

# Revista Brasileira de Mastologia

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Volume 25, Número 4, Out-Dez 2015

## **EDITORIAL**

- 115** Importância do tempo para início da quimioterapia adjuvante em câncer de mama

## **ARTIGO ORIGINAL**

- 118** Cirurgia oncoplástica e reconstrutiva da mama: Reunião de Consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia
- 125** Utilização da ultrassonografia para o seguimento de lesões mamárias benignas avaliadas por citopatologia
- 131** 647 casos de neoplasia maligna de mama do Instituto da Mama de Ubá

## **ARTIGO DE REVISÃO**

- 141** Câncer de mama no homem
- 146** Classificação molecular dos carcinomas de mama: uma visão contemporânea

## **RELATO DE CASO**

- 156** Reconstrução mamária em paciente com complexo aréolo-papilar supranumerário
- 160** Ressecção completa da parede torácica associada à linfadenectomia da mamária interna em recidiva local isolada por câncer de mama

# MAMOGRAFIA

## A VIDA COMEÇA AOS 40

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



Sociedade Brasileira de Mastologia



# Revista Brasileira de Mastologia

Volume 25, Número 4, Out-Dez 2015

---

## Editor Chefe

Cesar Cabello dos Santos

---

## Editores Associados

### Mastologia

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

### Editores Internacionais

Matthew Ellis

### Editores de Anatomia Patológica

Angela F. Logullo  
Carlos Bacchi  
Filomena Carvalho  
Helenice Gobbi

### Editores de Estatística

Helymar Machado  
Sirlei Siani

### Editor de Física Médica

Eduardo Tinóis

### Editora de Fisioterapia

Anke Bergman

### Editores de Medicina Translacional

Ana Maria A. Camargo  
Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva

### Editores de Oncogenética

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

### Editores de Oncologia Clínica

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

### Editores de Rádio-Oncologia

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

### Editores de Radiologia (Imagem)

Helio Amâncio Camargo  
Luciano Chala  
Simone Elias

### Epidemiologia

Edesio Martins  
Luiz Cláudio Santos Thuler  
Maria Paula Curado

## Ex-presidentes

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



Sociedade Brasileira de Mastologia

## Sociedade Brasileira de Mastologia

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

## EXPEDIENTE

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

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

**Fundador:** Antônio Figueira Filho

**Tiragem:** 2.000 exemplares

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

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

## Diretoria Nacional da Sociedade Brasileira de Mastologia

Triênio 2014–2016

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

### PRODUÇÃO EDITORIAL



ZEPPELINI  
PUBLISHERS



INSTITUTO  
FILANTROPIA

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

# SUMÁRIO

## EDITORIAL

## ARTIGO ORIGINAL

## ARTIGO DE REVISÃO

## RELATO DE CASO

- 115** Importância do tempo para início da quimioterapia adjuvante em câncer de mama  
*Débora de Melo Gagliato, Max Mano*
- 118** Cirurgia oncoplástica e reconstrutiva da mama: Reunião de Consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia  
*Oncoplastic and reconstructive surgery of the breast: Consensus Meeting of the Brazilian Society of Mastology*  
*Cicero Urban, Ruffo Freitas-Junior, Gustavo Zucca-Matthes, Jorge Villanova Biazús, Fabricio Palermo Brenelli, Douglas de Miranda Pires, André Vallejo da Silva, Mauricio de Aquino Resende, Régis Resende Paulinelli, Clécio Ênio Murta de Lucena, Elvis Barbosa, Carlos Alberto Ruiz, Rubens Murilo de Athayde Prudêncio, Vilmar Marques de Oliveira, Rodrigo Villaverde*
- 125** Utilização da ultrassonografia para o seguimento de lesões mamárias benignas avaliadas por citopatologia  
*The use of ultrasonography for follow-up of benign breast lesions evaluated by citopathology*  
*Marcelo Moreno, Mario Henrique Furlanetto Miranda, Clineu Gaspar Hernandes Júnior*
- 131** 647 casos de neoplasia maligna de mama do Instituto da Mama de Ubá  
*647 cases of breast malignancy of Breast Institute of Ubá*  
*Jackson Roberto de Moura, Jackline Zonta de Moura, José do Carmo Lopes Moreira, Tânia Mara Baptista Moreira*
- 141** Câncer de mama no homem  
*Breast cancer in men*  
*Marcus Felipe Bopp Salomon, Juliana Vieira de Mendonça, Henrique Alberto Portella Pasqualetto, Paulo Maurício Soares Pereira, Vania Ravizzini Manoel Sondermman*
- 146** Classificação molecular dos carcinomas de mama: uma visão contemporânea  
*Molecular classification of breast cancer: a contemporary view*  
*Alfredo Carlos Simões Dornellas de Barros, Kátia Ramos Moreira Leite*
- 156** Reconstrução mamária em paciente com complexo aréolo-papilar supranumerário  
*Breast reconstruction in patient with supernumerary nipple-areola complex*  
*Marcelo Moreno, Franciele Meurer, Maiane Maria Pauletto*
- 160** Ressecção completa da parede torácica associada à linfadenectomia da mamária interna em recidiva local isolada por câncer de mama  
*Full-thickness chest wall resection with internal mammary lymph node lymphadenectomy for isolated breast cancer recurrence*  
*Kátia Mathias Teixeira da Silva, Alberto Callou Torres Júnior, Miguel Córdoba Pinto, Carlos Maciel da Silva, Rafael Luiz Haikel, René Aloísio da Costa Vieira*



# Importância do tempo para início da quimioterapia adjuvante em câncer de mama

Débora de Melo Gagliato<sup>1</sup>, Max Mano<sup>2</sup>

## Introdução

Quimioterapia adjuvante, oferecida pós-cirurgia definitiva de mama, possui papel fundamental no manejo de um grupo de pacientes diagnosticadas com câncer de mama (CM)<sup>1</sup>. Especialmente para mulheres que possuem os subtipos denominados triplo-negativos (TN) e com expressão de HER2 (HER2+), esquemas modernos de quimioterapia, baseados em uso de antraciclina e taxanos, acarretaram substancial redução no risco de recidiva da doença e morte relacionada ao CM.

O CM é claramente uma doença heterogênea, com grupos apresentando distintos padrões de expressão genética<sup>2</sup>. Essa heterogeneidade se traduz nos diferentes comportamentos clínicos presenciados na prática clínica. Alguns subtipos possuem um maior risco de recidiva sistêmica precoce, nos primeiros anos de seguimento, enquanto outros têm comportamento mais indolente, com menor risco de recidiva, sendo que esta pode ocorrer mais tardiamente no curso de seguimento, inclusive após os cinco primeiros anos de terapia inicial<sup>3-5</sup>. Tal padrão de expressão genética e as características moleculares devem muito provavelmente influenciar no benefício obtido com emprego da quimioterapia adjuvante.

Muitos dos estudos clínicos que avaliaram o benefício da quimioterapia adjuvante arbitrariamente definiram um determinado tempo entre a cirurgia e o início da quimioterapia adjuvante, além do qual as pacientes não seriam mais elegíveis para participação no estudo. Para a maioria, a quimioterapia adjuvante é iniciada no prazo de poucas semanas após a cirurgia, mas não se sabia se um atraso para esse início poderia ter efeito deletério nos desfechos de sobrevida. Além disso, não havia na literatura nenhuma informação sobre o impacto para o tempo de início da quimioterapia adjuvante de acordo com diferentes subtipos de CM.

Os resultados dos estudos retrospectivos que avaliaram o impacto do tempo de início da quimioterapia adjuvante após cirurgia definitiva de mama possuíam dados controversos. Enquanto alguns deles mostraram uma relação entre tempo mais curto para início da quimioterapia adjuvante e melhores desfechos de sobrevida<sup>6,7</sup>, a maioria deles não demonstrou qualquer efeito prejudicial em adiar a quimioterapia adjuvante dentro de prazos específicos<sup>8-11</sup>. Diante de resultados tão conflitantes e discrepantes, foi realizada metanálise para avaliar a questão, sendo evidenciado um detrimento em sobrevida para pacientes diagnosticadas com CM que tinham seu tratamento quimioterápico atrasado. Para cada atraso em quatro semanas no início da quimioterapia adjuvante, havia um aumento de 6% no risco de morte<sup>12</sup>.

Portanto, não havia na literatura verdadeiro consenso que estabelecesse o prazo ideal para início da quimioterapia adjuvante. Além disso, as séries disponíveis na literatura avaliaram amostras relativamente pequenas de pacientes, sendo que nenhuma delas propôs estabelecer o impacto do tempo para início da quimioterapia adjuvante de acordo com o subtipo de CM.

Nossa hipótese, ao realizar um estudo que avaliasse o impacto do tempo para início da quimioterapia adjuvante nos diferentes subtipos de CM, era de que esse tempo teria efeitos muito distintos na sobrevida em função do subtipo molecular do CM.

<sup>1</sup>Centro de Oncologia do Paraná (Oncoville) – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>2</sup>Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Débora de Melo Gagliato – Rua Coronel Joaquim Inacio T. Ribas, 750, Apto. 1.501 – Bigorrião – CEP: 80730-330 – Curitiba (PR), Brasil – E-mail: dgagliato@gmail.com

## Desenho do estudo e Resultados

Trata-se de grande estudo retrospectivo, conduzido no *MD Anderson Cancer Center, University of Texas*, em que identificamos pacientes com CM em estágio I-III, diagnosticadas entre 1997 e 2011, que haviam recebido quimioterapia adjuvante nessa instituição<sup>13</sup>.

Foram coletados dados de 6.827 pacientes. O subtipo do CM foi definido como: receptor hormonal-positivo (RH) (HER2-neu negativo e receptor de estrogênio ou receptor de progesterona positivo); HER2-positivo (HER2-neu positivo, independentemente do estado de RH) e TN (HER2-neu negativo e RH-negativo). Identificamos a quimioterapia recebida e a classificamos de acordo com protocolo: contendo antraciclinas, ou antraciclinas em associação com taxanos. Além disso, para a coorte de pacientes com tumores HER2+, categorizamos de acordo o recebimento ou não de trastuzumabe adjuvante, uma vez que o uso de trastuzumabe no cenário adjuvante foi aprovado em 2005.

As pacientes foram divididas em 3 grupos de acordo com o tempo para quimioterapia:  $\leq 30$ , 31–60 e  $\geq 61$  dias. Como achados do estudo, demonstramos que pacientes com estádios mais avançados experimentaram piores resultados de sobrevida quando a quimioterapia foi atrasada. Entre as pacientes com doença em estágio II, identificamos um efeito prejudicial na sobrevida livre de recidiva (SLR) e na sobrevida livre de recidiva à distância (SLRD) quando a quimioterapia iniciou  $\geq 61$  dias após a cirurgia definitiva. Entre as pacientes com estágio III de CM, um atraso no início da quimioterapia  $\geq 61$  dias foi associado a um efeito prejudicial em todos os desfechos de sobrevida.

Para as pacientes com tumores de RH positivo, houve um impacto negativo na sobrevida global para as pacientes que iniciaram a quimioterapia  $\geq 61$  dias. No entanto, a magnitude ou o risco do atraso para quimioterapia era muito menor do que quando se avalia pacientes TN ou pacientes HER2+ tratadas com trastuzumabe. O grupo de pacientes com tumores HER2+ que receberam a terapia à base de trastuzumabe experimentou um aumento importante no risco de morte quando o tratamento sistêmico foi iniciado  $\geq 61$  dias após a cirurgia, em comparação com aquelas cujo tratamento foi iniciado no prazo de 30 dias.

Um dos resultados mais importantes do estudo foi encontrado no subgrupo de pacientes com tumores TN. Esse grupo foi particularmente sensível ao atraso do início da quimioterapia adjuvante, com um risco aumentado de 74 e 54% de morte para aquelas mulheres que receberam quimioterapia entre 31–60 dias e  $\geq 61$  dias após a cirurgia definitiva, respectivamente, comparadas àquelas que receberam sua quimioterapia adjuvante nos primeiros 30 dias após a cirurgia definitiva.

## Discussão

Tais achados demonstram de forma bastante clara a importância do início precoce da quimioterapia para subtipos mais agressivos de CM. Os tumores TN podem já possuir doença micrometastática ao diagnóstico, sendo que o tratamento sistêmico citotóxico possui papel fundamental na erradicação de doença microscópica residual pós-cirurgia definitiva, potencialmente evitando o desenvolvimento de metástases no futuro. Para esse subtipo, também é notável uma falta de tratamentos-alvo disponíveis, o que faz com que a quimioterapia seja uma terapia extremamente importante.

O estudo mostra que uma mudança de conduta bastante simples, como priorizar o início da quimioterapia adjuvante, especialmente em tumores TN e HER2+, pode acarretar impacto fundamental nos desfechos de sobrevida dessas pacientes. Não estamos aqui nos referindo a tratamentos custosos, sofisticados e de alcance limitado às nossas pacientes, mas apenas se trata de priorizar o tempo de início da quimioterapia. A simples mudança de postura pode beneficiar muitas pacientes, possivelmente tanto quanto a realização de tratamentos sofisticados e custosos.

O artigo na íntegra poderá ser conferido na página do *Journal of Clinical Oncology* (JCO), periódico em que ele foi publicado: <http://jco.ascopubs.org/content/32/8/735.full.pdf>. O jornal julgou que o impacto das evidências apresentadas no estudo foram tão importantes, que a

publicação recebeu a categoria de *Rapid Communications*, modalidade que foi implementada em 2011 como um meio de disseminar informações importantes o mais rapidamente possível. Tais publicações têm um editorial de acompanhamento e estão disponíveis em uma base de acesso gratuito imediatamente após a publicação. O programa *Rapid Communications* do JCO representa um meio para fazer circular livremente informações inovadoras e de práticas de mudança, de modo que possam beneficiar todos os leitores e pacientes.

Portanto, sem propor custos adicionais, novos medicamentos ou tecnologias, queremos conscientizar toda a sociedade médica envolvida no tratamento de pacientes com CM, para que o referenciamento ao oncologista clínico, com início precoce da quimioterapia adjuvante, seja priorizado. Tal ação pode fazer total diferença nos resultados do tratamento de nossas pacientes. Assim como os editores da revista JCO, queremos disseminar ao máximo essas informações em benefício de nossas pacientes.

## Referências

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379(9814):432-44.
2. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.
3. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28:1684-91.
4. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13(15 Pt 1):4429-34.
5. Ellis MJ, Ding L, Shen D, Luo J, Suman VJ, Wallis JW, et al. Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition. *Nature*. 2012;486(7403):353-60.
6. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, Speers C, Taylor S, Barnett J, et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(30):4888-94.
7. Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Price K, et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. The International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2000;18(3):584-90.
8. Buzdar AU, Smith TL, Powell KC, Blumenschein GR, Gehan EA. Effect of timing of initiation of adjuvant chemotherapy on disease-free survival in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1982;2(2):163-9.
9. Jara Sánchez C, Ruiz A, Martín M, Antón A, Munárriz B, Plazaola A, et al. Influence of timing of initiation of adjuvant chemotherapy over survival in breast cancer: a negative outcome study by the Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM). *Breast Cancer Res Treat*. 2007;101(2):215-23.
10. Cold S, Düring M, Ewertz M, A Knoop, S Møller. Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Br J Cancer*. 2005;93(6):627-32.
11. Shannon C, Ashley S, Smith IE. Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? *J Clin Oncol*. 2003;21(20):3792-7.
12. Biagi JJ, Raphael M, King WD, Kong W, Booth CM, Mackillop WJ. The effect of delay in time to adjuvant chemotherapy (TTAC) on survival in breast cancer (BC): A systematic review and meta-analysis. *ASCO Meeting Abstracts*. 2011;29:1128.
13. Gagliato D de M, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, Theriault RL, Giordano SH, Valero V, et al. Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(8):735-44.

# Cirurgia oncoplástica e reconstrutiva da mama: Reunião de Consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia

*Oncoplastic and reconstructive surgery of the breast:  
Consensus Meeting of the Brazilian Society of Mastology*

Cicero Urban<sup>1</sup>, Ruffo Freitas-Junior<sup>2</sup>, Gustavo Zucca-Matthes<sup>3</sup>, Jorge Villanova Biazús<sup>4</sup>, Fabricio Palermo Brenelli<sup>5</sup>, Douglas de Miranda Pires<sup>6</sup>, André Vallejo da Silva<sup>7</sup>, Mauricio de Aquino Resende<sup>8</sup>, Régis Resende Paulinelli<sup>2</sup>, Clécio Énio Murta de Lucena<sup>6</sup>, Elvis Barbosa<sup>9</sup>, Carlos Alberto Ruiz<sup>10</sup>, Rubens Murilo de Athayde Prudêncio<sup>11</sup>, Vilmar Marques de Oliveira<sup>12</sup>, Rodrigo Villaverde<sup>13</sup>

## Descritores

Neoplasias da mama  
Câncer de Mama  
Reconstrução da mama  
Consenso  
Brasil

## RESUMO

**Objetivo:** Apesar do grande número de publicações em cirurgia oncoplástica e reconstrutiva da mama, diversas questões permanecem controversas. Assim, o objetivo desta Reunião de Consenso, foi desenvolver um guia prático de recomendações baseadas nas melhores evidências disponíveis na literatura. **Método:** Os painelistas foram os membros da Comissão de Cirurgia Oncoplástica e Reconstrutiva da Sociedade Brasileira de Mastologia. A reunião foi realizada em agosto de 2015 em Bento Gonçalves (RS). Cada painalista recebeu e respondeu previamente um questionário com 46 itens, com base na melhor evidencia científica e em sua experiência. Foi considerado consenso a concordância de 75% entre painelistas. **Resultados:** Houve consenso em 25 itens, dos quais para oito houve concordância de 100%. O mais importantes foram: comprometimento das margens em cirurgia oncoplástica pode ser resolvido com ampliação de margens na maioria dos casos; tumores multifocais não são contraindicação para cirurgia oncoplástica; idade >70 anos não representa contraindicação para uso de técnicas oncoplásticas; reconstrução imediata pode ser indicada com segurança para a maioria das candidatas à mastectomia; pacientes com indicação de radioterapia pós-mastectomia podem ser submetidas à reconstrução imediata, devendo ter ciência dos riscos maiores para mau resultado estético; mastectomia com preservação do complexo areolopapilar é segura nos casos de câncer; radioterapia após a mastectomia com preservação do complexo areolopapilar não está indicada fora dos critérios clássicos de irradiação do plastrão; tela abdominal reduz chances de hernia no caso de reconstrução com TRAM. **Conclusão:** através desta reunião foi possível estabelecer importantes pontos consensuais de acordo com a opinião dos especialistas, que poderão auxiliar os mastologistas na tomada de decisões em cirurgias oncoplásticas e reconstrutivas da mama.

Trabalho realizado pela Comissão de Cirurgia Oncoplástica e Reconstrutiva da Mama da Sociedade Brasileira de Mastologia – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>1</sup>Unidade de Mama do Hospital Nossa Senhora das Graças; Curso de Medicina e Programa de Pós graduação em Biotecnologia da Universidade Positivo – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>2</sup>Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás – Goiânia (GO), Brasil.

<sup>3</sup>Unidade de Mama do Hospital de Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brasil

<sup>4</sup>Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>5</sup>Divisão de Oncologia Mamária do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – Campinas (SP);

Centro Oncológico Antônio Ermínio de Moraes, Hospital Beneficência Portuguesa – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>6</sup>Clínica de Mastologia da Santa Casa de Belo Horizonte – Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>7</sup>Serviço de Mastologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>8</sup>Universidade Federal de Sergipe (UFS) – Aracaju (SE), Brasil.

<sup>9</sup>Hospital Geral de Fortaleza – Fortaleza (CE), Brasil.

<sup>10</sup>Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>11</sup>Hospital e Maternidade São Cristóvão – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>12</sup>Santa Casa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>13</sup>Programa de Pós-graduação em Biotecnologia da Universidade Positivo – Curitiba (PR), Brasil.

Endereço para correspondência: Cicero de Andrade Urban – Rua Angelo Domingos Durigan, 1240, casa 1 – Cascatinha – CEP: 82020-452 – Curitiba (PR), Brasil – E-mail: cicerourban@hotmail.com

Conflito de interesses: Ruffo Freitas-Junior é presidente da Sociedade Brasileira de Mastologia; Gustavo Zucca-Matthes é consultor mentor J&J.

**Recebido em:** 23/10/2015. **Aceito em:** 25/10/2015.

## Keywords

Breast neoplasms  
Breast Cancer  
Breast reconstruction  
Consensus  
Brazil

## ABSTRACT

**Objective:** Despite the large number of publications in oncoplastic and breast reconstructive surgery, several issues remain controversial. The aim of this Consensus Meeting was to develop a practical guide of recommendations based on the best evidence in the literature. **Method:** All panelists were members of the Oncoplastic Commission of the Brazilian Society of Mastology. The Consensus Meeting was held in Bento Gonçalves (RS), in August 2015. Each panelist received and answered a questionnaire with 46 items, based on the best evidence in the literature and in their expertise. It was considered consensus the agreement of 75% between panelists. **Results:** There was consensus on 25 items, of which eight were for 100% agreement. The most important of these topics were: involvement of the margins in oncoplastic surgery can be solved by resection of margins in most cases; multifocal tumors is not a contraindication for oncoplastic surgery; age >70 years is not a contraindication for use of oncoplastic techniques; immediate reconstruction can be performed safely to most candidates for mastectomy; patients for post-mastectomy radiotherapy may be subject to immediate reconstruction and should be aware of the risks for poor aesthetic result; mastectomy with preservation of the nipple and areola complex is safe in cancer; radiotherapy after mastectomy with preservation of the nipple and areola complex is not indicated outside the classical criteria of irradiation chest wall; abdominal mesh reduces chances of hernia in TRAM flaps. **Conclusion:** In this meeting it was possible to establish important consensus points according to the opinion of experts, which can help breast surgeons in their decision-making in oncoplastic and reconstructive surgery of the breast.

