em nódulos mamários palpáveis em 76 pacientes

Resultados histopatológicos em fragmentos da BAG	Maligno	Benigno	Total
Maligno	57 (98,2%)	1 (1,8%)	58 (100%)
Benigno	1 (5,5%)	17 (94,5%)	18 (100%)
Total	58	18	76

BE: Biópsia excisional; BAG: biópsia por agulha grossa.

Tabela 5. Comparação entre os resultados histopatológicos da biópsia percutânea por agulha grossa com propulsor automático e os achados anatomopatológicos da biópsia excisional em nódulos mamários não-palpáveis guiados pela ultrassonografia

Resultados histopatológicos em fragmentos da BAG	Maligno	Benigno	Total
Maligno	37 (100%)	0 (0%)	37 (100%)
Benigno	4 (6,8%)	55 (93,2%)	59 (100%)
Total	41	55	96

BAG: biópsia por agulha grossa.

os volumes médios dos tumores apresentem diferença significativa, o número de fragmentos foi semelhante. Merece também atenção o fato de o diagnóstico de carcinoma no grupo de pacientes com lesões palpáveis ser feito em mulheres mais jovens do que aquele com lesões não-palpáveis, como se observa na Tabela 3.

DISCUSSÃO

Os programas de rastreamento mamográfico e a ultrassonografia mamária, ao identificarem anormalidades não-palpáveis, impulsionaram o crescimento das técnicas de biópsias minimamente invasivas como método de obtenção de tecidos para estudo morfológico das lesões mamárias. A biópsia percutânea por agulha grossa com propulsor automático (BAG) demonstrou ser um excelente método na investigação de nódulos mamários nas lesões não-palpáveis identificadas nas mamografias de rastreamento ou ultrassonografia, ou em tumores palpáveis observados pelo autoexame ou pelo médico.

O método considerado padrão para a investigação de lesões não-palpáveis é a biópsia excisional após agulhamento com reparo metálico, porém, esta técnica se acompanha de falha na remoção das lesões em 2% a 22% dos casos⁸⁻¹⁰.

Os procedimentos minimamente invasivos possuem algumas vantagens quando comparados às técnicas a céu aberto. Existe aceitação mais fácil pela paciente por se tratar de procedimento ambulatorial, de rápida execução, sem necessidade de internação e de sala cirúrgica, o que diminui o custo e a ansiedade da paciente. Além disso, o retorno para as suas atividades normais e ao trabalho é precoce e tem melhor resultado cosmético, além de menor alteração nos controles mamográficos^{9,11}.

Em nosso estudo, as BAG foram realizadas em caráter ambulatorial, e a duração média do procedimento foi de dez minutos, havendo boa aceitabilidade das pacientes, que referiram mínimo grau de desconforto. Após 24 horas, foi retirado o curativo compressivo e todas estavam aptas a retornarem às suas atividades habituais, sem limitações de movimentos.

Em nossa experiência, o método apresentou alta acurácia (96,5%), boa sensibilidade (94,9%) e especificidade (98,6%). Nas lesões não-palpáveis, nas quais a biópsia foi dirigida pela ultrassonografia, obtivemos sensibilidade de 90,24% e especificidade de 100%, com acurácia de 95,8%, enquanto nas palpáveis estes valores foram respectivamente 98,3%; 94,4% e 97,4%. Das 172 pacientes submetidas à BAG e com exérese cirúrgica posterior, obtivemos concordância diagnóstica em 165 (95,9%). Nas sete lesões cujos resultados foram discordantes, apenas dois casos foram falso-negativo (1,1%).

Parker et al.¹² foi o primeiro autor a descrever a técnica de BAG em lesões mamárias guiadas pela ultrassonografia. Na ocasião, realizaram 181 biópsias de mama com agulhas de 14 gauge tanto em lesões palpáveis quanto não-palpáveis. Compa-

raram o resultado anatomopatológico com a cirurgia convencional em 49 lesões e mantiveram seguimento clínico nas outras 132. Encontraram concordância histopatológica em todos os casos estudados, incluindo 34 carcinomas. Duncan et al.¹³ publicaram a experiência da *Oschner Clinic and Alton Oschner Medical Foundation*, em New Orleans. Após 1.110 procedimentos, conseguiram seguimento de no mínimo 2 anos em 728 pacientes; outras 255 foram submetidas à exérese cirúrgica. Houve apenas dois falso-negativos, o que conferiu ao método sensibilidade de 98,7%. Este valor foi semelhante aos obtidos por nós e por outros autores, que descreveram sensibilidade em torno de 97% para o método^{5,9,10,14}.

Ao se discutirem os achados anatomopatológicos da BAG, que resultaram benignos e foram concordantes com os aspectos clínicos e imaginológicos, 30 pacientes optaram por seguimento ambulatorial. Destas, três tinham nódulos palpáveis com diagnóstico histopatológico de fibroadenoma. O controle após um ano não demonstrou alteração clínica ou imaginológica. Em outras 27 pacientes com lesões não-palpáveis, o estudo histopatológico demonstrou 25 fibroadenomas, uma fibrose nodular e uma fibrose com hialinização. Da mesma forma, apresentaram correlação imaginológica, e atualmente encontram-se em seguimento ambulatorial.

Achados de carcinoma invasivo ocorreram em 85 casos. Destes, 50 eram de nódulos palpáveis e 35 lesões não-palpáveis que podiam ser avaliadas através da ultrassonografia. Todos foram confirmados após a exérese cirúrgica com o exame anatomopatológico (Tabelas 4 e 5).

Nestes casos, o método proporcionou diagnóstico pré-operatório correto em 100% das vezes, favoreceu a programação pré-cirúrgica e dispensou o tempo e o custo do estudo do exame de congelação intraoperatória. Além disso, quando estudado o tipo histológico, houve concordância em 82 casos (96,5%). Carcinoma ductal *in situ* foi encontrado uma única vez, e confirmado após a ressecção completa da lesão.

Nas lesões benignas, ocorreu concordância diagnóstica entre os achados em 65 casos. Dentre os nódulos palpáveis, foram encontrados sete fibroadenomas, três adenoses com fibrose, dois filódes variedade benigna, um hamartoma, uma área de alteração fibrocística e outra de processo inflamatório crônico granulomatoso. Todas apresentaram concordância diagnóstica.

Nas lesões não-palpáveis, o fibroadenoma foi o achado benigno mais comum, detectado em 35 pacientes. Encontraram-se, ainda, sete casos com fibrose e adenose, quatro com alterações fibrocísticas, dois casos de hiperplasia pseudoangiomatosa e duas com lipoma.

Em nossa casuística, foram registrados 7 casos de discordância no diagnóstico ao avaliarmos o laudo anatomopatológico da BAG e o da biópsia excisional. Porém, resultados falso-negativos ocorreram em dois casos, ou seja, 1,1%. Este índice é semelhante aos descritos por Parker et al.¹⁵, Berg et al.¹⁶, Israel⁹, Achenson et al.¹⁷ e Doyle et al.¹⁴.

O primeiro caso de falso-negativo foi de uma paciente de 52 anos que referia nódulo de crescimento rápido. Ao exame físico, encontrou-se tumor de 6 cm no quadrante súpero-lateral da mama direita, com sinais inflamatórios. À mamografia e à ultrassonografia, observou-se nódulo de características suspeitas (BIRADS 4). Obtiveram-se sete fragmentos, pela BAG, de aspecto amolecido e gelatinoso, diferente do aspecto macroscópico habitualmente observado em carcinomas. O estudo anatomopatológico sugeriu tratar-se de abscesso mamário.

Devido à incompatibilidade deste achado com a suspeita clínica e imaginológica, indicou-se estudo complementar com biópsia de congelação, que comprovou malignidade. Em seguida, complementou-se a terapêutica cirúrgica com mastectomia radical modificada. O estudo histopatológico definitivo concluiu tratar-se de carcinoma metaplásico osteossarcomatoide com múltiplas áreas de necrose. Tratava-se de tumor que, devido ao seu crescimento muito rápido, albergava em seu interior várias áreas de necrose, e a amostra obtida provavelmente representava estes focos.

O segundo diagnóstico falso-negativo se deu em paciente de 43 anos que foi encaminhada por alteração mamográfica. O exame físico mostrou espessamento no quadrante súpero-lateral da mama direita. A mamografia demonstrava distorção fibroglandular na mesma região e, na ultrassonografia, observou-se nódulo de 1,1 cm com características suspeitas (BIRADS 4).

Foi submetida à BAG com obtenção de sete fragmentos de aspecto macroscópico satisfatório. O resultado anatomopatológico foi de adenose com áreas de microcalcificações. Por tratar-se de resultado incompatível com o esperado pela imagem, a paciente foi encaminhada para exérese cirúrgica após agulhamento com reparo metálico. Identificou-se, no estudo anatomopatológico, adenose associada a foco de carcinoma intraductal de baixo grau, encontrando-se livres as suas margens.

Embora a sensibilidade para detecção de malignidade no fragmento de tecido de biópsia seja de 85% a 99%¹⁶, é fundamental que exista correlação entre os achados do exame anatomopatológico com os de imagem. Sempre que forem discordantes, deve-se proceder à propedêutica⁷.

Os resultados falso-positivos são achados raros nos relatos de biópsias de fragmento. Em nossa casuística, aconteceu uma vez em paciente de 19 anos encaminhada para avaliação de nódulo de crescimento rápido em menos de seis meses. O tumor media 18 cm. Submetida à ultrassonografia com o objetivo de selecionar a melhor área para a realização da BAG, observou-se nódulo complexo contendo áreas sólidas e císticas de forma irregular e interface com halo ecogênico. Submetida à BAG sem intercorrências, foram obtidos fragmentos de aspecto macroscópico satisfatório.

O estudo histopatológico demonstrou tratar-se de carcinoma intraductal. Por não considerar o achado compatível com a clínica e os exames de imagem, prosseguiu-se a investigação, sendo o diagnóstico final de fibroadenoma juvenil. Este fato foi relatado por Youngson et al.¹⁸ e Douglas-Jones e Vergues¹⁹, que

alertaram sobre a possibilidade da ocorrência de falsos diagnósticos de carcinomas invasivos em estudos anatomopatológicos de biópsias de fragmento. Isso pode ocorrer nessa técnica, pois o disparo promove o desprendimento de microfragmentos de células epiteliais que são levadas para o interior do estroma e, diante desses achados, o diagnóstico pode ser superestimado como uma área de invasão.

Dershaw²⁰ descreveu sua experiência com a BAG em mama nas situações em que não era possível estabelecer diagnóstico com precisão. O autor incluiu situações ambíguas como aquelas em que não houve material satisfatório em um grupo de “exames não-diagnósticos”. Tais situações dizem respeito à hiperplasia ductal atípica, ao carcinoma ductal *in situ* e aos tumores filóides. Este grupo de lesões, que podem ter diagnóstico mais grave pela biópsia cirúrgica do que pela BAG, foram chamados por Burbank²¹ de “diagnósticos subestimados”.

As taxas de lesões subestimadas pela BAG para lesões com atipias celulares, segundo Jackman et al.²², variam de 31% a 88%. Com relação às hiperplasias ductais atípicas, em aproximadamente 50% dos casos encontram-se carcinomas *in situ* ou invasivos; e nos carcinomas ductais *in situ*, o componente invasivo está presente em 9% a 36%^{16,20,23}.

Em ampla revisão da literatura, Reynolds²⁴ descreveu situações nas quais o estudo de fragmento não é suficiente. Nas hiperplasias ductais atípicas, encontrou-se malignidade em 37%, justificando-se prosseguir a investigação. Quando o achado anatomopatológico nos fragmentos foi de lesão papilífera contendo atipia, esclerose ou descrito, como papilomatose, após a biópsia excisional verificou-se haver malignidade em 37% dos casos.

Das 202 biópsias realizadas, os diagnósticos foram subestimados em 8, o que corresponde a 4%. Este valor é inferior àquele relatado na literatura mundial onde a necessidade de prosseguir com a investigação após o estudo do fragmento oscila entre 10% e 15%^{11,25}. Este fato ocorreu porque estes autores incluem, em suas estatísticas, biópsias de microcalcificações guiadas por estereotaxia, e esta é a forma mais frequente de manifestação de carcinomas ductais *in situ* e hiperplasias atípicas.

Como já referimos, a BAG mostrou, em nossa experiência, sensibilidade de 94,94% e, quando estudamos apenas os nódulos não-palpáveis, de 90,24%. Se excluirmos os casos cujos resultados foram inconclusivos pelo risco de subestimação do diagnóstico, sendo obrigatória a realização da biópsia excisional, a sensibilidade ascende para 97,8%, e nas lesões não-palpáveis, para 97,22%.

Como limitações para a aplicação do método, devemos citar lesões próximas ao tórax, pacientes não-cooperativas, portadoras de distúrbios da coagulação, lesões menores que 5 mm. Nódulos hialinizados em mamas com substituição gordurosa, sem estrutura de sustentação em seu redor⁷.

Particular atenção deve-se dar a nódulos com dimensão igual ou menor de 5 mm, pois apresentam, além da dificuldade técnica da realização do procedimento pelas diminutas dimensões, o risco de remoção completa, impedindo a identificação

precisa do local da biópsia quando há necessidade de se complementar a terapêutica, como ocorre nas hiperplasias atípicas ou até mesmo nos carcinomas^{7,25}.

A BAG é um procedimento seguro. As complicações estão presentes em cerca de 0,2% dos casos, sendo mais frequentes os hematomas e a infecção²⁶.

Complicações como fístula láctea e pneumotórax são mais raras²⁵. Em nossa experiência, observamos dois hematomas clínicos. Para um deles adotamos conduta expectante e, para o outro, realizamos punção aspirativa por agulha fina.

Os dados apresentados na presente casuística somam-se à tendência mundial de substituição das técnicas clássicas de biópsia por procedimentos minimamente invasivos. Fuhrmann et al.⁶ referiram que a especificidade da biópsia de fragmento é semelhante à da biópsia excisional no diagnóstico de nódulos malignos não-palpáveis. Evans et al.²⁷ descreveram que as biópsias dirigidas por imagem são eficazes, têm boa acurácia e, progressivamente, substituirão a biópsia excisional. Parker et al.²⁸, após estudo multi-institucional, citaram que, com base na reprodutibilidade econômica e psicológica e na ocorrência de poucas desvantagens, a técnica de BAG pode suplantará a biópsia cirúrgica como procedimento diagnóstico padrão na maioria dos casos na elucidação diagnóstica das lesões de mama.

A BAG, frente a nódulos palpáveis, é um método de rápida curva de aprendizado, baixo custo, que proporciona ao clínico a obtenção imediata de amostras histológicas seguras para sua avaliação. Quando frente a lesões não-palpáveis, embora apresente curva de aprendizado maior, também traz muitas vantagens em comparação às biópsias convencionais. Nestas situações, sempre que possível, a ultrassonografia deve ser escolhida como método para orientar o procedimento^{5,14,17}.

Considerando-se os baixos custos da BAG, este foi um grande fator que impulsionou a técnica. Libermann et al.⁵ avaliaram os custos da BAG nos Estados Unidos. Na ocasião, realizaram 151 biópsias guiadas por ultrassonografia em lesões não-palpáveis utilizando agulhas descartáveis de 14 gauge. O custo por biópsia foi de US\$ 519 comparados aos US\$ 1.332 da biópsia convencional, ou seja, 39% do valor. Mesmo quando se acrescenta a esse custo a necessidade de prosseguir com a investigação pela biópsia excisional, houve redução final de custos de 56%. Este fato foi confirmado por outros autores. Anania et al.¹⁰, na Itália, relataram uma redução de custos de 41%, e Osanai et al.²⁹, no Japão, referiram diminuição de 25% a 50%. No Brasil, infelizmente, não há relatos de estimativa de custos.

Com base nos aspectos expostos, acredita-se que a BAG é o método de escolha na investigação de lesões palpáveis e não-palpáveis guiadas pela ultrassonografia a ser aplicada inclusive em serviços públicos, onde a disponibilidade financeira e estrutural é limitada.

Quanto ao seguimento das pacientes submetidas à BAG, particularmente com o objetivo de minimizar a ocorrência de resultados falso-negativos, sugerimos o primeiro controle em seis meses e, posteriormente, anual. Essa também é a re-

comendação de Achenson et al.¹⁷ e do Colégio Americano de Radiologia (2003). Outros autores, como Israel⁹, recomendam esta conduta apenas quando o exame anatomopatológico for inespecífico. Frente a achados específicos, como fibroadenoma ou linfonodo, este seguimento seria dispensável se a paciente pudesse se manter na rotina do serviço.

Litherland et al.³⁰ destacaram ainda que as técnicas microinvasivas, por oferecerem um diagnóstico pré-cirúrgico, facilitam a elaboração do termo de consentimento livre e informado, documento que vem ganhando cada vez mais importância pelo seu caráter jurídico.

É possível concluir após este estudo que a BAG, como método de obtenção de fragmentos de tecido para o diagnóstico histopatológico de lesões mamárias, tem grande valor prático por se tratar de procedimento rápido, de caráter ambulatorial, de fácil aprendizado e praticamente destituído de complicações. Trata-se de método com alta sensibilidade (94,94%) e especificidade (98,63%), com valor preditivo negativo de 93,50% e valor preditivo positivo de 98,94%. Ressaltamos ainda que não houve diferenças significativas na acurácia entre lesões palpáveis e não-palpáveis de mama.

REFERÊNCIAS

- Anderson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50; update results from Malmö Mammographic Screening Program. *Monog Natl Cancer Inst.* 1997;22:63-7.
- Heyang-Kobrunner SH, Schreer I, Dershaw DD. *Diagnostic breast imaging*. Stuttgart. Thieme; 1997.
- Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast ultrasound and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patients evaluations. *Radiology.* 2002; 225(1):165-75.
- Parker SW, Dennis MA, Stavros AT, Johnson KK. Ultrasound guided mamotomomy. A new breast biopsy technique. *JDMs.* 1996;12:113-8.
- Lieberman L, Feng TL, Dershaw DD, Morris AE, Abramson AF. US-guided core breast biopsy: use and cost-effectiveness. *Radiology* 1998;208(3):717-23.
- Fuhrman GM, Cederbonn GJ, Bolton JS. Image guided core needle breast biopsy is an accurate diagnostic technique to evaluate patients with nonpalpable mammographic abnormalities. *Ann Surg.* 1998; 227(6):932-9.
- Kemp C, Baracat FF, Rostagno R. *Lesões não palpáveis da mama – diagnóstico e tratamento.* 1ª ed. Rio de Janeiro; Revinter: 2003.
- Burbank F, Parker SH, Fogarty TS. Stereotactic breast biopsy improved tissue harvesting with mammotome. *Am Surg.* 1996;62(9):738-44.
- Israel PZ. The revolution in breast biopsy. Where is the surgeon? *Am Surg.* 1996;62(2):93-5.
- Anania G, Bazzochi M, Di Loreto C, Risaliti A, Terrosu A, Donini A, et al. Percutaneous large core needle biopsy versus surgical biopsies in the diagnosis of breast lesions. *International Surgery* 1997;82(1):52-5.
- Lieberman L, Latrenta LR, Dershaw DD, Abramson AF, Morris EA, Cohen MA, et al. Impact of core biopsy on the surgical management of impalpable breast cancer. *American Journal of Radiology.* 1997;168(2):495-9.
- Parker SH, Jobe WE, Dennis MA, Stavros AT, Johnson KK, Yakes WF, et al. US-guided automated large-core breast biopsy. *Radiology.* 1993;187(2):507-11.
- Duncan III JL, Cederbonn JG, Champaign JL, Smetherman DH, King AT, Farr GH, et al. Benign diagnosis by image-guided core needle breast biopsy. *The American Surgeon.* 2000;66(1):5-9.
- Doyle AJ, King AR, Miller MV, Collins JP. Implementation of image-guided large-core needle biopsy of the breast on a limited budget. *Australas Radiology.* 1998;42(3):199-203.
- Parker SH, Lovin JD, Jobe WE. Non palpable breast lesions: stereotactic automated large core biopsies. *Radiology.* 1991;180(2):403-7.
- Berg WA. When is core breast biopsy or fine-needle aspiration not enough. *Radiology.* 1996;198(2):313-5.
- Achenson MB, Patton RG, Howisey RL, Lane RF, Morgan A. Histologic correlation of image-guided core biopsy with excisional biopsy of nonpalpable breast lesions. *Arch Surg.* 1997;132(8):815-21.
- Youngson BJ, Cranor M, Rosen PP. Epithelial displacement in surgical breast specimens following needling procedures. *The American Journal of Surgical Pathology.* 1994;18(9):896-903.
- Douglas-Jones AG, Verghese A. Diagnostic difficulty arising from displaced epithelium after core biopsy in intracystic papillary lesions of the breast. *J Clin Pathol.* 2002;55(10):780-3.
- Dershaw DD, Morris EA, Liberman L, Abramson AF. Nondiagnostic stereotactic core breast biopsy: results of rebiopsy. *Radiology.* 1996;198(2):323-5.
- Burbank F, Parker SH. Stereotactic core breast biopsy a replacement for surgical breast biopsy. *General Surgery;* 1993. p. 179-86.
- Jackman RJ, Burbank F, Parker SH, Evans WP, Lechner MC, Richardson TR, et al. Stereotactic breast biopsy of nonpalpable lesions: determines of a ductal carcinoma in situ underestimation rates. *Radiology.* 2001;218(2):497-502.
- King TA, Gunnar JC, Champaign JL, Smetherman DH, Bolton JS, Farr GH, et al. A core breast biopsy diagnosis of invasive carcinoma allows for definitive surgical treatment planning. *Am J Surg.* 1998;176(6):497-501.
- Reynold ER. Core needle biopsy of challenging benign breast conditions: A comprehensive literature review. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174(5):1245-350.
- Meyer JE, Smith DN, Lester SC, Kaelin MD, Pamela JD, Deninson MP, et al. Large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions. *JAMA.* 1999;281(17):1638-41.
- Brant W. Percutaneous core biopsy of the breast. *West J Med.* 1996;165(1):52-3.
- Soo MS. Imaging-guided core biopsies in the breast. *Sout Med J.* 1998;91(11):994-1000.
- Evans AJ, Whitlock JP, Burrell HC, Pinder SE, Ellis IO, Geraghty JG, et al. A comparison of 14 and 12 gauge needles for core biopsy of suspicious mammographic calcification. *The British Journal of Radiology* 1999;72(864):1152-4.
- Parker SH, Burbank F, Jackman RJ, Aucreman CJ, Cardenos G, Cink TN, et al. Percutaneous large core biopsy: a multi institutional study. *Radiology.* 1994;193(2):359-64.
- Osanaï T, Goni W, Wakita T, Yamashita T, Ichikawa W, Nihei Z, et al. Ultrasound-guided core needle biopsy for breast cancer – Preliminary report. *Jpn J Clin Oncol.* 2000;30(2):65-7.
- Litherland JC, Evans AJ, Wilson ARM, Kollias JK, Pinder SE, Elston CW, et al. The impact of core biopsy on preoperative diagnosis of screen detect breast cancers. *Clinical Radiology.* 1996;51(8):562-5.

Estudo do biomarcador p16 no carcinoma de mama de mulheres submetidas à endocrinoterapia primária de curta duração com tamoxifeno e anastrozol

Study of p16 biomarker after short-period primary endocrinotherapy with tamoxifen and anastrozole in postmenopausal women with breast carcinoma

Alexandre Santos Melitto¹, André Mattar¹, Karine Angélica Cintra¹,
Fernando Augusto Soares¹, Ângela Flavia Logullo Waitzberh¹, Luiz Henrique Gebrim¹

Descritores

Neoplasias da mama
Receptores estrogênicos
Receptores de progesterona
Tratamento neoadjuvante
Tamoxifeno
Inibidores da aromatase
Genes p16

Keywords

Breast neoplasms
Receptors, estrogen
Receptors, progesterone
Neoadjuvant therapy
Tamoxifen
Aromatase inhibitors
Genes, p16

RESUMO

Introdução: Frequentes deleções e mutações têm sido descritas no gene p16 em diversos tipos de tumores, mas pouco se sabe sobre o valor preditivo do p16 na hormônio-resistência ao tratamento do câncer de mama. **Objetivos:** Estudar a expressão do p16 e dos receptores de estrogênio e progesterona (RE e RP) em pacientes com carcinoma de mama RE e/ ou RP (+) após curto período (26 dias) de tratamento com tamoxifeno, anastrozol e placebo. **Métodos:** Estudo prospectivo randomizado duplo-cego realizado com 58 pacientes na pós-menopausa diagnosticadas com carcinoma ductal invasivo de mama nos estádios II e III, que no período pré-operatório foram subdivididas em três grupos: P (placebo, n = 25), T (tamoxifeno 20 mg/dia, n = 15) e A (anastrozol 1 mg/dia, n = 18). A biópsia foi realizada no momento do diagnóstico e após a cirurgia definitiva (26º dia). Realizou-se o estudo semiquantitativo utilizando-se os critérios de Allred. **Resultados:** A positividade do p16 variou de 22 para 17%, respectivamente no pré e no pós-tratamento com anastrozol; variou de 8 para 4% no grupo placebo e não houve variação, com 7% de positividade, no grupo que recebeu tamoxifeno. A comparação entre grupos e tempos não apresentou relação significativa para o p16 (p = 0,17). Não foi encontrada correlação entre a positividade do p16 e o status hormonal (RE e RP). **Conclusão:** Não houve diferença estatística significativa entre os três grupos estudados. Outros biomarcadores deverão ser pesquisados para se identificar precocemente a hormônio-resistência e a especificidade terapêutica.

ABSTRACT

Background: Frequent deletions or mutations of the *INK4* gene, which encodes the cyclin-dependent kinase-4 inhibitor *p16INK4a*, have been documented in various human cancers, but little is known about the role of this tumor suppressor gene in primary breast cancer, and there is a lack of reports in the literature about its expression behavior in neoadjuvant endocrinotherapy with tamoxifen or anastrozole. **Objective:** To analyze *p16INK4a* expression in patients with invasive ductal carcinomas (IDC) prior to tamoxifen and anastrozole neoadjuvant treatment and the possible correlation with estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR). **Methods:** We examined *p16INK4a* expression and its relationship in short period (26 days) neoadjuvant endocrine therapy with tamoxifen and anastrozole in 58 primary breast cancers with palpable HR-positive IDC. They were double-blind randomized in three neoadjuvant treatment groups: Anastrozole 1

Trabalho realizado no Hospital São Paulo, São Paulo (SP), Brasil e Hospital Pérola Byington de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

¹ Departamento de Ginecologia e Patologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Departamento de Mastologia do Hospital Pérola Byington, São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Alexandre Santos Melitto – Avenida Indianópolis, 219 – CEP 04063-000 – São Paulo (SP), Brasil – e-mail: melitto@hotmail.com

Recebido em: 7/12/2009. Aceito em: 8/1/2010

mg/day (n = 17), Placebo (n = 25) and Tamoxifen 20 mg/day (n = 15). Biomarkers status (ER, PgR and p16) were obtained by comparing single immunohistochemical evaluation of pre and post-surgery samples using Allred's method. Results: Variation in p16 was from 22% to 17% in anastrozole group, 8% to 4% in placebo group, but there was no variation in tamoxifen group, standing in 7%. There was no significant statistical difference in p16INK4a expression between groups (p = 0,17). There was no significant statistical correlation between p16 expression and hormonal status (RE and RP). Conclusion: There were no significant differences between the three studied groups. Other biomarkers should be studied to identify early endocrine resistance and specific treatments.

INTRODUÇÃO

O carcinoma de mama representa um dos principais problemas de saúde do mundo ocidental¹. Apesar da redução na mortalidade de 30% pela hormonioterapia com tamoxifeno e anastrozol, cerca de 40% das pacientes com receptores hormonais positivos desenvolvem resistência e má resposta à endocrinoterapia com estas drogas.

O gene p16 é um gene supressor tumoral localizado no cromossomo 9p21 e seu produto é a proteína de mesmo nome, cuja função é inibir a proliferação celular, mantendo a célula em G1 e inibindo a sua progressão para a fase S da mitose². Sua atividade está inibida em diversos tumores, incluindo o câncer de mama³.

Diversos trabalhos procuram demonstrar a relação entre o p16 e o câncer de mama em seus diversos estágios, com o objetivo de estabelecer associações causais, preditivas e prognósticas^{4,5}. Ichikawa et al. estudaram células de carcinoma de mama após exposição ao tamoxifeno, confirmando aumento na população de células na fase G1 e G2 e decréscimo no número de células na fase S. Observaram também aumento da expressão do p53 e p21, enquanto a expressão do p16 não apresentou variação, alterações dose e tempo-dependentes⁶. Não há dados disponíveis na literatura sobre a expressão de p16 e terapia endócrina neoadjuvante com anastrozol.

O objetivo deste estudo foi verificar a expressão de p16 em pacientes acometidas por carcinoma de mama antes e após 26 dias de tratamento com tamoxifeno ou anastrozol, buscando compreender melhor os mecanismos de ação e resistência destas drogas e assim determinar possíveis fatores prognósticos ou preditivos, bem como identificar possíveis correlações com a expressão dos receptores de estrógeno e progesterona.

MÉTODOS

Pacientes

Foram incluídas 58 pacientes com diagnóstico de carcinoma ductal invasivo de mama nos estádios IIb e III atendidas nos

Hospitais São Paulo e Pérola Byington de São Paulo. O estudo foi prospectivo, duplo-cego envolvendo pacientes que foram randomizadas em três grupos: Placebo (n = 25); Tamoxifeno (n = 15; 20 mg/dia) e Anastrozol (n = 18; 1 mg/dia). Foram excluídas as pacientes com hipersensibilidade conhecida aos medicamentos, previamente submetidas à quimioterapia e com tumores inoperáveis.

As pacientes, após tomarem conhecimento do estudo e concordarem em participar assinando o termo de consentimento livre e informado previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa dos Hospitais São Paulo e Pérola Byington, foram submetidas à biópsia incisional do nódulo mamário suspeito sob anestesia local e randomizadas em um dos grupos. Os Comitês de Ética em Pesquisa de ambas as Instituições aprovaram o estudo.

Após a randomização, realizada por uma auxiliar externa ao estudo, cada paciente recebeu um frasco lacrado e identificado com nome fantasia, contendo comprimidos idênticos, para serem ingeridos na posologia de um comprimido por dia durante 26 dias. Ao término da medicação, cada paciente foi internada para realização de tratamento cirúrgico definitivo (quadrantectomia ou mastectomia).

Parte do material obtido no diagnóstico e após o tratamento definitivo foi fixado em solução de formol líquido saturado a 10%, impregnado pela parafina líquida em estufa e, posteriormente, foram confeccionadas lâminas coradas pela hematoxilina e eosina (HE) para confirmar o diagnóstico de carcinoma de mama segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde (WHO, 1981).⁽⁷⁾ A outra parte do material foi enviada para análise imunoistoquímica dos marcadores tumorais por meio da técnica de *tissue microarray* para avaliação dos biomarcadores pré e pós-tratamento.

Método imunoistoquímico

O arranjo em matriz de amostras teciduais, ou *tissue microarray* (TMA), é uma técnica descrita com ampla aceitação pela literatura mundial. Com um conceito extremamente simples, agrupa um grande número de amostras teciduais em um único bloco de parafina, permitindo o estudo de expressão de marca-

dores moleculares em larga escala com grande aproveitamento do material arquivado, do tempo e dos custos⁸.

O estudo imunoistoquímico foi realizado com anticorpos para p16 (Dako- OA315), RE (Neomarkers- M7047) e RP (Dako- M3569).

Análise estatística

Para a análise estatística, foi utilizado um protocolo de cálculos específicos para cada situação. Foi definido um erro alfa de 0,05 para todos os testes, ou seja, um Intervalo de Confiança de 95%.

As frequências de p16 entre os grupos, até mesmo das pacientes tratadas como controles (placebo), foram calculadas de forma simples, em percentuais, considerando-se os casos positivos sobre o total dos casos. Comparou-se a imunorreação de p16 antes e depois do tratamento com tamoxifeno, anastrozol e com os controles (placebos). Esta comparação foi realizada da mesma forma para os casos-controle nas amostras iniciais e nas obtidas no momento da cirurgia. Para comparar as medidas (positivo e negativo) entre tempos e grupos, foi utilizado o GEE (*General Estimating Equations*). Para comparar as medidas (medida) entre tempos e grupos foi utilizada a Análise de Variância (ANOVA) para medidas repetidas com transformação por postos, buscando-se encontrar mudança de comportamento entre as amostras pareadas em dois momentos distintos de um mesmo indivíduo.

Os escores das imunorreações de p16 foram categorizados em negativo (escore = 0 ou 1) ou positivo (escore 2 ou 3), e os escores para imunorreações de receptores de estrogênio e progesterona foram categorizados como negativo (escore entre 0 e 2) ou positivo (escore entre 3 e 8) e analisados através do teste Exato de Fisher.

RESULTADOS

Com as amostras das 58 pacientes efetivamente incluídas no estudo, foram montados dois blocos distintos de TMA: um contendo as amostras colhidas para avaliação em todas as amostras no momento “pré”, ou seja, no diagnóstico e avaliação clínica inicial quando foram colhidos os dados e realizadas as biópsias incisionais das pacientes, e outro distinto onde foram alocadas as amostras pós-tratamento. Em ambos os espécimes, avaliou-se a expressão do gene p16.

Para comparar as medidas categóricas (positivo e negativo) entre tempos e grupos, foi utilizado o teste estatístico GEE. Foi considerado um nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$). Ao analisar a Tabela 1, a positividade do p16 variou de 22% para 17%, respectivamente no pré e pós-tratamento com anastrozol, de 8% para 4% no grupo placebo. Não houve variação, com 7% de positividade, no

Tabela 1. Positividade do p16 nos três grupos pré e pós-tratamento (anastrozol, placebo e tamoxifeno)

Grupo	Pré		Pós	
	Positivo	Total	Positivo	Total
A	4 22%	18	3 17%	18
P	2 8%	25	1 4%	25
T	1 7%	15	1 7%	14
Total	7 12%	58 100%	5 9%	57 100%

A: anastrozol; T: tamoxifeno; P: grupo placebo.

Variáveis	Valor de p
Grupo	0,1713
Tempo	0,6246
Grupo x Tempo	0,9225

grupo que recebeu tamoxifeno. A comparação entre grupos e tempos não apresentou relação significativa para o p16 ($p = 0,17$).

Na comparação entre os grupos, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa (Tabela 2).

Tabela 2. Expressão de p16 nos grupos (anastrozol, tamoxifeno e placebo):

Comparação entre grupos	Valor de p*
A x P	0,0658
A x T	0,1166
P x T	1,0000

* valor de p corrigido para comparações múltiplas (Bonferroni)

A: anastrozol; T: tamoxifeno; P: grupo placebo.

Ao compararmos os grupos que receberam anastrozol e tamoxifeno com o grupo que recebeu placebo, não houve diferença significativa entre os tempos (Tabela 3).

A expressão “pré” de p16 foi significativamente maior ($p = 0,02$) nos três grupos estudados (Gráfico 1).

Não foi encontrada diferença significativa nas expressões “pré” e “pós” por grupos (Tabela 4).

Na análise comparativa de expressão entre os receptores de estrogênio e progesterona com o p16, não foi encontrada relação estatística significativa ($p = 0,2$).

Tabela 3. Variação de expressão do p16 entre grupos e tempos, agrupando-se os grupos anastrozol e tamoxifeno frente ao grupo placebo

Variável	Tempo	Grupo	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
p16	Pré	P	25	0,44	0,65	0	0	2
		A/T	33	0,73	0,80	0	1	3
		Total	58	0,60	0,75	0	0	3
p16	Pós	P	25	0,28	0,54	0	0	2
		A/T	32	0,41	0,71	0	0	2
		Total	57	0,35	0,64	0	0	2

A: anastrozol; T: tamoxifeno; P: grupo placebo. DP: desvio padrão

Variáveis	Valor de p
Grupo	0,1524
Tempo	0,0289
Grupo x Tempo	0,4067

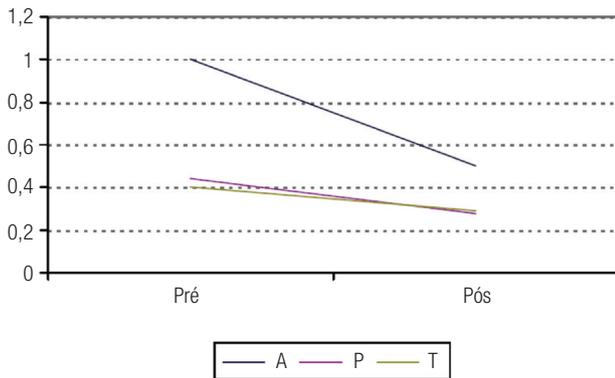


Gráfico 1. Comparação entre os grupos (anastrozol, tamoxifeno e placebo) e tempos (pré e pós-tratamento).

Tabela 4. Variação da expressão do p16 e comparação entre os grupos anastrozol e tamoxifeno em relação ao grupo placebo

Grupo	Pré/ Pós			Total
	Aumento	Inalterado	Redução	
P	3 12%	15 60%	7 28%	25
A+T	5 16%	13 41%	14 44%	32
Total	8 14%	28 49%	21 37%	57 100%

Teste Exato de Fisher: valor de p = 0,3556
A: anastrozol; T: tamoxifeno; P: grupo placebo

DISCUSSÃO

A terapêutica hormonal com tamoxifeno foi um dos mais importantes fatores responsáveis pela redução da mortalidade nas pacientes com câncer de mama. Esta droga se mostrou eficaz

também na redução da taxa de recidiva local, aumento do intervalo livre de doença e redução na incidência de carcinoma contralateral⁹⁻¹⁰.

Nas últimas décadas, os inibidores da aromatase surgiram como uma alternativa ao tamoxifeno para o tratamento hormonal adjuvante e paliativo de pacientes na pós-menopausa, com câncer de mama com receptores hormonais positivos. Essas drogas agem bloqueando a atividade da aromatase, tornando os níveis circulantes de estrógenos praticamente indetectáveis.

Entretanto, o mecanismo de ação dessas drogas não está ainda totalmente estabelecido, e um dos objetivos deste estudo foi verificar se existe alguma relação entre a exposição *in vivo* de células tumorais ao tamoxifeno e ao anastrozol com alguns reguladores da proliferação celular que pudessem sinalizar preditividade de resposta e prognóstico.

Para estabelecer marcadores preditivos de resposta terapêutica, bem como fatores prognósticos, são necessários estudos clínicos prolongados que avaliem intervalo livre de doença e sobrevida. A definição de que pacientes RE+ são beneficiadas pela terapia antiestrogênica mudou a evolução da doença em um grupo de pacientes com câncer de mama, mas existe um subgrupo que não obtém o benefício esperado.

Como o tamoxifeno e o anastrozol estão ligados ao complexo mecanismo de proliferação e apoptose celular, definir alguma proteína como marcador preditivo de resposta traria vantagens na definição do subgrupo não-responsivo. Contudo, um marcador tem valor preditivo apenas se sua expressão ou ausência sinalizar sensibilidade a uma terapia determinada.

Pela escassez de dados na literatura em relação à expressão de p16 e terapia endócrina neoadjuvante, buscou-se avaliar a expressão do gene p16 antes e após a exposição ao tamoxifeno e anastrozol por curto período (26 dias), por meio de comparação com um Grupo Controle (placebo).

Neste estudo, buscou-se qualificar a positividade das imunoreações de uma forma mais objetiva, associando dois critérios: a intensidade de coloração e a fração de células coradas sobre as amostras, adotando-se o escore de Allred¹¹⁻¹².

Para cálculo da variação das médias, os grupos foram avaliados separadamente antes e após 26 dias. O estudo buscou demonstrar diferença na expressão de p16 entre os tratamentos

neoadjuvantes utilizados, mas não encontrou diferença entre os grupos ($p = 0,17$).

Estes resultados estão de acordo com a literatura se comparados ao estudo de Ichikawa et al., de 2008, que estudaram essa expressão após quatro dias de endocrinoterapia, porém sem demonstrarem alteração na expressão da proteína do gene p16. Este resultado poderia ser atribuído ao tempo de exposição à medicação⁶.

No presente estudo, houve tendência à redução no grupo tratado com anastrozol ($p = 0,06$), o que significaria dizer que talvez, com um número maior de pacientes estudadas ou com aumento no tempo de tratamento, houvesse redução significativa.

Pela escassez de dados disponíveis na literatura que relacionem inibidores de aromatase e p16, fica clara a necessidade de mais estudos.

O que poderia ser questionado é se existe alguma diferença entre as amostras, pelo fato de serem obtidas em margens tumorais opostas, ou trauma cirúrgico que justifique a pequena redução do biomarcador nos três grupos. A manipulação prévia do tumor talvez desencadeie liberação de fatores teciduais de ação intracelular com interferência no ciclo celular, modificando a expressão da proteína p16.

Uma maneira de responder a essas dúvidas seria a pesquisa de RNA mensageiro (RNAm) em material tumoral fresco, ou outros biomarcadores para avaliar uma possível falha nos comandos celulares para efetivação da produção proteica se realmente não houve incentivo nuclear (à partir do DNA) para desencadear a produção da proteína ou se apenas não ocorreu o período celular necessário para que houvesse a expressão antigênica. Em tumores, a expressão fisiológica pode ser comprometida, tornando-se irregular e heterogênea.

Como a superexpressão do p16 se relaciona com prognóstico desfavorável, poderia se deduzir que há uma correlação com os receptores de estrogênio e progesterona. Entretanto, a expressão do p16 não variou significativamente em nosso estudo, no qual foram analisadas apenas amostras RE ou RP positivas. Estes achados estão em concordância com a literatura, que também não traz evidências de correlação entre a expressão de p16 e o *status* hormonal¹³.

Ressalta-se que, embora o p16 tenha sido relacionado à positividade do receptor de estrogênio, não houve variação conforme a intensidade da expressão nos grupos RE e RP positivos. No nosso estudo não foi possível fazer tal comparação, já que não foram incluídos tumores receptores negativos¹⁴.

Em síntese, a pouca variação na positividade da proteína p16 após uma exposição *in vivo* ao tamoxifeno e ao anastrozol por 26 dias induz a uma reflexão sobre a possibilidade de a alteração desta proteína não ocorrer de forma precoce na resposta celular precoce da endocrinoterapia. É possível que tal proteína seja destituída de valor preditivo de resposta precoce à endocrinoterapia.

Futuros estudos com métodos moleculares poderão esclarecer dúvidas suscitadas a respeito do tempo de exposição à droga necessária para interferir nos biomarcadores e proteínas oriundas da transcrição gênica relacionadas com a proliferação celular.

Referências

1. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 2008 [Internet] [citado 2010 Fev 15]. Disponível em: www.inca.gov.br/estimativa/2008
2. Canepa ET, Scassa ME, Ceruti JM, Marzita MC, Carcagno AL, Sirkin PF et al. INK4 proteins, a family of mammalian CDK inhibitors with novel biological functions. *IUBMB Life*. 2007;59(7):419-26.
3. McDermott KM, Zhang J, Holst CR, Kozakiewicz BK, Singla V, Tlsty TD. p16(INK4a) prevents centrosome dysfunction and genomic instability in primary cells. *PLoS Biol*. 2006;4(3):e51.
4. Wong SC, Chan JK, Lee KC, Hsiao WL. Differential expression of p16/p21/p27 and cyclin D1/D3, and their relationships to cell proliferation, apoptosis, and tumour progression in invasive ductal carcinoma of the breast. *J Pathol*. 2001;194(1):35-42.
5. Liu T, Niu Y, Feng Y, Niu R, Yu Y, Lv A et al. Methylation of CpG islands of p16(INK4a) and cyclinD1 overexpression associated with progression of intraductal proliferative lesions of the breast. *Hum Pathol*. 2008;39(11):1637-46.
6. Ichikawa A, Ando J, Suda K. G1 arrest and expression of cyclin-dependent kinase inhibitors in tamoxifen-treated MCF-7 human breast cancer cells. *Hum Cell*. 2008;21(2):28-37.
7. World Health Organization. *Histological Typing of Breast Tumours*. 2nd ed. Geneva: WHO; 1981. p.15-25.
8. Kononen J, Bubendorf L, Kallioniemi A, Bärklund M, Schraml P, Leighton S et al. Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. *Nat Med*. 1998;4(7):844-7.
9. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med*. 1989;320(8):479-84.
10. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(18):1371-88.
11. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol*. 1998;11(2):155-68.
12. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(5):1474-81.
13. Feng W, Shen L, Wen S, Rosen DG, Jelinek J, Hu X et al. Correlation between CpG methylation profiles and hormone receptor status in breast cancers. *Breast Cancer Res*. 2007;9(4):R57.
14. Munot K, Bell SM, Lane S, Horgan K, Hanby AM, Speirs V. Pattern of expression of genes linked to epigenetic silencing in human breast cancer. *Hum Pathol*. 2006;37(8):989-99.

Determinação da frequência de polimorfismos de CYP2D6 em mulheres brasileiras e revisão de literatura

Determination of the frequency of CYP2D6 polymorphisms in Brazilian women and literature review

Denis Leonardo Fontes Jardim¹, Aknar Freire de Carvalho Calabrich¹, Artur Katz¹

Descritores

Neoplasias da mama
Tamoxifeno
Citocromo P-450 CYP2D6
Polimorfismo genético

Keywords

Breast neoplasms
Tamoxifen
Cytochrome P450 CYP2D6
Polymorphism genetic

RESUMO

Introdução: O tamoxifeno (TMX), consagrado como terapia padrão no tratamento de pacientes portadoras de câncer de mama com receptores hormonais positivos, é convertido por metabolização primária e secundária no metabólito endoxifeno, que apresenta afinidade muito maior pelos receptores hormonais e é o maior responsável pelos efeitos antitumorais desta droga. A biotransformação do TMX em endoxifeno é dependente da subunidade 2D6 do citocromo P-450 (CYP2D6), cujo gene apresenta inúmeros polimorfismos que reduzem a atividade metabólica dessa via biológica, resultando em menores níveis de seu produto ativo e, possivelmente, da resposta terapêutica ao uso do TMX. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi determinar a frequência dos polimorfismos CYP2D6 *3, *4, *5, *6 e *10 e dos fenótipos de metabolização da droga TMX em pacientes portadoras de câncer de mama atendidas pelos autores no Centro de Oncologia do Hospital Sírio Libanês (HSL), além de revisar os dados sobre este tema disponíveis na literatura. **Métodos:** Amostras de sangue periférico de 30 pacientes foram enviadas a laboratório de referência para pesquisa dos polimorfismos descritos de CYP2D6 pela técnica de reação em cadeia da polimerase e digestão por enzimas de restrição (PCR-RFLP). **Resultados:** Os resultados mostraram heterozigose para polimorfismo CYP2D6*4 e *10 em 33 e 38% das mulheres, respectivamente. Utilizando a classificação de fenótipos de metabolização de TMX previamente descrita determinamos que 27% das mulheres avaliadas foram categorizadas com perfil de metabolização intermediária da droga, e 3% como metabolizadoras pobres, as quais, segundo dados atuais, parecem estar duas vezes mais sujeitas a desenvolverem recorrência de câncer de mama durante tratamento com TMX. Foi documentada uma elevada e inesperada prevalência de heterozigose do polimorfismo *10 na população estudada. **Conclusões:** Estudos prospectivos estão em andamento, visando definir o papel do perfil dos polimorfismos de CYP2D6 na escolha da estratégia hormonioterápica adjuvante em mulheres portadoras de câncer de mama.

ABSTRACT

Introduction: Tamoxifen (TMX), considered a standard endocrine therapy for steroid receptor-positive breast cancer, is metabolically activated to endoxifen, which presents a higher affinity for hormone receptors and is the chief molecule mediating the therapeutics effects of TMX. The biotransformation of TMX to endoxifen occurs through the activity of P450 CYP2D6, and the gene coding this enzyme presents genetic polymorphisms that decrease the activity of this metabolic pathway, and possibly, the clinical effectiveness of TMX. **Objective:** The aim of this study was to evaluate the frequency of the polymorphisms CYP2D6 *3, *4, *5, *6, and *10, and of the TMX

Trabalho realizado no Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês, São Paulo (SP), Brasil.

¹ Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês, São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Artur Katz – Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês – Rua Adma Jafet, 91 – CEP 01308-050 – São Paulo (SP), Brasil. Telefone: (11) 3155-1144 – Telefax: (11) 3155-0982 – e-mail: artkatz@uol.com.br

Recebido em: 23/12/2009. Aceito em: 1/2/2010

*metabolic phenotypes in breast cancer patients followed by the authors at the Oncology Center of the Sírio-Libanês Hospital, as well as to review this subject in the literature. **Methods:** Peripheral blood samples from 30 patients were sent to a reference laboratory for analysis using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphisms. **Results:** There was heterozygosis of CYP2D6*4 and *10 in 33 and 38% of women, respectively. Based on the metabolic phenotype classification previously described 27% of the women were intermediate, and 3% were poor-metabolizers; such patients have almost twice the risk of recurrence of breast cancer during treatment with TMX, as described in some recent series. We have also detected an unexpected high prevalence of heterozygosis of the *10 polymorphism in this population. **Conclusions:** Prospective studies are ongoing to define the relevance of the CYP2D6 polymorphisms in the choice of hormone adjuvant therapy for hormone-positive breast cancer patients.*

Introdução

A utilização do agente antiestrogênico tamoxifeno (TMX) no tratamento de pacientes portadoras de câncer de mama com receptores hormonais positivos consagrou-se como terapia padrão empregada no tratamento hormonioterápico adjuvante, sendo, até poucos anos atrás, a única modalidade de manipulação hormonal adjuvante disponível. O benefício clínico dessa droga é evidente quando administrada por cinco anos como tratamento adjuvante para o câncer de mama inicial, reduzindo pela metade o risco de recorrência da doença e em um terço as taxas de mortalidade¹ contudo, 30 a 50% das pacientes em terapia adjuvante com TMX estarão fadadas a apresentar recaída de sua doença, podendo, conseqüentemente, vir a óbito em decorrência disso, indicando mecanismos de resistência molecular e dependentes de variação interindividual^{2,3}. A expressão dos receptores hormonais para estrógeno (RE) e progesterona (RP) no câncer de mama avaliado por imunoistoquímica é o melhor fator preditivo de resposta a terapia com TMX, porém 25% das pacientes com tumores RE+/RP+, dois terços das pacientes RE+/RP- e mais ou menos metade das pacientes com tumores RE-/RP+ não apresentam respostas com o uso de TMX, configurando um estado de resistência intrínseca à droga⁴.

O TMX é, na verdade, uma pró-droga que necessita ser convertida por metabolização primária e secundária nos metabólitos 4-hidroxi-tamoxifen e 4-hidroxi-N-desmetil-tamoxifen ou endoxifeno, que, quando comparados ao TMX, apresentam afinidade cerca de 100 vezes superior pelos receptores hormonais e de 30 a 100 vezes maior capacidade em inibir a proliferação celular dependente de estrogênio⁵. Uma vez que as concentrações de equilíbrio do endoxifeno são substancialmente maiores que as dos outros metabólitos, considera-se esse

o maior responsável pelas ações farmacológicas e benefícios clínicos observados em pacientes com câncer de mama que utilizam 20 mg ao dia de TMX⁶.

A biotransformação do TMX em endoxifeno é dependente do citocromo P-450, predominantemente da subunidade 2D6 (CYP2D6)⁷, cujo gene apresenta inúmeros polimorfismos que podem alterar a atividade metabólica dessa via, resultando em menores ou maiores concentrações de seus metabólitos ativos. Atualmente, existem pelo menos cem diferentes alelos já descritos para o gene CYP2D6 (<http://www.cypalleles.ki.se>). Dentre estes, existem aqueles que produzem um produto gênico disfuncional (nulos), sendo os principais denominados CYP2D6*3, *4, *5, *6, que respondem por cerca de 95% dos alelos alterados em caucásianos⁸ e alelos que reduzem a atividade enzimática do produto gênico (disfuncionais), como o alelo CYP2D6*10, cuja frequência atinge 40 a 50% em populações asiáticas⁹. No caso dos polimorfismos CYP2D6*3 e *6, ocorre a deleção de uma base única, uma adenina na posição 2637 (2637delA) e uma timina na posição 1795 (1795delT), respectivamente, que ocasiona uma interrupção prematura da transcrição gênica, funcionando como códon de parada, resultando em uma forma truncada e disfuncional da enzima. A deleção do gene propriamente dito é observada no polimorfismo CYP2D6*5, e a troca de uma guanina por adenina na posição 1934 (1934G>A), localizada na junção do íntron 3 com o éxon 4, ocorre no polimorfismo CYP2D6*4, levando a um defeito no sítio de *splicing* dessa região e, novamente, a uma proteína disfuncional¹⁰. Já em relação ao polimorfismo CYP2D6*10, ocorre a troca de uma citosina por timina na posição 188 (188C>T), resultando na troca de uma prolina por serina no produto proteico e uma conseqüente instabilidade enzimática e redução na atividade funcional¹¹.

O *status* individual de metabolização do TMX pela via CYP2D6 corresponde a diferentes fenótipos de metabolização que, em última instância, estão diretamente ligados aos tipos de alelos predominantes no indivíduo. Tais fenótipos podem ser classificados em normal ou extensivo, na presença de alelos normais ou uma cópia do alelo com redução de atividade (nesse caso, também denominado como normal heterozigoto); metabolização intermediária, na presença de uma cópia de alelo nulo ou alelos não-funcionais combinados entre si; ou metabolização pobre, quando existe um alelo nulo em homozigose¹². Existem, ainda, indivíduos classificados como supermetabolizadores, os quais apresentam amplificação de cópias do gene de CYP2D6 e produzem quantidades maiores dos metabólitos do TMX. Na Tabela 1, apresenta-se uma visão dos principais alelos e fenótipos de metabolização relacionados à via do CYP2D6.

Tabela 1. Descrição dos principais alelos de CYP2D6 e classificação dos fenótipos de metabolização pela via do CYP2D6

Classificação	Alelos mais frequentes
Normais	CYP2D6*1, CYP2D6*2
Disfuncionais	CYP2D6*10, CYP2D6*17
Não-funcionais	CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, CYP2D6*6
Fenótipos	Caracterização
Extensivo/normal	
Homozigoto	Presença de 2 alelos funcionais
Heterozigoto	Presença de 1 alelo funcional
Intermediário	Homozigoto para alelo disfuncional ou heterozigoto composto
Pobre	Homozigoto para alelo nulo
Ultrarrápido	Duplicação do gene

Recentes estudos correlacionaram a presença de polimorfismos em CYP2D6 e fenótipos de metabolização de TMX a desfechos clínicos relacionados ao uso desta droga no tratamento de pacientes portadoras de câncer de mama. Acredita-se que o fenótipo de metabolização do TMX possa constituir um dos fatores responsáveis pelo mecanismo de resistência intrínseca a esta droga, e que a determinação de seu *status* possa ser mais um marcador a auxiliar na melhor definição da terapêutica hormonal ideal a ser empregada em pacientes com câncer de mama. O objetivo deste estudo foi determinar a frequência dos polimorfismos CYP2D6*3, *4, *5, *6 e *10 e dos fenótipos de metabolização da droga TMX na população portadora de câncer de mama atendida pelos autores no Centro de Oncologia do Hospital Sírio Libanês (HSL). Este é o primeiro estudo, do conhecimento dos autores, que descreve a frequência desses polimorfismos em uma população oncológica brasileira.

Métodos

Pacientes

Foram enviadas a um laboratório de referência para pesquisa dos polimorfismos de CYP2D6 amostras de sangue periférico de 30 pacientes portadoras de câncer de mama com receptor hormonal positivo com indicação de tratamento adjuvante com antiestrogênicos avaliadas pelos autores no ambulatório de oncologia clínica do Centro de Oncologia do HSL no período de Outubro de 2008 a Outubro de 2009. As pacientes receberam explicações acerca do exame a ser realizado e foi obtido consentimento informado das mesmas para utilização dos resultados em pesquisa e divulgação dos dados.

Determinação dos polimorfismos e análise dos dados

Foram analisadas as presenças dos polimorfismos CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, CYP2D6*6 e CYP2D6*10 pela técnica de reação em cadeia da polimerase e digestão por enzimas de restrição (PCR-RFLP) conforme metodologia e reações especificadas previamente na literatura¹³. Os resultados obtidos foram compilados e analisados com o auxílio do software Microsoft Office Excel 2007, sendo os fenótipos de metabolização de CYP2D6 determinados conforme descrito anteriormente¹².

Resultados

Determinação da frequência dos polimorfismos na população

A análise dos resultados demonstra a detecção do polimorfismo CYP2D6*4 em heterozigose em nove pacientes e em homozigose em uma paciente, resultando em uma frequência de 33% da presença desse polimorfismo na população estudada. Encontrou-se uma frequência de 38% para a heterozigose para o alelo CYP2D6*10, tornando este o polimorfismo mais frequente na amostra. Os polimorfismos CYP2D6*5 e *6 foram detectados em heterozigose em uma paciente isolada cada, enquanto o polimorfismo CYP2D6*3 não esteve presente na população estudada (Figura 1).

Frequência dos alelos estudados na população

A descrição de frequência de alelos em uma população é comumente apresentada em razões de 100. Neste estudo, observou-se que a frequência alelo CYP2D6*10 (0,19) foi a mais alta dentre os alelos variantes estudados na população, seguida pelo alelo CYP2D6*4 (0,18). Já os alelos CYP2D6*5 e *6 apresentaram frequências baixas na amostra (0,02). Os dados estão dispostos na Tabela 2.

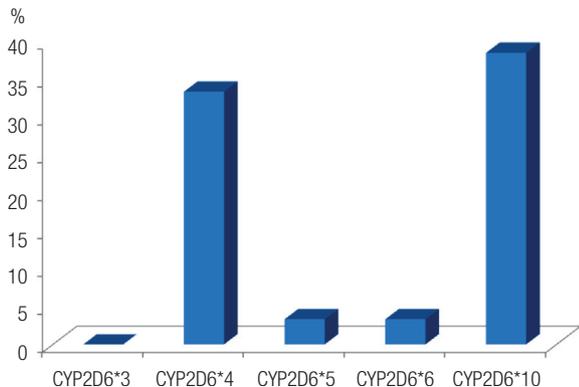


Figura 1. Frequência dos polimorfismos de CYP2D6 encontrada na população estudada.

Tabela 2. Descrição da frequência (em razões de 100) dos alelos de CYP2D6 encontrada na população deste estudo

Alelo	Frequência
Wt	0,65
CYP2D6*3	0
CYP2D6*4	0,18
CYP2D6*5	0,017
CYP2D6*6	0,017
CYP2D6*10	0,19

Wt: wild-type.