## Introdução

Com o aumento da sobrevida câncer específica<sup>1</sup> e da sobrevida global<sup>2</sup> de mulheres com câncer de mama, a cirurgia oncológica e reconstrutiva passou a representar um grande avanço para essas pacientes<sup>3-7</sup>. A preocupação com a estética e com a qualidade de vida estão presentes no tratamento oncológico em todas as suas fases<sup>8,9</sup>. As mutilações do passado já não se justificam mais do ponto de vista oncológico<sup>10</sup> e biológico<sup>11</sup> para a maioria das pacientes com câncer de mama inicial, diagnosticadas na era dos exames de imagem<sup>12,13</sup> e da oncoplastia<sup>14</sup>. Embora a cirurgia oncológica e reconstrutiva tenha tornado o tratamento cirúrgico mais individualizado e permitido melhorias importantes<sup>15-37</sup>, existem controvérsias ainda em vários aspectos no manejo das pacientes<sup>38,39</sup>. Nem todos os procedimentos reconstrutivos mamários possuem nível de evidência elevado na literatura e existem decisões que se baseiam em critérios relacionados à experiência individual de cada cirurgião<sup>19,21,25,27,40-43</sup>. Soma-se a isso também a grandeza territorial do Brasil e sua diversidade epidemiológica<sup>44</sup> e de acessibilidade aos melhores métodos diagnósticos e terapêuticos<sup>45,46</sup>.

Assim, o propósito desta Reunião de Consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM), realizada em Bento Gonçalves (RS) em agosto de 2015, foi o de desenvolver um guia prático de recomendações baseadas nas melhores evidências disponíveis na literatura e na opinião dos experts para auxiliar os mastologistas nas suas decisões e nas suas condutas nas cirurgias oncológicas e reconstrutivas da mama. Os panelistas consideram

este esforço da SBM um instrumento válido e importante para melhoria dessas cirurgias no Brasil, tanto no sistema público quanto no privado.

## Metodologia

Os painelistas que participaram do Consenso são os membros da Comissão de Cirurgia Oncoplástica e Reconstrutiva da Mama da SBM (triênio 2013-2016). Todos os membros com experiência reconhecida e dedicação exclusiva à cirurgia oncológica e reconstrutiva da mama. O modelo e a metodologia utilizados neste Consenso foram adaptados daqueles existentes no *St. Gallen International Expert Consensus Panel* e no *ASCO Guidelines*<sup>52-54</sup>. O questionário foi enviado aos painelistas com três semanas de antecedência, dando prioridade para questões controversas, para as quais a decisão dos painelistas poderia auxiliar na clínica diária. As respostas foram realizadas individualmente, de maneira anônima e sem interferência externa ou contato entre os membros. Todos os comentários e sugestões eram possíveis de serem inseridos nesse primeiro momento, e poderiam ser discutidos no dia da reunião pública no Simpósio de Oncoplástica no Vale dos Vinhedos em Bento Gonçalves (RS). Três respostas possíveis eram permitidas para a maioria das 46 questões: sim/não/abstenção. A abstenção poderia ser utilizada nos casos onde não existissem dados suficientes, ou o painalista não tivesse experiência ou conhecimento suficiente naquele tópico, ou então que tivesse conflito de interesse que o impedisse de votar. O consenso era atingido quando existia concordância de pelo menos 75%

dos painelistas. As questões que não atingiram consenso nessa primeira votação foram novamente discutidas durante a reunião plenária e colocadas para votação presencial. As seguintes áreas foram discutidas entre os painelistas:

- conceito e filosofia;
- treinamento cirúrgico;
- reconstrução pós-mastectomia;
- próteses e expansores;
- retalhos;
- reconstrução da aréola e mamilo;
- lipofilling.

## Resultados

### Perfil dos painelistas

Treze especialistas em Mastologia, membros da Comissão de Cirurgia Oncoplástica e Reconstructiva da SBM para o triênio de 2013-2016, participaram desse painel, todos eles do sexo masculino. A idade dos especialistas variou de 38 a 63 anos, sendo que todos apresentam mais de 10 anos de experiência na especialidade. Dentre esses profissionais, a grande maioria (69,3%) realiza mais de 100 cirurgias oncoplásticas e reconstitutivas por ano e 84,6% dedicam-se a dividir sua atenção profissional tanto com pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS), quanto com atendimento privado.

### Cirurgia oncoplástica mamária: definição

O painel, após muita discussão, chegou ao consenso, com 100% de concordância para a definição do termo mais adequado como sendo: cirurgia oncoplástica e reconstitutiva da mama. Este representa melhor o conjunto de técnicas que possui a finalidade específica de melhorar os resultados oncológicos e estéticos no tratamento do câncer de mama<sup>16,47-51</sup>. Definiu-se que não seria necessária uma certificação específica dentro da Mastologia. Contudo, recomenda-se que os mastologistas interessados nesse campo cirúrgico e que não tiveram a oportunidade de realizar uma formação mais específica devem buscar treinamento em técnicas de reconstrução mamária. Para isso, existem os cursos práticos *hands-on*, cada qual com suas características próprias. Uma análise detalhada da SBM será realizada para que sejam definidos critérios de duração e conteúdo para cada curso a ser chancelado pela entidade. Os cursos apoiados pela SBM serão individualizados por suas condições especiais e avaliados por comissões específicas. Discutiu-se, ainda, que é papel da SBM trabalhar e fiscalizar como deve ser formado e treinado seu especialista durante a residência em Mastologia.

### Reconstrução parcial

As diversas técnicas existentes são possíveis de serem aplicadas, devendo ser individualizadas, dentro de um contexto de maior

personalização oncológica e estética do tratamento cirúrgico. Todos concordaram que o uso das técnicas oncoplásticas permitem uma abordagem tumoral ampla, favorecendo margens oncológicas seguras, podendo ser uma ferramenta importante para reduzir os riscos de margens comprometidas e de reoperações. Com relação às margens, não houve consenso sobre a necessidade de avaliação anatomopatológica no peroperatório. Contudo, no caso de margens comprometidas no exame peroperatório, a ampliação pode ser indicada. Caso persistam margens positivas no pós-operatório (no exame anatomopatológico definitivo), a ampliação de margens ou a mastectomia deve ser indicada, a depender da individualidade de cada caso. Mulheres portadoras de assimetria mamária e gigantomastia são melhores candidatas à cirurgia oncoplástica mamária. Também foi consenso que pacientes idosas (acima de 70 anos) podem ser submetidas às cirurgias oncoplásticas e reconstitutivas da mama. É necessário individualizar a solicitação de ressonância nuclear magnética das mamas para avaliação pré-operatória nas cirurgias oncoplásticas. Recomenda-se o uso de clips metálicos para guiar o reforço radioterápico no leito cirúrgico (*boost*). Tumores multifocais não foram considerados contraindicação para tratamento conservador com técnicas oncoplásticas. Por outro lado, nos casos de tumores multicêntricos, a conservação mamária associada a técnicas oncoplásticas foi considerada como contraindicação relativa por 53,8% dos painelistas, mas não atingiu consenso<sup>3-7,9,16,18,19,27,30,37,38,40,41,47-49</sup> (Tabela 1).

### Reconstrução após mastectomia

Foi consenso que biópsias retroareolares devem ser realizadas para casos que envolvam indicação de mastectomia com preservação do complexo areolopapilar. Já a reconstrução imediata para casos de carcinoma inflamatório permaneceu como contraindicação relativa para reconstrução mamária.

### Próteses e expansores

As próteses anatômicas são consideradas as mais indicadas para a maioria dos casos de reconstrução mamária pós-mastectomia, contudo, tendo em vista as condições e individualidades de cada paciente e a experiência do profissional, outras formas de implantes podem ser aceitas. Não houve consenso quanto ao melhor momento para troca do expansor pela prótese definitiva. Desaconselha-se o uso de implantes mamários para corrigir defeitos parciais decorrentes de cirurgias conservadoras. Estes poderão ser utilizados em situações individualizadas e alertando-se os riscos de mau resultado estético aos pacientes. A loja parcial, quando possível, deve ser considerada como primeira opção nas cirurgias reconstritoras com próteses e expansores. Não há necessidade de substituição profilática do implante a cada dez anos. Recomenda-se a substituição dos implantes nos casos de roturas, contratura capsular graus 3 e 4

e assimetrias mamárias. Não houve consenso sobre como deve ser o acompanhamento dessas pacientes para avaliar a integridade dos implantes, com relação aos exames de seguimento a serem realizados<sup>14,23,24,26,28,29,31,36,39,50</sup>.

## Retalhos

O retalho miocutâneo com o músculo reto abdominal (TRAM) é o retalho de escolha da maioria dos painelistas

quando a paciente necessita de reconstrução autóloga (imediate ou tardia), principalmente o ipsilateral. A associação de tela para prevenção de hérnias é sugerida. Para pacientes submetidas à radioterapia não houve um consenso sobre a melhor opção entre o retalho grande dorsal ou TRAM, opções que dividiram o painel em 53,8% para cada tipo, tendo uma abstenção. Contudo, os retalhos autólogos são os mais indicados após radioterapia<sup>17,25,33,35</sup>.

**Tabela 1.** Principais aspectos que atingiram consenso pelos painelistas

Questões aplicadas	%
<b>Conceito e finalidade</b>	
A cirurgia oncológica e reconstrutiva da mama corresponde a um conjunto de técnicas com uma finalidade específica que é a melhora dos resultados oncológicos e estéticos no câncer de mama	92,3%
Não é necessária uma certificação específica para os Mastologistas realizarem estas cirurgias	76,9%
Os painelistas entendem que é importante que exista treinamento dos mastologistas em todas as técnicas reconstrutivas	84,6%
Os cursos práticos apoiados pela SBM para aqueles que não tiveram treinamento específico são uma metodologia adequada para auxiliar os mastologistas na sua prática	92,3%
<b>Reconstrução parcial</b>	
A maioria das pacientes com gigantomastia tem benefício com o uso de técnicas oncológicas	92,3%
Pacientes com tumores localizados em quadrantes de risco para mau resultado estético (central, inferior e medial) têm benefício com técnicas oncológicas	84,6%
Pacientes com assimetria importante entre as mamas se beneficiam de técnicas oncológicas	92,3%
A maioria das pacientes candidatas à cirurgia oncológica não necessitam de ressonância nuclear magnética das mamas no pré-operatório	76,9%
Clips no leito operatório são indicados para guiar o <i>boost</i> da radioterapia	76,9%
O comprometimento das margens em cirurgia oncológica pode ser resolvido com ampliação de margens na maioria dos casos	100%
Tumores multifocais não são contraindicação para cirurgia oncológica	100%
A idade avançada (> 70 anos) como fator isolado não representa contraindicação para o uso de técnicas oncológicas, nem mesmo de cirurgias bilaterais	100%
<b>Reconstrução após mastectomia</b>	
A reconstrução imediata pode ser indicada com segurança para a maioria das pacientes candidatas à mastectomia	100%
A reconstrução imediata com expansores e próteses é a principal indicação nas pacientes candidatas à mastectomia	92,3%
Pacientes candidatas à radioterapia pós-mastectomia podem ser submetidas à reconstrução imediata, desde que tenham ciência dos riscos maiores para mau resultado estético	100%
A mastectomia com preservação do complexo areolopapilar é segura nos casos de câncer	100%
A radioterapia após a mastectomia com preservação do complexo areolopapilar não está indicada fora dos critérios clássicos de indicação de radioterapia em plastrão	100%
O exame intraoperatório da margem retroareolar após a mastectomia com preservação do complexo areolopapilar é recomendável	84,6%
<b>Próteses</b>	
As próteses anatômicas são as mais recomendáveis para reconstrução mamária para a maioria das pacientes	84,6%
A cobertura muscular parcial (com músculo peitoral maior) é a mais recomendável para a maioria das pacientes	76,9%
As próteses mamárias não necessitam de substituição preventiva após 10 anos	84,6%
<b>Retalhos autólogos</b>	
Nos casos de TRAM, as modalidades ipsilateral e monopediculado são aquelas de escolha	84,6%
A tela abdominal pode reduzir as chances de hérnia e sugere-se o seu uso para maioria das pacientes	100%
<b>Reconstrução da aréola e mamilo</b>	
O melhor momento para reconstrução do complexo areolopapilar é de 3 a 6 meses depois da cirurgia de reconstrução imediata ou tardia da mama	92,3%
Dermopigmentação, retalho local ou enxerto são as técnicas melhor indicadas para a maioria das pacientes submetidas à mastectomia	77%

SBM: Sociedade Brasileira de Mastologia; TRAM: retalho miocutâneo com o músculo reto abdominal.

## Reconstrução do complexo areolopapilar

Sugere-se que o melhor momento para realização da reconstrução do complexo areolopapilar (CAP) seria de 3 a 6 meses após a reconstrução mamária, não havendo consenso quanto à melhor técnica a ser utilizada<sup>21,22,34</sup>.

## Lipofilling

O enxerto de gordura é considerado pelo painel de especialistas oncológicamente seguro após cirurgias conservadoras e mastectomias<sup>55-58</sup>.

## Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

A necessidade do uso do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em todas as cirurgias oncoplásticas e reconstrutivas da mama foi considerado consenso por todos os presentes.

## Agradecimentos

A SBM agradece a participação de todos os painelistas pelas sugestões e comentários, bem como pela revisão final desta Reunião de Consenso. Sem a participação ativa de todos os membros, não seria possível a sua realização.

## Patrocínio

A SBM foi a única responsável pelo patrocínio para que todos os painelistas pudessem participar e estar presentes durante os debates que ocorreram no Vale dos Vinhedos, em Bento Gonçalves.

## Conflitos de interesses

Os conflitos de interesses de todos os painelistas foram avaliados e estavam disponíveis aos painelistas durante todo o evento.

## Apêndice

Membros do Painel e Respectivas Funções na Reunião de Consenso:  
Coordenadores: Cícero de Andrade Urban e Ruffo Freitas-Junior  
Secretário: Gustavo Zucca-Matthes

Comissão de Conflitos de Interesses: Fabrício Brenelli, Douglas Pires e Clécio Lucena

Comissão de Ética: Cícero Urban, Jorge Biazús, Régis Paulinelli.  
Painelistas: André Vallejo, Jorge Biazus, Maurício Resende, Vilmar Marques, Fabrício Brenelli, Régis Paulinelli, Douglas Pires, Clécio Lucena, Elvis Barbosa, Rubens Prudêncio, Carlos Ruiz.  
Software: Rodrigo Villaverde.

## Referências

- Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015;385(9972):977-1010.
- Freitas-Junior R, Soares LR, Barrios CH. Cancer survival: the CONCORD-2 study. *Lancet*. 2015;386(9992):428-9.
- Hennigs A, Hartmann B, Rauch G, Golatta M, Tabatabai P, Domschke C, et al. Long-term objective esthetic outcome after breast-conserving therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;153(2):345-51.
- Clough KB, Kroll SS, Audretsch W. An approach to the repair of partial mastectomy defects. *Plast Reconstr Surg*. 1999;104(2):409-20.
- Matthes AGZ, Rietjens M, Brenelli FP, Vieira MAC. Cirurgia oncoplástica: uma refinada alternativa para o tratamento contra o câncer de mama. *Rev Soc Bras Cancerol*. 2006;2:40-8.
- Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg*. 2003;237(1):26-34.
- Urban CA. Oncoplastic in a pre-paradigm era: a Brazilian perspective in an American problem. *Plast Reconstr Surg*. 125(6):1839-41; author reply 1841-3.
- Grabsch B, Clarke DM, Love A, McKenzie DP, Snyder RD, Bloch S, et al. Psychological morbidity and quality of life in women with advanced breast cancer: a cross-sectional survey. *Palliat Support Care*. 2006;4(1):47-56.
- Freitas-Silva R, Conde DM, de Freitas-Júnior R, Martinez EZ. Comparison of quality of life, satisfaction with surgery and shoulder-arm morbidity in breast cancer survivors submitted to breast-conserving therapy or mastectomy followed by immediate breast reconstruction. *Clinics*. 2010;65(8):781-7.
- Veronesi U, Stafyla V, Luini A, Veronesi P. Breast cancer: from "maximum tolerable" to "minimum effective" treatment. *Front Oncol*. 2012;2(125):1-5.
- Fisher B. Biological research in the evolution of cancer surgery: a personal perspective. *Cancer Res*. 2008;68(24):10007-20.
- Martins E, Freitas-Junior R, Curado MP, Freitas NM, De Oliveira JC, Silva CM. [Temporal evolution of breast cancer stages in a population-based cancer registry in the Brazilian central region]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31(5):219-23.
- Mitsuyuki MC, Vieira RAC, Mauad EC, Pêra A, Mendonça MLH, Ribeiro, GHP, et al. Perfil epidemiológico de 8.380 mulheres portadoras de câncer de mama tratadas em uma única instituição ao longo de 23 anos. *Rev Bras Mastol*. 2009;19(S1):43.
- Zucca-Matthes G, Manconi A, Vieira RAC, Michelli RAD, Matthes ACS. The evolution of mastectomies in the oncoplastic breast surgery era. *Gland Surg*. 2013;2(2):102-6.
- McCarthy CM, Klassen AF, Cano SJ, Scott A, Vanlaeken N, Lennox PA, et al. Patient satisfaction with postmastectomy breast reconstruction: a comparison of saline and silicone implants. *Cancer*. 2010; 116(24):5584-91.
- Audretsch W, Rezaei M, Kolotas C, Zamboglou N, Schnabel TH, Bojar H. Onco-plastic surgery: "Target" volume reduction (BCT-mastopexy), lumpectomy, reconstruction (BCT-reconstruction), and flap-supported operability in breast cancer. In: *Proceedings 2nd European Congress on senology; October 2-6, 1994; Vienna, Austria; Bologna, Italy, Monduzzi, 1994:139-157.*