Determinação dos fenótipos de metabolização

Utilizando a classificação de fenótipos de metabolização de TMX descrita anteriormente, foi determinada a presença de 60% de pacientes com metabolização normal do TMX e de 26% de metabolizadoras intermediárias. Foram identificadas 10% das pacientes como normais heterozigotas, ou seja, aquelas que possuem apenas uma cópia de um alelo disfuncional ou do disfuncional. Apenas uma paciente da amostra foi classificada como metabolizadora pobre, por apresentar o alelo CYP2D6*4 em homozigose (Figura 2). Este estudo não teve como objetivo a determinação da presença do fenótipo de supermetabolizadoras.

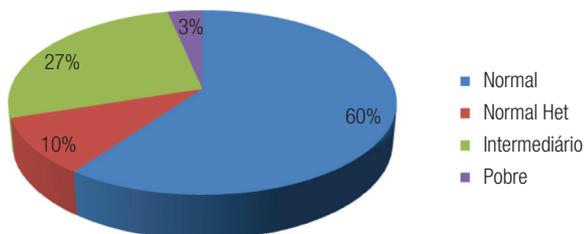


Figura 2. Frequência dos fenótipos de metabolização de CYP2D6 na população estudada.

Discussão

Este é o primeiro levantamento, do conhecimento dos autores, que descreve a frequência dos principais polimorfismos do gene CYP2D6 em uma população oncológica brasileira. Neste estudo, foi demonstrado que, na população estudada, os polimorfismos CYP2D6*4 e *10 são aqueles de maior frequência, estando presentes, quando analisados em conjunto, em 36% das pacientes.

Silveira et al.¹⁴ analisaram a frequência dos polimorfismos CYP2D6*3 e *4 em uma amostra de 300 indivíduos de uma população brasileira não-oncológica e observaram como mais frequente o alelo *4 (frequência do alelo de 0,12) e o genótipo variante *1/*4, presente em 20,3% da população estudada¹⁴. De forma interessante, documentaram uma maior frequência do alelo *4 na população branca (0,14) em relação à negra e mulata (0,10). No presente estudo, documentou-se uma frequência de 0,18 para o alelo *4 e de 30% para a heterozigose para o mesmo, possivelmente refletindo um predomínio da origem caucasiana na amostra, já que esse alelo é de predomínio em populações com esta ascendência¹⁵. Em relação ao estudo de Silveira et al.¹⁴, o presente estudo analisou um maior número de variantes de CYP2D6 em uma população especificamente oncológica da região de São Paulo, e demonstrou a importância do alelo *10 nessa população, que apresentou-se como o mais frequente (0,19) e presente em heterozigose em 38% das pacientes.

O alelo CYP2D6*10 ocorre com grande frequência em populações asiáticas, destacando-se como o polimorfismo mais prevalente nessa população, sendo observado com frequência aproximada de 40%^{9,16}. A heterozigose para *10 foi detectada em 34% de uma amostra de 67 pacientes asiáticas¹⁶ tratadas com TMX adjuvante, valor semelhante aos 38% descrito no presente estudo. No entanto, não foi detectada homozigose para *10, ao contrário do levantamento japonês¹⁶ que a descreveu em 22% das pacientes. Esse resultado parece refletir não só a importância da presença da origem asiática na presente população, como também a intensa miscigenação que ocorre na população brasileira, o que é refletido pela presença frequente da detecção do alelo *4, de origem predominantemente europeia caucasiana, em conjunto com o alelo *10, de origem asiática, nas mesmas pacientes, o que foi observado em 34% das mulheres neste estudo.

A análise comparativa das frequências dos polimorfismos observadas no presente estudo com dados previamente relatados de levantamentos feitos em populações de diferentes origens étnicas (Tabela 3) comprova a unicidade do perfil de predomínio de polimorfismos na população do presente estudo. Esse perfil sugere a combinação da origem caucasiana com a asiática, o que é próprio da miscigenação presente regionalmente no local de desenvolvimento deste estudo. A frequente combinação do alelo *4 com o *10 é praticamente exclusiva deste estudo, não

havendo descrições tão claras em demais estudos de literatura. O alelo *17 é também um alelo disfuncional, a exemplo do *10, cujo predomínio é evidente em populações de origem africana. Apesar de não ter sido analisado no presente estudo, esse alelo deve supostamente apresentar uma importante representatividade brasileira, principalmente em regiões com presença importante de ascendência africana. Cabe ressaltar, ainda, que, devido à grande variação étnica presente no Brasil, diferentes perfis de prevalência de polimorfismos devem ser encontrados, o que denota a necessidade de levantamentos regionais para a melhor definição da relevância das variações de metabolismo pela via do CYP2D6 e, conseqüentemente, sua importância na abordagem local dos tumores de mama com receptores hormonais positivos.

A importância teórica do estudo dos polimorfismos de CYP2D6 justifica-se, pois a funcionalidade da via de metabolização do TMX relaciona-se às concentrações de seus metabólitos ativos (principalmente o endoxifeno) responsáveis pelos efeitos farmacológicos da droga. Foi demonstrado que mulheres que apresentam dois alelos funcionais de CYP2D6 possuem maior concentração sérica de 4-hidroxi-tamoxifen e endoxifeno do que mulheres com ausência dos mesmos^{6,17} e que mulheres com apenas um alelo funcional apresentam níveis intermediários de metabólitos¹⁷. Além disso, a presença de alelos

disfuncionais também influencia de maneira dose-dependente as concentrações séricas de metabólitos de TMX *in vivo*¹⁸. Teoricamente, a inibição da via enzimática de CYP2D6, tanto por alterações genéticas individuais, no caso os polimorfismos de CYP2D6, quanto por drogas inibidoras desse sistema, principalmente os inibidores da recaptação de serotonina, pode influenciar na atividade farmacológica do TMX e em sua eficácia clínica¹⁹. Contudo, existem evidências de que mesmo concentrações menores de TMX e seus metabólitos possam manter alta ligação aos receptores de estrogênio e, conseqüentemente, apresentar eficácia biológica satisfatória²⁰. Segundo esses modelos, existe a sugestão de que a inibição da via de CYP2D6 não influencia o efeito farmacológico do TMX, tornando controverso mesmo o modelo teórico da importância de alterações metabólicas da via CYP2D6.

Nos últimos anos, uma série de estudos procurou avaliar retrospectivamente uma relação epidemiológica entre a presença de um polimorfismo de CYP2D6 e um maior risco de recorrência de câncer de mama em mulheres tratadas com ou sem o uso de TMX. A Tabela 4 sumariza alguns dados dos dez principais estudos publicados sobre esse tema até o momento. Em nenhum desses estudos foi feita uma análise prospectiva dos eventos após determinação do genótipo de CYP2D6. Existe também grande variação na forma como as pacientes foram

Tabela 3. Frequência em percentual dos polimorfismos mais prevalentes de CYP2D6 em diferentes grupos étnicos e na população deste estudo

Populações	Polimorfismos					
	*3	*4	*5	*6	*10	*17
Caucasiana ^{32,33}	1-2	14-21	2-3	1	2	0,2
Asiática ⁹	Nd	Nd	6	-	40	Nd
Afro-americana ³⁴	Nd	6-7	6	Nd	3-4	28
Brasileira ¹⁴	5,3	22,3	-	-	-	-
Estudo atual	Nd	33	3,3	3,3	38,4	-

Nd: não detectado.

Tabela 4. Principais estudos epidemiológicos que avaliaram a associação de polimorfismos de CYP2D6 e desfechos clínicos com uso de TMX

Estudo	Polimorfismo estudado	Seguimento médio (anos)	Dose TMX (mg/dia)	Risco recorrência ^a	Associação positiva
Wegman et al. ²⁵	*4	10,7	40	Nr	Não
Okishiro et al. ²⁶	*10	4,7	20	0,94	Não
Nowell et al. ²⁷	*3,*4,*5	4,6	Nr	0,67	Não
Wegman et al. ²⁸	*3,*4	7,3	40	0,33-0,87	Não
Goetz et al. ²¹	*4,*6	11,4	20	1,85	Sim
Newman et al. ²³	*3,*4,*5,*41	10	20	2,1	Sim
Schroth et al. ²⁴	*4,*5,*10,*41	6,4	Nr	2,24 [^]	Sim
Ramón et al. ¹⁵	27 tipos	9	Nr	Nr	Sim
Xu et al. ¹⁸	*10	5,3	20	4,7 [^]	Sim
Kiyotani et al. ¹⁶	*10	8	20	10,04 [^]	Sim

^a: risco do portador do polimorfismo em relação à população controle quando tratados com TMX; [^]: com significância estatística; nr: não-relatado.

agrupadas para obtenção dos riscos de recorrência, já que, em alguns estudos, as pacientes heterozigotas são analisadas em conjunto com homozigotas para alelos funcionais e, em outros estudos, juntamente com homozigotas para alelos nulos. A análise matemática mostra uma grande heterogeneidade para esse conjunto de estudos²⁰ e demonstra que ainda não se pode estabelecer, ao certo, a relevância dos polimorfismos de CYP2D6 para o desfecho clínico de pacientes com câncer de mama tratadas com TMX.

A primeira evidência da associação de polimorfismos de CYP2D6 com resposta ao tratamento veio do estudo de Goetz et al.²¹, no qual a primeira análise de dados em 223 pacientes mostrou que a presença do polimorfismo *4 em homozigose associava-se à pior sobrevida livre de doença sem impacto na sobrevida global em pacientes tratadas com 20 mg ao dia de TMX. Os mesmos autores comprovaram, em uma análise posterior, o maior risco de recorrência de câncer de mama em pacientes com genótipo *4/*4, também demonstrando nessa nova análise a associação de desfechos desfavoráveis com uso de inibidores farmacológicos da via CYP2D6²². Posteriormente, pelo menos cinco estudos epidemiológicos apresentaram resultados semelhantes^{15,16,18,23,24}.

Uma associação bastante proeminente entre fenótipos de metabolização de TMX e desfechos clínicos foi obtida em um estudo alemão com 206 portadores de câncer de mama tratadas com TMX adjuvante²⁴. Portadoras dos polimorfismos CYP2D6*4,*5,*10 e *41 apresentaram maior número de recorrências de câncer de mama, menor tempo livre de recorrência e pior sobrevida livre de eventos de maneira significativa. Além disso, o estudo sugere que mesmo pacientes portadoras de apenas um alelo disfuncional apresentam pior evolução clínica, mostrando também a importância de identificar tais pacientes. Esse efeito “dose-dependente” da via de metabolização de TMX em relação aos desfechos clínicos também foi demonstrado em um estudo japonês¹⁶.

Em relação à dúvida se os polimorfismos de CYP2D6 seriam, na verdade, fatores prognósticos do câncer de mama e não-preditores de resposta ao uso do TMX, pelo menos dois estudos mostraram que não existe associação entre os genótipos para CYP2D6 e o risco de recorrência e sobrevida em portadoras de câncer de mama não tratadas com TMX^{18, 24}. Além disso, a maioria dos estudos epidemiológicos citados demonstra que não existe associação entre as alterações genéticas em CYP2D6 e características prognósticas do câncer de mama, como tamanho de tumor, *status* linfonodal, grau nuclear e *status* do receptor Her-2.

Existem quatro estudos publicados que não mostraram associação entre os polimorfismos de CYP2D6 e a resposta clínica e desfechos quando do uso de TMX²⁵⁻²⁸. Alguns, inclusive, mostraram uma tendência a menor risco de recorrência do câncer de mama em pacientes com o genótipo alterado de CYP2D6, sem, no entanto, atingir significância estatística (Tabela 4).

Considerando a evidência científica e clínica disponível, as alterações na via de metabolização de TMX parecem ter importância na abordagem de pacientes portadoras de câncer de mama e na melhor determinação de seu tratamento. O melhor entendimento de tal associação, principalmente na forma de estudos prospectivos randomizados, merece, no mínimo, forte consideração. Existem dúvidas, inclusive, se o pequeno benefício na sobrevida livre de recorrência dos inibidores de aromatase (IA) em relação ao TMX em mulheres menopausadas visto em grandes estudos, como o BIG 1-98²⁹ e o ATAC³⁰, não possam ser atribuídos apenas à não estratificação em relação ao genótipo de CYP2D6. Segundo um modelo biomatemático de estimativa de risco baseado no *status* de CYP2D6, existe a sugestão de que o benefício de cinco anos de TMX adjuvante pode, inclusive, ser maior que o dos IAs, quando analisados os dados do BIG 1-98 apenas para mulheres com ambos os alelos funcionais³¹.

Os dados obtidos neste estudo demonstram a relevância dos polimorfismos CYP2D6 *4 e *10 nas mulheres portadoras de câncer de mama estudadas e a importância da determinação regional deste perfil, dada a unicidade do dado descrito e a grande variabilidade que pode ser encontradas em uma população miscigenada como a brasileira. Além disso, demonstrou-se que cerca de um terço da população brasileira com câncer de mama apresenta alterações de metabolização de TMX. Essas mulheres, segundo forte sugestão da literatura atual, podem apresentar benefício discreto quando do uso de TMX no tratamento do câncer de mama, sendo, possivelmente, candidatas a outras terapias de manipulação hormonal. Apesar de ainda não existir recomendação formal para a avaliação do genótipo de CYP2D6 nas mulheres com câncer de mama, essa via vem se destacando como um dos possíveis mecanismos de resistência aos efeitos farmacológicos do TMX, e seu melhor conhecimento é fundamental na busca da otimização individual da terapêutica para esse tipo de câncer.

Referências

1. Broly F, Gaedigk A, Heim M, Eichelbaum M, Morike K, Meyer UA. Debrisoquine/sparteine hydroxylation genotype and phenotype: analysis of common mutations and alleles of CYP2D6 in a European population. *DNA Cell Biol.* 1991;10(8):545-58.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;365(9472):1687-717.
3. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multi-gene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2817-26.
4. Oh DS, Troester MA, Usary J, Hu Z, He X, Fan C, et al. Estrogen-regulated genes predict survival in hormone receptor-positive breast cancers. *J Clin Oncol.* 2006;24(11):1656-64.

5. Smith CL, Nawaz Z, O'Malley BW. Coactivator and corepressor regulation of the agonist/antagonist activity of the mixed antiestrogen, 4-hydroxytamoxifen. *Mol Endocrinol.* 1997;11(6):657-66.
6. Crewe HK, Notley LM, Wunsch RM, Lennard MS, Gillam EM. Metabolism of tamoxifen by recombinant human cytochrome P450 enzymes: formation of the 4-hydroxy, 4'-hydroxy and N-desmethyl metabolites and isomerization of trans-4-hydroxytamoxifen. *Drug Metab Dispos.* 2002;30(8):869-74.
7. Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(1):30-9.
8. Desta Z, Ward BA, Soukhova NV, Flockhart DA. Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;310(3):1062-75.
9. Sachse C, Brockmüller J, Hildebrand M, Muller K, Roots I. Correctness of prediction of the CYP2D6 phenotype confirmed by genotyping 47 intermediate and poor metabolizers of debrisoquine. *Pharmacogenetics.* 1998;8(2):181-5.
10. Kubota T, Yamaura Y, Ohkawa N, Hara H, Chiba K. Frequencies of CYP2D6 mutant alleles in a normal Japanese population and metabolic activity of dextromethorphan O-demethylation in different CYP2D6 genotypes. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50(1):31-4.
11. Marez D, Legrand M, Sabbagh N, Guidice JM, Spire C, Lafitte JJ, et al. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. *Pharmacogenetics.* 1997;7(3):193-202.
12. Yokota H, Tamura S, Furuya H, Kimura S, Watanabe M, Kanazawa I, et al. Evidence for a new variant CYP2D6 allele CYP2D6J in a Japanese population associated with lower in vivo rates of sparteine metabolism. *Pharmacogenetics.* 1993;3(5):256-63.
13. Hersberger M, Marti-Jaun J, Rentsch K, Hanseler E. Rapid detection of the CYP2D6*3, CYP2D6*4, and CYP2D6*6 alleles by tetraprimer PCR and of the CYP2D6*5 allele by multiplex long PCR. *Clin Chem.* 2000;46(8 Pt 1):1072-7.
14. Silveira Vda S, Canalle R, Scrideli CA, Queiroz RG, Tone LG. Polymorphisms in genes encoding drugs and xenobiotic metabolizing enzymes in a Brazilian population. *Biomarkers.* 2009;14(2):111-7.
15. Ramón YCT, Altés A, Paré L, Del Rio E, Alonso C, Barnadas A, et al. Impact of CYP2D6 polymorphisms in tamoxifen adjuvant breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119(1):33-8.
16. Kiyotani K, Mushiroda T, Sasa M, Bando Y, Sumitomo I, Hosono N, et al. Impact of CYP2D6*10 on recurrence-free survival in breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen therapy. *Cancer Sci.* 2008;99(5):995-9.
17. Gjerde J, Hauglid M, Breilid H, Lundgren S, Varhaug JE, Kisanga ER, et al. Effects of CYP2D6 and SUL1A1 genotypes including SUL1A1 gene copy number on tamoxifen metabolism. *Ann Oncol.* 2008;19(1):56-61.
18. Xu Y, Sun Y, Yao L, Shi L, Wu Y, Ouyang T, et al. Association between CYP2D6 *10 genotype and survival of breast cancer patients receiving tamoxifen treatment. *Ann Oncol.* 2008;19(8):1423-9.
19. Borges S, Desta Z, Li L, Skaar TC, Ward BA, Nguyen A, et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(1):61-74.
20. Lash TL, Lien EA, Sorensen HT, Hamilton-Dutoit S. Genotype-guided tamoxifen therapy: time to pause for reflection? *Lancet Oncol.* 2009;10(8):825-33.
21. Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, Safgren SL, Ames MM, Visscher DW, et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol.* 2005;23(36):9312-8.
22. Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, Rae JM, Safgren SL, Ames MM, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;101(1):113-21.
23. Newman WG, Hadfield KD, Latif A, Roberts SA, Shenton A, McHague C, et al. Impaired tamoxifen metabolism reduces survival in familial breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2008;14(18):5913-8.
24. Schroth W, Antoniadou L, Fritz P, Schwab M, Muerdter T, Zanger UM, et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5187-93.
25. Wegman P, Vainikka L, Stal O, Nordenskjold B, Skoog L, Rutqvist LE, et al. Genotype of metabolic enzymes and the benefit of tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* 2005;7(3):R284-90.
26. Okishiro M, Taguchi T, Jin Kim S, Shimazu K, Tamaki Y, Noguchi S. Genetic polymorphisms of CYP2D6 10 and CYP2C19 2, 3 are not associated with prognosis, endometrial thickness, or bone mineral density in Japanese breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen. *Cancer.* 2009;115(5):952-61.
27. Nowell SA, Ahn J, Rae JM, Scheys JO, Trovato A, Sweeney C, et al. Association of genetic variation in tamoxifen-metabolizing enzymes with overall survival and recurrence of disease in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;91(3):249-58.
28. Wegman P, Elingarami S, Carstensen J, Stal O, Nordenskjold B, Wingren S. Genetic variants of CYP3A5, CYP2D6, SUL1A1, UGT2B15 and tamoxifen response in postmenopausal patients with breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2007;9(1):R7.
29. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):486-92.
30. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2008;9(1):45-53.
31. Punglia RS, Burstein HJ, Winer EP, Weeks JC. Pharmacogenomic variation of CYP2D6 and the choice of optimal adjuvant endocrine therapy for postmenopausal breast cancer: a modeling analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(9):642-8.
32. Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet.* 1997 Feb;60(2):284-95.
33. Menoyo A, del Rio E, Baiget M. Characterization of variant alleles of cytochrome CYP2D6 in a Spanish population. *Cell Biochem Funct.* 2006;24(5):381-5.
34. Griese EU, Asante-Poku S, Ofori-Adjei D, Mikus G, Eichelbaum M. Analysis of the CYP2D6 gene mutations and their consequences for enzyme function in a West African population. *Pharmacogenetics.* 1999;9(6):715-23.

Quality of life and self-esteem outcomes following augmentation mammoplasty

Qualidade de vida e autoestima em pacientes submetidas à mastoplastia de aumento

Luiz Eduardo Felipe Abla¹, Miguel Sabino Neto¹, Élvio Bueno Garcia¹, Lydia Masako Ferreira¹

Keywords

Mammoplasty
Quality of life
Self concept
Breast implants

Descritores

Mamoplastia
Qualidade de vida
Autoimagem
Implantes de mama

ABSTRACT

Objective: To evaluate improvement in patient's quality of life and self-esteem as a result of subpectoral and submammary augmentation mammoplasty. **Methods:** forty female patients with mammary hypoplasia, aged from 18 to 43, were consecutively selected from a waiting list, underwent augmentation mammoplasty and randomly distributed in two groups. The widely used health evaluation tool Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), and the Rosenberg Self-esteem Scale, a specific tool for self-esteem assessment, were used. Evaluations were carried out in the preoperative period and in the second and fourth postoperative months. **Results:** Significant improvements were observed in five out of eight aspects evaluated through SF-36, as well as in self-esteem two and four months after surgery, but there were no differences between the groups. **Conclusion:** The augmentation mammoplasty promoted significant improvement in quality of life and self-esteem of patients, with no difference regarding the positioning of the breast implants.

RESUMO

Objetivo: avaliar a melhoria da qualidade de vida e autoestima do paciente como resultado da mastoplastia de aumento retropectoral e subglandular. **Métodos:** quarenta mulheres com hipomastia com idade entre 18 e 43 anos foram selecionadas consecutivamente a partir de uma lista de espera e distribuídas aleatoriamente em dois grupos. Para a avaliação de saúde, empregou-se o instrumento amplamente utilizado "The Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)", e "Rosenberg Self-esteem Scale", uma ferramenta específica para a avaliação de autoestima. As avaliações foram realizadas no pré-operatório e no segundo e quarto meses pós-operatórios. **Resultados:** Foram observadas melhorias significativas em cinco de oito aspectos avaliados pelo SF-36 e na autoestima após dois e quatro meses da cirurgia, mas não houve diferença entre os grupos retropectoral e subglandular. **Conclusão:** A mastoplastia de aumento promoveu importante incremento na qualidade de vida e autoestima das pacientes, não havendo diferença em relação ao posicionamento das próteses.

Introduction

Efficiency of a medical procedure may be evaluated through clinical examination, considering opinions of the physician and team involved, or through imaging and laboratory methods. Nevertheless, it is known that such parameters are not sufficient to assess the benefits of medical acts, and patient's opinions must be also considered¹.

Study carried out at the Plastic and Reconstructive Division, Department of Surgery of Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo, Brazil.

¹Plastic and Reconstructive Division, Department of Surgery of Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brazil.

Correspondence address: Luiz Eduardo Felipe Abla – Rua Napoleão de Barros, 715, 4º andar – CEP 04024-002 – São Paulo (SP), Brazil,

Tel.: (11) 5576-4118 – e-mail: labla@uol.com.br

Recebido em: 21/12/2009. **Aceito em:** 21/2/2010

Evaluating health perception from the patient's point of view could enhance assessment of surgical outcomes and help plastic surgeons to improve their technical procedures². In addition, positive changes in patient's quality of life may help to assure the importance of esthetic surgical procedures and their relevance².

Some instruments to assess individual health status have been developed, appraising health in its various domains. Physical and psychological improvement following esthetic and reconstructive surgery has been researched, and the literature shows positive results for most of the surgical procedures studied²⁻⁴.

The benefits resulting from subpectoral and submammary augmentation mammoplasty have not been measured yet in an objective and standardized way. The aim of this study was to evaluate the quality of life and self-esteem of patients who were submitted to subpectoral and submammary augmentation mammoplasty, providing data about the health needs of esthetic surgery and the benefits and differences obtained from each treatment.

Methods

This study was conducted at the Plastic and Reconstructive Division, Department of Surgery of Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil, from January 2002 to March 2003.

Forty patients with hypomastia were consecutively selected from a waiting list at São Paulo Hospital (UNIFESP). Patients underwent clinical examination and were invited to take part as volunteers in this prospective study.

The patients included were female, Caucasian, aged 18 to 50 years, and presenting hypomastia. All patients suffering from acute or chronic diseases, taking daily medication,

smokers, those who are sensitive to lidocaine or bupivacaine, and those who had already undergone mammary surgery were excluded.

Social and demographic data were also collected in the preoperative phase.

To assess the quality of life of these patients, the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) was applied. This is the most widely used method for measuring changes in quality of life following medical treatment.⁵ SF-36 is made up of 11 questions divided into 36 items that assess quality of life in 8 subscales, as shown in Table 1.

To evaluate self-esteem, the Rosenberg Self-Esteem Scale (RSS) was applied. The RSS questionnaire comprises ten questions, and scoring ranges from zero to 30, with zero representing the best state of self-esteem and 30, the worst.

Patients were asked to answer both questionnaires in the preoperative period and in the second and fourth postoperative months during consultation with the attending plastic surgeon.

Statistical methods

SF-36 and RSS scores were analyzed through descriptive statistics (mean and standard deviation). Analysis of variance for block design⁶ was performed to investigate significant statistical differences among the three evaluation periods for each of the SF-36 subscales and for RSS. Post hoc comparison by Bonferroni method was used. The *p*-values equal to or below 0.05 were considered the required level for statistical significance.

Results

The evaluation period started with the preoperative assessment in January 2002, ending on March 2003, after all patients had completed the four-month follow-up. Forty patients were con-

Table 1. SF-36 Subscales and Respective Aspects Assessed

SF-36 Subscales	
Pain	How much pain did the patient experience during the studied period, and what limitations did it cause in patient's daily activities (at work and home)
Physical function	Daily activities such as dressing, bathing, walking, climbing stairs, lifting objects, and sports practice, among others
Role limitations due to physical problems	How does physical health interfere in working activities?
Health perception	Individual perception of own state of health (individually and compared to other people) and about own health in the future
Energy	Questions about tranquility, energy, and temper for daily tasks
Social function	How long has the patient been away from normal social relationships (in general and home circles) due to emotional and physical state?
Role limitations due to emotional problems	How do emotional problems (anxiety and depression) interfere in daily working and domestic activities?
Mental health	How much time does the patient feel anxious and depressed or happy and peaceful?

Each subscale is evaluated independently. Scoring is out of 100, zero being the worst state of health and 100, the best. This questionnaire evaluates a period of 4 weeks before the application.

Table 2. SF-36 and RSS scores compared at preoperative period, 60th and 120th postoperative days

Variables	Preoperative Mean (SD)	60 d Postoperative Mean (SD)	120 d Postoperative Mean (SD)	p-values
Pain	89.53 (13.89)	84.13 (20.83)	88.55 (13.09)	0.336+
Physical function	95.5 (7.99)	93.13 (8.37)	95.88 (6.39)	0.063 (a) ö >0.999 (b) ö 0.020 * (c) ö
Role limitations due to physical problems	94.38 (13.26)	86.25 (29.93)	98.13 (8.75)	0.059+
Health perception	85.15 (14.30)	91.35 (9.14)	93.00 (8.93)	0.038 * (a) ö 0.002 * (b) ö 0.138 (c) ö
Energy	73.38 (14.87)	78.63 (16.91)	85.90 (10.42)	0.009 * (a) ö <0.001 * (b) ö 0.001 * (c) ö
Social function	84.38 (16.44)	84.06 (22.47)	94.38 (9.37)	>0.999 (a) ö 0.002 * (b) ö 0.002 * (c) ö
Role limitations due to emotional problems	82.48 (31.13)	81.64 (28.22)	95.83 (15.46)	>0.999 (a) ö >0.019 * (b) ö 0.002 * (c) ö
Mental health	73.90 (14.72)	80.00 (16.63)	85.40 (10.78)	0.052 (a) ö <0.001 * (b) ö 0.011 * (c) ö
Self-esteem	7.65 (4.20)	5.73 (4.07)	3.90 (3.71)	<0.001 * (a) ö <0.001 * (b) ö <0.001 * (c) ö

* p<0.05; ö Bonferroni's method for multiple comparisons; + Analysis of variance for block design.

(a) Comparison between preoperative and 60th postoperative day; (b) comparison between preoperative and 120th postoperative day; (c) comparison between 60th and 120th postoperative days.

secutively selected (aged 18 to 43 years, mean 29.1 years) and underwent augmentation mammoplasty with the same technique. All patients accepted to participate in the study, and there were no follow-up losses during the study.

After surgery, patients had significant score improvement in five out of eight subscales of SF-36. Social function, mental health and role limitations due to emotional problems did not show significant improvement at 60 postoperative days, but did so in the fourth postoperative month.

For pain, role limitations due to physical problems and physical function did not show significant modifications in the postoperative period.

RSS scores showed significant improvement at the 2nd and 4th postoperative months.

Statistical analysis of the results is shown in Table 2.

Discussion

Despite the somative number of technical innovations in augmentation mammoplasty since 1964,^{7,8} there have been few prospective studies relating quality of life to this kind of procedure⁹⁻¹¹.

Prior studies evaluating candidates for augmentation mammoplasty show that the patients' mean age in the study is in accordance with the literature (29.1 years)¹⁰. Concerning ethnic aspects, all patients included were Caucasian, which resulted in a uniform group and avoided the influence of different predispositions to keloid and hypertrophic scars¹³. The studied sample (40 patients) follows the literature standards, being large enough to demonstrate statistically significant changes after surgery.

Associating generic (SF-36) and specific (RSS) instruments aims at greater precision in the assessment of health status alterations after the surgical procedure. SF-36 is the most widely used tool for measuring quality of life, and because it is generic, allows a comparison between different treatments, age and diseases. RSS has psychometric properties for measuring only self-esteem³. These tools provide with means to assess health status modifications as a reflection of patients' views, totally independent on clinical opinion¹⁴.