17. Momoh AO, Colakoglu S, Westvik TS, Curtis MS, Yueh JH, de Blacam C, et al. Analysis of areolopapular complications and patient satisfaction in pedicled transverse rectus abdominis myocutaneous and deep inferior epigastric perforator flap breast reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2012;69(1):19-23.
18. Benelli L. A new periareolar mammoplasty: the "round block" technique. *Aesthetic Plast Surg.* 1990;14(2):93-100.
19. Paulinelli RR, de Oliveira VM, Bagnoli F, Chade MC, Alves KL, Freitas-Junior R. Oncoplastic mammoplasty with geometric compensation: a technique for breast conservation. *J Surg Oncol.* 2014;110(8):912-8.
20. Lacotte B, Lejour M, Abboud M, Zielonka E. [Analysis of 156 breast reconstructions by transverse rectus abdominis muscle flap (TRAM)]. *Ann Chir Plast Esthet.* 1994;39(1):77-86.
21. Spear SL, Arias J. Long-term experience with nipple-areola tattooing. *Ann Plast Surg.* 1995;35(3):232-6.
22. Spear SL, Beckenstein MS. The nipple guard: an alternative covering for nipple-areola reconstructions with or without skin grafts. *Plastic Reconstr Surg.* 1997;100(6):1509-12.
23. Alderman AK, Wilkins EG, Lowery JC, Kim M, Davis JA. Determinants of patient satisfaction in postmastectomy breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2000;106(4):769-76.
24. Clough KB, O'Donoghue JM, Fitoussi AD, Nos C, Falcou MC. Prospective evaluation of late cosmetic results following breast reconstruction: I. Implant reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2001;107(7):1702-9.
25. Disa JJ, Cordeiro PG, Heerdt AH, Petrek JA, Borgen PJ, Hidalgo DA. Skin-sparing mastectomy and immediate autologous tissue reconstruction after whole-breast irradiation. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111(1):118-24.
26. Spear SL, Mardini S, Ganz JC. Resource cost comparison of implant-based breast reconstruction versus TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112(1):101-5.
27. Anderson BO, Masetti R, Silverstein MJ. Oncoplastic approaches to partial mastectomy: an overview of volume-displacement techniques. *Lancet Oncol.* 2005;6(3):145-57.
28. Alderman AK, Kuhn LE, Lowery JC, Wilkins EG. Does patient satisfaction with breast reconstruction change over time? Two-year results of the Michigan Breast Reconstruction Outcomes Study. *J Am Coll Surg.* 2007;204(1):7-12.
29. Hunter JE, Malata CM. Refinements of the LeJour vertical mammoplasty skin pattern for skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007;60(5):471-81.
30. Petit JY, De Lorenzi F, Rietjens M, Intra M, Martella S, Garusi C, et al. Technical tricks to improve the cosmetic results of breast-conserving treatment. *Breast.* 2007;16(1):13-6.
31. Pusic AL, Chen CM, Cano S, Klassen A, McCarthy C, Collins ED, et al. Measuring quality of life in cosmetic and reconstructive breast surgery: a systematic review of patient-reported outcomes instruments. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(4):823-37; discussion 838-9.
32. Rietjens M, Urban CA, Rey PC, Mazzarol G, Maisonneuve P, Garusi C, et al. Long-term oncological results of breast conservative treatment with oncoplastic surgery. *Breast.* 2007;16(4):387-95.
33. Spear SL, Boehmler JH, Taylor NS, Prada C. The role of the latissimus dorsi flap in reconstruction of the irradiated breast. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119(1):1-9; discussion 10-1.
34. De Lorenzi F, Manconi A, Rietjens M, Petit JY. In response to: Rubino C, Dessy LA, Posadinu A. A modified technique for nipple reconstruction: the "arrow flap". *Br J Plast Surg* 2003;56:247. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007;60(8):971-2.
35. Disa JJ, McCarthy CM, Mehrara BJ, Pusic AL, Cordeiro PG. Immediate latissimus dorsi/prosthetic breast reconstruction following salvage mastectomy after failed lumpectomy/irradiation. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121(4):159e-64e.
36. Chen CM, Disa JJ, Sacchini V, Pusic AL, Mehrara BJ, Garcia-Etienne CA, et al. Nipple-sparing mastectomy and immediate tissue expander/implant breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124(6):1772-80.
37. Zucca-Matthes G, Vieira RA. The value of patients' expectation on breast oncoplastic surgery. *Breast J.* 2014;20(6):676-8.
38. Haloua MH, Krekel NM, Winters HA, Rietveld DH, Meijer S, Bloemers FW, et al. A systematic review of oncoplastic breast-conserving surgery: current weaknesses and future prospects. *Ann Surg.* 2013;257(4):609-20.
39. Cordeiro PG, Pusic AL, Disa JJ, McCormick B, VanZee K. Irradiation after immediate tissue expander/implant breast reconstruction: outcomes, complications, aesthetic results, and satisfaction among 156 patients. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113(3):877-81.
40. Santos G, Urban C, Edelweiss MI, Zucca-Matthes G, de Oliveira VM, Arana GH, et al. Long-term comparison of aesthetic outcomes after oncoplastic surgery and lumpectomy in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(8):2500-8.
41. Spear SL, Prada CA. Reduction mammoplasty in conjunction with breast conservation. *Semin Plast Surg.* 2004;18(3):255-60.
42. Bayram Y, Kulahci Y, Irgil C, Calikapan M, Noyan N. Skin-reducing subcutaneous mastectomy using a dermal barrier flap and immediate breast reconstruction with an implant: a new surgical design for reconstruction of early-stage breast cancer. *Aesthetic Plast Surg.* 2010;34(1):71-7.
43. Rietjens M, De Lorenzi F, Manconi A, Lanfranchi L, Teixeira Brandao LA, Petit JY. 'Ilprova', a surgical film for breast sizers: a pilot study to evaluate its safety. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61(11):1398-9.
44. Carvalho FM, Bacchi LM, Pincerato KM, Van de Rijn M, Bacchi CE. Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. *BMC Womens Health.* 2014;14:102.
45. Liedke PE, Finkelstein DM, Szymonifka J, Barrios CH, Chavarri-Guerra Y, Bines J, et al. Outcomes of breast cancer in Brazil related to health care coverage: a retrospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(1):126-33.
46. Gonzaga CM, Freitas-Junior R, Curado MP, Sousa AL, Souza-Neto JA, Souza MR. Temporal trends in female breast cancer mortality in Brazil and correlations with social inequalities: ecological time-series study. *BMC Public Health.* 2015;15:96.
47. Vieira RAC, Matthes AGZ, Michelli RAD, Ribeiro GFP, Mendonça MLH, Bailão-Jr A, et al. A oncoplastia e o tempo de treinamento do cirurgião. *Rev Bras Mastologia.* 2010;20(2):66-70.
48. Urban CA. New classification for oncoplastic procedures in surgical practice. *Breast.* 2008;17(4):321-2.
49. Cardoso MJ, Macmillan RD, Merck B, Munhoz AM, Rainsbury R. Training in oncoplastic surgery: an international consensus. The 7th Portuguese Senology Congress, Vilamoura, 2009. *Breast.* 2010;19(6):538-40.

50. Rietjens M, Villa G, Toesca A, Rizzo S, Raimondi S, Rossetto F, et al. Appropriate use of magnetic resonance imaging and ultrasound to detect early silicone gel breast implant rupture in postmastectomy reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(1):13e-20e.
51. Rezaei M, Kellersmann S, Knispel S, Lax H, Kimmig R, Kern P. Translating the concept of intrinsic subtypes into an oncoplastic cohort of more than 1000 patients: predictors of recurrence and survival. *Breast*. 2015;24(4):384-90.
52. Loblaw DA, Prestrud AA, Somerfield MR, Oliver TK, Brouwers MC, Nam RK, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines: formal systematic review-based consensus methodology. *J Clin Oncol* 2012;30(25):3136-40.
53. Hsu J, Brozek JL, Terraciano L, Kreis J, Compalati E, Stein AT, et al. Application of GRADE: making evidence-based recommendations about diagnostic tests in clinical practice guidelines. *Implement Sci*. 2011;6:62.
54. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1533-46.
55. Bertolini F, Petit JY, Kolonin MG. Stem cells from adipose tissue and breast cancer: hype, risks and hope. *Br J Cancer*. 2015;112(3):419-23.
56. Vallejo A, Urban C, Zucca-Matthes G, Rietjens M. Is there enough evidence to use lipofilling in breast cancer reconstruction? *Plast Reconstr Surg*. 2013;132(4):689e-691e.
57. Petit JY, Rietjens M, Botteri E, Rotmensz N, Bertolini F, Curigliano G, et al. Evaluation of fat grafting safety in patients with intraepithelial neoplasia: a matched-cohort study. *Ann Oncol*. 2013;24(6):1479-84.
58. Petit JY, Botteri E, Lohsiriwat V, Rietjens M, De Lorenzi F, Garusi C, et al. Locoregional recurrence risk after lipofilling in breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2012;23(3):582-8.

# Utilização da ultrassonografia para o seguimento de lesões mamárias benignas avaliadas por citopatologia

*The use of ultrasonography for follow-up of benign breast lesions evaluated by citopathology*

Marcelo Moreno<sup>1</sup>, Mario Henrique Furlanetto Miranda<sup>2</sup>, Clineu Gaspar Hernandez Júnior<sup>2</sup>

## Descritores

Ultrassonografia  
Biópsia por agulha  
Neoplasias da mama  
Diagnóstico  
Patologia

## Keywords

Ultrasonography  
Biopsy, needle  
Breast neoplasms  
Diagnosis  
Pathology

## RESUMO

**Objetivo:** Verificar a acurácia da ultrassonografia no seguimento das lesões mamárias diagnosticadas previamente como doenças benignas pela citopatologia. **Métodos:** Foram selecionados casos de pacientes submetidas à punção aspirativa com agulha fina de lesões mamárias e que a citopatologia descreveu achados benignos. Um grupo foi seguido com ultrassonografia e outro submetido à biópsia excisional ou incisional das lesões. A acurácia foi calculada a partir da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo; e análise através da curva ROC. **Resultados:** Foram analisados 507 resultados citopatológicos, no período de agosto de 2002 a dezembro de 2010. Desses, 23,23% foram excluídos do estudo por terem sido classificados como material inadequado. A acurácia da punção aspirativa com agulha fina foi de 91,76%; quando comparada com os resultados anatomopatológicos. Já a acurácia da ultrassonografia foi de 99,38%. Quando comparados simultaneamente a biópsia e a ultrassonografia, utilizando a curva ROC, a acurácia do teste índice foi de 88 e 84%, respectivamente. **Conclusão:** O seguimento ultrassonográfico das lesões mamárias pode ser uma alternativa no seguimento de lesões mamárias diagnosticadas previamente como benignas à citopatologia.

## ABSTRACT

**Objective:** The objective is to verify the accuracy of ultrasonography in the follow-up of breast lesions previously diagnosed as benign diseases by cytopathology. **Methods:** A retrospective and observational study aimed to compare the accuracy of fine needle aspiration in relation to the pathological exam and to the ultrasonography, in follow-up of breast lesions through the calculation of the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and using the ROC curve. **Results:** 507 fine needle aspirations were analyzed in the period of August 2002 to December 2010. A total of 23.23% were excluded from the study because they were considered as inappropriate material. When compared to the pathological exam, the accuracy of fine needle aspiration was 91.76%. When related to the ultrasonography, the accuracy was 99.38%. When compared to both pathological exam and ultrasonography, using the ROC curve, the accuracy of the index test was 88 and 84%, respectively. **Conclusion:** The radiological follow-up of the breast lesions can be an alternative in the follow-up of lesions previously diagnosed as benign to fine needle aspiration.

Trabalho realizado no Curso de Medicina da Universidade Comunitária da Região de Chapecó (UNOCHAPECÓ) – Chapecó (SC), Brasil.

<sup>1</sup>Professor do curso de Medicina da UNOCHAPECÓ – Chapecó (SC), Brasil.

<sup>2</sup>Acadêmico do curso de Medicina da UNOCHAPECÓ – Chapecó (SC), Brasil.

Endereço para correspondência: Marcelo Moreno – Avenida Senador Atilio Fontana, 591-E – Efapi – CEP 89809-000 – Caixa Postal 1141 – Chapecó (SC), Brasil – E-mail: mmoreno@unochapeco.edu.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 18/07/2015. Aceito em: 24/08/2015

## Introdução

Toda vez que uma paciente possui lesão mamária que necessita ser submetida à investigação adicional, uma das opções mais utilizadas é a punção aspirativa por agulha fina (PAAF). Esse exame foi usado pela primeira vez em meados de 1920, inicialmente para diagnóstico citológico de lesões em glândulas salivares. A partir de 1950, houve aprimoramento da técnica, que passou a ser amplamente empregada para investigação laboratorial de lesões em inúmeros sítios anatômicos, entre eles a glândula mamária<sup>1,2</sup>.

Embora seja um método de grande acurácia (aproximadamente 96%); a PAAF pode apresentar resultados falso-positivos (FP), falso-negativos (FN) e material inadequado para a análise citológica<sup>2</sup>. Os fatores que influenciam no resultado são a experiência do profissional que realizou a punção e/ou do profissional que analisou o esfregaço citológico; a natureza e localização da lesão mamária; se o método foi realizado utilizando método de imagem como guia ou se foi realizado “às cegas”<sup>3</sup>.

A ultrassonografia (US) diagnóstica e intervencionista tem grande participação como exame complementar à mamografia (MMG) e à clínica, tornando-se um método valioso e bem estabelecido no diagnóstico das doenças mamárias. Trata-se de um método operador-dependente, sendo assim, obrigatória a qualificação do profissional, que aliada à experiência, permite não apenas a visualização das imagens, mas também a utilização das características morfológicas para diferenciá-las em benignas de malignas<sup>4-7</sup>.

O papel da US não se restringe ao diagnóstico das lesões mamárias, com esse método também pode ser feito o seguimento de doenças previamente diagnosticadas. Em neoplasias mamárias benignas menores que 2 cm e em pacientes que possuem lesões classificadas, utilizando a US, como *Breast Imaging - Reporting and Data System* (BI-RADS<sup>®</sup>) 3, pode ser realizado o acompanhamento através da US semestral; o qual poderá orientar a conduta mais adequada durante o seguimento<sup>8</sup>. No entanto, lesões mamárias classificadas como BI-RADS<sup>®</sup> 4 e com resultados de cito ou histologia classificadas como benignos podem gerar dúvidas e ansiedade no paciente e médico assistente; levando muitas vezes a repetir a biópsia ou à excisão da lesão.

Considerando que tanto a PAAF quanto a US são métodos difusamente empregados para o diagnóstico de lesões mamárias e que, em mãos experientes, permitem chegar à acurácia próxima a 100%, esse estudo objetivou verificar a acurácia da US de seguimento em lesões mamárias diagnosticadas previamente como benignas pela citopatologia.

## Métodos

Estudo observacional, transversal e retrospectivo que avaliou diagnósticos citopatológicos de lesões mamárias submetidas a seguimento radiológico por US e/ou que foram submetidas à avaliação

histológica no período de agosto de 2002 a dezembro de 2010. Os dados foram obtidos a partir de informações contidas no banco de dados em um dos serviços de patologia vinculados ao centro de referência para diagnóstico e tratamento de doenças oncológicas na região oeste do estado de Santa Catarina. Os diagnósticos citológicos foram classificados segundo o *National Health Service Breast Screening Programm* (NHSBSP-UK) (Tabela 1), sendo que os laudos descritos como “C1” foram excluídos da análise. Para a realização dos cálculos, as citologias “C2” e “C3” foram consideradas “negativas” e, as citologias “C4” e “C5” foram consideradas “positivas”. Os diagnósticos da US também foram agrupados: Classificação BI-RADS<sup>®</sup> 2 e 3 como “negativo” e BI-RADS<sup>®</sup> 4 e 5 como “positivo” (Figura 1).

Foram considerados dois grupos de comparação independentes:

1. lesões mamárias submetidas à US e citopatologia (via PAAF guiada concomitantemente) e avaliadas novamente com exame de US em 6 meses de seguimento; e
2. lesões mamárias submetidas à US e citopatologia (via PAAF guiada concomitantemente) e submetidas a estudo histológico subsequente anatomopatológico (AP).

No primeiro grupo, os casos em que a citopatologia descreveu achados compatíveis com lesão benigna mas o laudo da US de seguimento em 6 meses indicou alguma alteração na lesão foram submetidos à biópsia excisional.

Os exames de PAAF, para obter amostras citológicas das lesões, foram realizados pelos mesmos profissionais (um médico radiologista e um médico mastologista); e tanto a análise citológica quanto a histológica das lesões foram realizadas por dois médicos patologistas.

Foram calculados os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN), acurácia e o índice de concordância Kappa. Para todos os cálculos, foi adotado o valor de  $p \leq 0,05$  para considerar resultados estatisticamente significantes, com a utilização do teste de distribuição do  $\chi^2$ .

Este trabalho fez parte do grupo de pesquisa “Câncer de Mama na Região Oeste de Santa Catarina” e foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Comunitária da Região de Chapecó (UNOCHAPECÓ), conforme protocolo CEP 069/07.

**Tabela 1.** Classificação dos diagnósticos citopatológicos segundo *National Health Service Breast Screening Programm* e respectivos achados citológicos

Categoria	Classificação
C1	Material inadequado
C2	Achado benigno
C3	Achado provavelmente benigno
C4	Achado sugestivo de malignidade
C5	Achado maligno

PAAF: punção aspirativa com agulha fina ; VN: verdadeiro negativo; FN: falso negativo; VP: verdadeiro positivo; FP: falso positivo; +: positivo; -: negativo.

## Resultados

Foram analisados 507 laudos de citopatologias de lesões mamárias realizadas no período que compreendeu a proposta do estudo. Dessas, 115 (23,23%) foram excluídas do estudo por terem a citologia classificadas como “C1”. Os resultados de citopatologia que não tiveram seguimento AP ou de US também foram excluídos (9,89%). No total, foram estudados 333 resultados de PAAF, dos quais 163 (49,95%) tiveram seguimento com US e 170 (51,05%) lesões foram submetidas a exame histopatológico (AP).

No grupo das pacientes em que foi comparado o achado citopatológico com seguimento ultrassonográfico, todas eram do sexo feminino, com idades que variaram dos 19 aos 88 anos, média de 45,60 anos e desvio padrão (DP) de 11,76 anos.

As pacientes que tiveram o resultado citopatológico comparado com a histologia apresentaram a média de idade, no momento do diagnóstico, de 46,15 anos (DP±12,39 anos), e variação de 15 a 77 anos. Apenas três pacientes eram do sexo masculino.

Considerando os dois grupos de pacientes, os resultados citológicos benignos foram os mais prevalentes (77,17%); seguidos de achados de citologia maligna em 21,3%; citologia suspeita para malignidade em 3,6%; e achados provavelmente benignos em 0,9% (Tabela 2).

Dos casos em que foi realizada a comparação entre achados de US com citopatologia; em 90,2% houve correlação entre os dois métodos quando tratava-se de lesões benignas; enquanto que em 11 casos houve concordância entre citologia e características ultrassonográficas para malignidade; e em 5 casos houve

discordância entre a descrição do exame de US e o diagnóstico citopatológico (Tabela 3). Nos casos FN, a citopatologia mostrou achados citológicos compatíveis com fibroadenomas enquanto a US descrevia nódulos hipocogênicos, contornos definidos, com área de contorno angular ou microlobular e todos os casos foram classificados como BI-RADS® 4. O AP das cinco lesões que foram retiradas, após os seis meses de seguimento, descreveram fibroadenomas (três com “achados complexos”). Com isso, foi possível verificar a acurácia da US, além de verificar o valor da área sob a curva ROC, que foi de 0,84 (Tabela 4 e Figura 2).

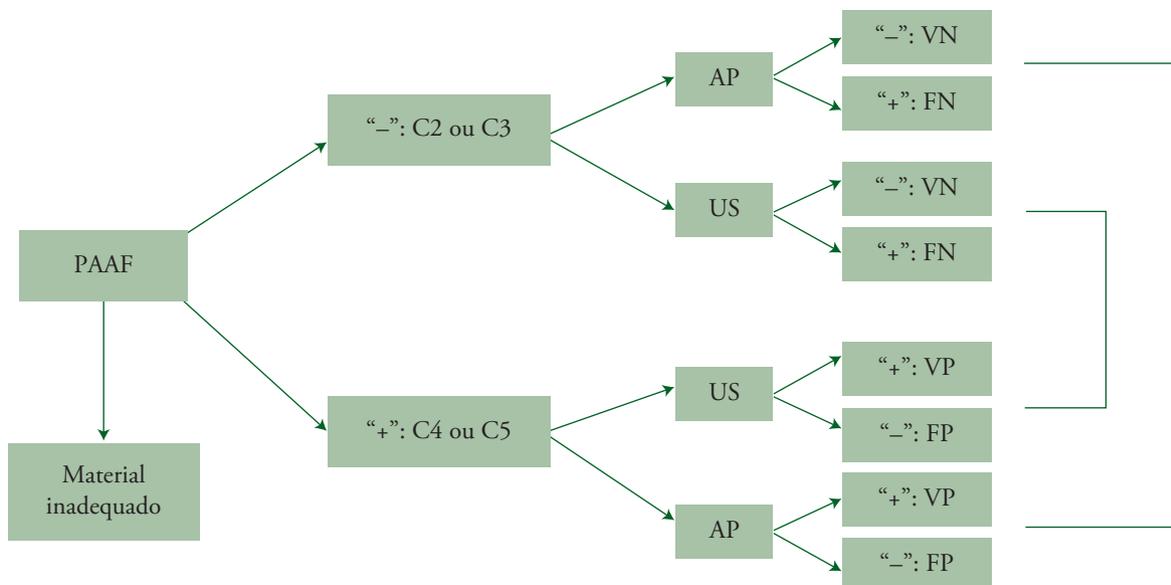
**Tabela 2.** Diagnóstico citológicos mais prevalente

Diagnóstico citológico*	Número
C2	257
C3	3
C4	12
C5	71
Total	343

\*National Health Service Breast Screening Programm.

**Tabela 3.** Correlação entre os resultados citológicos e ultrassonográfico das lesões mamárias (n=163)

Citologia	Ultrassonografia	
	Benigno	Maligno
Positiva	–	11
Negativa	147	5
Total	147	16



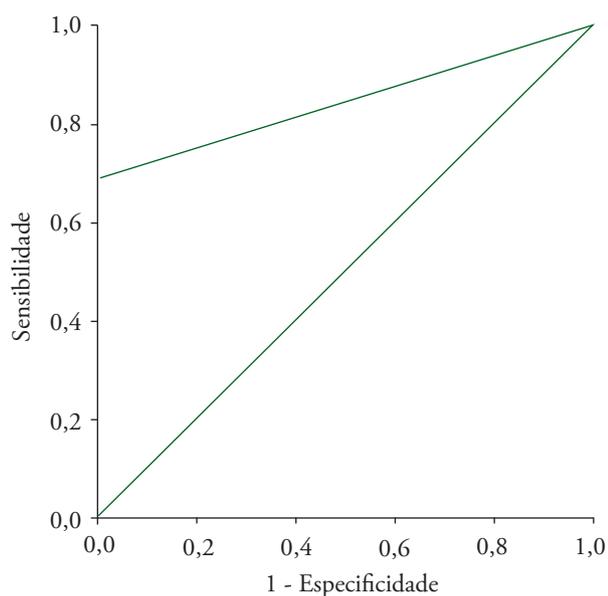
**Figura 1.** Esquema mostrando como foi realizada a análise dos achados citopatológicos em relação ao anatomopatológico e ultrassonografia

Das 170 citologias que foram comparadas com o AP, a maioria apresentou resultados de doenças benignas na histologia (63,5%), com isso, 3 casos eram resultados FP; 105 casos de verdadeiros negativos (VN); 49 casos de verdadeiros positivos (VP) e 13 casos FN (Tabela 5). Aplicando os testes propostos para análise, foi possível verificar os resultados descritos na Tabela 6.

Ao utilizarmos a curva ROC para comparar os resultados citopatológicos e anatomopatológicos, a área sob a curva foi de 0,88 (Figura 3).

**Tabela 4.** Acurácia da citologia em relação à ultrassonografia

	Citopatológico/ultrassonografia
Sensibilidade	68,8%
Especificidade	100%
Valor preditivo positivo	100%
Valor preditivo negativo	100%
Acurácia	96,7%
Teste Kappa	0,799



**Figura 2.** Curva ROC correlacionando os achados da citopatologia com a ultrassonografia

**Tabela 5.** Correlação entre os resultados citológicos e histopatológicos das lesões mamárias (n=170)

Citologia	Anatomopatológico	
	Benigno	Maligno
Positiva	3	49
Negativa	105	13
Total	108	62

## Discussão

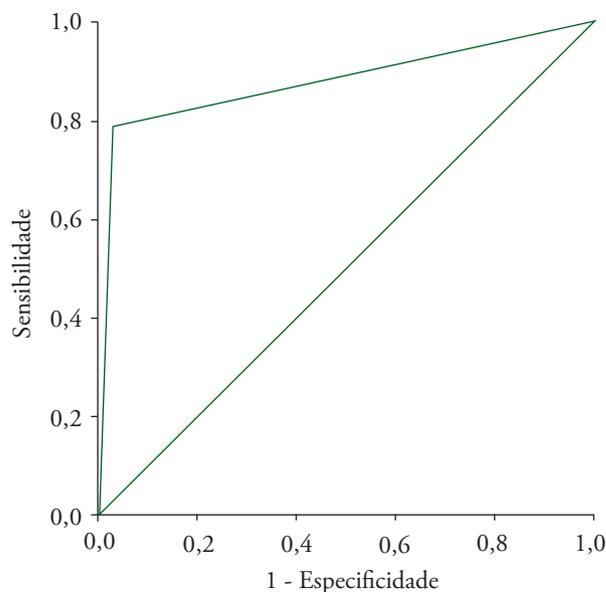
Mesmo sendo um procedimento simples e prático, a validade diagnóstica da PAAF pode sofrer interferências de diversos fatores que podem alterar o resultado citológico esperado. Os resultados FP e FN podem resultar em atraso do diagnóstico e em cirurgias desnecessárias<sup>7</sup>.

A ocorrência de resultados FN tem como principais causas o erro técnico da punção e a presença de certos tipos histológicos de neoplasias, como o carcinoma lobular infiltrante e as lesões intraductais. A experiência do médico que realiza a PAAF torna menos provável a ocorrência de erro técnico na punção e, conseqüentemente, de resultados FN. Os resultados FP, no entanto, estão relacionados fundamentalmente a erros de análise do material pelo citopatologista<sup>9,10</sup>. Em nosso estudo, os três casos FP receberam diagnóstico citológico de C4 (suspeito de malignidade) e posteriormente, no AP, foram descritos como fibroadenoma.

Entre os 13 casos de resultados FN encontrados neste estudo, 5 estavam relacionados com o achado de carcinoma lobular infiltrante, 4 com carcinoma ductal invasor e 4 com carcinoma

**Tabela 6.** Acurácia da citopatologia em relação ao anatomopatológico

	Citopatologia/anatomopatológico
Sensibilidade	79%
Especificidade	97,2%
Valor preditivo positivo	94,2%
Valor preditivo negativo	89%
Acurácia	90,6%
Teste Kappa	0,790



**Figura 3.** Curva ROC correlacionando os achados da citopatologia com a histologia

ductal *in situ*. Quanto aos achados citológicos prévios, nos materiais obtidos por PAAF foram diagnosticados lipomas em quatro casos e papilomas em dois casos.

Houve também achados divergentes em casos de hiperplasia epitelial típica, cistos mamários e, em três punções não houve diagnóstico citológico específico da lesão, sendo consideradas apenas benignas à citopatologia. Ocorreu um caso em que a punção mostrou se tratar de um fibroadenoma, e no exame AP um carcinoma ductal invasor no interior do da lesão fibroepitelial benigna.

Em um estudo no qual foram analisados 2.053 pacientes através da PAAF, 23 casos foram considerados FN quando comparados ao método padrão-ouro. Nessas punções realizadas previamente ao diagnóstico histopatológico, os achados foram papiloma, alteração fibrocística, hiperplasia epitelial atípica, mastopatia, adenose esclerosante e doença inflamatória crônica<sup>9</sup>.

O papel da US não se restringe ao diagnóstico das lesões mamárias; com esse método também pode ser feito o seguimento de doenças previamente diagnosticadas por cito ou histologia<sup>11-13</sup>. Por se tratar de um exame sem radiação ionizante, de execução simples e rápida, e por não utilizar compressão, é bem tolerado e aceito pelas pacientes. Além disso, por ser o único método por imagem em tempo real amplamente acessível na atualidade, a US representa ótimo guia para direcionamento dos procedimentos invasivos, permitindo a escolha do menor trajeto da pele até a área da lesão, com maior rapidez e mínimo desconforto para a paciente<sup>6,11,12</sup>.

No seguimento de mulheres de alto risco para CM, a avaliação deve contemplar a US associada à MMG, especialmente naquelas pacientes com mamas densas<sup>14</sup>. A US também tem um papel importante na avaliação de recidivas como método complementar, quando a recorrência tumoral pode ser detectada precocemente, principalmente com a associação dos métodos palpação clínica, MMG e US mamária<sup>12</sup>.

A opção do seguimento de lesões mamárias com características radiológicas de baixo potencial biológico se justifica também por menores custos, comparada à realização de biópsias<sup>13</sup>. Em um estudo brasileiro, a US mamária mostrou sensibilidade de 70,6%, especificidade 56,5%, VPP 42,1% e VPN 81,1%. Foi sugerido que a conduta conservadora na categoria BI-RADS<sup>®</sup> 3, acompanhada pela US seria o padrão-ouro no seguimento das lesões mamárias, evitando, assim, biópsias desnecessárias, a partir da evidência de que nesse grupo de lesões apenas 2% são malignas<sup>15</sup>.

A conduta conservadora com seguimento radiológico em seis meses em lesões classificadas na US como BI-RADS<sup>®</sup> 3 já esta bem estabelecida<sup>16,17</sup>. No entanto, a abordagem das lesões classificadas como BI-RADS<sup>®</sup> 4 na US e com diagnósticos benignos em avaliação cito/histológica é diferente na maioria dos serviços de mastologia. Este trabalho, apesar de comparar dois grupos diferentes de pacientes, e de não ser estratificar os

casos classificados como BI-RADS<sup>®</sup> 4, mostrou uma boa acurácia da US no seguimento de pacientes, sem a necessidade de realização de nova biópsia da lesão. Também confirmou o que estudos prévios já relataram, sobre a importância de investigar as lesões que se modificam ecograficamente durante o período de seguimento.

## Conclusão

Assim como os estudos que avaliaram o seguimento das lesões mamárias com US ao invés da realização de estudo cito/histológico, o presente trabalho também sugere seguimento por US de lesões mamárias que previamente foram submetidas a estudo cito/histológico com achados benignos, sem a necessidade de excisão cirúrgica; considerando que não haja mudança nos achados ultrassonográficos.

## Referências

1. Adibeli ZH, Oztekin O, Postaci H, Uslu A. The diagnostic accuracy of mammography and ultrasound in the evaluation of male breast disease: a new algorithm. *Breast Care*. 2009;4(4):255-9.
2. Bofin AM, Lydersen S, Isaksen C, Hagmar M. Interpretation of fine needle aspiration cytology of the breast: a comparison of cytological, frozen section, and final histological diagnoses. *Cytopathology*. 2004;15(6):297-304.
3. Kocjan G, Chandra A, Cross P, Denton K, Giles T, Herbert A, et al. BSCC Code of practice: fine needle aspiration cytology. *Cytopathology*. 2009;20(5):283-96.
4. Buhler RB, Mattioli LR, Pinheiro JLG, Fava AS. Punção aspirativa por agulha fina em lesões de glândula parótida. *Arq Int Otorrinolaringol*. 2007;11(3):294-9.
5. Burgueño MJ, García-Bastos JL, González-Buitrago JM. Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. *Med Clin (Barc)*. 1995;104(17):661-70.
6. Calas MJG, Koch HA, Dutra MVP. Ultra-sonografia mamária: avaliação dos critérios ecográficos na diferenciação das lesões mamárias. *Radiol Bras*. 2007;40(1):1-7.
7. Gonçalves AJ, Menezes MB, Kavabata NK, Bertelli AAT, Souza RAS, Joelsons D. Punção aspirativa nos tumores das glândulas salivares: especificidade e sensibilidade. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(3):267-71.
8. Freitas Júnior R, Paulinelli RR, Moreira MAR. Fatores associados ao material insuficiente em punção aspirativa por agulha fina nos nódulos sólidos da mama. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2001;23(10):635-9.
9. Kuo YL, Chang TW. Can concurrent core biopsy and fine needle aspiration biopsy improve the false negative rate of sonographically detectable breast lesions? *BMC Cancer*. 2010;10:371.
10. Louveira MH, Souza LRMF, Castro IM, Elias S, Szejnfeld J, Kemp C. Avaliação e classificação ultra-sonográfica dos nódulos mamários: revisão da literatura e aspectos atuais. *Rev Imagem*. 2003;25(2):123-8.
11. Nazário ACP, Rego MF, Oliveira VM. Nódulos benignos da mama: uma revisão dos diagnósticos diferenciais e conduta. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2007;29(4):211-9.

12. Chala LF, Barros N. Avaliação das mamas com métodos de imagem. *Radiol Bras.* 2007;40(1):4-6.
13. Harvey JA, Nicholson BT, Lorusso AP, Cohen MA, Bovbjerg VE. Short-term follow-up of palpable breast lesions with benign imaging features: evaluation of 375 lesions in 320 women. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(6):1723-30.
14. Crystal P, Strano SD, Shcharynski S, Koretz MJ. Using sonography to screen women with mammographically dense breasts. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181(1):177-82.
15. Nascimento JHR, Silva VD, Maciel AC. Acurácia dos achados ultrassonográficos do câncer de mama: correlação da classificação BI-RADS e achados histológicos. *Radiol Bras.* 2009;42(4):235-40.
16. Graf O, Helbich TH, Hopf G, Graf C, Sickles EA. Probably benign breast masses at US: is follow-up an acceptable alternative to biopsy? *Radiology.* 2007;244(1):87-93.
17. Moon HJ, Kim EK, Kwak JY, Yoon JH, Kim MJ. Interval growth of probably benign breast lesions on follow-up ultrasound: how can these be managed? *Eur Radiol.* 2011;21(5):908-18.

# 647 casos de neoplasia maligna de mama do Instituto da Mama de Ubá

*647 cases of breast malignancy of Breast Institute of Ubá*

Jackson Roberto de Moura<sup>1</sup>, Jackline Zonta de Moura<sup>2</sup>,  
José do Carmo Lopes Moreira<sup>1</sup>, Tânia Mara Baptista Moreira<sup>3</sup>

## Descritores

Mama  
Neoplasias da mama  
Cirurgia

## RESUMO

**Objetivo:** Verificar o perfil da apresentação e o tratamento cirúrgico realizado em um serviço do Estado de Minas Gerais, Brasil. **Métodos:** Estudo descritivo de série de casos, prospectivo, realizado com base em casos tratados pela mesma equipe no período de março de 2001 a dezembro de 2014, arquivando informações pré-definidas e com análise dos dados pelos programas R e SPSS PC. **Resultados:** Foram operadas no serviço 647 casos com idade média de  $57 \pm 14,2$  anos (variando de 24 a 92 anos), sendo as pacientes oriundas de 33 cidades diferentes, predominando Ubá (MG) (34%). O Carcinoma Ductal Infiltrante foi o tipo histopatológico da maioria dos casos (64%). Predominou os estadiamentos iniciais, com 34% das pacientes no estágio clínico I e 31% no IIa. A abordagem cirúrgica foi conservadora na maioria dos casos (67%), oferecendo linfonodo sentinela em 160 casos e 143 cirurgias com técnica oncoplástica. No seguimento após tratamento, houve 17% de óbitos. **Conclusão:** Observou-se um predomínio de pacientes com tumores iniciais, o que possibilitou alta taxa de tratamento com conservação mamária e com expectativa futura de redução da mortalidade pela doença.

## Keywords

Breast  
Neoplasms  
Surgery

## ABSTRACT

**Objective:** To verify the presentation profile and the surgical treatment in hospital in the state of Minas Gerais in Brazil. **Methods:** Descriptive, prospective study of a series of cases which was performed based on cases treated by the same team in the Mastology outpatient in Instituto de Mama de Ubá, in the period of March 2001 and December 2014, filing pre-defined information and with analysis of the data of the programme R and SPSS PC. **Results:** A total of 647 cases, with a mean age of  $57 \pm 14.2$  years old (the ages varied from 24 to 92), underwent surgery. The patients came from 37 different cities, mostly from Ubá (MG) (34%). The infiltrating ductal carcinoma was the main histological type (64%). The initial stages prevailed, with 34% of the patients on the clinical stage I and 31% on stage II a. The surgical approach was breast-conserving therapy in 67% of the cases. The sentinel node biopsy was performed in 160 cases. Operations including oncoplastic technique were performed in 143 patients. There were 17% of death in the post-treatment follow-up. **Conclusion:** It was noted that there was a prevalence of patients with early stages tumor, this enabled high rates of treatment with breast preservation and with prospect of reducing the disease mortality rate in the future.

Trabalho realizado no Instituto da Mama de Ubá – Ubá (MG), Brasil

<sup>1</sup>Universidade Federal de Viçosa (UFV) – Viçosa (MG), Brasil

<sup>2</sup>Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT) – Cuiabá (MT), Brasil.

<sup>3</sup>Laboratório Prevent – Viçosa (MG), Brasil.

Endereço para correspondência: Jackson Roberto de Moura – Instituto da Mama de Ubá – Rua Treze de Maio, 95 – sala 901 – Centro –

CEP: 36500-000 – Ubá (MG), Brasil – E-mail: jacksonmouramastologia@yahoo.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

**Recebido em:** 27/03/2015. **Aceito em:** 28/08/2015

## Introdução

Atualmente, o câncer de mama é um problema de saúde pública, não só em países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil, mas também em países desenvolvidos, como Estados Unidos e países da Europa Ocidental. Tal situação deve-se à dificuldade de prevenção primária (eliminar fatores de risco ou diagnosticar e tratar lesões precursoras), observando-se como consequência aumento significativo na incidência e mortalidade decorrentes desta neoplasia. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), observou-se, nas décadas de 1960 e 1970, aumentos de dez vezes nas taxas de incidência ajustadas por idade nos Registros de Câncer de Base Populacional de diversos continentes<sup>1</sup>.

Importantes mudanças no padrão de mortalidade ocorreram nas últimas décadas, com o aumento mundial de óbitos por doença cardiovascular, câncer e causas externas. As neoplasias vêm assumindo papel importante, ocupando atualmente o segundo lugar entre as causas de morte<sup>2</sup>.

As mulheres modernas dos Estados mais industrializados, como São Paulo, Rio Grande do Sul e Rio de Janeiro, têm o câncer de mama como primeira causa de morte por neoplasia nesse gênero; e são locais onde o câncer de pele é descrito em segundo lugar<sup>3</sup>.

O Instituto Nacional do Câncer tem uma estimativa para 2014 de 30.740 casos de neoplasia maligna de mama para a região sudeste, com 49 casos novos para cada 100 mil mulheres<sup>4</sup>.

Já nos Estados Unidos, a incidência é duas vezes maior e, de cada 8 mulheres, 1 terá o câncer de mama até os 85 anos de idade. O aumento na incidência pode ser, em parte, por alterações nos hábitos reprodutivos, como postergação do primeiro parto, menarca mais precoce, e nutricionais (considerando que a obesidade eleva o risco de câncer na pós-menopausa) e uso de manipulações hormonais por meio de terapia de reposição Hormonal (TRH)<sup>5</sup>.

Na Microrregião de Ubá, Minas Gerais, Moura et al.<sup>6</sup> descrevem estudo prospectivo de 559 casos encontraram uma sobrevida livre de 5 anos de 82% e, de 10 anos de 67%<sup>6</sup>.

Eurocare é o maior estudo cooperativo de sobrevivência do câncer com base na população europeia, onde pôde ser visto que os avanços no tratamento do câncer até 2007 determinaram uma melhora na sobrevida, influenciada pela fase de diagnóstico, acesso a serviço de qualidade, triagem diagnóstica e diferença na biologia tumoral. Também interfere no índice de cura o estilo de vida e variações econômicas<sup>7</sup>.

Mulheres que possuem algum parente de primeiro grau que tenha tido câncer de mama apresentam risco relativo quatro vezes maior de desenvolver a doença do que mulheres da população em geral. Esse risco será maior em mulheres cujas mães e irmãs desenvolveram o câncer de mama antes da menopausa, quando o tumor for bilateral ou a recorrência familiar atingir dois ou mais parentes de primeiro grau. A lateralidade do câncer de mama é outro fator a ser considerado no cálculo de risco — por exemplo, mulheres com câncer em uma mama possuem o risco maior de vir a desenvolver o câncer na outra

mama. Esse risco é cumulativo e estimado em 1% para cada ano de sobrevida nas mulheres sem história familiar, e em 2% ao ano nas pacientes com história familiar<sup>8</sup>.

A idade precoce de aparecimento constitui um desafio não esclarecimento pela ausência de fatores de riscos. Moura e Baia Jr.<sup>9</sup> descrevem um perfil diferente da enfermidade em mulheres com menos de 40 anos com significância para  $p < 0,05$  em Estadiamento avançado e tendo menor sobrevida global em 5 anos após pareamento por Estadiamento. Não atingiu significância em tamanho tumoral, grau, tipo histológico, tipo de tratamento, resultado do linfonodo sentinela e sobrevida de 10 anos possivelmente pelo número de casos<sup>9</sup>.

O câncer de mama é composto por um grupo de doenças moleculares heterogêneas. A classificação tradicional dos tumores de mama utilizada para definição de tratamento baseia-se em características como tamanho do tumor, classificação histopatológica e características moleculares, como receptores hormonais e o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (*Epidermal growth factor receptor-type – HER2A*) tem, entretanto, sido insuficiente para entender evoluções diferentes<sup>10</sup>.

O perfil de cada paciente pode definir condutas terapêuticas mais adequadas e individualizadas, sendo amplo campo de pesquisa em busca de medicações novas, direcionadas e marcadores específicos<sup>10</sup>.

A identificação do perfil das mulheres com câncer de mama e das características das neoplasias pode, assim, beneficiar o rastreamento, ajudando a forma propostas viáveis para diminuir a incidência em nossa população, alocar recursos financeiros e humanos.

Neste contexto, surge a importância de realizar uma análise dos resultados de tratamento de casos tratados em nosso serviço para identificação do perfil da enfermidade.

## Metodologia

É um estudo prospectivo realizado com base em casos de neoplasia de mama abordados pela mesma equipe do Instituto da Mama de Ubá e Universidade Federal de Viçosa (UFV) registrados no período de março de 2001 a dezembro de 2014, arquivando informações pré-definidas no programa EXCEL e com análise dos dados pelos programas R e SPSS PC.

Os dados pré-definidos foram:

- nome;
- idade;
- estadiamento da neoplasia;
- cidade de origem;
- tipo histológico da neoplasia;
- receptor de estrogênio;
- receptor de progesterona;
- C-erb B2;
- categoria molecular;

- histórico familiar de primeiro grau;
- tipo de intervenção realizada;
- último controle no serviço;
- realização e resultado do linfonodo sentinela;
- realização e tipo de cirurgia oncoplástica.

Os valores obtidos pelo estudo de cada variável quantitativa foram organizados e descritos por meio da mediana, média, moda e do desvio padrão. Para as qualitativas, foram utilizados frequência absoluta e relativa.

Comparações da frequência de um fenômeno entre grupos de variáveis qualitativas foram realizadas com aplicação do teste *t* de Student, Fisher ou  $\chi^2$ .

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

## Resultados

Até dezembro de 2014, foram realizados os registros de 647 casos de neoplasia maligna de mama no serviço de Mastologia do Instituto da Mama de Ubá.

Aotodo, houveram 44 casos novos de Neoplasia de Mama em 2014 (Gráfico 1).

A idade média foi de  $57,0 \pm 14,2$  anos, mediana 55,0 e moda 45,0 e 53,0, variando de 24,0 a 92,0 anos, tendo 29% dos casos na faixa etária de 50,0 a 60,0 anos (Gráfico 2).

O Estadiamento clínico dos casos levando em conta o tamanho tumoral, exame da axila e estudo de doença sistêmica

(laboratorial e imagem) revela um predomínio do diagnóstico precoce no serviço (83% dos casos entre o Estadiamento 0 a II) e da presença do Estádio 1 em 34% dos casos (Gráficos 3 e 4).

Oriundas de 37 cidades de Minas Gerais e Rio de Janeiro, tendo predomínio das cidades de Ubá (MG) (34%), Viçosa (MG) (20%) e Visconde do Rio Branco (MG) (13%) (Gráficos 5).

O tipo histopatológico mais frequente foi o Carcinoma Ductal Infiltrante em 64% , tendo a categoria molecular Luminal A com 45%. O Grau tumoral 3 foi o mais frequente (45%), tendo tamanho tumoral histológico médio de  $19,2 \pm 13,0$  mm, variando de 2,0 a 80,0 mm (Gráficos 6 a 8).

O histórico familiar de câncer de mama em parentesco de primeiro grau foi positivo em 14% dos casos.