Many countries have normative data for SF-36, with large sample studies, used by authors as standard for comparison to obtained results^{2,3}. In Brazil, there are still no normative data for this questionnaire, which makes this type of comparison impossible in this study.

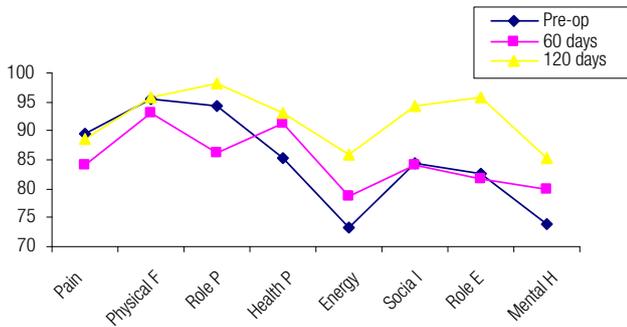


Figure 1. Domains percentages according to preoperative, two and four months of postoperative

Evaluation of quality of life and self-esteem was made at two different postoperative moments: second and fourth month. In the second month, ecchymosis is not evident, and there is not residual edema. The second postoperative evaluation was performed four months after surgery, when esthetic benefits are already optimal. The literature presents studies evaluating patients with questionnaires after one¹¹, two and four months^{9,10}, and after two to seven years¹².

SF-36 subscales physical function, role limitations due to physical problems and pain showed no statistically significant changes when preoperative and postoperative periods were compared. These subscales evaluate aspects of patients' everyday lives, such as physical difficulty in accomplishing daily activities, self-perception of physical health, complaints about pain before and after surgery. Augmentation mammoplasty seems not to affect these aspects, and pain is no longer present at two or four months after surgery.

The subscale of health perception presented significant improvement at two and four months of the postoperative period. Health perception relates more to physical health than to mental health¹⁵. This aspect evaluates patients' perspectives of future health; emotional alterations occurring in the postoperative period may be responsible for differences between preoperative and postoperative and, second and fourth postoperative months.

Energy subscale scores improved after two months (statistically significant when compared to preoperative) and four months (statistically significant when compared to preoperative and two months of postoperative). The energy domain may be directly influenced by emotional health. These findings are in line with the literature¹¹⁻¹⁵. Since there was a decrease in anxiety after surgery, patients felt more willing and motivated in their working activities when esthetic results were optimal.

The subscale of social function showed significant improvement only four months after the procedure, despite the scores' increase noted in the second postoperative month. Four months after surgery, with notable surgical benefits added to mental health improvement, patients experienced more active social life and better personal relationships¹¹.

The mental health subscale presented a significant improvement in scores on the second and fourth postoperative months. It is related to the patient's perception of anxiety and depression, ignoring its influence in daily professional or home tasks. This shows that patients perceive their anxiety, but it does not necessarily cause serious problems in their lives. After augmentation mammoplasty, anxiety lessens and mental health scores improve.

SF-36 mean scores in the three evaluated periods are shown in Figure 1.

The RSS scores showed progressive statistically significant decrease in the second and fourth postoperative months (lesser scores indicate better self-esteem). Changes in this domain were intense, showing that surgery had a direct influence on these patients' self-esteem, which suffered significant positive impact after augmentation mammoplasty.

The findings of this study indicate that augmentation mammoplasty appears to exert a positive effect on the patients' well-being throughout several aspects of their general health status. These findings are in strong accordance with prior studies, which also showed substantial benefits to patients' physical and psychological health and well-being after surgical procedures. This paper supports the idea that plastic surgery procedures should not be seen as "entirely cosmetic" procedures that do not provide benefit to general health status, for the improvements are clear.

References

- Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey. *Med Care.* 1992;30(6):473-83.
- Klassen A, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Goodacre T. Patients' health related quality of life before and after aesthetic surgery. *Br J Plast Surg.* 1996;49(7):433-8.
- Shakespeare V, Cole RP. Measuring patient-based outcomes in a plastic surgery service: Breast reduction surgical patients. *Br J Plast Surg.* 1997;50(4):242-8.
- Cole RP, Shakespeare V, Shakespeare P. Measuring outcome in low priority plastic surgery patients using quality of life indices. *Br J Plast Surg.* 1994;47(2):117-21.
- Behmand RA, Tang D, Smith DJ. Outcomes in the breast reduction surgery. augmentation and reduction mammoplasty. *Ann Plast Surg.* 2000;45(3):575-80.
- Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. *Applied linear statistical models.* 4ed. Boston: IRWIN; 1996.
- Cronin TD, Gerow FJ. Augmentation mammoplasty: a new "natural feel" prosthesis. In: *Transactions of the Third International Congress of Plastic Surgery (Excerpta Medica International Congress Series, n.º 66).* Amsterdam: Excerpta Medica; 1964. p. 41-9.
- Regnault P. Partially submuscular breast augmentation. *Plast Reconstr Surg.* 1977;59(1):72-6.
- Burk J, Zelen SL, Terino EO. More than skin deep: A self consistency approach to the psychology of cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 1985;76(2):270-5.

10. Young VL, Nemecek JR, Nemecek DA. The efficacy of breast augmentation: breast size increase, patient satisfaction, and psychological effects. *Plast Reconstr Surg.* 1994;94(7):958-69.
11. Rankin M, Borah GL, Perry AW, Wey PD. Quality of life outcomes after cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102(4):2139-47.
12. Beale S, Lambert G, Lisper HO, Ohlsén L, Palm B. Augmentation mammoplasty: The surgical and psychological effects of the operation and prediction of the result. *Ann Plast Surg.* 1985;14(6):473-93.
13. Crockett DJ. Aspects of plastic surgery: scars. *BMJ.* 1974;2(5920):648-51.
14. Guyatt GH, Feeney DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med.* 1993;118(8):622-9.
15. McHorney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-item short form health survey (SF-36): II. psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care.* 1993;31(3):247-63.
16. Sarwer DB, Bartlett SP, Bucky LP, Larossa D, Low DW, Pertschuk MJ, et al. Bigger is not always better: Body image dissatisfaction in breast reduction and breast augmentation patients. *Plast Reconstr Surg.* 1998;101(7):1956-61.

Comunicação do diagnóstico de câncer de mama

Breast cancer diagnosis communication

Vicente Tarricone Junior¹, Sandra Perez Tarricone¹, Natália Brenneken Duarte¹, Nathalia Mancuso Luft¹, Rafael Favero Ambar¹

Descritores

Neoplasias da mama/
diagnóstico
Relações médico-paciente

Keywords

Breast neoplasms/diagnosis
Physician-patient relations

RESUMO

Talvez mais do que qualquer outro câncer, o câncer de mama expõe a paciente não só a um abalo emocional e psicológico, mas também a uma possível modificação da autoestima. A comunicação do câncer de mama ocorre em um momento importante do diagnóstico da enfermidade. Esta revisão tem o objetivo de verificar se existe um padrão de comunicação do diagnóstico de câncer de mama e avaliar os aspectos envolvidos. Foi realizada uma busca nas bases de dados Medline, Lilacs e Biblioteca Cochrane por meio dos descritores “*breast neoplasms*”, “*disclosure*”, “*persuasive communication*”, “*diagnosis*” e “*physician-patient relations*”, através da qual foram selecionados oito estudos. Dentre estes, seis abordaram aspectos da comunicação; dois classificam tipos de comunicação; e um analisa as pacientes após o diagnóstico. A conclusão é que não há um padrão único e fixo para a comunicação do diagnóstico do câncer de mama tendo em vista a imensa complexidade e variabilidade de preferências das pacientes.

ABSTRACT

Perhaps, more than any other kind of cancer, the breast cancer exposes the patient not only to an emotional and psychological injury, but also to a modification on self-esteem. The breast cancer diagnosis communication occurs in a crucial moment of diagnosis of the disease. The aim of this review was to verify if there is a pattern of communicating breast cancer diagnosis, and to identify the most relevant aspects involved on it. The search was carried out in Medline, Lilacs and Cochrane databases, using MeSH terms “breast neoplasms”, “disclosure”, “persuasive communication”, “diagnosis” and “physician-patient relations”, through which eight studies were chosen. From these selected articles, six broached relevant aspects of this communication; two characterized the sources of communication; one analyzed the patients after the diagnosis. Finally, this review allows us to conclude that there is not a single way to communicate the diagnosis of breast cancer, as it involves such complexes and variable personal preferences.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres. A cada ano, no Brasil, cerca de 22% dos casos novos de câncer em mulheres são de mama, sendo que os novos casos chegaram a 49.400 em 2008, com um risco estimado de 51 casos a cada 100 mil mulheres. Na região Sudeste, esse risco chega a 68 casos a cada 100 mil mulheres¹.

O aumento da incidência do câncer de mama em nosso país levou a comunidade médica a realizar a ação intencional e benéfica de divulgar o comportamento biológico do câncer de

¹ Centro Universitário Lusíada (UNILUS), Santos (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Vicente Tarricone Junior – Avenida Siqueira Campos, 651 apto. 52b – Embaré – CEP 11045-201 – Santos (SP), Brasil – Tel.: (13) 3231-5969 – E-mail: tarricon@bignet.com.br

Recebido em: 18/11/2009. Aceito em: 12/2/2010

mama na mídia leiga, tendo como meta o diagnóstico em fases iniciais da enfermidade, resultando em melhor prognóstico e a grande oportunidade de cura. Esta nova situação gerou o desafio da comunicação do diagnóstico de câncer de mama para as pacientes, principalmente em fases iniciais, quando os sintomas são inexistentes.

Comunicação é atualmente reconhecida como uma importante habilidade médica no desempenho da medicina. No atendimento a pacientes com câncer, essa comunicação é particularmente um desafio devido ao medo e ao estigma associado à doença, à complexidade das informações médicas e à incerteza sobre o curso da doença².

Nos anos 1960, a maioria dos médicos imaginava que evitar a discussão sobre o câncer e seu prognóstico seria a melhor estratégia, apesar de, hoje em dia, a maioria concordar que a discussão é necessária³.

Para que a paciente obtenha resultado satisfatório da comunicação, profissionais de saúde precisam adaptar a informação de acordo com a necessidade de cada indivíduo. Para alcançar isso, é preciso considerar o contexto e as barreiras emocionais e cognitivas. Portanto, esses profissionais enfrentam dificuldades de uma comunicação altamente complexa, para a qual eles geralmente receberam apenas um pequeno treinamento².

Até recentemente, o treinamento para a habilidade da comunicação não havia sido incluído na maioria dos currículos médicos, deixando os profissionais da área pobremente preparados para a comunicação do diagnóstico de câncer. Consequentemente, eles dependem amplamente de uma pequena experiência e do julgamento pessoal para decidir sobre quando, onde e como comunicar um diagnóstico de câncer⁴.

A maior parte dos pacientes entende o diagnóstico de câncer como uma condenação à morte, uma morte associada à dor e a outros sintomas incontroláveis⁵. Sabe-se também que a terminologia usada pelos médicos durante a comunicação sobre o câncer pode gerar, no paciente, ansiedade e desconhecimento, o que acarreta uma morbidade psicológica⁴.

Para evitar a atitude negativa dos pacientes diante do diagnóstico, é fundamental ter tempo suficiente para informá-los sobre as implicações da sua doença no que diz respeito aos sintomas e ao tratamento⁵. Portanto, a habilidade de comunicação é muito importante, pois pode melhorar a qualidade de vida do paciente, influenciando positivamente na saúde emocional, na resolução dos sintomas e no controle da dor².

De maneira geral, sabe-se que os pacientes tendem a demonstrar preferência por médicos não apenas qualificados tecnicamente, mas também atenciosos e cuidadosos⁶, visto que os pacientes oncológicos da atualidade estão mais envolvidos em seus cuidados e planejamento de tratamento do que de gerações passadas⁷.

A forma como o diagnóstico é informado é muito diferente nos diversos lugares do mundo. No norte e leste europeu, os

médicos preferem ser francos e diretos, enquanto no sul, eles optam por deixar o paciente desinformado⁸.

Alguns artigos têm fornecido conselhos para a comunicação do diagnóstico de câncer, contudo, manuais diferem consideravelmente entre um autor e outro. Por exemplo, alguns autores são a favor da presença de um membro da família e outra pessoa para dar apoio, como um psicólogo; enquanto outros autores enfatizam a privacidade. Alguns encorajam e outros se opõem ao uso de eufemismos. Portanto, a quantidade e o tipo de informação que deve ser dada aos pacientes, assim como a maneira como devem ser transmitidas, tem sido o assunto de consideráveis discussões⁴. No caso do câncer de mama, há na literatura uma crescente quantidade de textos sugerindo a necessidade de se considerar mulheres com câncer e seus companheiros como uma unidade².

Talvez mais do que qualquer outro câncer, o câncer de mama expõe a paciente não só a um abalo emocional e psicológico, mas também a uma possível desfiguração física. Essa situação, associada às implicações de que a ausência da mama traz para a feminilidade, torna a comunicação do diagnóstico do câncer de mama emocionalmente perturbadora⁷.

O objetivo desta revisão é identificar um padrão de comunicação do diagnóstico de câncer de mama, avaliando-se os aspectos relevantes envolvidos nesse processo.

MÉTODOS

Estratégia de busca

Foi realizada uma busca nas bases de dados Medline (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), e Biblioteca Cochrane por meio dos descritores “*breast neoplasms*”, “*disclosure*”, “*persuasive communication*”, “*diagnosis*” e “*physician-patient relations*”. Para direcionar os resultados conforme o objetivo desta revisão, foram estabelecidos limites, como “*published in the last ten years*”, “*English*”, “*Portuguese*”, “*humans*” e “*female*”. Após uma pesquisa manual baseada nas referências de um estudo, foi selecionado um artigo de 1996.

Resultados da busca

Foram obtidos 618 estudos no total. Baseando-se nos critérios de inclusão, foram selecionados 16 estudos após avaliação de seus títulos. Dentre estes, dois estavam disponíveis apenas no exterior e seis foram excluídos após análise crítica, por não preencherem todos os critérios de inclusão pré-estabelecidos. Desta forma, foram incluídos oito estudos nesta revisão.

Seleção dos estudos

Os estudos inclusos seguem os seguintes critérios: publicados a partir de 1999 em língua inglesa ou portuguesa, os participantes

deveriam ser mulheres com diagnóstico histológico de câncer de mama, e os desfechos de escolha foram a saúde e bem-estar da paciente de acordo com os diversos fatores presentes nas consultas de comunicação de diagnóstico de Câncer de mama.

RESULTADOS

Dos oito estudos selecionados para análise dos resultados^{4,6-12} (Tabela 1), seis abordam aspectos relevantes a ser incentivados ou evitados no momento da comunicação do diagnóstico de câncer de mama de acordo com as necessidades e preferências das pacientes estudadas^{4,7,8,10-12} (Tabela 2); dois utilizam a consulta para classificar os variados tipos de comunicação^{9,12}; e um analisa os pacientes após a comunicação do diagnóstico de câncer de mama principalmente por meio de escalas de estresse, depressão e ansiedade⁶.

Os seis estudos que analisaram os aspectos da comunicação consideraram: positividade e esperança, contato visual, presença de familiar, presença de outro profissional de saúde, informar sobre serviços de apoio, discutir expectativa de vida, discutir tratamento e prognóstico, informações inconsistentes, contato físico e paciente desacompanhado. Dois artigos estudaram os aspectos positividade e esperança^{10,12}, contato visual^{4,10} e presença de familiar^{4,11} e demonstraram que estes são aspectos que devem ser incentivados durante a consulta

de diagnóstico de câncer de mama. Aspectos como presença de outro profissional de saúde⁴, informações inconsistentes⁸ e paciente desacompanhado⁴ foram analisados por três estudos, mostrando que devem ser evitados pelo médico.

A discussão do tratamento e o prognóstico foram relatados por dois trabalhos^{7,11} como aspectos que devem ser incentivados durante a consulta do diagnóstico, segundo a preferência dos pacientes ($p = 0,0062$ e $p = 0,008$, respectivamente)⁷. Já em relação à discussão da expectativa de vida, três estudos^{4,7,11} analisaram este item, porém dois deles^{4,7} constataram que deve ser uma prática incentivada ($p = 0,0133$)⁷ e um apontou que deve ser evitada¹¹, no qual as pacientes que preferem não saber a expectativa de vida dizem que “não há quem possa saber a sobrevida”. Por fim, o contato físico e a informação sobre serviços de apoio deverão ser incentivados de acordo com dois estudos^{11,12}.

No que concerne os estudos que classificam a comunicação, um deles divide a comunicação em três tipos básicos de acordo com o perfil do médico: tecnicamente específico, solícito ao paciente e respeitador⁹. O outro trabalho divide a comunicação de acordo com o foco da consulta: centrada na doença, centrada na emoção ou centrada no paciente, sendo que essa última gerou maior satisfação pelos participantes (é menos emotiva, menos dominante, gera informações apropriadas, aparenta mais disponibilidade do médico e demonstra mais esperança), ao contrário das centradas na emoção e na doença, que apontaram um au-

Tabela 1. Trabalhos selecionados para análise

Autor	Local	Ano	Pacientes	Método
Wright et al. ⁹	Estados Unidos	2004	39	Entrevista
Butow et al. ⁴	Austrália	1996	148	Questionário
Azu et al. ⁷	Estados Unidos	2007	236	Questionário
Brake et al. ⁸	Alemanha	2007	222	Entrevista
Harris et al. ¹⁰	Canadá	2001	15	Entrevista
Oskay-ozcelik et al. ¹¹	Alemanha	2006	617	Questionário eletrônico
Mast et al. ¹²	Suíça	2005	159	Opinião pós-vídeo
Mager et al. ⁶	Estados Unidos	2002	60	Análise por escalas

* Estudos analisados de acordo com o país onde foi produzido, ano de publicação, número de pacientes envolvidos no estudo e método empregado.

Tabela 2. Recomendações dadas pelas pacientes para a revelação do diagnóstico de câncer

Autores	Positividade e esperança	Contato visual	Presença de familiar	Outro profissional de Saúde presente	Informar sobre serviços de apoio	Discutir expectativa de vida	Informações inconsistentes	Discutir tratamento e prognóstico	Contato físico	Paciente desacompanhado
Butow et al. ⁴	-	V	V	X	-	V	-	-	-	X
Azu et al. ⁷	-	-	-	-	-	V	-	V	-	-
Brake et al. ⁸	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-
Harris et al. ¹⁰	V	V	-	-	-	-	-	-	-	-
Oskay-ozcelik et al. ¹¹	-	-	V	-	V	X	-	V	-	-
Mast et al. ¹²	V	-	-	-	-	-	-	-	V	-

V: incentivar; X: evitar; -: não mencionado pelo autor.

mento nos sentimentos de tensão, raiva ($p < 0,0001$), depressão e desânimo¹². Foi descrito, ainda, o sentimento do paciente ao ouvir o diagnóstico de câncer: 54% referiram estar chocados; 49% se sentiram amedrontados; 40% tiveram boa aceitação; 24% sentiram tristeza e 15% referiram não terem se preocupado⁴.

Dentre os estudos que abordam o momento do diagnóstico, um deles originou um *ranking* de estratégias, atitudes e comportamentos que são mais impactantes positivamente. Em ordem de importância, os principais são: a atenção dispensada ao ouvir o paciente, e posteriormente estar ciente do quanto o paciente sabe sobre a doença, honestidade, companheirismo, interesse no paciente como pessoa, contato visual, físico (como por exemplo, um abraço), responder questões e considerar as preocupações¹⁰.

Há, ainda, um estudo que analisa os pacientes aplicando escalas de estresse pós-traumático como “*The Posttraumatic Stress Disorder Checklist – Civilian Version (PCL-C/PTSD)*”, de depressão como “*The Center of Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)*” e de ansiedade como a “*Anxiety subscale of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*”, além de escalas de memória e de satisfação do paciente, após a comunicação do diagnóstico do câncer de mama que avaliam a influência de aspectos da consulta de diagnóstico em parâmetros psicológicos a longo prazo. Este artigo constata que existe um alto grau de memorização da consulta de diagnóstico e que este fator é independente de outros fatores avaliados. Quanto aos aspectos da consulta, conclui-se que mulheres que descreveram seus médicos como mais solícitos também descreveram os mesmos como mais competentes e compreensivos ($p < 0,01$), estando associadas a um maior grau de satisfação com a interação médico-paciente na consulta de diagnóstico ($p < 0,01$). A descrição de médicos solícitos e compreensivos foi, ainda, relacionada com menor experiência de sintomas de ansiedade relacionados ao trauma do diagnóstico e do tratamento, e com menos relatos de sintomas de depressão a longo prazo. Quanto às condições socioeconômicas, há evidências de que a renda familiar influencia o aparecimento de sintomas de depressão, ansiedade e estresse pós-traumático. Além disso, foi observado que 45% das pacientes apresentaram sintomas de ansiedade e estresse psicológico com moderada intensidade e que a maioria delas se classifica como moderadamente satisfeita com a consulta de diagnóstico, sendo que satisfação da paciente, memória e opinião sobre o comportamento médico não interferem em medidas de estresse psicológico, assim como o estágio da doença. Conclui-se, principalmente, que 47% das pacientes têm algum dos parâmetros psicológicos alterados a longo prazo⁶.

DISCUSSÃO

Vários fatores estão envolvidos na dificuldade de comunicar a uma paciente o diagnóstico do câncer de mama; um deles, considerado muito importante, é o estigma do câncer. Para o público leigo, existe uma associação entre o câncer e mau prognóstico,

sofrimento, incurabilidade, dependência de outras pessoas, tratamentos agressivos e, por fim, a morte com sofrimento. Esta associação é tão forte que muitas pessoas evitam pronunciar a palavra “câncer”, como se trouxesse mau presságio. Outro conceito popular existente é a associação entre o início do tratamento e a piora da evolução do quadro, levando à morte mais rapidamente, sendo este aspecto importante no retardo do tratamento.

Frente a todos estes aspectos, quando comunicamos o diagnóstico de câncer ao paciente, muitos conceitos sociais negativos estarão relacionados, inclusive o estigma social presente na palavra câncer imputando ao assunto uma carga muito grande de sofrimento, podendo acarretar distorções de compreensão.

A facilidade da comunicação nos dias atuais está à disposição em muitos meios como sites de instituições médicas, hospitais, grupos de ajuda, ONGs, universidades, serviços públicos, etc., e grande parte dos pacientes e familiares com câncer de mama têm acesso à informação técnica sobre a enfermidade antes da consulta médica, o que gera situação nova que não existiam alguns anos atrás na relação entre médico e paciente. Em princípio, o conhecimento prévio da enfermidade é saudável ao diagnóstico e tratamento, e facilita o entendimento com a equipe multidisciplinar, mas é necessário que os profissionais atuantes na área forneçam sites e endereços, selecionando locais onde os pacientes e familiares possam ter acesso a informações confiáveis.

Dentre todos os aspectos abordados nos estudos da Tabela 2, alguns foram considerados positivos pelos pacientes, e devem ser incentivados no momento do diagnóstico, e quatro tiveram a mesma característica confirmada por mais de um autor. São eles: positividade e esperança, contato visual, presença de familiar, discussão de tratamento e prognóstico.

Contudo, os aspectos ‘informação sobre serviços de apoio’ e ‘contato físico’ foram abordados por apenas um estudo e considerados positivos pelas pacientes. Os aspectos considerados negativos pelas pacientes, ou seja, que devem ser evitados durante a comunicação do câncer, também foram abordados somente por um estudo. Estes achados apontam a lacuna existente na literatura quanto à avaliação de diversos aspectos envolvidos na comunicação com a paciente, o que gera um número restrito de evidências científicas nas quais os profissionais de saúde possam se basear.

As preferências dos pacientes, de forma geral, não são unânimes, principalmente no que diz respeito à discussão da expectativa de vida, uma vez que alguns estudos indicam que as pacientes gostariam de discutir sobre o assunto, enquanto outros indicam o oposto. E essa variabilidade de preferências mostra a complexidade da comunicação e o fato de que um padrão único para comunicar o câncer de mama seria algo muito simplista para ser adotado.

Algumas limitações em relação aos estudos analisados foram encontradas, tais como o número restrito de estudos recuperados na literatura, a escassez de dados estatísticos (valores de p) e os métodos utilizados para obtenção dos resultados, como o formato de questionário, adotado por alguns estudos, que pro-

move uma facilidade na comparação e é mais objetivo, porém fornece respostas limitadas, confrontado-se com o método da entrevista adotado por outros estudos, no qual há mais subjetividade, mas é de difícil comparação. Além disso, observando a procedência dos estudos, é possível verificar um predomínio de países de origem anglo-saxônica, o que nos alerta sobre a falta de estudos latinos, que são diferentes dos analisados se considerarmos a cultura local, fator que pode ser o diferencial nas atitudes tomadas no momento do diagnóstico do câncer.

Em 1991, Brewin descreveu três maneiras de comunicação para diagnóstico de câncer. A primeira é baseada no raciocínio de que receber más notícias é uma experiência negativa e dolorosa para o paciente, e não importa a maneira de transmitir a mensagem; é identificada como “bruta e insensível”, caracterizada por fornecer informações sem o envolvimento emocional do médico, e denominada como “centrada na doença”. A segunda maneira é identificada como “gentil e triste”, na qual o médico insiste na tristeza da mensagem, demonstra um excesso de empatia e simpatia, evita criar falsas esperanças; é usado o termo “centrado na emoção” para se referir a esse tipo de estilo. A terceira e última é identificada como “compreensiva e positiva”, sendo que o médico transmite a informação de acordo com a necessidade do paciente naquele momento e checa a compreensão sobre a informação dada, demonstra empatia e os encoraja a falar sobre seus sentimentos e preocupações; chamado de “centrado no paciente”, é o modelo para comunicação de câncer mais recomendado¹². No entanto, dentre os dois estudos que classificaram a comunicação, somente um resultou na recomendação de um método que gerasse maior satisfação entre as pacientes no momento do diagnóstico, o “centrado no paciente”, confirmando o achado de Brewin.

Segundo a psiquiatra Elizabeth Klüber Ross, existem cinco fases da morte que são: negação, raiva, barganha, depressão e aceitação. Dependendo das características individuais, cada paciente pode apresentar sinais mais evidentes de cada uma destas fases, não sendo necessária a presença completa de todas elas; portanto, as fases não se sucedem de forma ordenada e podem ser excludentes. Como a paciente no momento do diagnóstico sente-se próxima da morte, por analogia estas fases podem ser aplicadas no momento do diagnóstico.

Para exemplificarmos, podemos identificar a fase de negação quando a paciente comportar-se minimizando ou negando sintomas e sinais, retardando o diagnóstico principalmente por ausência de dor, “Isso não é nada, não pode estar ocorrendo comigo”.

Raiva pode surgir quando a paciente comporta-se com agressividade com a equipe médica, cuidadores não-médicos ou consigo mesma, geralmente atribuindo culpa a alguém ou a si própria pela ocorrência da doença, “Por que eu? Não é justo”.

Barganha ocorre quando surgem promessas de recompensar médicos e equipe, ou aspectos relacionados à religiosidade e crenças, etc. Nesta fase, é comum a ideia da possibilidade de reverter a condição com a negociação, “Caso eu me cure, vou cumprir a promessa”.

Depressão pode ser detectada quando as pacientes perdem a autonomia de decisão “Estou muito triste, porque me preocupar com outra coisa”.

A fase de aceitação é o melhor momento de propor a forma inicial de tratamento. “Tudo vai dar certo”.

Como o tratamento deve ser realizado de modo eletivo e sem emergência, é importante o posicionamento médico para orientar o momento adequado da intervenção terapêutica, deixando a paciente elaborar sobre sua nova situação; este tempo dado a paciente é muito importante. Deverá existir uma forma de negociação entre paciente e equipe médica para identificar o momento ideal para iniciar um tratamento, enfatizando sempre que o tratamento do câncer de mama é longo, podendo durar anos, e desmistificando o conceito de emergência ou urgência interpretado pela paciente.

O posicionamento médico na comunicação do câncer de mama deve ser realizado em várias etapas, se necessário por várias consultas; as informações devem ser bem compreendidas e refletidas pelas pacientes e, para isto, as múltiplas visitas na fase de diagnóstico e pré-operatório determinam geralmente o tempo e momento adequados.

A forma da comunicação deverá ser realizada em ambiente tranquilo, com o tempo necessário que a paciente precisa para esclarecer suas dúvidas; geralmente, as pacientes vêm acompanhadas e o médico deve estar capacitado para lidar com a ansiedade da paciente e dos acompanhantes que se apresentam de forma diferente.

Em 2008, através de uma revisão, Parker et al.¹³ concluíram que é fundamental promover a escolha do tratamento pela paciente e que, no entanto, muitas pesquisas ainda precisam ser realizadas nessa área, principalmente com o intuito de encontrar uma forma prática de acessar a necessidade de informação de cada indivíduo. Esses dados são confirmados pela nossa revisão, pois apesar dos vários indícios que apontam para a melhor forma de comunicar o diagnóstico à paciente, o meio pelo qual o médico descobrirá quanta informação cada paciente necessita ainda não está bem elucidado.

Em 2009, Lockhart et al.¹⁴, por meio de uma revisão Cochrane, concluiu que a questão da comunicação do diagnóstico permanece sem resposta devido à inexistência de estudos randomizados. Os autores consideraram a hipótese de ser antiético randomizar as pacientes em um momento tão vulnerável, que é a espera do diagnóstico.