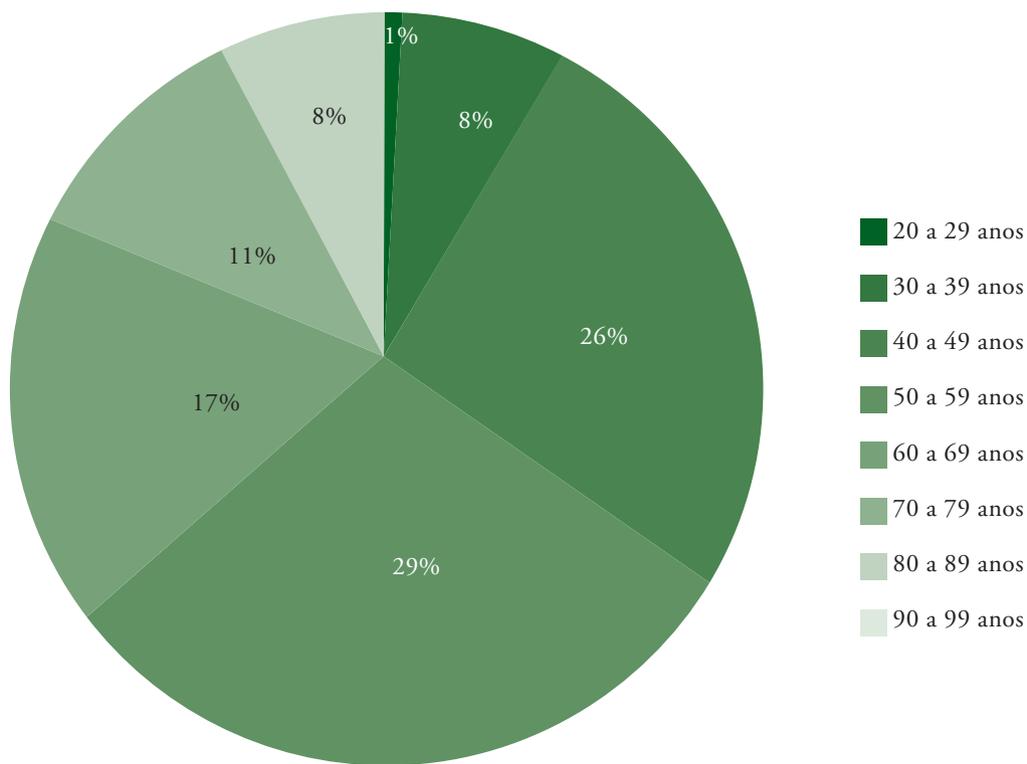
O tratamento cirúrgico foi conservador, preservando a mama, na maioria dos casos, tendo ainda o esvaziamento axilar ainda como abordagem axilar mais utilizada (Gráfico 9).

O linfonodo sentinela é realizado no serviço desde 2002 com crescimento dos casos. O serviço tinha até o período 160 casos de cirurgia de linfonodo sentinela, tendo 132 casos apenas pela técnica do azul patente e 28 casos pelo uso de radiofármaco e azul patente. A maioria dos casos de Linfonodo sentinela (73%) tiveram negatividade para doença metastática em estudo intra-operatório e parafina. Não foi realizado, no serviço, estudo por Imunohistoquímica de rotina de linfonodo sentinela.

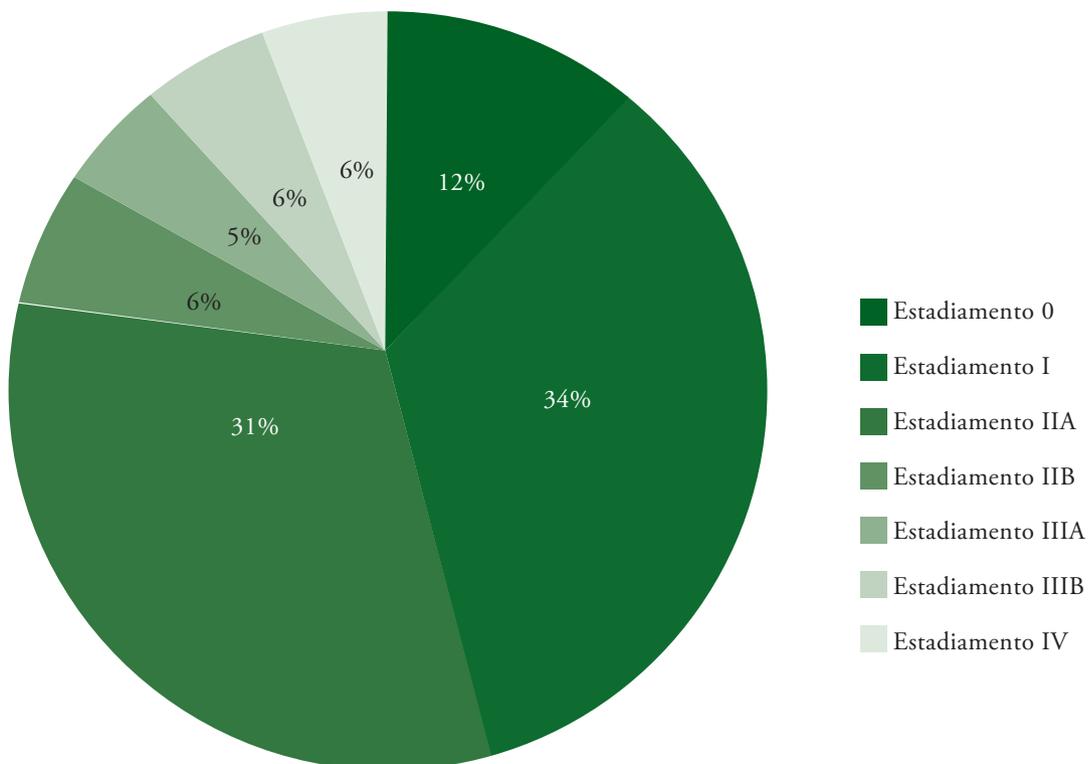
Existe um crescimento da cirurgia oncoplástica, desde início da formação na área, tendo atualmente, no serviço, 143 cirurgias oferecidas até o período. A cirurgia oncoplástica mais frequente foi a reconstrução imediata por prótese pós-mastectomia (39%) (Gráficos 10 e 11).



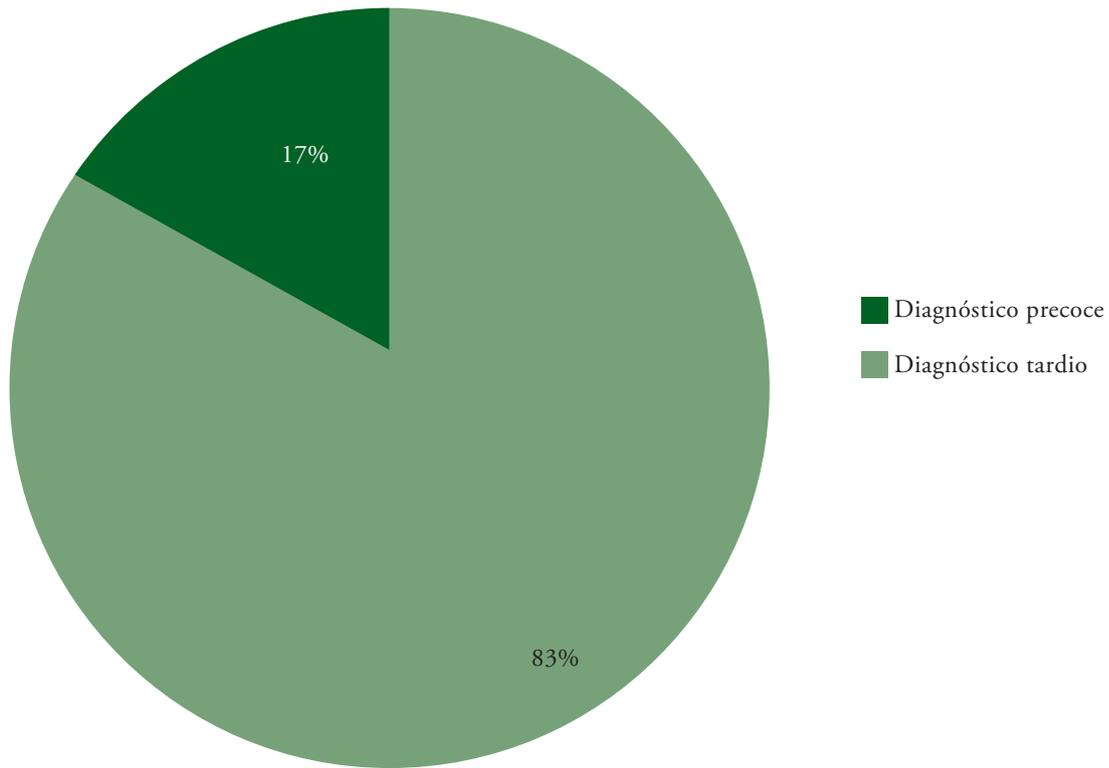
**Gráfico 1.** Casos novos em cada ano de levantamento, de março de 2001 a dezembro de 2014



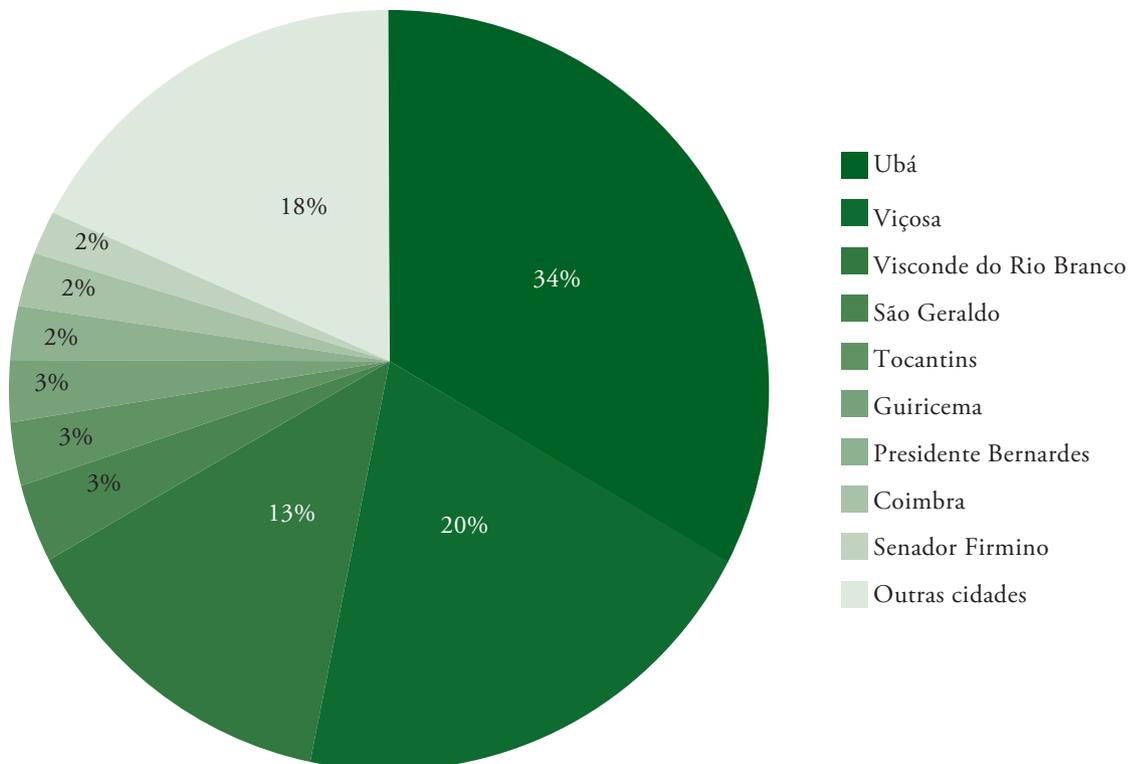
**Gráfico 2.** Idade ao diagnóstico dos casos de neoplasia de mama, de março de 2001 a dezembro de 2014



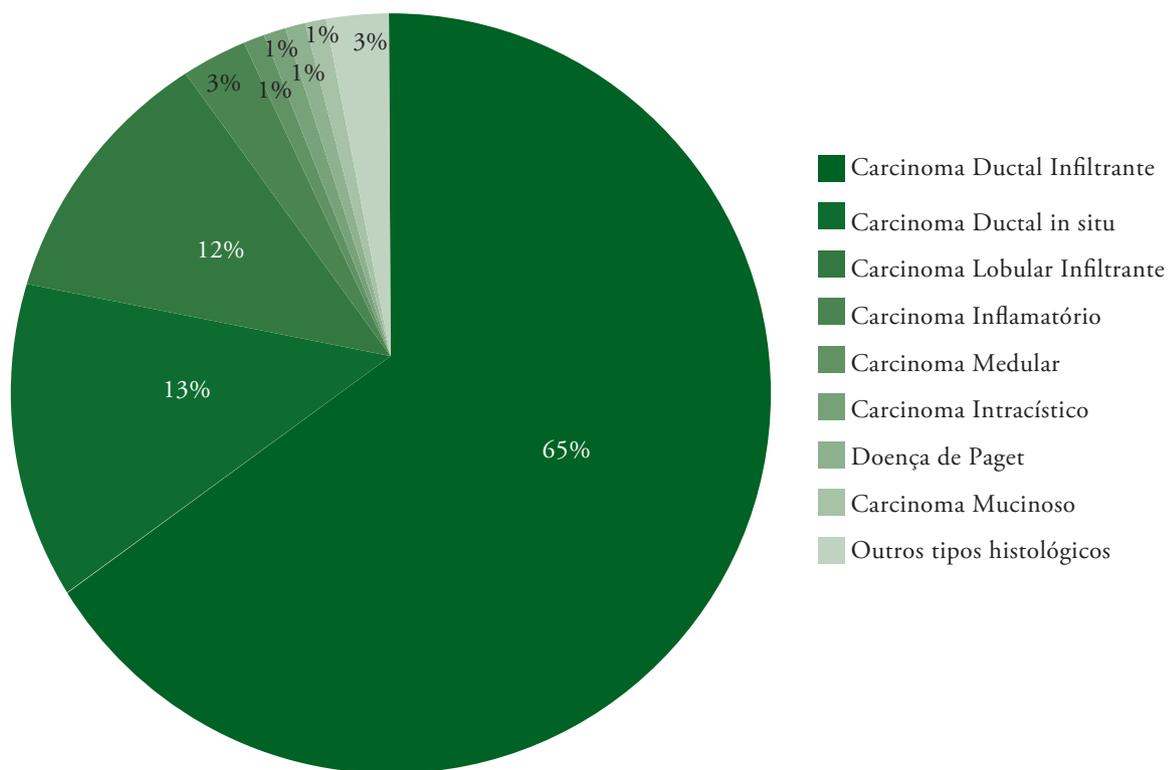
**Gráfico 3.** Estadiamentos dos casos de neoplasia de mama (n=647), de março de 2001 a dezembro de 2014



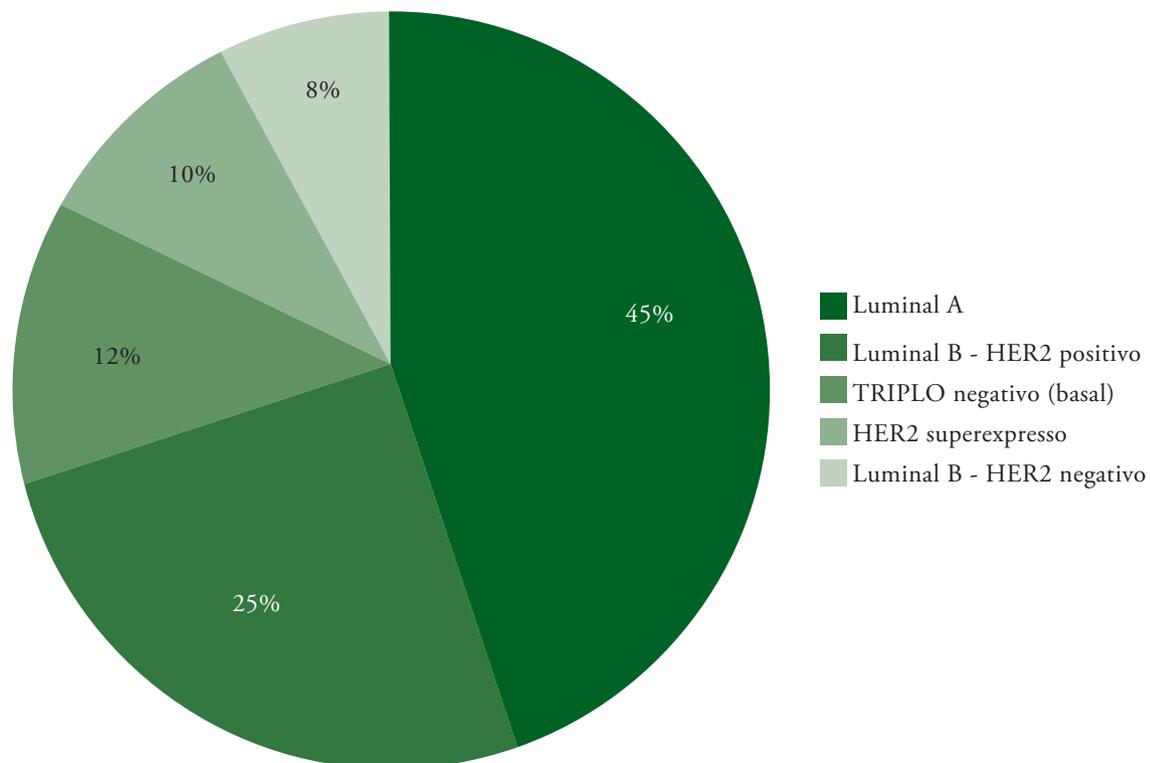
**Gráfico 4.** Diagnóstico precoce ou tardio dos casos (n=647), de março de 2001 a dezembro de 2014



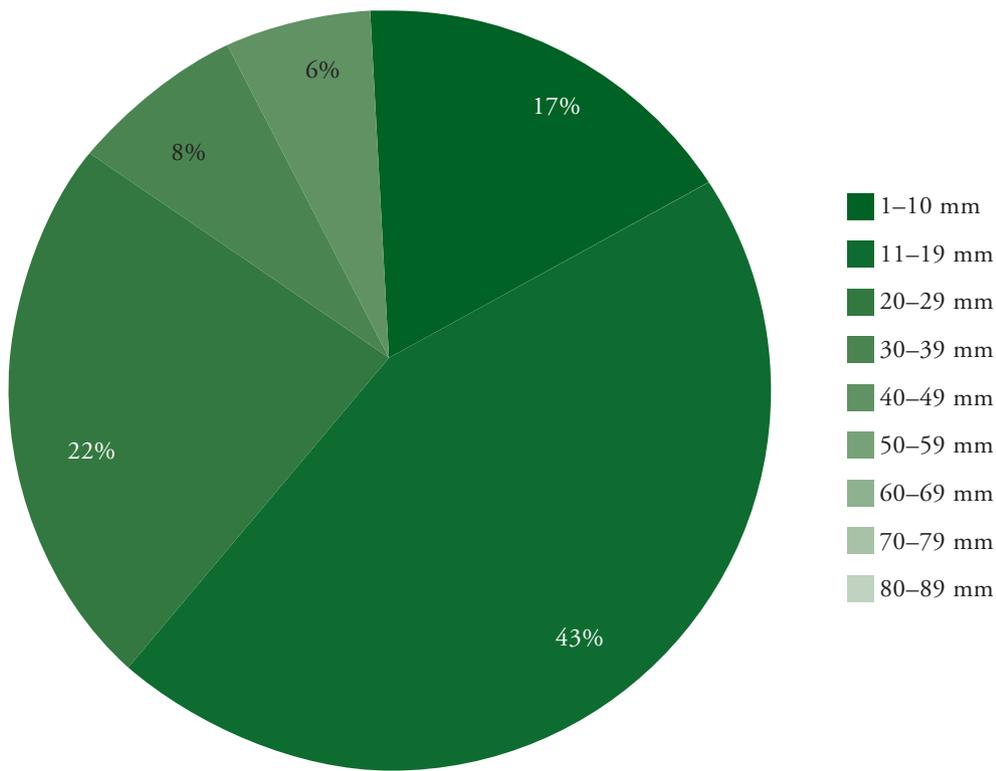
**Gráfico 5.** Cidade de origem dos casos de neoplasia de mama (n=647), de março de 2001 a dezembro de 2014