CONCLUSÃO

Concluimos que não há um padrão único e fixo para a comunicação do diagnóstico do câncer de mama, tendo em vista a imensa complexidade e variabilidade dos perfis das pacientes. Contudo, há fortes indícios de que a comunicação deve ser feita de forma centrada na paciente, com positividade e esperança, mantendo

contato visual e físico, na presença de um familiar e sem limite de tempo para discutir tratamento e prognóstico, fornecendo as informações de acordo com a necessidade de cada paciente.

Durante a comunicação do diagnóstico, permanece controverso se devemos ou não discutir sobre expectativa de vida com a paciente.

Deveria haver, também, treinamento dos profissionais de saúde para essa comunicação, com o objetivo de aumentar a efetividade e sensibilidade da comunicação dos médicos no diagnóstico.

Por fim, concluímos que há uma necessidade de padronização dos métodos dos estudos e a realização de novas pesquisas focadas em meios de acessar as preferências e necessidades de informação de cada paciente.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2008 de incidência de câncer no Brasil. [citado 2010 Fev 12]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=5>
2. Merckaert I, Libert Y, Delvaux N, Razavi D. Breast cancer: communication with a breast cancer patient and a relative. *Ann Oncol.* 2005;16(2):209-12.
3. Sardell NA, Trierweiler SJ. Disclosing the Cancer diagnosis: procedures that influence patient hopefulness. *Cancer.* 1993;72(11):3355-65.
4. Butow PN, Kazemi JN, Beeney LJ, Griffin A, Dunn SM, Tattersall MHN. When the diagnosis is cancer: patient communication experiences and preferences. *Cancer.* 1996;77(12):2630-7.
5. Fennely JJ. Being honest with the patient and ourselves: do we give our patients accurate insight into anticipated results of treatment? An Irish perspective. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;809:393-9.
6. Mager WM, Andrykowski MA. Communication in the cancer "bad news" consultation: patient perceptions and psychological adjustment. *Psychooncology.* 2002;11(1):35-46.
7. Azu MC, Jean S, Piotrowski JM, O'Hea B. Effective methods for disclosing breast cancer diagnosis. *Am J Surg.* 2007;194(4):488-90.
8. Brake H, Sassmann H, Noeres D, Neises M, Geyer S. Ways to obtain a breast cancer diagnosis, consistency of information, patient satisfaction, and the presence of relatives. *Support Care Cancer.* 2007;15(7):841-7.
9. Wright EB, Holcombe C, Salmon P. Doctors' communication of trust, care and respect in breast cancer: qualitative study. *BMJ.* 2004;328(7444):864.
10. Harris SR, Templeton BA. Who's listening? Experiences of women with breast cancer in communicating with physicians. *Breast J.* 2001;7(6):444-9.
11. Oskay-Ozcelik G, Lehmacher W, Konsgen D, Christ H, Kaufmann M, Lichtenegger W, et al. Breast cancer patients' expectations in respect of the physician-patient relationship and treatment management results of a survey of 617 patients. *Ann Oncol.* 2007;18(3):479-84.
12. Mast MS, Kindlimann A, Langewitz W. Recipients' perspective on breaking bad news: how you put it really makes a difference. *Patient Educ Couns.* 2005;58(3):244-51.
13. Brewin TB. Three ways of giving bad news. *Lancet.* 1991;337(8751):1207-9.
14. Parker AP, Aaron J, Baile WF. Breast Cancer: unique communication challenges and strategies to address them. *Breast J.* 2008;15(1):69-75.
15. Lockhart K, Dosser I, Cruickshank S, Kennedy C. Methods of communicating a primary diagnosis of breast cancer to patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD006011.

RELATO DE CASO

Adenomioepitelioma maligno: relato de caso

Malignant adenomyoepithelioma: case report

Wilmar José Manoel¹, Carlos Inácio de Paula¹, Élbio Cândido de Paula², Henrique Moura de Paula³, Gabriela Moura de Paula⁴, Vera Aparecida Saddi⁵, Diego Franciel Marques Mühlbeier⁶, Sérgio Batista dos Santos⁷, Deidimar Cássia Batista Abreu⁸

Descritores

Neoplasias da mama/
patologia
Adenomioepitelioma
Mioepitelioma
Relatos de casos

Keywords

Breast neoplasms/pathology
Adenomyoepithelioma
Myoepithelioma
Case reports

RESUMO

O adenomioepitelioma é uma neoplasia caracterizada por uma proliferação de células epiteliais e mioepiteliais. Essa lesão pode ser encontrada em glândulas salivares, anexos de pele e, muito raramente, na glândula mamária. O adenomioepitelioma foi descrito pela primeira vez em 1970 e muito poucos casos foram publicados desde então. Nós apresentamos o caso de uma mulher de 32 anos com um tumor de 5 cm localizado no quadrante inferior externo que se estendia para o quadrante central e inferior interno da mama esquerda. A paciente apresentava ainda uma lesão satélite de 2 cm no quadrante superior interno da referida mama. Um linfonodo suspeito foi palpado na axila ipsilateral. A paciente foi classificada como no estágio IIIb do sistema TNM. A mamografia mostrou uma lesão infiltrativa categorizada como BI-RADS 4C. Foi realizada uma *core-biopsy* e uma biópsia incisional. Os exames histopatológico e imunoistoquímico mostraram tratar-se de um carcinoma adenomioepitelial. A paciente foi, então, submetida à mastectomia radical modificada, e o exame histopatológico confirmou o diagnóstico de carcinoma adenomioepitelial; 38 linfonodos axilares dissecados se apresentavam livres de metástases. Foram realizadas radioterapia e quimioterapia como tratamentos complementares. Como a paciente apresentava receptores hormonais negativos, nenhuma forma de tratamento hormonal complementar foi realizada. A paciente se encontrava viva e sem evidência de doença após 27 meses do diagnóstico.

ABSTRACT

Adenomyoepithelioma is a neoplasia characterized by a biphasic pattern of proliferation: epithelial and myoepithelial. This lesion may be found in salivary glands, skin appendages and, very rarely, in the mammary gland. Adenomyoepithelioma was first described in 1970 and very few cases have so far been reviewed in the literature. We described the case of a 32-year-old woman with a 5-cm tumor in the left breast located in the lower outer quadrant extending to the central and lower inner quadrant. There was a satellite 2-cm lesion in the inner upper quadrant. A swollen lymph node was observed in the ipsilateral axilla. The patient was classified as a IIIb stage in TNM system. Mammogram showed an infiltrative mass categorized as BI-RADS 4C. She underwent to a core and incisional biopsy. The histopathologic and immunohistochemical examination revealed an adenomyoepithelial carcinoma. The patient was submitted to radical modified mastectomy and the histopathological analyses confirmed the diagnosis of adenomyoepithelial carcinoma; the 38 resected axillary lymph nodes showed no evidence of metastases. Radiotherapy and chemotherapy was applied as a complementary treatment. As she was hormonal receptors negative she did not received hormonal therapy. The patient was alive and without evidence of disease after 27 months of the diagnosis.

Associação de Combate ao Câncer em Goiás do Hospital Araújo Jorge – HAJ – Goiânia (GO), Brasil.

¹ Hospital Araújo Jorge – HAJ, Centro Brasileiro de Radioterapia, Oncologia e Mastologia – CEBROM – Goiânia (GO), Brasil.

² Departamento de Imagenologia e Patologia da Universidade Federal de Goiás – UFG – Goiânia (GO), Brasil.

³ Residente do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Acadêmica da Faculdade de Medicina da Universidade Católica de Brasília – UCB – Brasília (DF), Brasil.

⁵ Biomédica Coordenadora do Programa de Mestrado em Genética da Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC-GO – Goiânia (GO), Brasil.

⁶ Biomédico pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC-GO, Goiânia (GO), Brasil.

⁷ Residente (R3) de Departamento de Cirurgia Oncológica do Hospital Araújo Jorge – HAJ – Goiânia (GO), Brasil.

⁸ Hospital Araújo Jorge – HAJ – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Wilmar José Manoel – Rua S-6, 664, Edifício Araras, apto. 201 – St. Bela Vista – CEP 74823-470 – Goiânia (GO), Brasil – Tel.: (62) 3255-1482/Fax: (62) 3265-0400 – e-mail: wilmarmanoel@brturbo.com.br

Recebido em: 11/11/2009. Aceito em: 2/12/2010

Introdução

O parênquima mamário é constituído por lóbulos com uma dupla camada celular: uma epitelial secretora contínua e a outra subjacente de células mioepiteliais¹. O maior enigma na Biologia e patobiologia mioepitelial é a aparente infrequência com que essas células dão origem tanto a lesões benignas, tais como adenose esclerosante e papiloma, como a tumores².

Tumores derivados dessas células são descritos na pele, nas glândulas salivares, mama e nos pulmões, sendo os tumores mamários com predominância de elementos mioepiteliais extremamente incomuns³ e geralmente relatados em pequenas séries ou casos isolados².

As lesões mioepiteliais da mama são divididas em três categorias: mioepiteliomas, adenomioepitelioma e carcinoma mioepitelial⁴. O adenomioepitelioma é um tumor raro caracterizado pela proliferação de células epiteliais e mioepiteliais⁵. O primeiro relato foi feito por Hamperl em 1970⁶, e sua histogênese ainda permanece obscura⁷. Muitos desses tumores são benignos e, quando malignos, parecem estar associados a metástases hematogênicas⁵.

Uma importante característica do adenomioepitelioma é sua grande variação morfológica, o que dificulta o diagnóstico pré-operatório, mesmo utilizando métodos combinados de tomografia computadorizada, ressonância magnética e punção aspirativa por agulha fina (PAAF). Geralmente se apresenta como tumor sólido, mas pode se apresentar como tumor intracístico em raras ocasiões⁸.

O presente trabalho tem como objetivo relatar o caso de uma paciente com adenomioepitelioma maligno, seu tratamento e evolução, além de discutir as dificuldades diagnósticas das lesões mioepiteliais.

Relato do caso

Paciente do sexo feminino, 32 anos, procedente do Tocantins, atendida no Hospital Araújo Jorge (HAJ) da Associação de Combate ao Câncer em Goiás, em Goiânia, queixando-se de nódulo de crescimento rápido na mama esquerda com seis meses de evolução.

Como antecedentes ginecológicos, apresentava menarca aos 15 anos, duas gestações com dois partos normais, sendo a primeira aos 22 anos, e nenhum aborto. Fez uso de anticoncepcional por dois anos. Negava outras doenças, tabagismo e etilismo.

Ao exame físico apresentava uma tumoração de 5 cm que ocupava o quadrante inferior externo (QIE), quadrante central (QC) e parte do quadrante inferior interno (QII) da mama esquerda. Havia tumoração adicional de 2 cm no quadrante superior interno (QSI) da mesma mama. A pele apresentava-se aparentemente infiltrada pela tumoração, mas sem sinais de

linfangite (Figura 1). Na axila esquerda, palpava-se linfonodo de aspecto suspeito. A paciente foi estadiada como estágio clínico IIIb (T4b N1 M0).



Figura 1. Lesão mamária (pré-operatória) mostrando acometimento da pele de toda glândula.

Foi realizada mamografia simples bilateral que mostrou presença de massa, com contornos irregulares e infiltrantes, e que ocupava os quadrantes inferiores e o quadrante central da mama esquerda em incidência médio-obliquolateral (BI-RADS 4C) (Figura 2). A ultrassonografia mostrou lesão heterogênea de bordas irregulares ocupando os quadrantes central e inferiores da mama esquerda (Figura 3).

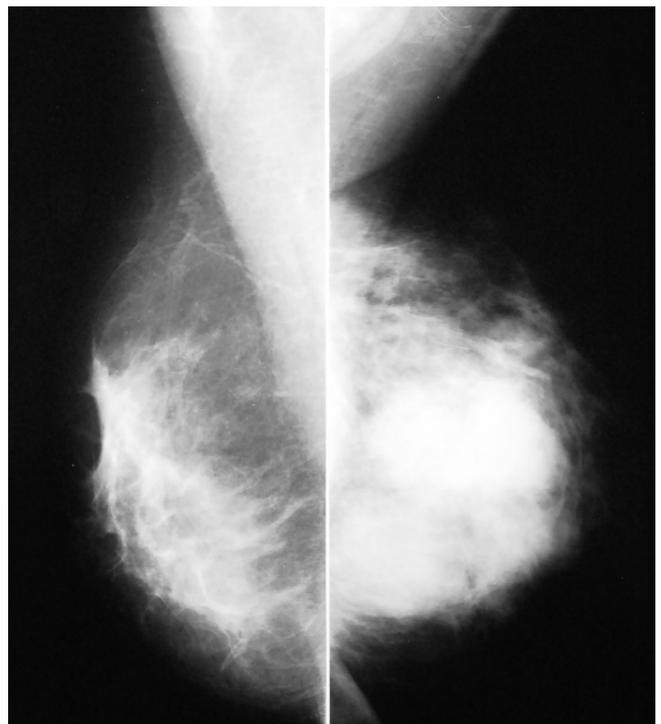


Figura 2. Mamografia mostrando lesão em quadrantes inferiores e quadrante central da mama esquerda em incidência médio-lateral oblíqua.

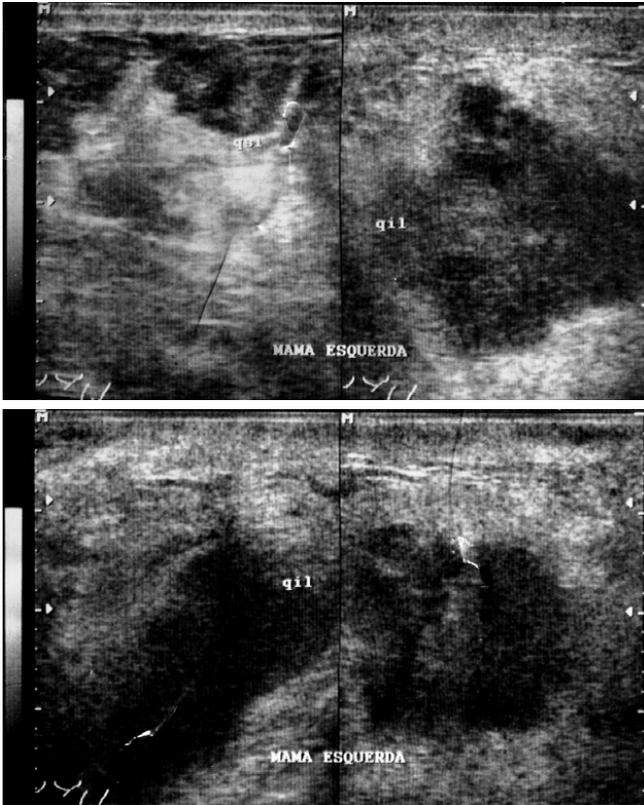


Figura 3. Ultrassonografia mostrando lesão heterogênea de bordas irregulares ocupando o quadrante central e os inferiores da mama esquerda.

A biópsia com agulha grossa (*core-biopsy*) evidenciou aspecto histológico de lesão mioepitelial. O estudo imunohistoquímico (IMH) foi realizado, demonstrando negatividade para receptores de estrogênio e progesterona, *c-erbB-2* e calponina, e positividade para proteína S-100, actina de músculo liso (AML) (Figura 4) e citoceratina de alto peso molecular (34 β E12) (Figura 5) em células mioepiteliais das estruturas tubulares/acinares, além de positividade para citoceratinas de baixo peso molecular (35 β H11) (Figura 6) em células epiteliais das estruturas tubulares/acinares. O índice de proliferação, revelado pela marcação imuno-histo-

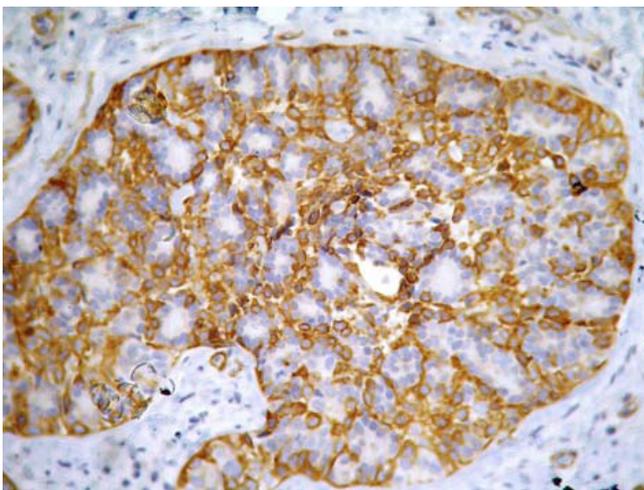


Figura 4. Fotomicrografia mostrando marcação imunohistoquímica de AML em células mioepiteliais (aumento 340x).

química de Ki-67 (MIB-1), foi em torno de 10% (Figura 7). Os achados histomorfológicos associados aos de imuno-histoquímica favoreceram o diagnóstico de adenomioepitelioma.

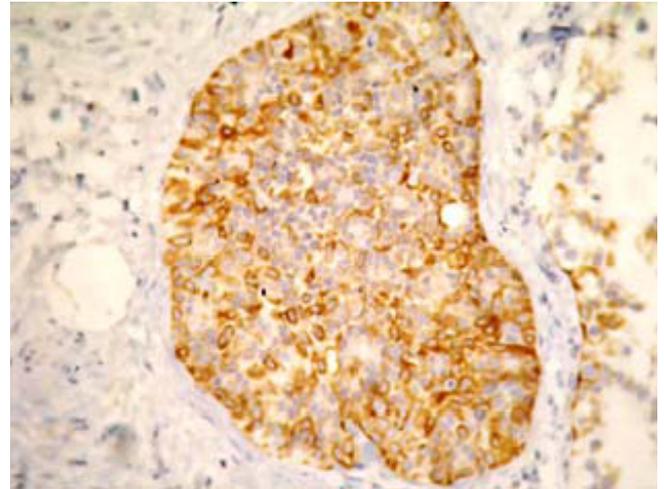


Figura 5. Fotomicrografia mostrando marcação imunohistoquímica de 34 β E12 em células mioepiteliais (aumento 340x).

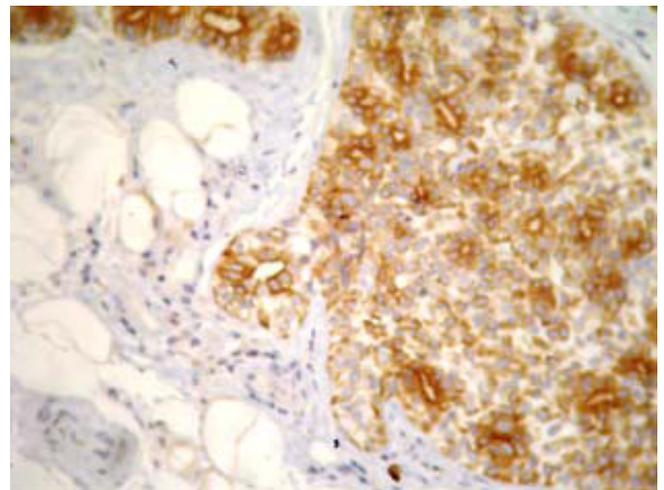


Figura 6. Fotomicrografia mostrando marcação IMH de 35 β H11 em células epiteliais (aumento 340x).

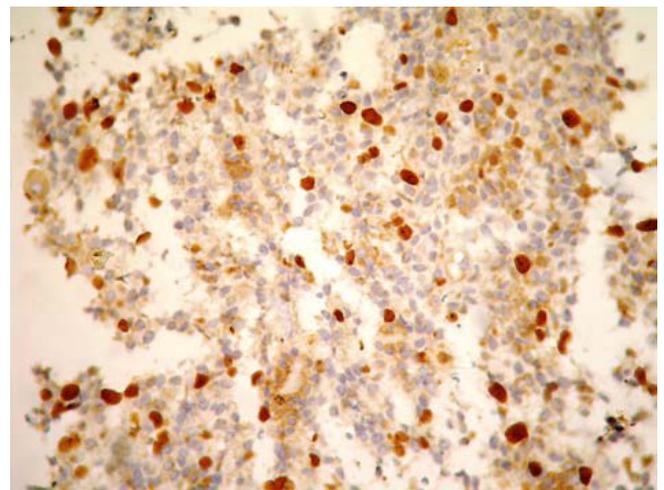


Figura 7. Fotomicrografia mostrando marcação IMH de Ki-67 em cerca de 10% células epiteliais (aumento 340x).

O exame per-operatório (congelamento) confirmou o diagnóstico, e a microscopia de uma segmentectomia evidenciou uma proeminente proliferação de elementos ductais, apresentando acentuada expressão mioepitelial. O material foi encaminhado ao Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto (IPATIMUP), onde foi reavaliado; e concluído que se tratava de um tumor de natureza adenomioepitelial. O tamanho do tumor, a presença de necrose e o padrão infiltrativo de crescimento favoreceram o diagnóstico de carcinoma adenomioepitelial.

A paciente foi, então, submetida à mastectomia radical modificada (tipo Madden) da mama esquerda, com esvaziamento axilar e reparação de perda cutânea por meio de retalho cutâneo mioepitelial. Posteriormente, foi submetida a seções de radio e quimioterapia adjuvante. A hormonioterapia não foi utilizada como tratamento complementar devido à negatividade dos receptores hormonais.

O anatomopatológico da peça cirúrgica corado por hematoxilina-eosina apresentou lesões com as mesmas características de biópsias anteriores, mostrando invasão da pele (Figura 8), além de focos de necrose (Figura 9) e infiltrado mononuclear e eosinofílico. Os 38 linfonodos identificados não demonstraram comprometimento metastático. Após 27 meses de seguimento, a paciente encontrava-se viva sem evidência da doença.

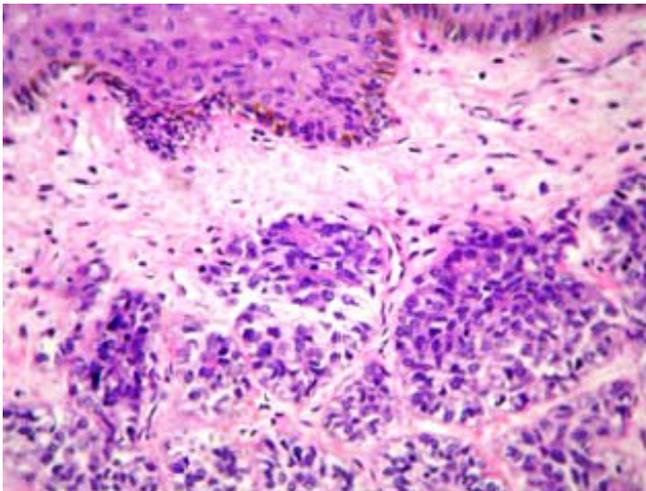


Figura 8. Fotomicrografia mostrando corte histológico de lesão mamária com invasão da pele, corada pela hematoxilina-eosina (340 X).

Discussão

A evolução do adenomioepitelioma maligno parece iniciar com uma adenose, com ou sem hiperplasia mioepitelial, progredindo para adenomioepitelioma benigno e posterior transformação maligna⁵.

Os carcinomas adenomioepiteliais lembram sarcomas, por terem um padrão de crescimento predominantemente fusiforme (*spindle cell*). Embora haja poucos casos descritos na literatura,

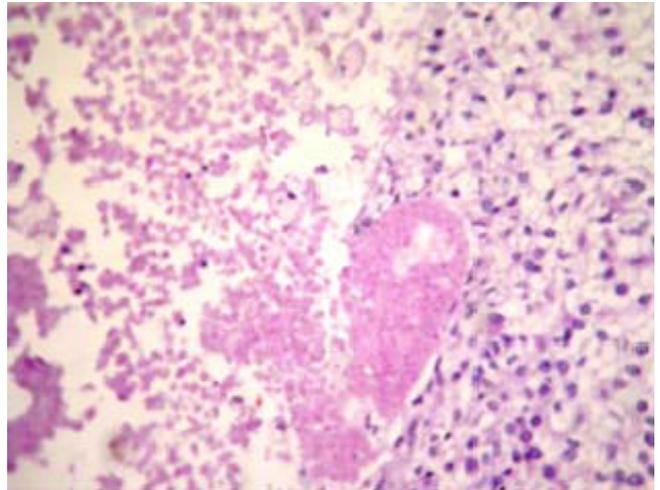


Figura 9. Fotomicrografia mostrando corte histológico de lesão mamária com necrose, corada pela hematoxilina-eosina (340 X).

tura, aproximadamente 50% dos casos publicados seguem um curso agressivo². As metástases são preferencialmente hematogênicas ao invés de linfáticas, sendo mais frequentes em tumores maiores do que 2 cm⁵. A transformação maligna geralmente envolve somente um elemento celular – mais frequentemente o componente epitelial do que o componente mioepitelial. A malignização de ambos os componentes também pode ocorrer, mas é extremamente rara⁵.

A variedade histológica do tumor pode prejudicar o diagnóstico citológico, que deve ser observado de maneira conservadora⁹. Além disso, o adenomioepitelioma pode estar associado à esferulose colagenosa, que é lesão benigna incomum composta por uma mistura de células epiteliais e mioepiteliais, o que pode dificultar o diagnóstico¹⁰. Os achados mamográficos são de pouca utilidade, já que produzem imagens nodulares totalmente inespecíficas e com a necessidade de se fazer diagnóstico diferencial com os demais tumores¹¹.

O estudo IMH é essencial para o diagnóstico diferencial do adenomioepitelioma. Uma característica imuno-histoquímica importante desse tumor é a positividade das células mioepiteliais para actina, proteína S-100 e citoqueratinas de baixo peso molecular¹¹. Existem outros anticorpos comumente utilizados, que em combinação, mesmo não sendo específicos para as células mioepiteliais, os achados positivos indicam diferenciação mioepitelial com razoável grau de confiabilidade¹².

A excisão completa é necessária para o diagnóstico e consequente tratamento preciso desse tipo de lesão da mama⁷. O adenomioepitelioma tem potencial metastático, porém há poucos relatos de envolvimento axilar⁸, mesmo com alta taxa proliferativa avaliada por Ki-67¹, podendo, no entanto, resultar em recorrência local ou mesmo em metástases à distância. A cirurgia radical na dependência do estágio clínico da doença é uma modalidade de tratamento importante para o controle local da doença¹³.

Trata-se de uma doença rara, agressiva e de difícil diagnóstico, com potencial metastático principalmente por via hematogênica, podendo também ser por via linfática, o que requer tratamento com cirurgia radical e complementação com radio e quimioterapia.

Referências

1. Piñedo A, Polo L, Illana J, Sola J, Parrilla P. Mioepitelioma maligno de mama: un reto diagnóstico. *Cir Esp*. 2003;73(6):378-80.
2. Lakhani SR, O'Hare MJ. The mammary myoepithelial cell--Cinderella or ugly sister? *Breast Cancer Res*. 2001;3(1):1-4.
3. Singh Gill T, Clarke D, Douglas-Jones AG, Sweetland HM, Mansel RE. Adenomyoepithelioma of the breast: a diagnostic dilemma. *Eur J Surg Oncol*. 2000;26(3): 316-8.
4. Tavassoli FA. Myoepithelial lesions of the breast. Myoepitheliosis, adenomyoepithelioma, and myoepithelial carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1991;15(6):554-68.
5. Howlett DC, Mason CH, Biswas S, Sangle PD, Rubin G, Allan SM. Adenomyoepithelioma of the breast: spectrum of disease with associated imaging and pathology. *AJR AM J Roentgenol*. 2003;180(3):799-803.
6. Hamperl H. The myoepithelium (myoepithelial cells). Normal state; regressive changes; hyperplasia; tumors. *Curr Top Pathol*. 1970;53:161-220.
7. Choi JS, Bae JY, Jung WH. Adenomyoepithelioma of the breast--its diagnostic problems and histogenesis. *Yonsei Med J*. 1996;37(4): 284-9.
8. Hikino H, Kodama K, Yasui K, Ozaki N, Nagaoka S, Miura H. Intracystic adenomyoepithelioma of the breast--case report and review. *Breast Cancer*. 2007;14:429-33.
9. Iyengar P, Ali SZ, Brogi E. Fine-needle aspiration cytology of mammary adenomyoepithelioma: a study of 12 patients. *Cancer*. 2006;108(4):250-6.
10. Reis-Filho JS, Fulford LG, Crebassa B, Carpentier S, Lakhani SR. Collagenous spherulosis in an adenomyoepithelioma of the breast. *J Clin Pathol*. 2004;57(1):83-86.
11. Doyle AJ, Alder SL, Rohr LR. Myoepithelial lesions of the breast: imaging characteristics and diagnosis with large-core needle biopsy in two cases. *Radiology* 1994;193(3):787-8.
12. Lakhani SR, O'Hare MJ, Monaghan P, Winehouse J, Gazet JC, Sloane JP. Malignant myoepithelioma (myoepithelial carcinoma) of the breast: a detailed cytokeratin study. *J Clin Pathol*. 1995;48(2):164-7.
13. Gatti G, Viale G, Simsek S, Zurrida S, Intra M, Caldarella P, et al. Adenomyoepithelioma of the breast, presenting as a cancer. *Tumori*. 2004;90(3):337-9.

RELATO DE CASO

Carcinoma ductal em mama supranumérica

Ductal carcinoma in supernumerary breast

Helio Rubens de Oliveira¹, Francielle Jorge Zucoloto², Larissa Gayer Madureira²,
Helio Rubens de Oliveira Filho³, Laerte Justino de Oliveira⁴

Descritores

Neoplasias da mama/
quimioterapia
Mastectomia/métodos
Mama/patologia
Tamoxifeno/uso terapêutico
Relatos de caso

Keywords

Breast neoplasms/
drug therapy
Mastectomy/methods
Breast/pathology
Tamoxifen/therapeutic use
Case reports

RESUMO

Relato de caso de uma paciente que teve diagnosticado um carcinoma infiltrante de mama extranumerária. Foram revisados os arquivos médicos, as peças de anatomia patológica e a literatura científica. Paciente feminina, 47 anos, foi encaminhada ao Serviço de Mastologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, em 2006, para investigação de nódulo sólido na transição dos quadrantes inferiores da mama esquerda demonstrado na mamografia. Ao exame físico, notava-se a presença de mama extranumerária com complexo aréolo-papilar em sulco inframamário esquerdo, sem nódulos palpáveis e expressão negativa. Axilas, fossas supraclaviculares e infraclaviculares livres. A *core-biopsy* da lesão revelou carcinoma ductal infiltrante moderadamente diferenciado com receptores hormonais positivos e CERB-B2 negativo. Foi indicada a mastectomia da mama extranumerária esquerda com biópsia de linfonodo sentinela. O exame histopatológico definitivo revelou um carcinoma ductal infiltrante, moderadamente diferenciado, medindo 1,0 x 0,7 cm, invasão angiolinfática ausente, com dois linfonodos sentinela negativos. O tratamento escolhido foi realizado com radioterapia adjuvante exclusiva e hormonioterapia com tamoxifeno. Apesar da raridade, o câncer de mama ectópico merece atenção e cuidado por apresentar difícil diagnóstico e alta morbimortalidade.

ABSTRACT

Case report of a female patient who had an infiltrating ductal accessory breast carcinoma. The medical files, histological tissue and the scientific literature were reviewed. An out clinic 47-year old female patient was addressed to the Breast Surgery Department of Santa Casa de Misericórdia de Curitiba (Paraná) in 2006 to have a lower transition quadrant lump of the left breast observed in mammography. At the physical exam, an accessory breast with nipple-areola complex below the left breast was found, without palpable lumps or nipple discharge. Axillas and clavicular spaces were negative. A core-biopsy of the lesion revealed an infiltrating ductal carcinoma, moderately differentiated, with positive hormonal receptors and negative CERB-B2. An accessory breast mastectomy with sentinel lymph node was done. The histopathological result revealed a infiltrating ductal carcinoma, moderated differentiated with 1 x 0.7 cm, with no angiolymphatic invasion and two negative sentinel lymph nodes. Radiotherapy and tamoxifen were indicated for adjuvant treatment. Besides the rarity, the accessory breast cancer has high morbidity and mortality and deserves attention and caution

Trabalho realizado na Santa Casa de Misericórdia de Curitiba – Aliança Saúde/Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), Curitiba (PR), Brasil.

¹ Setor de Mastologia do Departamento de Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba – Aliança Saúde/ Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), Curitiba (PR), Brasil.

² Acadêmica do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), Curitiba (PR), Brasil.

³ Setor de Mastologia do Departamento de Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, Curitiba (PR), Brasil.

⁴ Disciplina de Tocoginecologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUC-PR, Curitiba (PR), Brasil.

Endereço para correspondência: Helio Rubens de Oliveira – Rua Petit Carneiro, 841/101 – Água Verde, CEP 80240-050 – Curitiba (PR), Brasil – Tel: (41) 3244-0457 – e-mail: h27rubens@terra.com.br

Recebido em: 09/1/2010. Aceito em: 22/2/2010

Introdução

A incidência de polimastia na população geral varia de 0,4 a 6%¹. As mamas acessórias são frequentemente consideradas como um problema meramente estético. Entretanto, essas estruturas, como qualquer tecido mamário, podem ser alvo de alterações patológicas variadas, benignas ou malignas, uma vez que respondem às variações hormonais fisiológicas, assim como estão sujeitas aos mesmos agentes carcinógenos^{1,2}.

O câncer de mama extranumerária é uma doença muito rara, com incidência estimada em torno de 0,3% dos casos de câncer de mama, e sua identificação é de particular importância, visto que a avaliação dessas mamas geralmente não é considerada no exame físico das mulheres².

Pela sua baixa frequência, foi proposto o relato do caso tratado no Setor de Mastologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Curitiba.

Relato de caso

Paciente MHLA, 47 anos, sexo feminino, branca, casada, enfermeira, natural e residente em Curitiba, Paraná, procurou o Serviço de Mastologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, em Agosto de 2006, após ter sido submetida a exames de rotina anual com resultado de mamografia demonstrando um nódulo sólido na transição dos quadrantes inferiores da mama esquerda com 1,0 x 1,0 cm, com contornos irregulares e aumento da densidade (Figura 1).

Apresentava, como antecedentes pessoais, menarca aos 12 anos, secundigesta, com amamentação durante dez meses, sem história de câncer na família.

Ao exame físico, notavam-se mamas simétricas, sem abaulamentos ou retrações, sem nódulos palpáveis e sem fluxo papilar. Presença de mama extranumerária com complexo aréolo-papilar (polimastia verdadeira) em sulco inframamário esquerdo (Figura 2), sem nódulos palpáveis e expressão negativa. Axilas, fossas supraclaviculares e infraclaviculares estavam livres.

A paciente foi submetida à ecografia de mama que mostrou um nódulo hipocóide relativamente bem delimitado localizado 2 cm acima da alteração cutânea, verticalizado e tendo no seu maior diâmetro 1 cm, o qual fazia parte do complexo aréolo-papilar da mama extranumerária à esquerda (Figura 3). Foi indicada *core-biopsy* da lesão, cujo laudo demonstrou carcinoma ductal infiltrante moderadamente diferenciado, com receptores de estrogênio e progesterona positivos e marcador CERB-B2 negativo à análise imunoistoquímica.

Por se tratar de nódulo não-palpável, a paciente foi submetida ao agulhamento da lesão com a técnica da janela fenestrada pela mamografia, com mamografia da mama extranumerária esquerda. Para confirmar a ressecção da lesão em sua



Figura 1. Mamografia de mama esquerda.

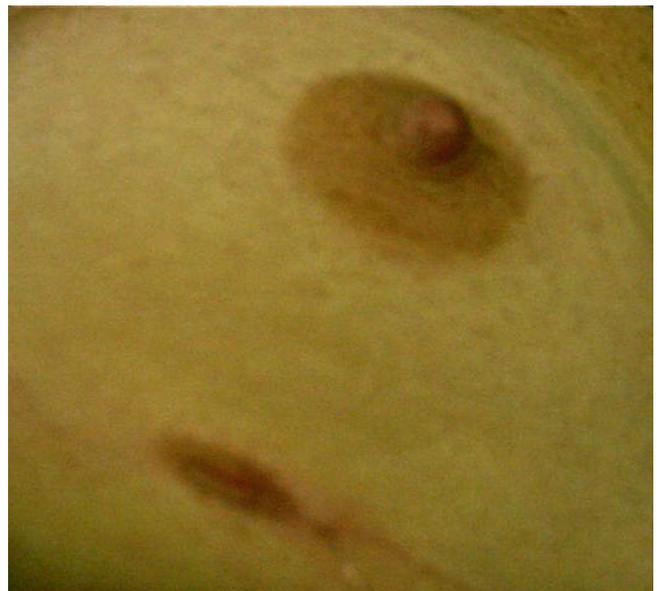


Figura 2. Fotografia macroscópica da lesão.

totalidade, foi realizada radiografia da peça operatória (Figura 4) seguida de congelamento das margens cirúrgicas, as quais se mostraram livres de neoplasia. Foram feitas, em seguida, a

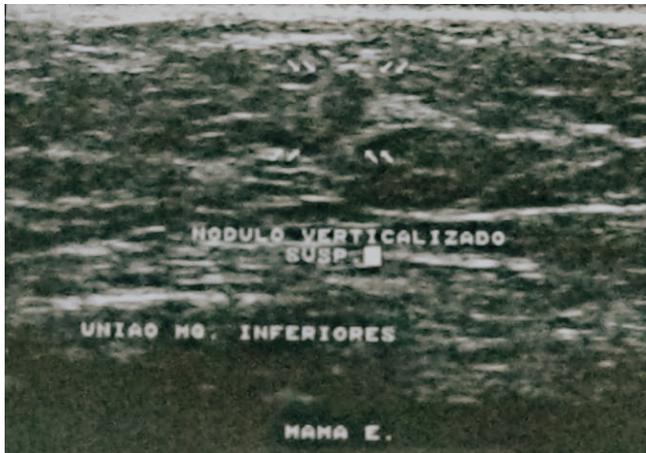


Figura 3. Ecografia da mama esquerda.

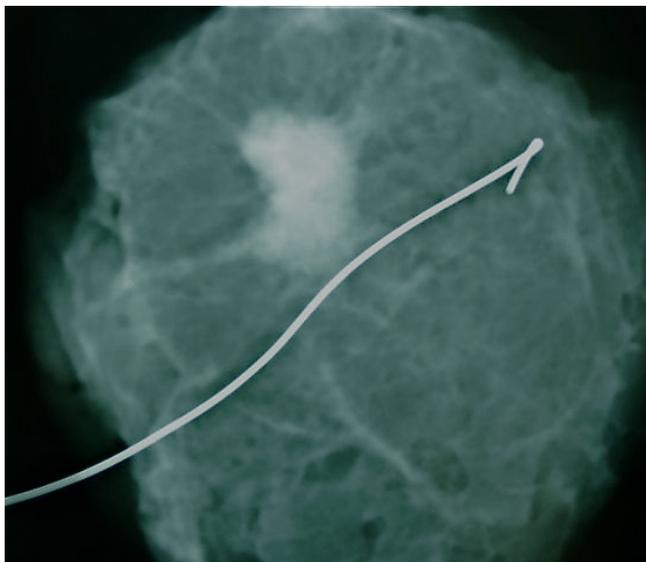


Figura 4. Agulhamento da lesão.

identificação e a exérese de dois linfonodos sentinela pela técnica de marcação com azul patente, que se mostraram negativos ao exame intraoperatório.

O exame histopatológico definitivo revelou um carcinoma ductal infiltrante, moderadamente diferenciado, medindo 1,0 cm x 0,7 cm, invasão angiolímfática ausente (Figura 5), com dois linfonodos sentinela negativos.

A paciente recebeu alta em 48 horas e apresentou boa evolução no pós-operatório. O tratamento adjuvante escolhido foi realizado com radioterapia exclusiva (5.500 rads) e uso de hormioterapia com tamoxifeno (20 mg/dia).

Quatorze meses após o diagnóstico de carcinoma em mama extranumerária, a paciente apresentou um quadro de metrorragia. A curetagem diagnóstica demonstrou a presença de hiperplasia endometrial complexa com atipia, sendo, então, a paciente submetida à histerectomia total abdominal.

Atualmente, apresenta-se com 51 meses de sobrevida livre da doença.

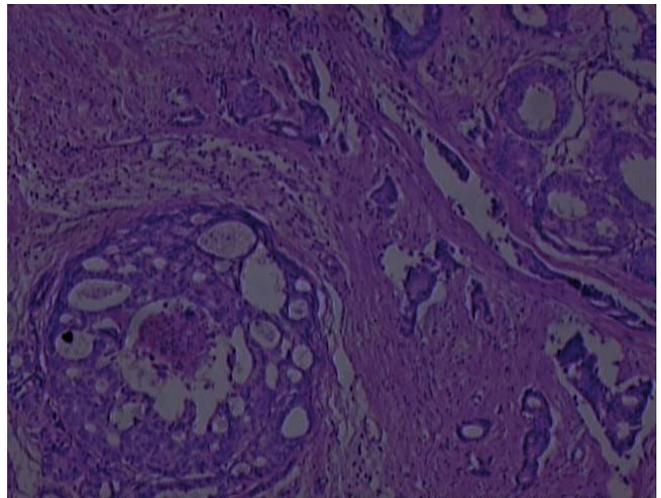


Figura 5. Microscopia óptica.

Discussão

Na embriogênese normal, o desenvolvimento da glândula mamária se inicia na quinta semana de vida intrauterina, com um espessamento do ectoderma ventral que se aprofunda no mesênquima subjacente e se projeta bilateralmente da axila até a prega inguinal, em faixas conhecidas como cristas ou linhas lácteas³. Ocorre, então, a reabsorção dessas cristas, de forma que é apenas mantida uma pequena porção localizada sobre a quarta costela, onde a glândula mamária completará o desenvolvimento. Uma falha na regressão da crista em pontos diferentes dos habituais ocasiona a formação de tecido mamário ectópico, com expressões clínicas variáveis, que pode ser unilateral ou bilateral⁴⁻⁶.

A incidência permanece incerta, contudo estudos mostram a presença de anormalidades mamárias em 1% a 2% das mulheres de raça branca^{4,7,8}. Em 90% dos casos, localiza-se no tórax, especialmente na região axilar^{5,7,9,10}.

O tecido mamário ectópico, que cresce ao longo da linha ou crista láctea, é denominado mama acessória ou supranumérica; já, quando presente fora da linha mamária, é chamado de tecido aberrante ou pseudomama. O sistema ductal no tecido aberrante não é tão bem organizado como no tecido da mama típica ou acessória e não possui mamilo e outros focos centrais^{11,12}.

O tecido mamário acessório pode ter diversas formas e ser classificado de acordo com os critérios de Kajava:

- mama completa com mamilo, aréola e glândula;
- mama supranumérica sem aréola, mas com mamilo e tecido glandular;
- mama supranumérica sem mamilo, mas com aréola e tecido glandular;
- tecido mamário aberrante sem mamilo e sem aréola;
- pseudomama com mamilo e aréola sem tecido glandular;
- politelia (apenas mamilo);

- g) politelia areolaris (somente aréola);
- h) politelia pilosa (somente parte de pelo)⁴.

Dentre as anomalias de desenvolvimento das mamas, a polimastia, definida como a presença de mais de duas mamas, está entre as anormalidades mais frequentes (0,4% a 6%)⁵. Os estudos mostraram que 65% das mulheres com polimastia apresentam uma mama acessória, 30% apresentam duas mamas acessórias e raramente apresentam mais que quatro⁷. Usualmente, a mama extranumérica já se apresenta ao nascimento, entretanto, o tecido mamário é dormente até a puberdade ou gravidez, quando a variação hormonal pode causar aumento do volume da mama, torná-la sensível e apresentar lactação⁴.

Marshall et al. revisaram 82 casos de câncer em mama ectópica publicados entre 1865 e 1994. A idade média ao diagnóstico era 54 anos; 58% dos casos eram localizados em axila, sendo a maioria próxima ao tecido mamário normal. Nesse estudo, a frequência dos tipos histológicos foi de 79% para o carcinoma ductal, 9,5% para o carcinoma medular e 9,5% para o carcinoma lobular. De todos os 82 casos, 46% dos pacientes com câncer em tecido ectópico localizado em axila apresentaram linfonodo axilar com metástases^{7,13}.

O diagnóstico precoce e o acompanhamento das pacientes com tecido mamário acessório nem sempre são fáceis. Isso possivelmente se deve à baixa suspeição de neoplasia no tecido ectópico, bem como à dificuldade de se abordar adequadamente a região axilar pela mamografia^{1,14}.

Por não haver protocolos específicos, o diagnóstico da doença é realizado seguindo o mesmo protocolo do câncer em mama tópica. O exame físico e a ecografia são indicados para a pesquisa de doença em tecidos axilares e apresentam bons resultados⁴. A aspiração com agulha fina (PAAF) e a citologia podem ser úteis na diferenciação do tecido ectópico de outras massas subcutâneas. O seguimento da mama acessória é similar à tópica e inclui autoexame e avaliação clínica regulares⁹. O estadiamento do carcinoma de tecido mamário ectópico se baseia na Classificação dos Tumores Malignos (TMN)⁷.

O cirurgião, diante da suspeita de uma mama acessória, deve estar atento aos diagnósticos diferenciais, como linfadenopatia, lipomas e neoplasias¹.

A exploração linfática é baseada na localização do tecido ectópico mamário e na rede de drenagem descritas por Sappey^{7,13}. Contudo, deve-se lembrar que a drenagem linfática de um tecido ectópico mamário pode ser imprevisível⁷.

A radioterapia, a quimioterapia e a terapia hormonal têm sido consideradas no tratamento, baseadas no estágio e no *status* dos receptores hormonais. Entretanto, não há estudo de série de casos que avalie o uso desses tratamentos no câncer em mama ectópica⁴.

A baixa incidência de mamas ectópicas, combinada à desconhecida distinção entre mama supranumérica e tecido aberrante, torna o prognóstico desconhecido⁷. Portanto, são indicadas a investigação de qualquer mama ou mudança na mama acessória e a excisão para todos os nódulos suspeitos¹³.

Conclusão

Apesar da raridade de doença maligna em tecidos mamários ectópicos, sabe-se bem que o câncer em mama ectópico merece atenção e cuidado por apresentar difícil diagnóstico e possível morbimortalidade.

Referências

1. Vidal CS, Paulinelli RR, Freitas RJ, Sousa JA, Moreira MR, Araújo LM. Carcinoma primário de mama acessória axilar: relato de caso. Rev Bras Ginecol Obstet. 2000;22(5):307-10.
2. Gilmore HT, Milroy M, Mello BJ. Supernumerary nipples and accessory breast tissue. S D J Med. 1996;49(5):149-51.
3. Pardo M, Silva F, Jiménez P, Karmelic M. [Mammary carcinoma in ectopic breast tissue. A case report]. Rev Med Chil. 2001;129(6):663-5. English.
4. Kahraman-Cetintas S, Turan-Ozdemir S, Topal U, Kurt M, Gokgoz S, Saraydaroglu O, et al. Carcinoma originating from aberrant breast tissue. A case report and review of the literature. Tumori. 2008;94(3):440-3.
5. Oliveira MC, Taia L, Leite AR, Freitas RJ. Avaliação do resultado estético em pacientes submetidas a ressecção de mama supranumérica axilar. Rev Bras Ginecol Obstet. 1999;21(8):453-56.
6. Grossl NA. Supernumerary breast tissue: historical perspectives and clinical features. South Med J. 2000;93(1):29-32.
7. Bakker JR, Sataloff DM, Haupt HM. Breast cancer presenting in aberrant axillary breast tissue. Commun Oncol. 2005;2:117-20.
8. Andrade FF, Ramos CCF. Fibroadenoma em mama supranumérica axilar: relato de um caso. J Bras Ginecol. 1994;104:199-200.
9. Conde DM, Torresan RZ, Kashimoto E, Carvalho LE, Cardoso-Filho C. Fibroadenoma in axillary supernumerary breast: case report. Sao Paulo Med J. 2005;123(5):253-5.
10. Ciralik H, Bulbuloglu E, Arican O, Citil R. Fibroadenoma of the ectopic breast of the axilla--a case report. Pol J Pathol. 2006;57(4):209-11.
11. Aughstee AA, Almasad JK, Al-Muhtaseb MH. Fibroadenoma of the supernumerary breast of the axilla. Saudi Med J. 2000;21(6):587-9.
12. Ganaraj A, Petrek JA. Diagnosis and treatment of cancer arising in ectopic breast tissue. Contemp Surg. 2002;58:566-70.
13. Marshall MB, Moynihan JJ, Frost A, Evans SR. Ectopic breast cancer: case report and literature review. Surg Oncol. 1994;3(5):295-304.
14. Shin SJ, Sheikh FS, Allenby PA, Rosen PP. Invasive secretory (juvenile) carcinoma arising in ectopic breast tissue of the axilla. Arch Pathol Lab Med. 2001;125(10):1372-74.

Avaliação da qualidade de vida de mulheres com câncer de mama: o novo desafio para a Mastologia

Quality of life evaluation of women with breast cancer: a new challenge to Mastology

Adriana de Freitas Torres¹, Antônio Simão dos Santos Figueira Filho²

Descritores

Neoplasias da mama
Biópsia de linfonodo sentinela
Excisão de linfonodo
Qualidade de vida

Keywords

Breast neoplasms
Sentinel lymph node biopsy
Lymph node excision
Quality of life

RESUMO

Com o objetivo de descrever a contribuição do estudo da qualidade de vida de mulheres com câncer de mama na prática clínica, harmonizando as evidências médicas às voltadas para as pacientes, realizou-se uma revisão bibliográfica, nas bases de Medline, BIREME, Lilacs e Scopus empregando-se as palavras-chave primárias “câncer de mama” e as secundárias relacionadas a: “qualidade de vida”, “cirurgia”, “medicina baseada em evidência e centrada no paciente”. Dentre 159 artigos, foram selecionados 23. A Mastologia tem marcos históricos muito importantes que foram sucessivamente vencidos, desde 3.000 – 2.000 a.C. De cirurgias mutilantes e cruentas, com alta taxa de mortalidade, houve uma evolução para técnicas cirúrgicas com menor taxa mortalidade, depois para cirurgias com menor morbidade. Direcionaram as pesquisas para a recuperação estética de mulheres mastectomizadas e, então, para a biópsia do linfonodo-sentinela, que permitiu indicar a linfadenectomia axilar apenas em casos específicos. Essas evidências tinham como foco a doença, mas todos esses avanços, embora sem o propósito manifesto e sem aferição, ainda que qualitativa, trouxeram melhoria na qualidade de vida das pacientes. A Medicina centrada no paciente e os estudos sobre qualidade de vida em mulheres com câncer de mama têm fornecido evidências que podem ser aplicadas na prática clínica antes, durante e após o tratamento do câncer de mama, exigindo uma mudança de comportamento dos profissionais. Esse é o novo desafio imposto à Mastologia para os próximos anos: a ampliação do olhar da doença para o paciente, que consistirá na adoção da avaliação da qualidade de vida como rotina.

ABSTRACT

Aiming at describing the contribution of the study of quality of life of women with breast cancer in clinical practice, harmonizing medical evidences to those centered on patients-care, we carried out a bibliographic review on Medline, BIREME, Lilacs and Scopus databases, searching as primary key words “breast cancer”, and as secondary those related to quality of life, surgery, medicine based on evidences and medicine centered on patient’s care. Among 159 articles, 23 were selected. Mastology has very important historical milestones that were successively conquered since 3,000 – 2,000 b.C. Mutilative and cruel surgeries, with a high mortality rate, progressed to surgical techniques with lower mortality rates, and then to surgeries with less morbidity. The researches were directed to aesthetical

Trabalho realizado no Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa (PB), Brasil.

¹ Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa (PB), Brasil.

² Instituto de Mama do Recife, Professor da Disciplina de Mastologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco - UPE-Recife (PE), Brasil.

Endereço para correspondência: Adriana de Freitas Torres – Rua Edvaldo Silva Brandão, 181, apto 201 – Bessa – CEP 58037-110 – João Pessoa (PB), Brasil – Tel.: (83) 3225-4730 / 9986-2306 – e-mail: adftorres@hotmail.com

Recebido em: 3/10/2009. Aceito em: 21/1/2010

recuperation of mastectomized women, and then to lymph node biopsy to allow the indication of axillary lymphadenectomy only in specific cases. These evidences focused the disease, but all these surgical advances promoted a better quality of life for these women, although this was not an evident goal and also was not evaluated, at least in a qualitative way. Patient's centered Medicine and the studies on quality of life of women with breast cancer have provided evidences that may be applied in clinical practice, before, during and after the treatment for breast cancer, but they demand a behavior change of professionals. This is the new challenge for Mastology imposed for the next years: to spread the attention from the disease to the patient, consisting on the adoption of quality of life evaluation as a routine.

Introdução

A descrição do câncer de mama tem sido discutida desde o Egito Antigo, indicando que a doença é uma entidade relativamente comum ao longo da história da medicina, assim como a cirurgia é um dos pilares fundamentais do tratamento do câncer de mama¹.

O curso histórico do tratamento cirúrgico do câncer de mama foi marcado por conquistas importantes permeadas de polêmicas e discussões acirradas com o objetivo de encontrar a técnica menos agressiva, com resultados esteticamente melhores e maior tempo de vida livre de doença, contemplando a medicina voltada para o médico e a medicina centrada no paciente e ponderando riscos e benefícios, que têm significado diferente para esses dois atores do processo adoecer-curar.

Apesar de as intervenções médicas terem o objetivo de beneficiar os pacientes, usualmente elas são acompanhadas da possibilidade de acarretar prejuízos que comprometem a qualidade de vida devido a perdas mensuráveis, como as financeiras ou de oportunidade, e imensuráveis, como o medo, a ansiedade, a depressão, a perda de autoestima ou da imagem corporal, entre outras. Essa dicotomia entre riscos e benefícios deu origem à medicina baseada em evidência e à medicina centrada no paciente. Na medicina baseada em evidência, a tomada de decisão médica está voltada para a doença, utilizando a melhor evidência disponível para decidir pela conduta mais adequada para cada caso e considerando a experiência do médico², ou seja, o foco principal é a doença. Na medicina centrada no paciente, consideram-se as particularidades de cada um na abordagem da enfermidade; no cuidado à pessoa, são contempladas a identificação das ideias e dos sentimentos a respeito do adoecer e a resposta orgânica a esse estresse, havendo o compartilhamento de decisões e responsabilidades com o paciente³.

Nos casos de câncer de mama, historicamente observam-se essas duas abordagens. Inicialmente, a preocupação era debelar ou mesmo controlar a doença e, alcançado este objetivo, estudar o impacto do câncer de mama na qualidade de vida da mulher. Essas abordagens apoiam-se em resultados de pesquisas e exigem que se diferencie com clareza a sua aplicabilidade de sua importância na prática clínica da significância estatística, a qual representa a probabilidade de ocorrência de um evento na população⁴.

O objetivo deste artigo foi descrever a contribuição do estudo da qualidade de vida de mulheres com câncer de mama, na prática clínica, harmonizando as evidências médicas e as voltadas para as pacientes.

Métodos

Por meio de revisão bibliográfica nas bases de dados Medline, BIREME, LILACS e Scopus, empregando-se as palavras-chave primárias “câncer de mama”, seguida de palavras-chave secundárias: “qualidade de vida”, “medicina baseada em evidência”, “medicina centrada no paciente”, “tratamento”, “diferença suficientemente importante”, “história”, “Mastologia”, “Senologia”, “técnicas cirúrgicas” e “psico-oncologia”, e os termos correspondentes no idioma inglês (“breast cancer”, “quality of life”, “evidence”, “evidence based medicine”, “medicine centered patients”, “patient-centered care”, “treatment”, “management”, “difference sufficiently important”, “history”, “Mastology”, “Senology”, “surgical techniques” e “psycho-oncology”) com o conectivo “E”. Foram selecionados 159 trabalhos que abordavam a utilização prática de resultados de pesquisas de qualidade de vida realizadas com instrumentos validados. Foram selecionados 23 artigos que integram esta revisão.

O desafio na história da cirurgia para câncer de mama

A história da cirurgia do câncer de mama inicia-se com o Papiro de Smith, datado de 3.000 - 2.500 a.C e atribuído a Imhotep, um médico egípcio que descreveu um tumor em mama de homem considerado sem tratamento⁵. Esse período da história da Mastologia termina no final do Século 19, com os trabalhos de William Stewart Halsted. O período, denominado pré-Halsted, foi marcado por cirurgias cruentas, com alta taxa de mortalidade.

Halsted, influenciado principalmente pelos cirurgiões alemães, como Richard Von Volkmann e Lothar Heidenhain, estruturou, padronizou e inaugurou a moderna mastectomia radical, empregando-a como rotina. A operação clássica incluía a remoção em bloco da mama, dos músculos peitorais e dos

linfonodos regionais axilares, nessa ordem, utilizando enxerto de pele da coxa para fechamento da ferida cirúrgica. Iniciava a prática da mastectomia com esvaziamento ganglionar baseada em princípios anatômicos e mecânicos de que o câncer crescia por extensão direta à mama e ao grande peitoral e, através dos vasos linfáticos, aos linfonodos regionais, que funcionavam como filtros e barravam as células cancerosas por um período desconhecido, anterior à disseminação sistêmica⁶⁻⁸. Halsted foi um marco ao instituir as mastectomias radicais, porque era um tratamento que aumentava de forma significativa a sobrevida em dez anos das pacientes, possibilitando taxa igual a 10%, baixa em virtude de os tumores serem diagnosticados em estágio avançado^{7,9}, porém sem a preocupação estética.

Dessa forma, para a mulher, a cirurgia se somava ao sofrimento de um câncer em estágio avançado, porque a tentativa de cura resultava em uma mutilação que acarretaria grandes limitações para as atividades rotineiras, o que motivou um questionamento entre os cirurgiões sobre a possibilidade de realização de cirurgias menos cruentas, culminando com os trabalhos de Patey no início da década de 1930¹⁰.

Foi Patey, cirurgião londrino, quem introduziu a mastectomia radical modificada, conhecida por seu epônimo, que consiste na manutenção do músculo grande peitoral, e também quem restringiu o esvaziamento axilar a tumores mais avançados¹¹, dando início a um novo período de técnicas cirúrgicas menos invasivas associadas à preservação estética da mama.

Os progressos nas áreas de farmacologia, radiologia e engenharia clínica para a confecção de materiais cirúrgicos menores e mais adequados anatomicamente permitiram que a ideia de cirurgias menos invasivas formasse evidência médica e se disseminasse pelo mundo, rapidamente pelo desenvolvimento também das comunicações. Surgem a quadrantectomia, a setorectomia e a tumorectomia como opções cirúrgicas que possibilitam adequação ao tamanho do tumor, com a preocupação estética.