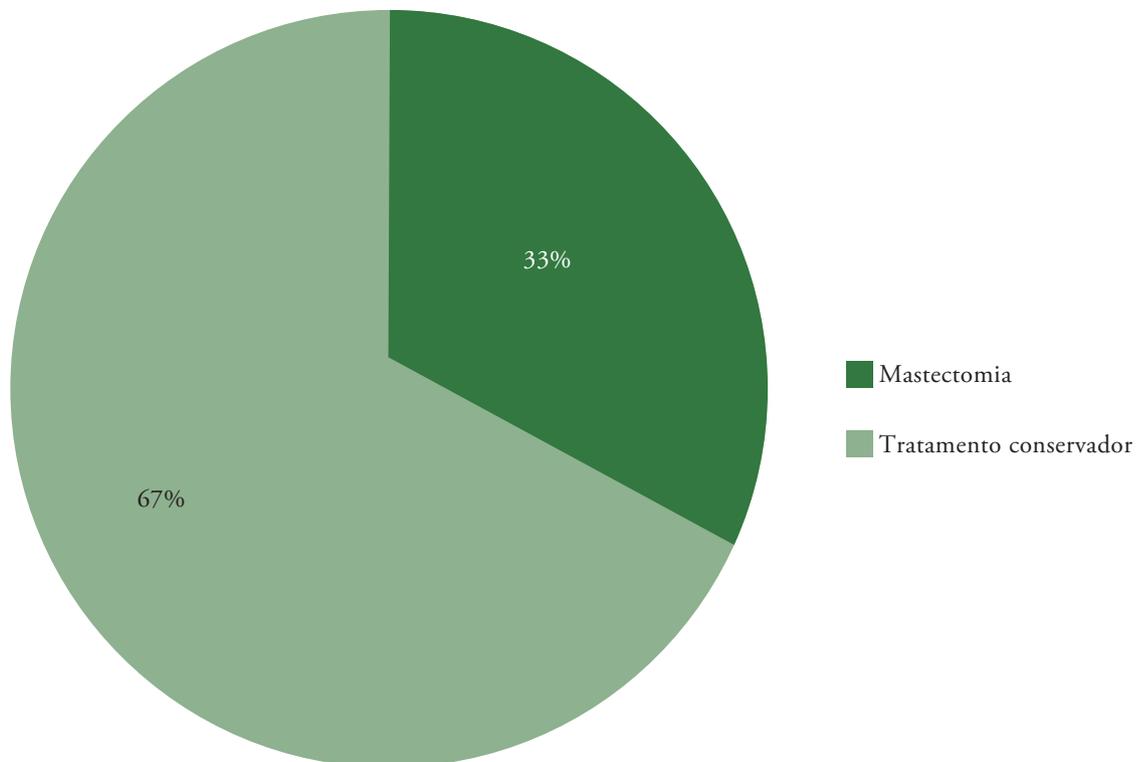
**Gráfico 6.** Tipo Histológico dos casos de Neoplasia de Mama (n=647), de fevereiro de 2001 a dezembro de 2014



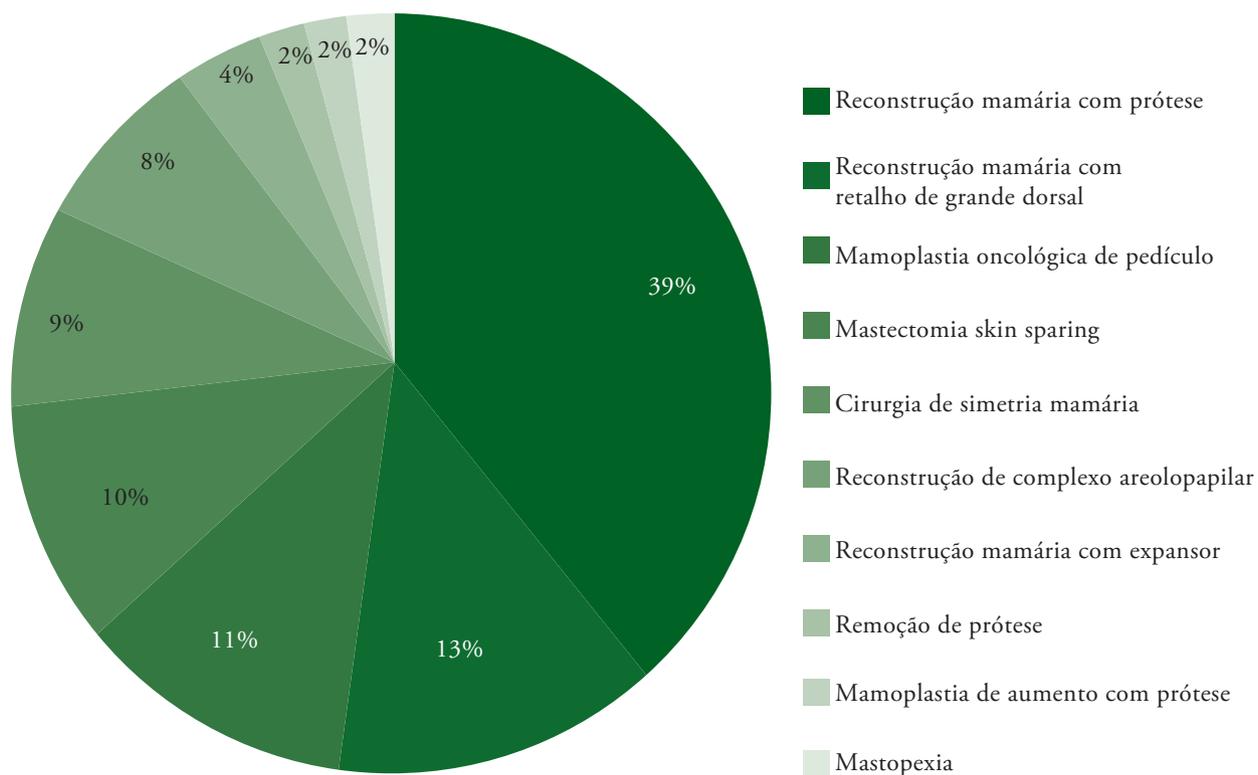
**Gráfico 7.** Categoria Molecular dos casos (n=647), de março de 2001 a dezembro de 2014



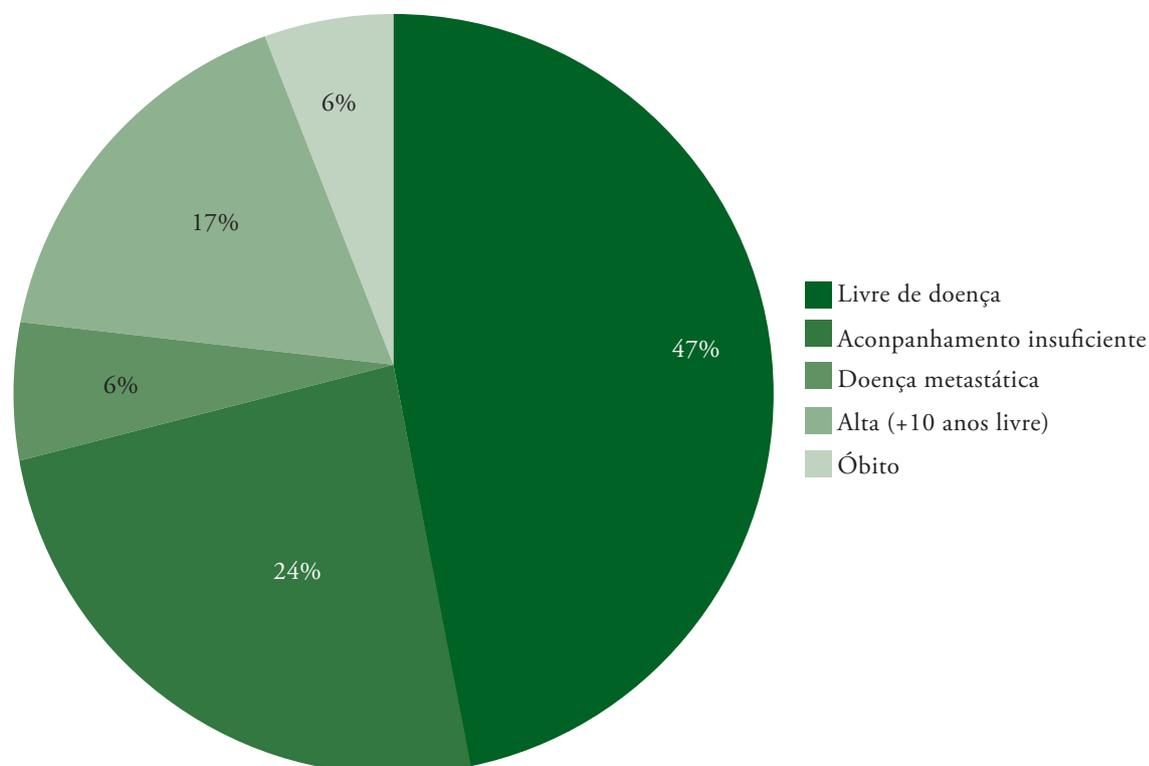
**Gráfico 8.** Tamanho tumoral dos casos de Neoplasia de Mama (n=647), de março de 2001 a dezembro de 2014



**Gráfico 9.** Tratamento cirúrgico dos casos de Neoplasia de Mama (n=647), de março de 2001 a dezembro de 2014



**Gráfico 10.** Cirurgia de Oncoplástica (n=143), de fevereiro de 2001 a dezembro de 2014



**Gráfico 11.** Acompanhamentos dos casos do serviço (n=647), de março de 2001 a dezembro de 2014

O serviço tem acompanhamento regular da maioria das pacientes com sobrevida livre da doença. Há 17% de óbito pela patologia ou de outra condição clínica associada. Ao todo, 39 casos (6% do total de casos) com sobrevida livre após 10 anos do tratamento.

A sobrevida livre de doença em 10 anos foi atingida em 48,1% das pacientes tratadas no período de março de 2001 a dezembro de 2004 (39 de 81 casos em controle).

## Discussão

A incidência do câncer de mama vem aumentando nos últimos anos<sup>3,4,6,8</sup> e, no presente trabalho, foi observado aumento do número de casos registrados com o passar dos anos. Neste aspecto, destaca-se o ano de 2010, possivelmente resultante da melhora do acesso a mamografia garantido, na época, por lei governamental.

A maioria dos casos de câncer de mama é identificada entre 50 a 60 anos, concordante com a literatura<sup>11</sup>. Em levantamento de 1.607 casos do Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), entre 1972 e 2002, observou-se uma idade média parecida com a encontrada em nosso estudo de 53 anos no momento do diagnóstico, com extremos também próximos entre 18 e 90 anos. Nessa mesma série, encontrou-se uma proporção de 13,4% de pacientes jovens, abaixo de 40 anos, tendo em nosso serviço 10%, que é bem mais alta do que a referida pela literatura mundial, a qual vai de 5 a 8%<sup>12</sup>.

Em coorte histórico do serviço de mastologia do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, levando em consideração o tamanho tumoral, foi encontrado 15% de Estadiamento clínico I, 35% em Estadiamento IIA, 19,3% em Estadiamento IIB, 14,8% em Estadiamento IIIA e 11% em Estadiamento IV. O percentual encontrado no nosso serviço demonstra um maior índice de Estadiamento I, mesmo no subgrupo de mulheres com idade inferior a 40 anos. Também o Estadiamento IV é menor, mesmo no subgrupo<sup>12</sup>.

O Carcinoma Ductal Infiltrante, que é o de pior prognóstico, foi significativamente o tipo histológico mais diagnosticado, coincidindo com os trabalhos pesquisados<sup>12,13</sup>.

O Tratamento cirúrgico conservado é predominante em praticamente todos os serviços com base na literatura. Existe uma taxa de recidiva relacionada ao tamanho tumoral sendo descrito 13,2% de recidiva local no tumores T1 e 19,3% nos tumores T2 e T3.

No nosso serviço, foram observado, nestes 11 anos de atividade, apenas 6 casos de recidiva no tratamento conservador, todoss submetidos à mastectomia, tendo boa evolução. Houveram, também, recidivas em plastrão pós-mastectomia em 5 casos com evolução ruim.

Com base na *American Cancer Society*, a Sobrevida Global por 5 anos para Estadiamento seria de 100% no Estádio 0, 98% em Estádio I, 88% em Estádio IIA, 76% em Estádio IIB, 56% em Estádio IIIA, 49% em Estádio IIIB e 16% em Estádio IV. Os resultados de sobrevida e óbito do serviço estão dentro dos percentuais descritos na literatura<sup>12</sup>.

Em janeiro de 2002, foi realizada a primeira cirurgia de linfonodo sentinela pelo nosso grupo e evoluímos nos itens defendidos por Messina e Rosa<sup>14</sup>, como manuseio intraoperatório, dissecação macroscópica e avaliação histopatológica. Também somos concordamos que marcadores moleculares determinaram uma mudança futura de análise<sup>14</sup>. Ainda abordamos os casos de positividade do linfonodo sentinela com linfadenectomia axilar; entretanto, de acordo com Donker et al.<sup>15</sup>, a radioterapia axilar tem resultado equivalente a cirurgia e menor morbidade<sup>15</sup>.

Paulinelli et al.<sup>16</sup> descrevem que a oncoplastica é uma técnica que permite a conservação da mama em situações que exigem grande ressecção de pele afetada, com margens livres cirúrgicas, correção de ptose, simetria satisfatória e poucas complicações. Tiveram resultado excelente em 41% dos casos e necrose de gordura em 17%<sup>16</sup>.

O investimento fundamental deve ser a informação. Ainda existe um distanciamento do médico pelo medo. É importante compreender e valorizar as medidas preventivas, tendo equipe de saúde da rede básica tecnicamente capacitada para receber a queixa, examinar a mama e encaminhar a serviço especializado. O exame da mama deveria ser uma rotina em consulta da unidade de saúde para todas as mulheres.

A mamografia reduz a mortalidade por câncer de mama em 15% para mulheres de idade de 39 a 69 anos, faltando dados para 70 anos ou mais. A exposição à radiação é muito segura. Estimativas de *overdiagnosis* variam de 1 a 10%, tendo em mulheres jovens um maior risco de falso-positivo<sup>17</sup>.

A prevenção medicamentosa com Moduladores Seletivos do Receptor de Estrogênio (SERMs) foi estuda pela meta-análise de Cuzick et al.<sup>18</sup>, tendo 9 estudos de prevenção com os medicamentos (SERMs, Tamoxifeno, Raloxifeno, Arzoxifeno e Lasofoxifeno) e encontrando redução de 38% das neoplasias de mama dotadas de receptores hormonais positivos. Encontra a necessidade de tratar 42 mulheres para evitar um caso, tendo aumento de episódios tromboembólicos<sup>18</sup>.

Campanhas educativas, como os mutirões, palestras e material impresso, deveriam fazer parte do programa de ação de saúde, com realizações em várias cidades e em todos os anos. Desenvolvemos ações neste sentido com experiência positiva.

## Conclusão

Observou-se um predomínio de pacientes com tumores iniciais, o que possibilitou alta taxa de tratamento com conservação mamária e com expectativa futura de redução da mortalidade pela doença.

## Agradecimentos

Agradeço o apoio do Prof. Dr. Ruffo de Freitas Júnior no desenvolvimento científico do nosso serviço.

## Referências

1. Gebrim LH, Quadros LGA. Rastreamento do câncer de mama no Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006;6:1-5.
2. Lopes ER, Rabelo MS, Abib AR, Abreu E. Câncer de Mama: epidemiologia e grupos de risco. *Rev Bra Cancerol.* 1996;42(2):105-16.
3. Chagas CR. Aspectos populacionais do câncer de mama. *Rev Bras Mastologia.* 1994;3(4):11-6.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer. [cited 2015 Mês 03]. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativas>.
5. Fontanella F, Silva Dj. Os principais fatores de risco referentes ao câncer de mama entre as pacientes submetidas à cirurgia, no período de 21 de Agosto de 2002 a 01 de Agosto de 2003, no Hospital Nossa Senhora da Conceição de Tubarão. [Trabalho de conclusão de curso]. Tubarão (SC): Universidade do Sul de Santa Catarina; 2003.
6. Moura JR, Souza Júnior LH, Moreira JCL, Moreira TMB. 559 casos de Neoplasia Maligna de Mama do serviço da Universidade Federal de Viçosa e Instituto da Mama de Ubá. *RBM Rev Bras Med.* 2014;71(10):369-73.
7. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al; EUROCORE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE 5 – a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):23-34.
8. Freitas NM, Freitas Junior R, Curado MP, Martins E, Bandeira e Silva CM, Moreira MA, et al. Tendência da Incidência e da mortalidade do câncer de mama em Goiânia: análise de 15 anos (1988-2002). *Rev Bras Mastologia.* 2006;16(1)-17-22
9. Moura JR, Baia Júnior WC. Fator prognóstico da idade no câncer de mama. *Rev Bras Mastologia.* 2013;23(3):81-6.
10. Camargo Millen E, Novita G, Vale JL, Correia L. Biologia molecular do câncer de mama. *In: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; Urbanetz AA, Luz SH, organizadores. PROAGO Programa de Atualização em Ginecologia e Obstetrícia: Ciclo 10. Porto Alegre: Artmed/Pan-americana, 2014, p. 49-65.*
11. Terraso S. Epidemiologia do câncer de mama. *In: Basegio DL. Câncer de Mama. Rio de Janeiro: Revinter, 1998. P. 1-11.*
12. Menke CH, Biazús JV, Xavier NL, Carvalheiro JA, Rabin EG, Bittelbrunn A, et al. Rotinas em Mastologia. Porto Alegre: Artmed, 2007.
13. Souza EDP, Rêgo LSGF. Características epidemiológicas das pacientes com câncer de mama atendidas em Hospital Público de Macapá (AP). *Rev Bras Mastologia.* 2010;20(3):135-41.
14. Messina JL, Rosa M. Pathologic evaluation of sentinela nodes. *Cancer J.* 2015;21(1):33-8.
15. Donker M, Van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, Van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinela node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicenter, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1303-10.
16. Paulinelli RR, de Oliveira VM, Bagnoli F, Chade MC, Alves KL, Freitas-Júnior R. Oncoplastic mammoplasty with geometric compensation – a technique for breast conservation. *J Surg Oncol.* 2014;110(8):912-8. doi: 10.1002/jso.23751
17. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan B, Nygren P, Humphrey L. Screening for Breast Cancer: Systematic Evidence Review Update for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;151(10):727-37, W237-42. doi: 10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00009
18. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, et al; SERM Chemoprevention of Breast Cancer Overview Group. Selective estrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2013;381(9880):1827-34.

# Câncer de mama no homem

## *Breast cancer in men*

Marcus Felipe Bopp Salomon<sup>1</sup>, Juliana Vieira de Mendonça<sup>1</sup>, Henrique Alberto Portella Pasqualetti<sup>1</sup>, Paulo Maurício Soares Pereira<sup>1</sup>, Vania Ravizzini Manoel Sondermman<sup>1</sup>

### Descritores

Neoplasias da mama  
Saúde do homem  
/ultrassonografia  
Mamografia  
Quimioterapia  
Radioterapia

### Keywords

Breast neoplasms  
Men's Health  
/ultrasonography  
Mammography  
Drug therapy  
Radiotherapy

### RESUMO

O câncer de mama em homens é uma patologia relativamente incomum. Atinge um homem para cada mil mulheres. Representa menos de 1% de todos os cânceres em homens e é responsável por 0,1% da mortalidade de câncer no sexo masculino. Apesar de ser incomum, alguns estudos vêm demonstrando um aumento na incidência destes tumores. Os fatores de risco incluem hiperestrogenismo, idade, ascendência judaica, história familiar e Síndrome de Klinefelter. Os dados sobre patologia mostram que 90% dos tumores são ductais invasivos, 80% apresentam receptores de estrógeno e 80 a 90% receptores de progesterona positivos. O tratamento é extrapolado dos estudos sobre câncer de mama feminina: cirurgia, hormonioterapia, quimioterapia e radioterapia, que são usados seguindo os guidelines femininos.

### ABSTRACT

*Breast cancer in men is a relatively an uncommon disease. Reaches one man for every thousand women. Represents less than 1% of all cancers in men and is responsible for 0.1% of cancer mortality in males. Although it is uncommon, some studies have demonstrated an incidence increase of these tumors. Risk factors include hyperestrogenism, age, Jewish ancestry, family history and Klinefelter Syndrome. The data on pathology showed that 90% of tumors are invasive ductal, 80% have estrogen receptors and 80 to 90% progesterone receptor positive. The treatment is extrapolated from female breast cancer studies: surgery, hormone therapy, chemotherapy and radiotherapy, wich are used following the guidelines female.*

### Introdução

O câncer de mama é uma doença rara no homem, representando menos de 1% de todos os cânceres de mama e menos de 1% de todos os tumores masculinos. A sua incidência tem aumentado nos últimos anos<sup>1</sup>. Por ser rara, sabe-se pouco sobre a sua etiologia. No entanto, há relato de fatores hormonais, ambientais e genéticos estarem envolvidos na sua patogênese<sup>2,3</sup>. Cerca de 90% dos casos é do tipo carcinoma ductal invasivo e apresentam receptores hormonais<sup>4</sup>.

Os principais fatores de risco identificados são: antecedente familiar, insuficiência hepática por causas diversas (incluindo alcoolismo e doenças endêmicas), tratamentos hormonais prolongados, tumores de folículo, orquite, traumas testiculares, tumores de próstata, obesidade, alterações de cariótipo (Síndrome de Klinefelter), assim como a presença de ginecomastia<sup>5</sup>.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Imagem em Mastologia do Centro de Estudos e Pesquisas da Mulher (CEPEM) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

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

Endereço para correspondência: Juliana Vieira de Mendonça – Centro de Estudos e Pesquisas da Mulher – Rua Barão de Lucena, 67/71 – Botafogo – CEP 22260-020 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: julianamendonca@oi.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 01/07/2015. Aceito em: 28/08/2015

Na maioria das vezes, o quadro clínico inicia-se de forma insidiosa, com espessamento do tecido glandular mamário, normalmente na região retroareolar. Ocorre aparecimento de nódulo sólido, com retração na pele, e secreção papilar habitualmente sanguinolenta, podendo evoluir, formando uma úlcera<sup>6</sup>.

O diagnóstico da neoplasia mamária em homens requer a utilização de métodos de imagem, como mamografia, ecografia e ressonância magnética. A confirmação é feita através do estudo histológico, realizado por biópsia com agulha grossa (“core biópsia”) ou com a excisão completa do nódulo<sup>7,8</sup>.

O tratamento preconizado, na falta de protocolos próprios, segue o estabelecido para a neoplasia de mama feminina, compreendendo, inicialmente, o tratamento cirúrgico, seguido ou não, de quimioterapia, radiologia e, principalmente, hormonioterapia, de acordo com as indicações clássicas já definidas na literatura<sup>2,9</sup>.

## Epidemiologia

O câncer de mama masculino é uma doença incomum. Representa cerca de 1% de todos os cânceres de mama, menos de 1% de todos os cânceres que ocorrem em homens, sendo responsável por menos de 0,1% das mortes em homens<sup>10,11</sup>. A sua incidência varia conforme a área geográfica e a raça<sup>12,13</sup>. Ocorre mais frequentemente na América do Norte, Europa e, menos frequentemente, na Ásia. A taxa de incidência na África é alta (5 a 15%), e parece estar relacionada a doenças infecciosas endêmicas, que causam dano hepático e hiperestrogenismo secundário<sup>3</sup>. Estudos epidemiológicos recentes demonstram que a incidência do câncer de mama no homem aumenta gradualmente<sup>4</sup>. A sua incidência aumenta com a idade e apresenta um pico na década dos 60 anos. A taxa de mortalidade tem se mantido estável<sup>12</sup>. A taxa de sobrevivência global é mais baixa, devido ao diagnóstico mais tardio, consequentemente em estágio mais avançado da doença<sup>11</sup>.

## Fatores de Risco

### Fatores Hormonais

O excesso de estrogênio aumenta o risco desta patologia. A quantidade de testosterona no homem é 20 vezes maior do que na mulher na pós-menopausa. Este desequilíbrio aumenta o risco de câncer de mama<sup>14</sup>. O excesso de estrogênios pode ter origem endógena, como ocorre nas patologias dos testículos (orquites, criptorquidia) e nas patologias hepáticas<sup>10,15</sup>. A obesidade é considerada a causa mais comum de hiperestrogenismo no homem (conversão periférica dos andrógenos)<sup>11</sup>. Na Síndrome de Klinefelter (disgenesia testicular, ginecomastia, redução dos níveis de testosterona e aumento das gonadotrofinas), existe um aumento do risco de câncer de mama em 20 a 50 vezes em relação aos homens normais<sup>12,16</sup>.

## Fatores Genéticos

A história familiar em parentes de primeiro grau está presente em 20% dos homens com câncer de mama, o que pode aumentar em 2,5 vezes o risco de desenvolver a doença. As alterações genéticas, como mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 (herança autossômica dominante), estão também envolvidas no câncer de mama masculino. A mutação que acomete o gene BRCA2 é a mais comum. Os tumores associados a estas mutações tendem a acometer pacientes mais jovens e com pior prognóstico<sup>5</sup>.

## Fatores ambientais

Semelhante às mulheres, um consumo superior a 10 g/dia de álcool aumenta em 16% o risco de câncer de mama masculino<sup>17,18</sup>. Outros autores relatam como fatores de risco a exposição profissional a altas temperaturas, gasolina, trabalhadores em indústrias químicas (sabão e perfumes) e empresas de fumo<sup>12</sup>. A radiação ionizante está bem definida como fator de risco (relato de caso em sobreviventes à explosão das bombas atômicas)<sup>10,12</sup>.

## Diagnóstico

Frequentemente, se apresenta como um nódulo subareolar, indolor. É mais comum na mama esquerda do que na direita. Em casos suspeitos, o primeiro exame a ser realizado é a mamografia. A sua sensibilidade e especificidade são de 92 e 90%, respectivamente<sup>19</sup>. As microcalcificações são menos frequentes nos homens do que nas mulheres<sup>20</sup>. Qualquer nódulo suspeito requer biópsia para confirmação diagnóstica, através da core biópsia, que é o procedimento de eleição, e permite o diagnóstico definitivo<sup>12</sup>. O estadiamento é o mesmo utilizado no câncer de mama da mulher. O diagnóstico, em cerca de 40% dos casos de tumores em homens, é feito em pacientes com tumores avançados — estágios III e IV<sup>3,21</sup>. Assim, em comparação com as mulheres, os homens são diagnosticados em estágio mais avançado<sup>12</sup>.

## Aspectos de Imagem

Não há um protocolo definido para a avaliação da mama masculina. A mamografia é realizada quando há sinais e sintomas locais, como dor, massa palpável e/ou descarga papilar. O exame mamográfico inclui as incidências craniocaudal e mediolateral-obliqua. Quando as lesões palpáveis são ocultas à mamografia, ou são visualizadas de maneira incompleta ou, ainda, suspeitas à análise mamográfica, faz-se necessária a complementação com a ultrassonografia das mamas<sup>22</sup>.

Qualquer lesão suspeita é vista em uma ou nas duas modalidades de imagem descritas. Assim, é necessário que se prossiga com a investigação, com a realização de biópsia, que pode ser

guiada por ultrassonografia ou mamografia<sup>22-24</sup>. O câncer de mama masculino geralmente se apresenta à mamografia como uma lesão nodular retroareolar e excêntrica à papila (Figuras 1 e 2). Ocasionalmente, ocorre em regiões mais periféricas, como o quadrante superior externo da mama. As margens podem ser lisas, lobuladas ou espiculadas. Quanto às calcificações, geralmente são menores em número, se comparadas com as calcificações do câncer de mama feminino. Pode ser observada lesão sólida, melhor apreciada à ultrassonografia (Figura 3). Secundariamente, podem ser evidenciados espessamento cutâneo, retração de papila e linfadenopatia axilar.

## Tratamento

### Cirurgia

A mastectomia radical modificada ou simples é realizada. No caso de câncer invasor, deve ser feito o esvaziamento axilar ou optar pela pesquisa do linfonodo sentinela, se a axila é clinicamente negativa. O Instituto Europeu de Oncologia (Milão) propôs que a pesquisa do linfonodo sentinela seja aplicada a todos os pacientes com tumor de tamanho inferior a 2,5 cm e sem evidência clínica de envolvimento linfonodal axilar<sup>16</sup>.



**Figura 1.** Carcinoma ductal infiltrante. Mamografia na incidência médio lateral oblíqua mostrando lesão nodular lobulada, de limites bem definidos na mama esquerda

### Radioterapia

Como os homens apresentam mais frequentemente envolvimento do mamilo e pele, a radioterapia da área de mastectomia é mais indicada do que nas mulheres (estágio avançado)<sup>25</sup>. A radioterapia é recomendada para homens com envolvimento axilar linfonodal, tumor maior que 5,0 cm, margens positivas, envolvimento da pele, mamilo e/ou músculo.

### Hormonioterapia

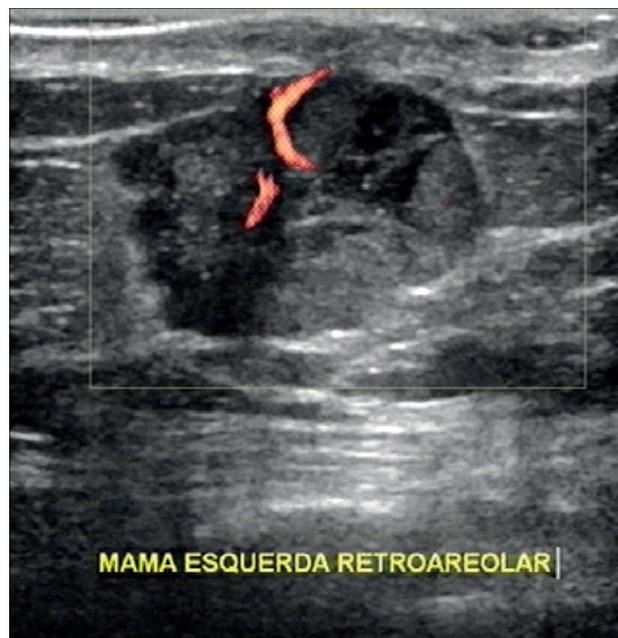
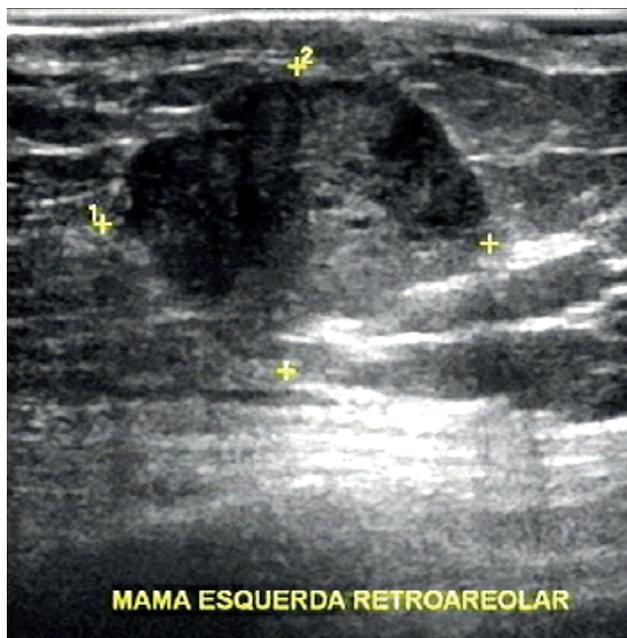
Como cerca de 90% dos casos apresentam receptores hormonais positivos, a hormonioterapia é essencial no tratamento desta doença<sup>26</sup>. Muitos estudos retrospectivos avaliaram a utilidade do Tamoxifeno como terapêutica e provaram o seu grande benefício na diminuição da recidiva local e mortalidade<sup>11</sup>. Existem efeitos secundários como: tromboembolismo, ganho de peso, depressão mental, perda da libido, alterações no humor e sintomas vasomotores<sup>27</sup>. Terapêutica com Tamoxifeno adjuvante é recomendada para homens com receptores hormonais positivos, após tratamento cirúrgico ou com doença metastática.

### Quimioterapia

Apesar dos estudos serem limitados, a quimioterapia sistêmica parece melhorar a sobrevida dos pacientes com doença metastática,



**Figura 2.** Mamografia na incidência craniocaudal da mama esquerda evidencia nódulo de contornos irregulares na região retroareolar



**Figura 3.** Imagem ultrassonográfica revela nódulo irregular, heterogêneo, apresentando vascularização interna. Biópsia confirmou carcinoma ductal infiltrante

principalmente naqueles que não respondem ao tratamento hormonal<sup>12,27</sup>. Essa opção terapêutica pode ser sugerida a pacientes com grande risco de recorrência (tumor primário com mais de 1 cm e linfonodos positivos)<sup>3</sup>.

## Prognóstico

Os fatores mais importantes para o prognóstico são o estadiamento da doença e o comprometimento axilar<sup>28,29</sup>, ou seja, o tamanho do tumor e envolvimento dos linfonodos, como nas mulheres. Os homens de raça negra têm um pior prognóstico do que os caucasianos<sup>30</sup>. Mutações do gene BRCA2 associado ao câncer de mama no homem também é indicativo de mau prognóstico<sup>31</sup>.

## Conclusão

Embora a incidência do câncer de mama no homem vem aumentando, ainda é considerada uma doença rara. Um conhecimento melhor sobre a doença e mais detalhado sobre o uso dos tratamentos sistêmicos e loco-regionais faz com que a taxa de sobrevivência global aumente, com tendência a igualar-se à das mulheres<sup>32</sup>. O conhecimento dos homens sobre a existência da doença e as informações sobre a sua manifestação clínica ajudariam muito. O esclarecimento da população sobre a doença ocasionaria a procura mais rápida por atendimento médico, auxiliando no diagnóstico precoce e,

consequentemente, aumentando as chances de sobrevivência, com melhor prognóstico da doença.

## Referências

1. Meguerditchian AN, Falardeau M, Martim G. Male breast carcinoma. *Can J Surg.* 2002;45(4):296-302.
2. Stang A, Thomssen C. Decline in breast cancer incidence in the United States: what about male breast cancer? *Breast Cancer Res Treatment.* 2008;112:595-6.
3. Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist.* 2005;10(7):471-9.
4. Tavassoli FA. *Pathology of the breast.* Second edition. New York: Mc Graw-Hill; 1999.
5. Ravandi-Kashani F, Hayes TG. Male breast cancer: a review of the literature. *Eur J Cancer.* 1998;34(9):1341-7.
6. Vetto J, Jun SY, Paduch D, Eppich H, Shih R. Stages at presentation, prognostic factors, and outcome of breast cancer in males. *Am J Surg.* 1999;177(5):379-83.
7. Muir D, Kanthan R, Kanthan SC. Male versus female breast cancers. A population-based comparative immunohistochemical analysis. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127(1):36-41.
8. Chung HC, Koh EH, Roh JK, Min JS, Lee KS, Suh CO, et al. Male breast cancer—a 20-year review of 16 cases at Yonsei University. *Yonsei Med J.* 1990;31(3):242-50.
9. Willsher PC, Leach IH, Ellis IO, Bourke JB, Blamey RW, Robertson JF. A comparison outcome of male breast cancer with female breast cancer. *Am J Surg.* 1997;173(3):185-8.
10. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med.* 2002; 137(8):678-87.

11. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer*. 2004;101(1):51-7.
12. Fentinam IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet*. 2006;367(9510):595-604.
13. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(1):20-6.
14. Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003;86(3-5):225-30.
15. Thomas DB, Jimenez LM, McTiernan A, Rosenblatt K, Stalsberg H, Stembhagen A, et al. Breast cancer in men: risk factors with hormonal implications. *Am J Epidemiol*. 1992;135(7):734-48.
16. Berry Da, Ravdin PM. Breast cancer trends. A marriage between clinical trial evidence and epidemiology. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(15):1139-41.
17. D'Avanzo B, La Vecchia C. Risk factors for male cancer. *Br J Cancer*. 1995;71(6):1359-62.
18. Sorensen HT, Frii S, Olsen JH, Thulstrup AM, Møller M, Linnet M, et al. Risk of breast cancer in men with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(2):231-3.
19. Goss PE, Reid C, Pintilie M, Lim R, Miller N. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years. 1995-1996. *Cancer*. 1999;85(3):629-39.
20. Gomez-Raposo C, Zambrana Tévar F, Sereno Moyano M, López Gómez M, Casado E. Male breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(6):451-7. doi: 10.1016/j.ctrv.02.002
21. Ribeiro G, Swindell R, Harris M, Banerjee SS, Cramer A. A review of the management of the male breast carcinoma based on an analysis of 420 treated cases. *Breast*. 1996;5(3):141-6.
22. Iuanow E, Kettler M, Slanetz PJ. Spectrum of Disease in the Male Breast. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(3):W247-59.
23. Appelbaum AH, Evans GF, Levy KR, Amirkhan RH, Schumpert TD. Mammographic appearances of male breast disease. *Radiographics*. 1999;19(3):564-68.
24. Nguyen C, Kettler MD, Swirsky ME, Miller VI, Scott C, Krause R, et al. Male breast disease: pictorial review with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2013;33(3):763-79.
25. Cutuli B, Lacroze M, Dillhuydy JM, Velten M, De Lafontan B, Marchal C, et al. Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. *Eur J Cancer*. 1995;31A(12):1960-4.
26. Ottini L, Palli D, Rizzo S, Federico M, Bazan V, Russo A. Male breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;73(2):141-55. doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.04.003.
27. Anelli TF, Anelli A, Tran KN, Lebowitz DE, Borgen PI. Tamoxifen administration is associated with a high rate of treatment-limiting symptoms in male breast cancer patients. *Cancer*. 1994;74(1):74-7.
28. Shozu M, Simpson ER. Aromatase expression of human osteoblast-like cells. *Mol Cell Endocrinol*. 1998;139(1-2):117-29.
29. Thalib L, Hall P. Survival of male breast cancer patients: population-based cohort study. *Cancer Sci*. 2009;100(2):292-5.
30. Crew KD, Neugult AI, Wang X, Jacobson JS, Grann VR, Raptis G, et al. Racial disparities in treatment and survival of male breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(9):1089-98.
31. Kwiatkowska E, Teresiak M, Filas V, Karczewska A, Breborowicz D, et al. BRCA2 mutations and androgen receptor expression as independent predictors of outcome of male breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2003;9(12):4452-9.
32. Anderson WF, Althuis MD, Brinton LA, Devesa SS. Is male breast cancer similar or different than female breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*. 2004;83(1):77-86.

# Classificação molecular dos carcinomas de mama: uma visão contemporânea

*Molecular classification of breast cancer: a contemporary view*

Alfredo Carlos Simões Dornellas de Barros<sup>1</sup>, Kátia Ramos Moreira Leite<sup>2</sup>

## Descritores

Câncer de mama  
Neoplasias da mama  
Classificação  
Imuno-Histoquímica  
Biologia molecular  
Genética

## Keywords

Breast cancer  
Breast Neoplasms  
Classification  
Immunohistochemistry  
Molecular Biology  
Genetics

## RESUMO

O câncer de mama é uma doença heterogênea com comportamentos diferentes. O progresso da biotecnologia permitiu sua classificação molecular por perfis de expressão gênica, a saber: luminal A, luminal B, superexpressor de HER-2, basalóide, “normal like”, “claudin-low” e molecular apócrino. As características biológicas e moleculares dos subtipos são apresentadas e discutidas, assim como sua importância prognóstica. Existe uma forte correlação entre classificação dos tumores por “microarray” de DNA e reações imuno-histoquímicas, o que facilita seu uso na prática diária. Porém, um amplo espectro de neoplasias é incluído como triplo-negativo (com negatividade de receptores de estrogênio e progesterona e oncogene HER-2) e é possível discriminá-las em distintas formas genômicas.

## ABSTRACT

*Breast cancer is a heterogeneous disease with different evolutions. The progress of biotechnology allowed its molecular classification based in genetic expression profiles, as follows: luminal A, luminal B, HER-2 superexpressor, basal-like, normal-like, claudin-low and molecular apocrine. Biologic and molecular characteristics of the subtypes are presented, as well as their prognostic importance. There is strong correlation between the DNA microarray classification and immunohistochemistry, making easier ITS usage in the daily practice. There is a wide spectrum of triple-negative neoplasias (estrogen and progesterone negative receptors, and HER-2 oncogene negative) and it is possible to discriminate them in several genomic forms.*

O câncer de mama não é uma doença única, e sim uma doença heterogênea, com múltiplas formas histopatológicas, diferentes respostas à terapêutica e evoluções variáveis. Com efeito, sob o rótulo de câncer de mama parecem estar agrupados distintos tipos de neoplasia com origem nas células da mama<sup>1,2</sup>.

Apesar do acúmulo de conhecimento de biologia tumoral no século XX — aplicação de exames imuno-histoquímicos e morfológicos indicativos de ritmo da divisão e agressividade tumoral —, só na virada para o século XXI é que surgiu uma classificação tumoral mais precisa, baseada em perfis de expressão gênica<sup>3</sup>. Pode-se especular que cada tumor seja único e que seus conteúdos de DNA sejam individualmente distintos, mas métodos moleculares permitem agrupá-los em função de suas semelhanças genéticas, de modo a se estabelecer acurados parâmetros prognósticos e de orientação terapêutica.

Trabalho realizado no Hospital Sírio-Libanês – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>1</sup>Coordenador do Núcleo de Mastologia do Hospital Sírio-Libanês; Médico Pesquisador do LIM-02 da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP); Professor Livre-Docente de Ginecologia pela Faculdade de Medicina da USP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup>Professora Associada do Departamento de Cirurgia, Disciplina de Urologia Laboratório de Investigação Médica (LIM55) da Faculdade de Medicina da USP; Patologista do Hospital Sírio-Libanês – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Alfredo Carlos Simões Dornellas de Barros – Rua Dr. Renato Paes de Barros, 750, CJ 35 – CEP: 04530-001 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: clinab@terra.com.br

Recebido em: 21/07/2015. Aceito em: 29/07/2015

## Classificação em subtipos intrínsecos por microarray de DNA

O *microarray* de DNA é uma técnica que permite que todo o DNA genômico seja fixado em filtro e hibridizado com uma sonda, que reconhece determinada região de um gene ou um gene todo. Como cada sonda tem uma posição conhecida no filtro, o conjunto de sondas distribuídas forma um arranjo (*array*) e uma hibridização positiva indica as sequências presentes de DNA-alvo que se está buscando (nos atuais *chips* de DNA, o número de sondas pode cobrir todo o genoma). Em seguida, o RNA das células é extraído e convertido em fitas simples de DNA pela enzima transcriptase reversa, que são marcadas por dois corantes fluorescentes (vermelho e verde). Um programa de computador se encarrega de combinar as imagens.

Usando-se tal metodologia, 8.102 genes foram pesquisados em 65 espécimes tumorais, em trabalho que se tornou referência, por Perou et al.<sup>3</sup>, que classificaram os cânceres de mama em 5 subtipos intrínsecos conforme seu padrão de expressão gênica: luminal A, luminal B, superexpressor de HER-2, basaloide e *normal-like*.

Esses subgrupos tumorais apresentam similaridades e diferenças tanto em expressão de genes como em ritmo de crescimento, vias de sinalização, composição celular, prognóstico e sensibilidade à terapêutica.

### Luminal A

É forma tumoral com origem em células epiteliais diferenciadas dos lúmens ducto-lobulares, tipicamente com presença de RE e RPg em grande quantidade de células, e ausência de HER-2. Corresponde a cerca de 30 a 40% dos casos<sup>4</sup>. A avaliação de Ki 67 evidencia baixa taxa de proliferação (<14%).

São tumores bastante sensíveis à hormonioterapia.

### Luminal B

Também se originam em células epiteliais luminais ricas em RE. Os RPg, por seu lado, podem estar presentes tanto em alta como em baixa proporção de células. A proteína do oncogene HER-2 pode ser detectada e o ritmo de proliferação avaliado pelo Ki 67 é mais elevado (>14%).