No entanto, o desenvolvimento dessas técnicas por si só não resolvia o problema da mutilação para mulheres que tinham indicação de mastectomia por câncer de mama com linfadenectomia axilar. A resposta a esse desafio foi a descoberta, em 1955, por Berg, da distribuição anatômica dos linfonodos axilares em três níveis, o que possibilitou restringir o esvaziamento linfonodal, adequando-o melhor a cada caso, o que gerou polêmica entre os mastologista pelo receio de o procedimento menos invasivo reduzir o tempo de sobrevida da paciente¹².

Esse fato aponta a mudança do foco de preocupação dos mastologistas para com a doença e a paciente. A partir do foco de atenção de reduzir a agressão cirúrgica promovendo grande dano estético e funcional, as pesquisas se voltam à avaliação do comprometimento dos linfonodos axilares com o intuito de orientar melhor a conduta terapêutica e estimar o risco de recidiva da doença. Nessa linha de pesquisa, o desafio foi ven-

cido com a descoberta do linfonodo sentinela por Cabanas¹³, em 1977, e da cadeia sentinela, por Zavagno et al.¹⁴, em 2005, abrindo a possibilidade de avaliação dos linfonodos axilares pela biópsia do linfonodo sentinela.

Desafio mastológico: a qualidade de vida das pacientes

À medida que ocorreram os avanços cirúrgicos, a oncologia se viu obrigada a avaliar a qualidade de vida das pacientes, porque as aferições objetivas eram conflitantes com as queixas das pacientes e desproporcionais à agressividade do procedimento cirúrgico realizado.

Fleck et al.¹⁵, ao validarem o questionário de qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde, em 1999, a partir dos resultados, afirmaram:

A Oncologia foi a especialidade que, por excelência, se viu confrontada com a necessidade de avaliar as condições de vida dos pacientes que tinham sua sobrevida aumentada devido aos tratamentos realizados, já que, muitas vezes, na busca de acrescentar anos à vida, era deixada de lado a necessidade de acrescentar vida aos anos¹⁵.

Em Mastologia, muitas vezes se verificou a diferença entre a significância estatística e o significado clínico minimamente diferente, considerado o menor benefício percebido pelo paciente que poderia justificar uma intervenção, associando custo, risco e outras expectativas⁴, ora direcionando a prática para a leitura da medicina baseada em evidência, ora para a valorização da medicina voltada para a paciente.

Pesquisa realizada com 56 mulheres submetidas à biópsia de linfonodo sentinela para câncer de mama em estágio I ou II demonstrou diferença significativa de abdução e flexão de ombro e adução horizontal do braço avaliada por goniometria entre o grupo submetido à linfadenectomia axilar e o grupo não submetido. No entanto, os grupos não julgaram que esse comprometimento alteraria sua qualidade de vida quando avaliados pelos questionários EORTC-C30 e EORTC-Br23, indicando que não havia necessidade de uma conduta ativa por parte do médico responsável¹⁶.

A comparação entre mulheres com diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* a mulheres com carcinoma ductal invasivo demonstrou que não houve diferença de qualidade de vida avaliada com o questionário SF-36 entre os grupos, apesar de o grupo com a forma *in situ* apresentar prognóstico melhor do que o grupo com a forma invasiva¹⁷. Nesse caso, apontam para a necessidade de adoção de uma conduta voltada para a paciente, reiterando os esclarecimentos e conferindo se eles foram compreendidos para reduzir o prejuízo da qualidade de vida, já que os dados apontam que o medo da morte e de recorrência nos dois grupos é equivalente.

A maior aplicabilidade dos questionários de qualidade de vida na prática clínica reside na possibilidade de fazer uma avaliação quantitativa, objetiva de parâmetros que, sem o questionário, podem não ser abordados ou serem subestimados na avaliação subjetiva. Dentre essas aplicações está a determinação de distúrbios de comportamento, cujo entendimento pode melhorar o manejo das pacientes para reduzir o sofrimento. Bower¹⁸, em 2008, refere que fadiga, distúrbios do sono, depressão e distúrbios cognitivos estão entre os efeitos adversos mais comuns durante o diagnóstico e o tratamento do câncer de mama e podem permanecer por meses ou anos após o término do tratamento. Distúrbios de comportamento causam uma ruptura na qualidade de vida das pacientes e podem ter implicações para a aderência ao tratamento, morbidade e mortalidade¹⁹.

As alterações da sexualidade e da intimidade sexual recentemente passaram a ser investigadas, independentemente do tipo de tratamento. Em 1999, Ganz et al.²⁰ desenvolvem o primeiro estudo investigatório longitudinal sobre saúde sexual de mulheres após diagnóstico de câncer de mama, e enunciam um modelo conceitual sobre os fatores que a influenciam, incluindo: características demográficas e pessoais, variáveis médicas, imagem corporal, relacionamento com o parceiro sexual e qualidade de vida relacionada à saúde. Em 2004, o mesmo grupo de pesquisadores investigou a qualidade de vida de 558 pacientes ao final do tratamento primário de câncer de mama, realizado entre 1999 e 2002 em diversos estados americanos. A conclusão foi de que as intervenções clínicas devem contemplar sintomas associados ao tratamento para melhorar as funções físicas e emocionais, incluindo os aspectos da vida sexual²¹.

A sexualidade da paciente com câncer de mama é afetada quer pela alteração da imagem corporal, quer pelo significado social do câncer. Apesar de 75% das mulheres com idade entre 42 e 55 anos da população geral considerarem sexo moderada ou extremamente importante em suas vidas, foi a partir da mensuração da qualidade de vida das pacientes com câncer que se pôde identificar o tema como pobremente abordado nas consultas²². Pesquisa envolvendo 635 cirurgiões indicou que não julgam ter responsabilidade pelo bem-estar sexual de seus pacientes, apesar de reconhecerem a importância das questões relacionadas a sexo²³. Morris et al.²⁴ apresentaram resultados semelhantes. Identificaram que, dos 154 oncologistas entrevistados na Nova Zelândia, Austrália e Hong-Kong, 80% consideraram que as informações sobre qualidade de vida poderiam contribuir positivamente para o manejo curativo do paciente quando coletadas antes do tratamento, e 87% tiveram a mesma opinião para o manejo paliativo. No entanto, menos de 50% empregavam essa avaliação como rotina.

Com o avanço das pesquisas, novos aspectos foram revelados. Dentre esses, está o fato de que os problemas sexuais são significativamente maiores no período após a cirurgia, decrescendo com o tempo, mas permanecendo intensos após um ano

em comparação aos problemas anteriores ao diagnóstico. Isso foi identificado a partir da investigação dos problemas sexuais em 209 mulheres com menos de 50 anos de idade, após cirurgia para câncer de mama, empregando os itens de satisfação com a vida sexual, sensação de atratividade sexual, imagem corporal, satisfação marital, qualidade de vida, história médica, sintomas e características sociodemográficas²². Concluem os autores que há a necessidade de novos estudos que investiguem esse aspecto da qualidade de vida.

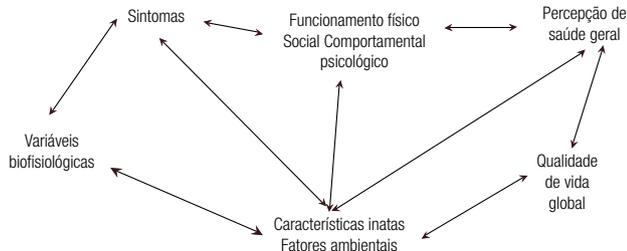
Da mesma forma, com a análise da qualidade de vida de 829 pacientes por meio dos questionários *Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast* e o *Spielberger State/Trait Anxiety Inventory*, aplicados no período pré-operatório e 1, 3, 6, 12 e 18 meses após o tratamento, Fleissig et al.²⁵ concluíram que as pacientes submetidas ao tratamento padrão de linfadenectomia axilar nos três níveis de Berg apresentam pontuações menores nos domínios de sensação de bem-estar físico, bem-estar funcional e sentimentos relativos ao câncer de mama, além de se recuperarem mais lentamente do que as pacientes do grupo do linfonodo sentinela.

Da comparação prospectiva entre 57 mulheres submetidas à biópsia de linfonodo sentinela para câncer de mama em estágio I ou II a 124 pacientes submetidas à dissecação de linfonodos axilares e tratadas no período de 1999 a 2001 em relação à morbidade de membro superior, incapacidades percebidas nas atividades diárias e qualidade de vida por meio da aplicação dos questionários EORTC-C30 e Br23, Rietman et al.²⁶ acrescentaram novas informações. Foi determinado que, na avaliação do primeiro dia após a cirurgia, em ambos os grupos predominavam o nervosismo e a insegurança em relação ao futuro, assim como eram frequentes as queixas de dor e desconforto no membro superior homolateral ao sítio cirúrgico. No entanto, na avaliação após dois anos da cirurgia, o grupo de linfonodo sentinela teve qualidade de vida significativamente melhor, representada por: melhor desempenho físico e em atividades rotineiras, menor frequência e intensidade de dor, menos insônia, menor intensidade de sintomas em membro superior.

Koller e Lorenz¹⁹, em 2002, alertaram que subestimar a avaliação da qualidade de vida da paciente tratada para câncer de mama é expor-se ao risco de considerar sinais e sintomas derivados de problemas psicológicos como oriundos da doença. O modelo crítico do câncer de mama é de uma doença na qual se combinam, com a mesma força, os aspectos biológicos e psicológicos, já que as alterações psicológicas determinam aumento de citocinas e respostas biológicas reflexas. Ribeiro e Amaral³ afirmam que o médico que se propõe a cuidar do paciente e negligencia sua vida emocional é tão pouco científico quanto o investigador que negligencia o controle das condições que podem afetar seu experimento.

Feitas essas colocações, restam as perguntas: o que aferir e quando aferir? Osoba²⁷ recomenda que sejam aferidos os aspectos de qualidade de vida que interagem entre si e com

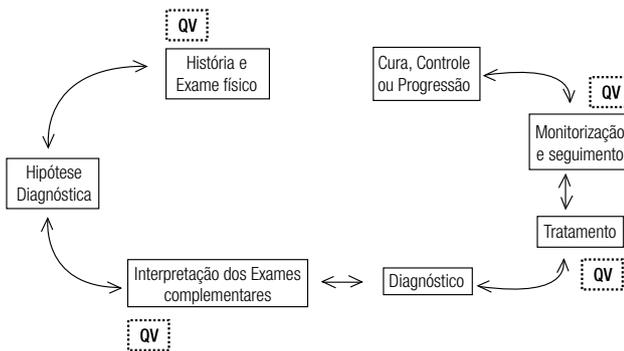
a doença, adotando-se um questionário validado. Todos os questionários têm em comum uma só metodologia: avaliação quantitativa de sinais e sintomas que podem alterar a percepção da saúde geral, a qual altera domínios funcionais, promovendo a expressão de determinados sintomas sem uma relação temporal entre esses eventos. O modelo conceitual de Wilson e Cleary, modificado por Osoba²⁷ (Figura 1), resume as interações de importância na prática clínica para compreender o valor da qualidade de vida.



Fonte: Adaptado de Osoba²⁷.

Figura 1. Modelo conceitual das interações entre os vários componentes da qualidade de vida.

A ocasião em que a avaliação está mais indicada também é proposta por Osoba²⁷, conforme a Figura 2, na qual se observa que as ocasiões para avaliação da qualidade de vida são: o primeiro contato, o momento da informação de resultados de exames complementares ao tratamento e, no seguimento, marcados por maior expectativa e estresse para o paciente.



Fonte: Adaptado de Osoba²⁷.

Figura 2. Modelo indicativo dos momentos na sequência de ações clínicas em que a avaliação de qualidade de vida pode ser útil.

A Mastologia, pela perseverança de seus profissionais, conseguiu vencer os desafios das técnicas cirúrgicas e do aprimoramento do prognóstico, conferindo qualidade de vida melhor às pacientes sob a ótica da medicina baseada em evidência, embora haja muito a ser pesquisado. O grande desafio que se afigura para os próximos anos é a mudança do olhar, da doença para o paciente, que consistirá na adoção da avaliação da qualidade de

vida como rotina. O desafio é incorporar a medicina centrada no paciente, o que exigirá uma mudança comportamental dos profissionais, assim como uma proposta nova de formação dos médicos, para que se alcance o ponto de equilíbrio.

Referências

1. Tawil M, Escallón A, Torregrosa L. Cirugía de cáncer de seno: pasado, presente y futuro. *Univ Med.* 2003;44(3):98-128.
2. Claridge JA, Fabian TC. History and development of evidence-based medicine. *World J Surg.* 2005;29(5):547-53.
3. Ribeiro MMF, Amaral CFS. Patient-centered care and medical teaching: the importance of caring and sharing. *Rev Bras Educ Med.* 2008;32(1):90-7.
4. Barrett B, Brown D, Mundt M, Brown R. Sufficiently important difference: expanding the framework of clinical significance. *Med Decis Making.* 2005;25(3):250-61.
5. Rayter Z. History of breast cancer therapy. Cambridge University Press. [citado 21 Jan 2010]. Disponível em: http://assets.cambridge.org/97805214/96322/excerpt/9780521496322_excerpt.pdf
6. Ock-Joo K. William Stewart Halsted in the history of American Surgery. *Korean J Med Hist.* 2003;12(1):66-87.
7. Osborne MP. William Stewart Halsted: his life and contributions to surgery. *Lancet Oncol.* 2007;8(3):256-65.
8. Tanis PJ, Nieweg OE, Olmos RAV, Rutgers EJTH, Kroon BBR. History of sentinel node and validation of the technique. *Breast Cancer Res.* 2001;3(2):109-12.
9. Donegan WL. History of breast cancer. EDS cancer of the breast. STH. St. Louis: Saunders. 2002.
10. Cotlar AM, Dubose JJ, Rose M. History of surgery for the breast cancer: radical to the sublime. *Curr Surg.* 2003;60(3):329-37.
11. Sakorafas GH. Breast cancer surgery. Historical evolution, current status and future perspectives. *Acta Oncol.* 2001;40(1):5-18.
12. Veronesi U, Zurrada S. Optimal surgical treatment of breast cancer. *Oncologist.* 1996;1(6):340-6.
13. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977;39(2):456-66.
14. Zavagno G, Rubello D, Franchini Z, Meggiolaro F, Ballarin A, Casara D, et al. Axillary sentinel lymph nodes in breast cancer: a single lymphatic pathway drains the entire mammary gland. *EJSO.* 2005;31(5):479-84.
15. Fleck MPA, Leal OF, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, et al. Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100). *Rev Bras Psiquiatr.* 1999;21(1):19-28.
16. Peintinger F, Reitsamer R, Stranzl H, Ralph G. Comparison of quality of life and arm complaints after axillary lymph node dissection vs sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *Br J Cancer.* 2003;89(4):648-52.
17. van Gestel YRBM, Voogd AC, Vingerhoets AJJM, Mols F, Nieuwenhuijzen GAP, van Driel OJR, et al. A comparison of quality of life, disease impact and risk perception in women with invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ. *Eur J Cancer.* 2007;43(3):549-56.
18. Bower JE. Behavioral symptoms in patients with breast cancer and survivors. *J Clin Oncol.* 2008;26(5):768-76.
19. Koller M, Lorenz W. Quality of life: a deconstruction for clinicians. *J R Soc Med.* 2002;95(10):481-8.

20. Ganz PA, Desmond KA, Belin TR, Meyerowitz BE, Rowland JH. Predictors of sexual health in women after a breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 1999;17(8):2371-80.
21. Ganz PA, Kwan L, Stanton AL, Krupnick JL, Rowland JH, Myerowitz BE, et al. Quality of life at the end of primary treatment of breast cancer: first results from the moving beyond cancer randomized trial. *J Nat Cancer Inst.* 2004;96(5):376-87.
22. Burwell SR, Case LD, Kaelin C, Avis NE. Sexual problems in younger women after breast cancer surgery. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2815-21.
23. Takahashi M, Kai I, Hisata M, Higashi Y. Attitudes and practices of breast cancer consultations regarding sexual issues: a nationwide survey of Japanese surgeons. *J Clin Oncol.* 2006;24(36):5763-8.
24. Morris J, Perez D, McNoe B. The use of quality of life data in clinical practice. *Quality of Life Research.* 1998;7(1):85-91.
25. Fleissig A, Fallowfield LJ, Landgridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life, results of the ALMANAC randomized trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;95(3):279-93.
26. Rietman JS, Geertzen JHB, Hoekstra HJ, Baas P, Dolsma WV, de Vries DI, et al. Long term treatment related upper limb morbidity and quality of life after sentinel lymph node biopsy for stage I or II breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(2):148-52.
27. Osoba D. Translating the science of patient-reported outcomes assessment into clinical practice. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2007;(37):5-11.

Genética e epigenética: bases moleculares da formação inicial do câncer de mama

Genetics and epigenetics: molecular basis of initial formation of breast cancer

Alfredo Carlos Simões Dornellas de Barros¹

Descritores

Neoplasias da mama/genética
Epigênese genética
Genes supressores

Keywords

Breast neoplasms/genetics
Epigenesis, genetic
Genes, suppressor

RESUMO

O câncer de mama tem origem monoclonal em célula-tronco ou progenitora por meio de mecanismos genéticos (dependentes de lesão no DNA) e epigenéticos (independentes de modificações na sequência do DNA). Através do modelo dos dois eventos nos cromossomos homólogos (teoria de Knudson), é apresentado o processo de inativação de genes supressores para iniciação da carcinogênese mamária tanto no câncer de mama esporádico (não-familiar) como no hereditário (familiar). São discutidas as mutações genéticas e as alterações epigenéticas que levam ao silenciamento de uma mensagem genética, como a metilação do DNA, modificação nas histonas e microRNA.

ABSTRACT

Breast cancer has monoclonal origin in stem-cells or progenitor cells by means of genetic (dependent on DNA damage) and epigenetic mechanisms (regardless of modifications in the DNA sequence). The process of suppressor genes inactivation necessary for mammary carcinogenesis initiation in sporadic (non-familial) or hereditary (familial) cancers, considering the two-hit model in the homologous chromosomes (Knudson theory) is herein presented. Genetic mutations are discussed as well as the epigenetic alterations that cause gene silencing, as DNA methylation, histones modifications and microRNA.

Introdução

O carcinoma de mama é uma doença multifatorial, genética e epigenética que se inicia em uma única célula na unidade ductulo-lobular. A partir da alteração inicial, desenvolve-se um clone celular modificado, que se expande com instabilidade genômica e suscetibilidade a novos danos no DNA e alterações nos mecanismos de reparo dessas modificações. A agressividade tumoral e seu potencial metastatizante são geneticamente determinados, e a evolução tumoral depende da interação dos fatores de crescimento neoplásicos com o estroma, no microambiente da transição epitélio-mesenquimal e com as defesas naturais do organismo. Além disso, há um interação entre fatores endócrinos, nutricionais e ambientais¹⁻³.

Uma complexa rede de comunicação intra e intercelular torna-se desregulada, interferindo em processos básicos de proliferação, diferenciação e apoptose: o câncer não é entidade morfológica simples; é, na realidade, um processo em que o fenótipo celular é gradualmente adquirido e modificado^{4,5}.

¹ Núcleo de Mastologia do Hospital Sírio Libanês e Disciplina de Topografia Estrutural Humana da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Alfredo Carlos S. D. Barros – Rua Dr. Renato Paes Barros, 750 – Jardim Paulista – CEP 04530-000 – São Paulo (SP), Brasil

Recebido em: 24/11/2009. Aceito em: 15/12/2009

O papel das células-tronco na iniciação do câncer de mama

Células-tronco são células indiferenciadas que apresentam duas características básicas: capacidade de diferenciação em células especializadas e propriedade de divisão assimétrica, gerando uma célula diferenciada e outra igual a si mesma. As células em estados intermediários entre a célula-tronco e a célula especializada final são chamadas de progenitoras ou células em trânsito. Apesar de ambos os tipos de célula produzirem progenia diferenciada, elas diferem na habilidade de se manter em estado indiferenciado por longo período, próprio das células-tronco.

Um dos dogmas clássicos não-contestados da Oncologia é que o câncer se inicia em única célula, com geração de clone de células modificadas, o qual sofre expansão e se torna alvo de novas mutações. Mas o avanço no conhecimento da biologia das células-tronco proporcionou o aparecimento de nova teoria, segundo a qual o câncer é originado em uma célula-tronco, através do modelo hierárquico de carcinogênese. Segundo esse modelo de iniciação do câncer em células-tronco ou progenitoras, o tumor, seja ele esporádico ou hereditário, é consequência de um processo de desregulação em sua função de autorrenovação, e o tumor preserva o nicho de células com as propriedades de células-tronco⁶.

Em 2003, Al-Hajj et al. demonstraram que apenas uma minoria das células de carcinoma de mama tem capacidade de reproduzir o tumor em animais. Foi observado que, ao inocular células indistintas de carcinoma de mama humana em ratas imunodeficientes, não se obtinha um tumor no animal, mas se injetassem apenas uma fração de certo tipo delas, as células que exibiam determinados marcadores de superfície celular (CD44+ e CD24-), separadas por citometria de fluxo, conseguiam crescer *in vivo* com propriedades de autorrenovação. Essas células foram reconhecidas como tumorigênicas (por hipótese células-tronco) e as demais como não-tumorigênicas. A injeção de apenas 100 células-tronco permitia formação de novo tumor de mama em ratas, enquanto outras dezenas de milhares com fenótipos variados não surtiaram o mesmo efeito⁷.

De acordo com o modelo hierárquico de carcinogênese mamária, a célula-tronco geneticamente modificada pode evoluir para uma das duas linhagens de células neoplásicas: a das células epiteliais luminais, que expressam receptores estrogênicos, e das células basais mioepiteliais, que formam tumores basaloídes sem receptores estrogênicos.

O modelo clássico de carcinogênese, conhecido como estocástico, preconizava que a modificação genética inicial poderia sobrevir de qualquer tipo de célula adulta epitelial luminal ou mioepitelial, e tem sido muito questionado. Entretanto, a aceitação do modelo baseado em células-tronco ou progenitoras não implica que todos os cânceres obrigatoriamente tenham esta origem.

Bases aplicadas da genética

No genoma humano existem cerca de 30 mil genes abrigados no DNA dos cromossomos; um gene corresponde a um fragmento de DNA responsável por processo específico de transcrição de mensagem.

Em cada cromossomo existe uma única molécula de DNA, constituída por duas cadeias empilhadas de nucleotídeos (grupo fosfato, desoxirribose e base nitrogenada) que se ligam entre si através de pontes de hidrogênio.

O mecanismo de síntese de uma proteína a partir da mensagem sinalizada pelo DNA é denominado código genético. Cada um dos 20 aminoácidos que fará parte da proteína é codificado por um conjunto de três nucleotídeos com três bases: o códon. Existem genes de diversos tamanhos e, para a transcrição, a enzima RNA-polimerase reconhece a região codificante de nucleotídeos, liga-se a ela, abre a dupla hélice e estimula o acoplamento do RNA complementar (única fita de nucleotídeos), pareando-se às bases adenina com uracila e citosina com guanina.

Forma-se o transcrito primário, uma cópia em espelho do gene com áreas codificantes (exons) e não-codificantes (introns). Em seguida, ocorre o processamento do RNA no qual as partes não-funcionantes são removidas, formando-se o RNA mensageiro, que sai do núcleo celular e atinge os ribossomos.

Nestas organelas, o RNA transportador, através do seu anticódon, liga-se por uma extremidade ao códon do RNA mensageiro, enquanto a outra carrega o aminoácido específico ao códon. A sequência estruturada de aminoácidos se constituirá em uma proteína.

Qualquer processo que ocorra muitas e muitas vezes é passível de erro. As mitoses destinam-se a produzir células-filhas com conteúdo genético idêntico ao da matriz, contudo, se as alterações do DNA que ocorrem em qualquer fase da vida de uma célula, inclusive durante a divisão, não forem reparadas, serão transmitidas às novas células formadas e, a partir daí é gerado um clone celular modificado.

Alterações genéticas (mutações) relacionadas à transformação maligna são basicamente de quatro tipos: a) mudança na sequência de nucleotídeos (substituição de pares de bases, pareamento equivocado de bases, deleções ou inserções); b) desvios citogenéticos do número de cromossomos diploides; c) rearranjos cromossômicos (translocação), com segmentos do mesmo cromossomo ou de outro; e d) amplificação, com a produção de múltiplas cópias de um mesmo gene. Essas alterações têm dada prioridade à indução da síntese exagerada de proteínas relacionadas com a multiplicação celular, ou silenciam mensagens para a produção de proteínas oncosupressoras.

As mutações são classificadas em somáticas e germinativas. As mutações somáticas ocorrem em determinadas células de determinado órgão, são adquiridas durante a vida e transmitidas às células-filhas, mas não da geração de indivíduos pais

para a geração de indivíduos filhos. As germinativas, por sua vez, podem ser herdadas pelas gerações de indivíduos seguintes e, portanto, são verificadas desde o nascimento no DNA de qualquer célula do corpo.

O câncer é caracterizado por células com instabilidade genética e cromossômica. À medida que o número de células tumorais progride, aumentam as chances de novas mutações. Foram descritos dois tipos de genes destinados a manter a integridade do genoma, que são os *caretakers* e os *gatekeepers*⁸. Os *caretakers* estão envolvidos no reconhecimento e reparo das anormalidades dos nucleotídeos do DNA e da quebra de suas cadeias (exemplo: os genes BRCA1 e 2). Os *gatekeepers* controlam a entrada das células no processo de divisão e promovem bloqueio do ciclo celular frente a danos do DNA (exemplo: gene p53). Atuam nos chamados *checkpoints* (G1/S e G2/M) e interagem com as vias de sinalização intra e extracelular para inibição da produção de fatores de crescimento que estimulam a divisão celular. Nesta sinalização, as principais proteínas envolvidas na regulação do ciclo celular são as quinases, que consistem em uma sub-unidade regulatória denominada ciclina e de outra sub-unidade catalítica chamada CDK (*cyclin-dependent kinase*).

A proteína p53, conhecida como a guardiã do genoma, aumenta sua concentração quando detecta lesão no DNA, ativa a p21 e, juntas, interrompem a formação de complexos de sinalização intracelular ciclina-quinases, retendo a célula na fase G1 do ciclo celular e não permitindo que ela evolua para a fase S. As proteínas p53, p21 e Rb podem bloquear erros de replicação no *checkpoint* da fase S, inibindo a mitose⁹.

Gatekeepers trabalham integrados aos *caretakers*. Se houver falha nesta função de vigilância, aumenta a chance de células com DNA lesado passar adiante para as células-filhas, potencializando-se a instabilidade genética e a progressão para fenótipos celulares com multiplicação descontrolada.

Para manter a integridade genômica, as células desenvolvem mecanismos para o reparo do DNA lesado. Estes mecanismos se baseiam na remoção e substituição das bases ou nucleotídeos alterados, na reversão direta das reações químicas lesivas ao DNA (exemplo: oxidação e alquilação) ou na recombinação, que consiste em substituir o segmento do DNA danificado por recombinação com molécula íntegra. A recombinação é chamada homóloga, quando as moléculas de DNA compartilham extensa homologia de sequências.

Havendo reparo no DNA, a célula corrigida retorna ao seu ciclo vital; de outra forma, é possível que seja autodestruída por apoptose. Determinadas enzimas do tipo proteases (caspases) são as principais responsáveis pela demolição do citoesqueleto, envelope nuclear e do próprio DNA.

A enzima poli (ADP-ribose) polimerase 1 (PARP 1) é uma proteína nuclear que também participa do reparo do DNA. Ela localiza o sítio da lesão, promove aderência no DNA de cadeias de poli (ADP-ribose), que recrutam proteínas de reparo

e bloqueadores do ciclo celular nos *checkpoints*. Além disso, está implicada no mecanismo de recombinação homóloga do qual dependem os tumores BRCA1 e 2¹⁰.

Estímulos genotóxicos leves são reparados pela ativação de PARP 1, levando à sobrevivência celular. Tumores induzidos por disfunção de BRCA1 e 2, de forma inesperada sensibilizam as células à inibição da PARP, acarretando instabilidade cromossômica, parada do ciclo celular e apoptose. Isto parece ocorrer pela persistência de DNA lesado, normalmente reparado por recombinação homóloga. O bloqueio da recombinação homóloga e a redução do patamar apoptótico nos tratamentos combinados com quimioterapia resultam em claro benefício no tratamento de certos tumores, como os triplo-negativos¹⁰.

Bases aplicadas da epigenética

A diversidade fenotípica na população não pode ser explicada pela genética clássica e, há muito tempo se sabia que gêmeos homozigotos, portanto com o mesmo DNA, podiam exibir diferentes fenótipos e apresentar ou não, cada um *per se*, doenças induzidas por genes. Hoje está claro que o genoma contém informações genéticas e epigenéticas.

Define-se epigenética como a transmissão, durante a divisão celular, de alterações da atividade gênica provocadas por mecanismos independentes de modificações na sequência do DNA. Os dois principais mecanismos epigenéticos envolvidos na regulação gênica da carcinogênese são a metilação do DNA e as modificações nas histonas¹¹. Acrescenta-se, ainda, um terceiro muito dependente dos anteriores, que é representado pelos microRNAs.

Não se sabe bem por que as alterações epigenéticas ocorrem, porém parecem depender de fatores ambientais e do estilo de vida. Algumas ações nocivas já foram comprovadas, como, por exemplo, alimentos com excesso de folatos, anabolizantes, poluentes orgânicos e agrotóxicos¹¹.

Metilação do DNA

Normalmente, dentro de certo limite, existem reações epigenéticas também nas células não-tumorais. A metilação do DNA ocorre em citosinas que precedem guaninas (dinucleotídeo CpG), no sentido vertical da hélice, sob influência das enzimas DNA metiltransferases (Figura 1). As áreas de CpG não aparecem ao acaso no genoma e surgem em zonas específicas, que foram chamadas de ilhas de CpG.

As bases metiladas não são funcionantes para transmitir a mensagem genética e transformam o DNA metilado em DNA não-codificador: a hipermetilação silencia genes e bloqueia as transcrições. Nas células não-tumorais, cerca de 5% das bases citosinas são metiladas em todas as células, e isto parece ser importante para o controle de determinados genes¹².

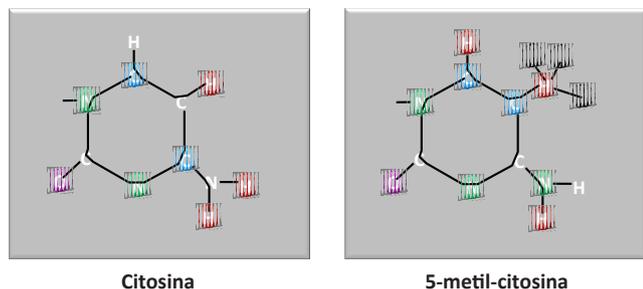


Figura 1. Metilação do DNA: incorporação de um radical metil à base de citosina.

A hipermetilação é o acréscimo na proporção de bases citosinas metiladas. É verificada em ilhas de CpG, de áreas de ativação de genes supressores da carcinogênese e é um dos principais eventos desencadeantes do câncer. Pode afetar genes envolvidos com o ciclo celular, reparo do DNA, metabolismo de carcinógenos, interação célula-célula, apoptose e angiogênese, como, por exemplo, BRCA1, E-caderina, TMS¹ e receptor de estrogênio. Assim, o principal mecanismo de perda da função do gene da E-caderina é epigenético, por hipermetilação do DNA.

A hipermetilação do DNA participa da inativação de genes supressores dos cânceres hereditários e dos esporádicos e, ademais, age em diferentes redes intercelulares. Cada tumor tem uma assinatura epigenética específica chamada de hipermetiloma.

O evento contrário, a hipometilação do DNA, pode também exercer influência sobre a carcinogênese. Durante o desenvolvimento de uma neoplasia, o grau de hipometilação do DNA aumenta à medida que a lesão progride de proliferação benigna a neoplasia invasora¹³. A hipometilação é fonte geradora de instabilidade genética.

Modificações das histonas

A hipermetilação do DNA quase sempre não é verificada de forma isolada, porém combinada com modificações nas histonas e na cromatina, que regulam a atividade transcritora.

Reações nas histonas estão associadas à condensação ou descondensação da cromatina. As histonas não são apenas proteínas de suporte ao DNA; possuem um código sinalizador que regula toda a atividade do DNA, controlando as condições em que os genes devem ser ativados, permanecer em repouso ou silenciados. As reações que advêm das histonas são principalmente do tipo acetilação, mas também podem sofrer processos de metilação e fosforilação.

A cromatina é o resultado do empacotamento do DNA com proteínas do tipo histonas (H1, H2A, H2B, H3 e H4) e não-histonas. A fibra de cromatina tem a aparência de um colar de contas separadas em unidades a intervalos de aproximadamente 200 pares de bases nitrogenadas; estas unidades de repetição com este número de pares de base são denominadas nucleossomos¹⁴. Cada conta, que pode ser vista por meio de mi-

croscopia eletrônica, contém 146 pares de bases enrolados em torno de duas moléculas de H2A, H2B, H3 e H4 (octâmero), chamada cromatossomo, à qual se acopla a histona H1.

As histonas são ricas em suas porções terminais do aminoácido lisina, suscetível à acetilação, catalisada pela enzima histona acetil transferase, que é uma substância coativadora da transcrição. A acetilação descondensa a cromatina, reduz bioquimicamente sua carga positiva e estes dois fenômenos facilitam o acesso à cromatina de fatores de transcrição que precisam se ligar ao DNA.

Ao contrário, a enzima histona desacetilase é correpressora, empacota os nucleossomos e torna a cromatina inativa, ou seja, repele a ligação com os fatores de transcrição que deveriam se acoplar a regiões específicas do DNA (regiões promotoras) para desencadear o processo de transcrição (Figura 2).



Figura 2. Modificações epigenéticas nas histonas: à esquerda, cromatina inativa com empacotamento dos nucleossomos que impede a ligação dos fatores transcritores ao DNA; à direita, cromatina ativa, com liberação de espaços para ligação dos fatores transcritores.

A hipermetilação de CpG nas regiões de genes supressores de tumores ocorre geralmente de forma concomitante à desacetilação das histonas H3 e H4, com atuação sinérgica para o silenciamento genético.

microRNAs

Alterações epigenéticas relacionam-se com a carcinogênese mamária não só pelo silenciamento dos genes, mas também através dos microRNAs não-codificadores, os quais reconhecem alvos em determinados sítios de DNA e ligam-se a eles. Funcionam como elementos de acoplamento em áreas específicas do DNA, não permitindo a transcrição e formação do RNA mensageiro e, desta forma, truncando informações e silenciando genes.

Os microRNAs revolucionaram os princípios da genética e epigenética. São pequenas substâncias, com 19 a 24 nucleotídeos, em uma só cadeia de nucleotídeos, que regulam negativamente a expressão de centenas de genes ativos em diferentes processos celulares, como diferenciação, apoptose e desenvolvimento¹⁵.

Os microRNAs foram descritos por Lee et al.¹⁶ em 1993, ao descobrir que o gene (lin-4) causador do desenvolvimento de um

verme (*Caenorhabditis elegans*), em vez de codificar proteína dava origem a um pequeno RNA de 22 nucleotídeos que reprimia a formação de transcritos de RNA e evitava a síntese proteica.

Iorio et al., em 1995, descreveram pela primeira vez a desregulação dos microRNA no câncer de mama, tendo encontrado 29 formas dessa neoplasia¹⁷. A expressão dos microRNAs foi relacionada com a presença de receptores hormonais, estadiamento e índice proliferativo. A redução de expressão do gene *let-7a* foi correlacionado com mau prognóstico, metástases linfonodais e alto índice proliferativo.

Os microRNAs exercem tanto papel de oncogenes como de genes supressores de tumor. Em princípio, um microRNA que se liga a um oncogene atua como supressor, e outro, que se forma de um gene supressor, pode agir como oncogene estimulante da multiplicação das células.

A propósito, a superexpressão do microRNA R-21 suprime genes supressores e se associa com invasão e metástases no câncer de mama. O micro RNA R-17-5p, considerado supressor de tumores, aparece em baixas concentrações no câncer de mama e “*downregulates*” a proteína AIB1, que tem ação oncogênica¹⁸. Existe uma vasta rede de inter-relações entre epigenética e microRNAs que começa a ser desvendada.

Uma das funções mais impactantes dos microRNAs é a manutenção da quiescência de células-tronco germinativas e células-tronco de câncer. A expressão microRNA do *let-7*, que age como supressor tumoral em células-tronco de câncer de mama em ratas, faz com que elas percam a capacidade de autorrenovação e induz à diferenciação destas células, por silenciarem, respectivamente, os genes H-RAS e HMGA2¹⁹.

Mecanismos genéticos e epigenéticos da carcinogênese mamária

O carcinoma de mama pode ser classificado, em termos de iniciação genética, em hereditário (familiar) ou esporádico (não-familiar). Nas famílias com múltiplos casos de carcinoma de mama e outros órgãos de aparecimento precoce na vida dos indivíduos, são classificados como hereditário ou familiar. Por outro lado, quando é um acontecimento pontual em uma família, surgindo geralmente depois da menopausa, é denominado esporádico ou não-familiar.

Todo carcinoma de mama tem origem genética, por mecanismos que veremos a seguir, aos quais podem se superajuntar eventos epigenéticos. Porém, apenas 5 a 10% deles são considerados hereditários ou familiares, com transmissão de suscetibilidade genética de pais para filhos.

A iniciação genética depende de duas forças antagônicas que atuam de forma independente ou combinada: inativação de genes supressores e ativação de oncogenes (Figura 3). A célula iniciada transmite a alteração às suas células-filhas, e assim por diante.

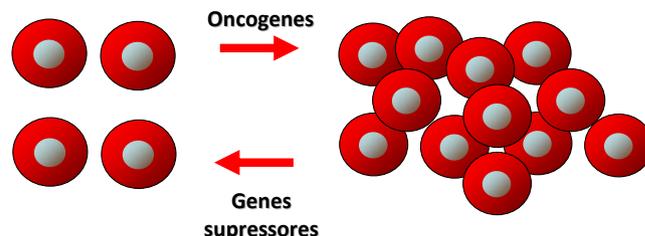


Figura 3. Iniciação genética do câncer de mama: inativação de genes supressores e ativação de oncogenes.

Com a evolução do processo das multiplicações celulares, os tumores tornam-se muito heterogêneos geneticamente devido à instabilidade genômica e ao surgimento progressivo de novas mutações. Estima-se em 100 o número de genes mutados em uma célula neoplásica de mama.

O câncer de mama hereditário é sempre causado primariamente por inativação de genes supressores. Nos esporádicos, também a alteração genética mais prevalente é a inativação de genes supressores, como CDH1, p53, p16, CHEK-2 e PTEN; entretanto, a ativação de oncogenes pode ser responsável pela iniciação, seja de forma exclusiva, ou combinada com a inativação de genes supressores.

Os genes supressores exercem função reguladora, promovendo a síntese de proteínas que bloqueiam a multiplicação celular ou fazem a reparação do DNA lesado. Um destes genes, o gene CDH 1, localizado no cromossomo 16, quando está funcionando normalmente, codifica a expressão da E-caderina, que participa ainda no processo de adesão intercelular.

Para ser inativo, o gene supressor requer alteração nos dois cromossomos alelos, em padrão de herança dominante negativa. No câncer hereditário, o indivíduo já nasce com uma mutação germinativa, a qual é verificada em todas as células do seu organismo, e durante a vida precisa sofrer um dano estrutural no segundo gene alelo, o que vem a se suceder apenas em determinado órgão (mutação somática). No câncer esporádico, as duas alterações genéticas são do tipo somática.

A teoria dos dois eventos (*two-hit*), um em cada alelo, para promover a inativação de um gene supressor, é conhecida como teoria de Knudson por ter sido proposta por este autor²⁰.

Os mecanismos de inativação dos genes supressores (*wild-type*), que produzem proteínas com ação bloqueadora de cinética celular, foram recentemente revistos e atualizados por Foulkes²¹. O primeiro evento é herdado ou adquirido. O segundo evento é sempre adquirido e pode ser consequência de, principalmente, deleção, recombinação, translocação, mutação pontual, conversão gênica ou silenciamento epigenético (Figura 4).

Pelo lado dos oncogenes, os principais proto-oncogenes ativados no carcinoma de mama são HER-2, C myc, ciclina D1, EGF, int-2, ras e bcl-2. Todos são ativados por processo de amplificação – aumento do número de cópias do gene na

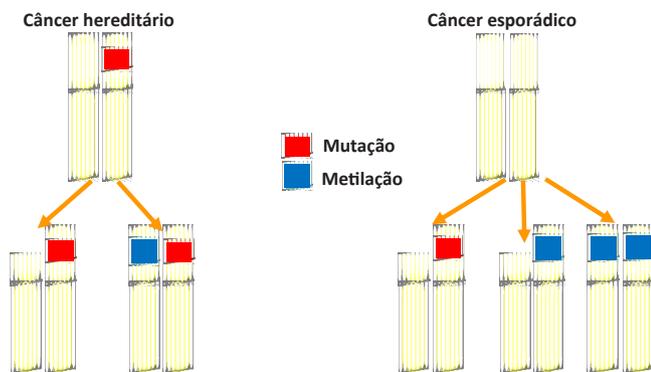


Figura 4. Mecanismos de inativação de genes supressores do câncer de mama hereditário e esporádico (representação de cromossomos alelos; na parte superior, o padrão ao nascimento).

divisão celular –, com exceção do *ras*, que se deve à mutação pontual, e do *bcl-2*, que inibe a apoptose, cuja ativação se dá por translocação.

No caso dos oncogenes, a alteração genética é do tipo dominante, porque basta ocorrer a modificação em um dos cromossomos alelos para que a proteína deletéria seja produzida. De maneira geral, estas proteínas, como a proteína HER-2, são da família das tirosina-quinases, proteínas receptoras transmembrana, que são sensíveis a determinados fatores de crescimento (ligantes) e, uma vez ativadas, são catalisadores de reações de sinalização intracelular que desregulam crescimento, diferenciação e sobrevivência das células.

Nas famílias com síndrome de câncer de mama hereditário, os genes mais frequentemente herdados mutados ao nascimento são BRCA1 e 2, que, juntos, representam aproximadamente 20% dos fatores genéticos causais dessas síndromes.

Calculando-se uma média das publicações a respeito, observou-se que, na população geral, mutações de BRCA1 ou 2 ocorrem em aproximadamente 1 para cada 500 indivíduos, sendo que na população judia asquenazita a mutação é muito mais frequente e chega a 1 para 50.

BRCA1 e 2 são importantes para o reparo da cadeia de DNA lesado pela recombinação homóloga. As mulheres que nascem com defeito nesses genes apresentam de 10 a 30 vezes risco mais elevado de desenvolverem câncer de mama do que a população geral, com chance cumulativa durante toda a vida de 60 a 80%. Além do efeito mamário, o BRCA1 mutado aumenta o risco cumulativo de câncer de ovário em até 40%, e o BRCA2, em torno de 15%²².

Outros genes supressores, quando herdados mutados, conferem ao indivíduo elevação de risco de câncer de mama hereditário, como se observa no Quadro 1. Neste particular, nenhum é tão importante quanto BRCA1 e 2, que são responsáveis por 1 a 5% de todos os cânceres de mama (esporádicos mas hereditários). Para os genes TP53 e PTEN, esta cifra é inferior a 0,5%, e para CDH1 e STK11 é inferior a 0,1%.

Os carcinomas hereditários relacionados ao gene BRCA1 são típicos: alto grau, aneuploides, triplo-negativos (com re-

Quadro 1. Risco relativo de câncer de mama hereditário em diversos tipos de genes herdados mutados ao nascimento

	Risco relativo		
	≥ 5.0	≥ 1.5 e < 5.0	≥ 1.0 e < 1.5
BRCA1	CHECK 2	CASP 8	
BRCA2	ATM	FgFR 2	
TP 53	PALB 2	MAP3 K1	
PTEN	BRIP 1	TOX 3	
STK 11		LSP 1	
CDH 1			

ceptor de estrogênio, de progesterona e HER-2 negativos) e geralmente apresentam as citoqueratinas 5 e 14, vimentina, “epidermal growth factor” (EGFR), P-caderina (CDH3), fascina e caveolina 1 e 2. Este fenótipo é do tipo *basal-like*, porque as células neoplásicas deste tumor expressam genes e proteínas usualmente encontradas em células basais/mioepiteliais da unidade ducto-lobular mamária.

Os tumores promovidos por BRCA1 e 2 são na maioria do tipo ductal infiltrativo, sem nenhum subtipo especial, a não ser a maior associação do BRCA1 com o carcinoma medular. Nesse caso, a frequência de carcinoma medular é de 10 a 15%, enquanto frente à mutação do BRCA2 ou na população geral ocorre só em 1% das vezes.

Existe considerável evidência de que tumores formados pelo BRCA1, triplo-negativos e *basal-like*, embora não sejam sinônimos, sejam espectro de uma única doença, visto que a morfologia microscópica e o padrão imunoistoquímico são bastante semelhantes.

Reforçando esta ideia, foi demonstrado que a expressão da proteína BRCA1 está diminuída até mesmo nos cânceres triplo-negativos esporádicos, aparentemente por mecanismo epigenético de metilação do DNA²³.

O fenótipo *basal-like*, ao que tudo indica, é mais difícil de ser detectado pela mamografia. Por isto, mulheres que apresentam alto risco de câncer de mama por história familiar, e com chance de vir a ter tumores induzidos por BRCA1 mutado, devem realizar seu programa de rastreamento com inclusão de ressonância magnética.

As neoplasias classificadas como triplo-negativas, que correspondem a 10-15% dos cânceres de mama, tem pior prognóstico e maior chance de metastatização (HR:1,9), mas não de recidivas locais depois de tratamento conservador e radioterapia. O padrão de metástases à distância é diferente, com amplo predomínio dos focos viscerais sobre os ósseos (quatro vezes mais).

As mulheres com câncer de mama e forte histórico familiar, porém sem mutações germinativas de BRCA1 e 2, formam grupo heterogêneo ainda não bem estudado, provavelmente decorrente da interação de múltiplos genes de baixa penetrância. Cânceres familiares não-BRCA1 e 2 apresentam baixo grau histológico e perfil imunoistoquímico semelhante ao dos cânceres esporádicos e podem, inclusive,

ser classificados nos mesmo subgrupos moleculares que os não-familiares.

O gene CHEK2 codifica uma proteína quinase que sinaliza lesões do DNA, e pode ser responsável por um subgrupo de câncer de mama hereditário, que é mais penetrante em certas partes do mundo, como a Finlândia. Leva a um risco absoluto de quase 10% e maior probabilidade de carcinomas lobulares. Para tumores relacionados a ATM, PALB2, BRIP1 e outros, a anatomopatologia não foi caracterizada.

Novas drogas de terapia-alvo, como o olaparib, representam excelente perspectiva terapêutica para o câncer de mama hereditário. São inibidores da enzima PARP, que é particularmente ativa no reparo do DNA nos tumores com BRCA1-2 mutados. Ao interferirem negativamente no reparo celular, principalmente inibindo a recombinação homóloga, têm demonstrado atividade antitumoral, além de apresentarem interessante possibilidade de combinação sinérgica com quimioterapia na adjuvância. Outrossim, pelo menos em animais, a inibição da PARP predispõe à morte celular em células BRCA deficientes, criando bases inclusive para seu uso na prevenção primária de câncer de mama hereditário^{10,24}.

Existem promissoras possibilidades teóricas de emprego da epigenética para diagnóstico, prognóstico e até prevenção e terapêutica do câncer de mama. As mutações epigenéticas, do tipo hipermetilação de gene supressor, por exemplo, são passíveis de reversão, com reativação de genes silenciados por meio de drogas inibidoras das DNA metil-transferases, como a decitabina e azacitina²⁵. Os próximos anos deverão ser férteis neste terreno.

REFERÊNCIAS

- Riley LB, Desai DC. The molecular basis of cancer and development of targeted therapy. *Surg Clin N Am*. 2009;89(1):1-15.
- López-Otin C, Matrisian. Emerging roles of proteases in tumour suppression. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(10):800-8.
- Chiang AC, Massagué J. Molecular basis of metastasis. *N Engl J Med*. 2008;359(26):2814-23.
- Benson JR, Liao SS. Cancer genetics: a primer for surgeons. *Surg Clin N Am*. 2008;88(4):681-704.
- Barros AC, Muranaka E, Mori LJ, Pelizon CH, Iriya K, Giocondo G, et al. Induction of experimental mammary carcinogenesis in rats with 7,12-dimethylbenz(e)anthracene. *Clinics*. 2001;59(5):257-61.
- Kakarala M, Wicha MS. Implications of the cancer stem-cell hypothesis for breast cancer prevention and therapy. *J Clin Oncol*. 2008;26(17):2813-20.
- Al-Hajj M, Michal MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(7):3983-8.
- Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature*. 1997;386(6627):761-3.
- Darbary H, Stoler D, Anderson GR. Familial cancer syndromes: inherited deficiencies in systems for the maintenance of genomic integrity. *Surg Clin N Am*. 2008;18(1):1-17.
- Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*. 2009;361(2):123-34.
- Cooney CA. Cancer and aging: the epigenetic connection. In: Tollefsbol T. *Cancer epigenetics*. CRC Press: Boca Raton; 2009. p. 303-16.
- Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1148-59.
- Fraga MF, Herranz M, Espada J, Ballestar E, Paz MF, Ropero S et al. A mouse skin multistage carcinogenesis model reflects the aberrant DNA methylation patterns of human tumors. *Cancer Res*. 2004;64(16):5527-34.
- Cooper GM, Hausman RE. *The cell: a molecular approach*. ASM Press: Washington; 2004.
- Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D et al. microRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*. 2005;435(7043):834-8.
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementary to *lin-14*. *Cell*. 1993;75(5):843-54.
- Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, Veronese A, Spizzo R, Sabbioni S et al. microRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Res*. 2005;65(16):7065-70.
- Hoffman AE, Zheng T, Yi C, Leaderer D, Weidhaas J, Slack F et al. microRNA miR-196a-2 and breast cancer: a genetic and epigenetic association study and functional analysis. *Cancer Res*. 2009;69(14):5970-7.
- Yu F, Yao H, Zhu P, Zhang X, Pan Q, Gong C, et al. *let-3* regulates self renewal and tumorigenicity of breast cancer cells. *Cell*. 2007;131(6):1109-23.
- Knudson AG. Two genetic hits (more or less) to cancer. *Nature Rev Cancer*. 2001;1(2):157-62.
- Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med*. 2009;359(20):2143-53.
- King MC, Marks JH, Mandell JB, New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2003;302(5645):643-6.
- Turner NC, Reis-Filho JS, Russell AM, Springall RJ, Ryder K, Steele D et al. BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer. *Oncogene*. 2007;26(14):2126-32.
- Hay T, Jenkins H, Sanson OJ, Martin NM, Smith GC, Clarke AR. Efficient deletion of normal *Brca2* – deficient intestinal epithelium by poly (ADP-ribose) polymerase inhibition models potential prophylactic therapy. *Cancer Res*. 2005;65(22):10145-8.
- Stresemann C, Lyko F. Modes of action of the methyl transferase inhibitors azacytidine and decitabine. *Int J Cancer*. 2008;123(1):8-13.

O renascimento do Humanismo Médico: a revolução dos médicos-pacientes

Gianni Bonadonna¹, Cicero Urban²

Este editorial foi escrito em duas partes do mundo por dois médicos que nunca conversaram pessoalmente. Dividiram aqui as suas experiências como pacientes e formadores de profissionais de saúde. O italiano, Gianni, notável por seus estudos que transformaram a história de tantos pacientes com linfoma e câncer de mama no mundo. Não existe mastologista ou oncologista que não o conheça. O brasileiro, Cícero, jovem mastologista e professor de Bioética. Ambos estão engajados hoje em quebrar a dupla cultura que se criou na formação médica. Recriar a ponte entre o humanismo e a técnica que, infelizmente, ficaram de fora na Medicina moderna.

Talvez todos os médicos, a começar por Hipócrates, creem ser imortais. Pode ser que esta seja uma forma de se libertar do que, na realidade, é apenas o medo que carregam consigo. Sabem que um dia ou outro poderá chegar a sua hora: pode ser por um acidente vascular cerebral (AVC), um infarto ou um câncer. Conhecem os problemas, como eles se formam e onde estão localizados. Exatamente por isso buscam se vacinar contra eles. E, como é notório, quem está habituado a tratar o outro tem enormes dificuldades para aceitar seu papel como paciente.

Gianni, como se vê e como se sente hoje, treze anos após o AVC? Como o veem os outros, os amigos, os colegas e as pessoas que encontra? Certamente perdeu parte de sua liberdade. Refere, por exemplo, que não poder ler ou escrever autonomamente é um castigo insuperável.

Já Cícero, por outro lado, três anos após o câncer na cabeça do pâncreas e da duodenopancreatectomia, com um diabetes precoce como seqüela, ainda se encontra acompanhado do fantasma que convive com todos os pacientes oncológicos (inclusive os seus): o medo da recidiva. Mas está bem e até se diverte ao encontrar alguns colegas que se espantam ao vê-lo ainda vivo e aparentando estar mais jovem. O tumor era muito raro e, felizmente, não era o tão temido adenocarcinoma. Caso contrário, não teria escrito estas linhas. De tanto participar de conferências bioéticas sobre os cuidados do paciente terminal, quase virou um deles aos 35 anos de idade.

No destino de suas vidas, após anos de batalha contra o câncer, estava escrito que era necessário combater também por outra medicina: aquela em que o médico está realmente próximo do paciente e conta mais do que os tratamentos por ele prescritos.

A Medicina se modificou no decorrer dos séculos e, de certo ponto de vista, também se modificaram as doenças. Hoje o médico tem à sua disposição um vasto campo de tratamentos farmacológicos, e os cirurgiões se tornaram mais audazes. Houve avanços tecnológicos importantes que, entretanto, criaram também mitos e ilusões. Ao médico, o mito de ter se tornado onipotente; ao público, a ilusão de que para cada doença exista um remédio que a cure. E, não apenas isto, curar rapidamente e sem efeitos colaterais.

A Medicina moderna deve, entretanto, se tornar uma Medicina humana. E é isto o que devemos ensinar a todos aqueles que enchem as salas das nossas universidades para se tornarem médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, fonoaudiólogos ou farmacêuticos. Durante seus estudos, devemos prepará-los pessoalmente em todos os períodos de sua formação. Ensinar sempre: nos ambulatórios, nas salas de visita e à beira do leito. Ensinar, sobretudo, com o exemplo e com os gestos cotidianos de nossa profissão, não apenas a compaixão pelo doente grave, mas a empatia

¹ Departamento de Oncologia Médica do Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori; Presidente da Fundação Michelangelo Onlus Milano, Milão (Lombardia), Itália.

² Unidade de Mama do Hospital Nossa Senhora das Graças, Universidade Positivo, Curitiba (PR), Brasil.

Endereço para correspondência: Cicero Urban – Rua Rosa Saporiski, 320 – Mercês – CEP 80810-120 – Curitiba (PR) – Brasil.

por todos os doentes. E o que se entende por empatia? A emoção quase mágica do médico e a sua capacidade de demonstrar uma participação genuína nas reações emotivas dos pacientes. O médico verdadeiro, creiam, deve aprender a pensar como se fosse paciente.

Não devemos apenas saber nos comunicar de modo adequado com os nossos pacientes. Devemos também saber informar corretamente os jornalistas, que são aqueles que difundem em público os resultados de nossas pesquisas. Não podemos deixar que em suas notícias possam parecer resolvidos todos os grandes problemas das doenças crônicas, ou mesmo transparecer o sensacionalismo fácil em anúncios de pesquisas de laboratório que ainda não passaram para a clínica. Cuidar também que não sejam divulgados anúncios miraculosos de curas improvisadas e sem a devida fundamentação científica.

Então, qual é o verdadeiro papel do médico? Um antigo ditado francês diz que é preciso “tratar com frequência, curar às vezes e consolar sempre”. O médico, neste contexto, é aquele que socorre o paciente, prevenindo ou retardando uma morte prematura, mas não é necessariamente aquele que cura o doente. Com isso, o médico que é chamado a tratar uma pessoa que sofre, independentemente de qual seja a sua doença, remediável ou irreparável, não deve se sentir obrigado a atingir a cura definitiva, ainda que a cura seja parte importante de uma imagem de sucesso profissional. A sua missão consiste, sobretudo, em empenhar-se sempre com o seu conhecimento e a sua prática. Se isto resultar em cura, tanto melhor para o paciente e para ele. Mas deve sempre conservar como fundamento ético o seu papel técnico associado ao seu carisma humano, isto é, a sua dignidade profissional independentemente do resultado final.

Hoje, mais do que nunca, o relacionamento médico-paciente é uma relação dinâmica entre duas pessoas na qual o especialista socorre aquele que está adoentado. A partir do momento em que os tratamentos clínicos, cirúrgicos e radioterápicos se apoiam em dois pilares (o conhecimento científico e o humanismo) o médico coloca à disposição do paciente o próprio saber e habilidade sob a forma de intervenção ativa e compreensão humana. É como se, enquanto combate com o bisturi, com os fármacos ou com as radiações o mal físico, devesse também ajudar o doente a “reconhecer o sentido real de sua doença”. Então, dentro desta perspectiva, quem realmente é o bom médico? Aquele que merece a confiança do seu paciente.

É, portanto, indispensável equilibrar a ciência da saúde com a recuperação da arte de curar. A arte da Medicina é uma combinação de conhecimento, intuição e julgamento. Assim, a Medicina é uma arte que não tem mais fim.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Instruções aos autores

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

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

A Revista não aceitará material editorial com objetivos comerciais.

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

Apresentação e submissão dos manuscritos

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

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

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

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

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

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

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

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

Preparo do Manuscrito:

A) Folha de rosto:

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

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

B) Segunda folha

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

C) Texto

Deverá obedecer rigorosamente a estrutura para cada categoria de manuscrito.

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

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

Apresentação do texto

Usar preferencialmente o processador de texto Microsoft Word®.

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

Resumo

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

Introdução

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

Métodos

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

Resultados

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

Discussão

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

as implicações dos achados, suas limitações e faça as recomendações decorrentes. A Discussão deve culminar com as conclusões, indicando caminhos para novas pesquisas ou implicações para a prática profissional. Para Relatos de Casos, basear a Discussão em ampla e atualizada revisão da literatura.

Agradecimentos

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

Referências

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

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

Artigos de Periódicos ou Revistas:

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

Livros:

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

Capítulos de Livro:

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

Com autoria:

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

Dissertações e Teses:

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

Publicações eletrônicas

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

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

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

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

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

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

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

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

Submissão do manuscrito

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

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

Deverão ser enviados ainda:

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