Este tumor também é sensível à hormonioterapia e o trastuzumab pode ser empregado com sucesso se for HER-2 positivo. O subtipo luminal B corresponde a cerca de 20 a 30% dos carcinomas de mama<sup>4</sup>.

### Superexpressor de HER-2

Em média, são deste subtipo de 15 a 20% dos casos. O oncogene HER-2 está superexpresso por amplificação gênica, a qual foi descrita, em 1987, por Slamon et al.<sup>5,6</sup>.

Em sua evolução natural classicamente está associado a prognóstico ruim, panorama que foi mudado com a introdução da terapia-alvo anti-HER-2, pelo trastuzumab combinado com quimioterapia<sup>7</sup>.

Na maioria, estes tumores são RE negativos.

### Basaloide

Estima-se, também, que de 15 a 20% dos carcinomas de mama sejam basaloides<sup>4</sup>. São lesões pouco diferenciadas ou indiferenciadas (geralmente GIII), com alta taxa de proliferação. Na maior parte (80%), são tumores triplo-negativos por reação imuno-histoquímica, com negatividade de RE, RPg e HER-2; entretanto, definitivamente, os termos basaloide e triplo-negativo não são sinônimos: o primeiro é definido por expressão gênica em *microarray* de DNA, e o segundo, por critério imuno-histoquímico. O painel de marcadores proposto para a classificação do tipo basal seria a ausência de expressão de RE, RPg e HER-2, expressão de citoqueratinas de alto peso molecular/basais, CK5/6, 14 ou 17, e expressão de EGFR (HER-1).

O termo basaloide ou *basal-like* foi sugerido porque tal subtipo apresenta algumas características de células mioepiteliais, especialmente marcadores de superfície celular, como citoqueratinas 5, 6 e 14<sup>8</sup>. Porém, outras formas de citoqueratina (8, 18) estão presentes nos *basal-like*, e não nas células mioepiteliais, de localização basal (profunda) na unidade ducto-lobular. Embora a maioria dos tumores seja histologicamente do tipo SOE, de alto grau, com alto índice mitótico, alguns assumem um padrão de carcinoma medular com crescimento expansivo, acompanhado de infiltrado linfocitário intersticial intenso. O fenótipo basaloide pode ainda estar associado a carcinomas metaplásicos, mioepiteliais, medulares típicos e atípicos, secretores e adenoide-císticos.

Os tumores *basal-like* não se iniciam em células mioepiteliais, mas, com base no modelo hierárquico de carcinogênese, em células tipo tronco ou progenitoras luminais muito indiferenciadas<sup>9</sup>. A nomenclatura *basal-like* acabou gerando certa confusão porque leva à pressuposição equivocada de que sua origem venha das células basais mioepiteliais.

Interessante notar que entre os fatores de risco para carcinoma *basal-like* está a alta paridade (diferente das outras formas)<sup>10,11</sup>. Os basaloides tendem a ocorrer em idade mais jovem e apresentam maior taxa de metástases viscerais do que os outros subtipos.

Os tumores *basal-like*, apesar de exibirem maior agressividade, são mais responsivos à quimioterapia neoadjuvante<sup>12</sup>.

Existe ligação entre a mutação do gene BRCA1 e os tumores basaloides. A maioria dos tumores em mulheres carreadoras dessa mutação, especialmente antes dos 50 anos, apresenta morfologia semelhante aos *basal-like* não hereditários. São comuns semelhanças na expressão de citoqueratinas de alto peso molecular (5/6, 14 e 17) e nas alterações de genes reguladores do ciclo celular (baixos níveis de p27 e ciclina D1 e elevados níveis de ciclina E, SKPz e caspase 3)<sup>13,14</sup>. Cerca de 20% dos basaloides têm mutação germinativa ou somática de BRCA 1-2. Esta via de reparo do DNA parece estar ausente nos basaloides também por mecanismos epigenéticos do tipo hipermetilação<sup>15</sup>. A disfunção de BRCA1, ao que tudo indica, representa um mecanismo gerador de tumores basaloides e triplo-negativos; sendo assim, pode-se

inferir que pelo menos uma parte desses seja incompetente no mecanismo de reparo de DNA envolvido na via de recombinação homóloga; isso torna essas células mais dependentes das vias de reparo pelas enzimas da *poly ADP-ribose polymerase* (PARP). Em teoria, seriam células mais sensíveis a drogas citotóxicas, como a carboplatina, especialmente se forem usadas concomitantemente com agentes inibidores da PARP<sup>16,17</sup>.

### Normal-like

A existência do subtipo *normal-like* é controversa. O termo foi utilizado porque os genes nele expressos são normalmente compartilhados com o tecido epitelial normal; todavia, não está claro se existe mesmo este subtipo, ou se simplesmente a sua determinação deveu-se à contaminação com amostras de tecido normal<sup>2,3</sup>.

### Novos subtipos intrínsecos

Além desses subtipos clássicos, foram mais tarde descritos pela mesma metodologia outros dois, o *claudin-low* e o molecular apócrino.

#### Claudin-low

Reconhecidos em 2007, são tumores também triplo-negativos, com baixa expressão de genes das claudinas 3, 4 e 7, e perda de E-caderina<sup>18</sup>. Sua frequência é estimada em 5% de todos os carcinomas de mama e sua origem está vinculada a células muito próximas hierarquicamente às primitivas células tronco-mamárias<sup>4</sup>.

Claudinas são proteínas transmembrana (família de 24 membros) envolvidas na adesão entre as células, sendo que a *downregulation* de algumas delas está associada ao câncer de mama — ao que parece, por silenciamento epigenético —, facilitando a migração celular e a invasão tecidual.

Nos carcinomas *claudin-low* estão ausentes marcadores de diferenciação luminal; ao contrário, estas formas são ricas em marcadores de células-tronco, de células iniciadoras de câncer, de transição epitélio-mesênquima e de genes associados à resposta imune. É o tumor cujas células mais se assemelham às células-tronco<sup>19</sup>.

Histologicamente, costumam ser do tipo invasivo SOE, mas também podem ser medulares e/ou metaplásicos, e sobreviver em portadoras de mutação de BRCA1. Têm alto grau histológico, pouca diferenciação e mostram acentuado infiltrado linfocitário.

#### Molecular apócrino

Farmer et al. descreveram este subtipo em 2005<sup>20</sup>. Nos primeiros casos reportados foi observada morfologia apócrina, daí esta terminologia. No entanto, achados apócrinos não foram mais encontrados com muita frequência por outros autores<sup>21</sup>.

Caracteristicamente, apresenta-se como triplo-negativo pela imuno-histoquímica, porém com quase 100% de expressão de receptores androgênicos (RA), os quais estão ausentes nos *basal-like* e *claudin-low*.

Existe alta atividade de autofagia nas células e foi proposta uma relação direta entre níveis de RA e mutações do gene codificador

da *phosphatidylinositol-3 kinase* (PI3K), descortinando-se novas possibilidades terapêuticas para este subtipo<sup>22,23</sup>.

O tumor molecular apócrino foi chamado de luminal receptor de androgênio positivo por Lehman et al.<sup>24</sup>, que o encontraram em 10% do *pool* de carcinomas triplo-negativos.

### Prognóstico dos diferentes subtipos intrínsecos

Sorlie et al.<sup>25</sup> estudaram a evolução baseada em curvas de Kaplan-Meier dos quatro subtipos principais (exceto o *normal-like*) em duas fontes de dados: *Van't Veer data-set* e *Norway/Stanford data-set* (Figura 1). Observaram grande diferença evolutiva nos diferentes subtipos, sendo que os carcinomas basaloides e os superexpressores de HER-2 foram associados a sobrevidas mais curtas, mesmo diante de axila negativa.

Ademais, foi visto que os tumores luminais exibem prognóstico muito melhor, predominantemente o luminal A. Cerca de 90% das pacientes com neoplasias luminais A sobrevivem sem sinais de doença no período de 5 anos.

Esses dados prognósticos dos diferentes subtipos foram confirmados mais tarde por meio de sua classificação pela assinatura genética PAM 50<sup>26</sup>.

Com o reconhecimento do subtipo *claudin-low*, Prat e Perou<sup>4</sup> apresentaram dados comparativos de sobrevida livre de doença e sobrevida global que apontaram que essas neoplasias são agressivas, com prognóstico bem inferior aos luminais e discretamente melhor que o basalóide e o superexpressor de HER-2. Quanto ao molecular apócrino, seu prognóstico ainda não foi bem estudado; contudo, já foi referido que se aproxima dos luminais, com baixa capacidade de metastatização.

Alguns autores pesquisaram as taxas de recidiva local após cirurgia conservadora e radioterapia nos vários subtipos<sup>27-29</sup>. Esta classificação dos subtipos foi feita por critérios imuno-histoquímicos, em analogia com a classificação por *microarray* de DNA. Esses resultados são visualizados na Tabela 1 e reproduzem em termos locais o mesmo padrão da agressividade sistêmica.

A classificação por perfis de expressão de genes pode ser útil, inclusive, para a predição do sítio de metastatização<sup>30</sup>. O foco mais comum de metástase à distância é ósseo para luminais A e B ( $\pm 80\%$ ) e superexpressores de HER-2 ( $\pm 65\%$ ), e pulmonar para basaloides e *claudin-low* ( $\pm 50\%$ ). De outra parte, as metástases cerebrais são mais frequentes nos tumores não luminais, e as hepáticas, nos superexpressores de HER-2.

### Correspondência entre as classificações por *microarray* de DNA e por imuno-histoquímica

A classificação molecular por *microarray* de DNA é baseada em análise complexa de expressão gênica, o que dificulta sua implementação na prática. Uma classificação análoga, aproximada por

modelos imuno-histoquímicos, conquanto imprecisa, é bem mais factível. São usados para esse fim os seguintes marcadores: RE, RPg, HER-2, CK 5/6, EGFR (HER-1) e Ki 67.

Como regra geral, o tumor luminal A apresenta RE+, RPg+, HER-2- e Ki 67 baixo (<14%); o luminal B exibe RE+, RPg+, pode ser HER-2+ e tem maior atividade proliferativa (Ki 67>14%); o superexpressor de HER-2 é RE-, RPg- e HER-2+; o basaloide geralmente é RE-, RPg- e HER-2- (triplo-negativo), com expressão de CK5/6 e ou EGFR.

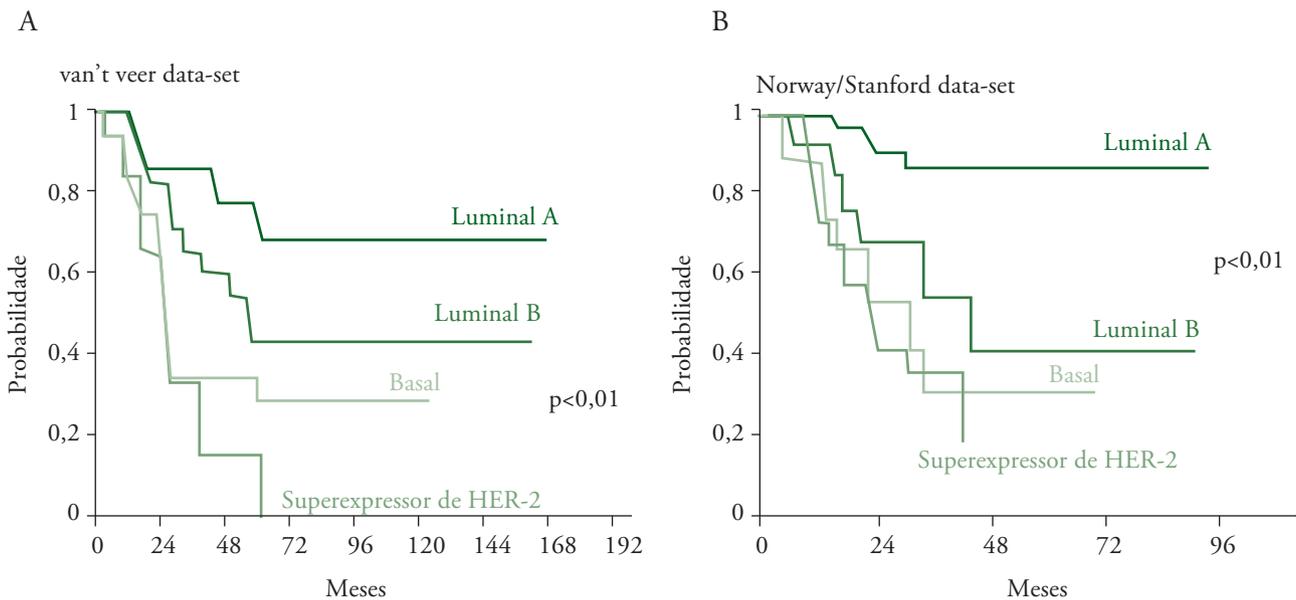
Subtipos intrínsecos por classificação molecular e subtipos imuno-histoquímicos aproximados não são iguais. Com efeito, a maior parte dos basaloide é de triplo-negativos e a maior parte dos triplo-negativos é de basaloide. A estimativa de acerto de correspondência com o perfil basaloide aumenta quando os triplo-negativos exibem CK 5/6 e/ou EGFR e têm ausência de RA. Prat et al.<sup>31</sup> enfocaram especificamente esta questão — basaloide e triplo-negativos — por critérios moleculares e imuno-histoquímicos, cujos resultados estão na Figura 2. Para eles, 78,6% dos triplo-negativos foram basaloide e 68,5% dos triplo-negativos foram basaloide.

A classificação imuno-histoquímica tem a limitação de deixar uma série de casos sem catalogação, devido à mistura de marcadores (exemplo: RE+ e RPg- ou RE- e RPg+). Uma força-tarefa de peritos (*The Impact 2012 Working Group*) adotou como critério RE e/ou RPg+ para aproximação com luminal A ou B e subdividiu os luminais B em HER-2 negativos e HER-2 positivos, criando o perfil triplo-positivo por imuno-histoquímica<sup>32</sup>.

Rivenbark et al.<sup>2</sup> realizaram as classificações por imuno-histoquímica e expressão gênica nos mesmos 381 tumores e os compararam. Os resultados estão dispostos na Figura 3 e na Tabela 2. Pode-se notar claramente que a classificação imuno-histoquímica prediz a molecular, porém não a substitui.

## Heterogeneidade intratumoral

As classificações dos carcinomas de mama são prejudicadas pela heterogeneidade tumoral. O câncer tem origem unicelular clonal, a doença evolui em decorrência do acúmulo de alterações genéticas e epigenéticas que modificam a linhagem primitiva.



Fonte: Sorlie et al.<sup>25</sup>

**Figura 1.** Prognóstico dos diferentes subtipos intrínsecos. (A) Tempo até a metástase à distância; (B) sobrevida

**Tabela 1.** Frequência de recidivas locais após cirurgia conservadora nos diversos subtipos tumorais

	Luminal A (%)	Luminal B (%)	HER-2 (%)	Basaloide (%)
Nguyen et al. <sup>27</sup> (5 anos)	0,8	1,5	8,4	7,1
Millar et al. <sup>28</sup> (5 anos)	1,0	4,3	7,7	9,6
Voduc et al. <sup>29</sup> (10 anos)	8	10	21	14

O perfilamento dos genes permitiu a observação de que na mesma neoplasia existem linhagens celulares distintas, as quais podem determinar áreas biologicamente diferentes<sup>33</sup>.

A diversidade fenotípica tumoral é resultado da evolução clonal, das mutações, da influência epigenética e das alterações no microambiente tumoral<sup>1,34</sup>. A partir da iniciação em única célula (provavelmente tipo tronco), causada por algumas *driver-mutations* — essenciais porque conferem vantagens de crescimento e multiplicação celular —, sobrevivem centenas ou milhares de mutações passageiras, que modificam o clone celular<sup>35</sup>. Stratton acredita que haja entre 1.000 e 10.000 substituições somáticas no genoma do câncer humano<sup>36</sup>.

Desse modo, por exemplo, tumores considerados RE+ podem ter porções RE negativas, assim como em um mesmo tumor podem ocorrer áreas HER-2+ e partes HER-2-, de tal sorte que o fenótipo imuno-histoquímico seja quase sempre misto e não uniforme. Compartimentos celulares com pequenas e diferentes subpopulações, inclusive de células-tronco, com sensibilidades distintas à terapia, têm condições de promover recorrências em médio ou longo prazo<sup>37</sup>.

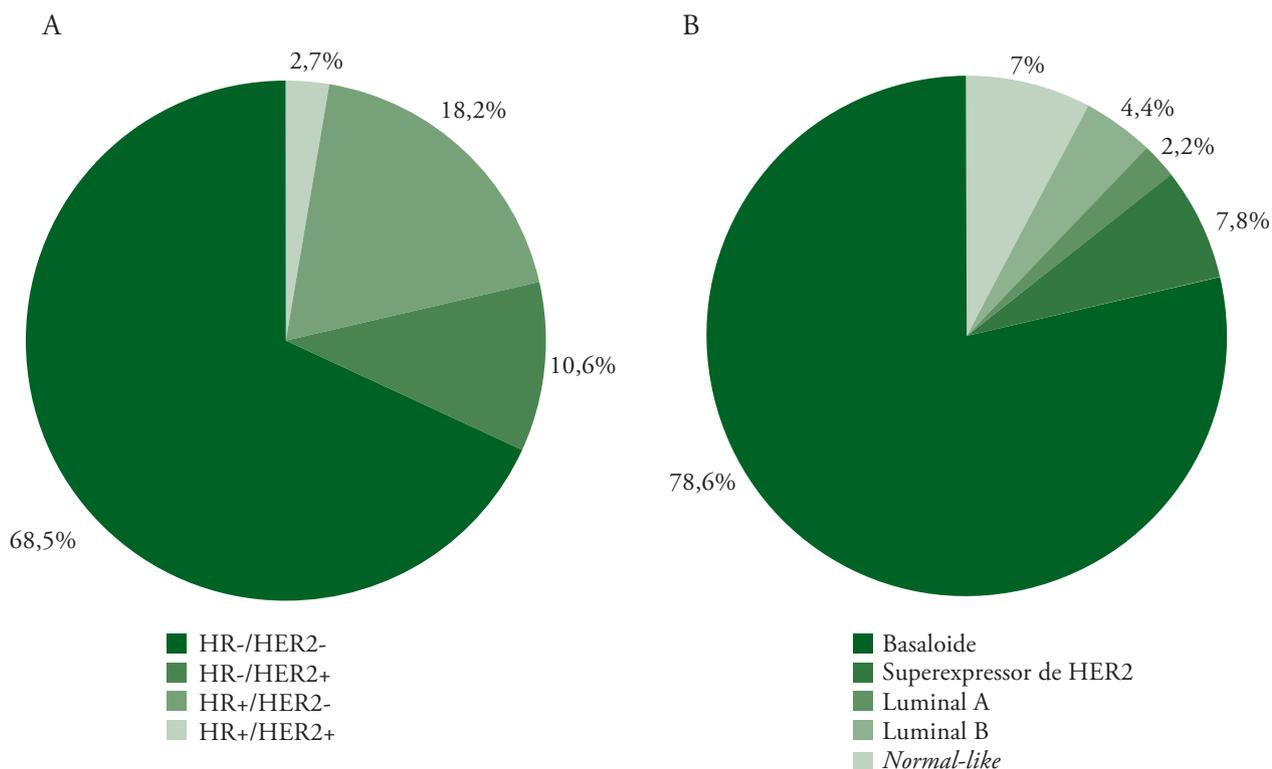
Hipermetilação de determinados genes, hipometilação global, modificações no complexo histonas-cromatina e microRNAs contribuem para a disfunção da expressão gênica e para a heterogeneidade intra e extratumoral.

Um amplo estudo de sequenciamento gênico (*Cancer Genome Atlas Network*) demonstrou que o câncer de mama é entidade

extremamente heterogênea, subsequente a diferentes mecanismos de ativação e inativação de genes<sup>38</sup>. Ao estudar 825 tumores usando 6 plataformas (arranjos de número de cópias do DNA, metilação do DNA, sequenciamento exômico, arranjos de RNAm, sequenciamento de microRNAs e arranjos de proteínas *reverse-phase*), Koboldt et al. procuraram discriminar geneticamente os 4 subtipos intrínsecos clássicos<sup>38</sup>. Essa análise molecular integrada produziu um perfil dos genes *drivers* nos diferentes subtipos. Além disso, comprovou que muitas alterações genéticas e epigenéticas convergem para a formação dos quatro subtipos<sup>38</sup>.

Os tumores luminais A e B foram considerados os mais heterogêneos em termos de expressão gênica, espectro de mutações, alterações de número de cópias e prognóstico. Nestes, contudo, os achados mais comuns foram uma alta expressão de RNAm e das proteínas ESR<sub>1</sub>, GATA3, FOXA1, XBP1 e MYB, que caracterizaram uma assinatura luminal, além de alta taxa de mutação nos genes PIK3CA, MAP3K1 e MAP2KY. O gene TP53 apareceu mutado em 12% de luminais A e em 29% de luminais B.

Existem tipos diferentes de tumores considerados como HER-2+ de acordo com a superexpressão do RNAm e proteínas detectados, respectivamente, por técnicas moleculares e de imuno-histoquímica. O tipo HER-2 RNAm mostra amplificação de DNA associada a superexpressão de outros genes relacionados ao HER-2-amplicon. Entretanto, nem todo HER-2+ por estudo imuno-histoquímico é do subtipo HER-2 RNAm. Quando existe simultaneamente aumento do número de cópias

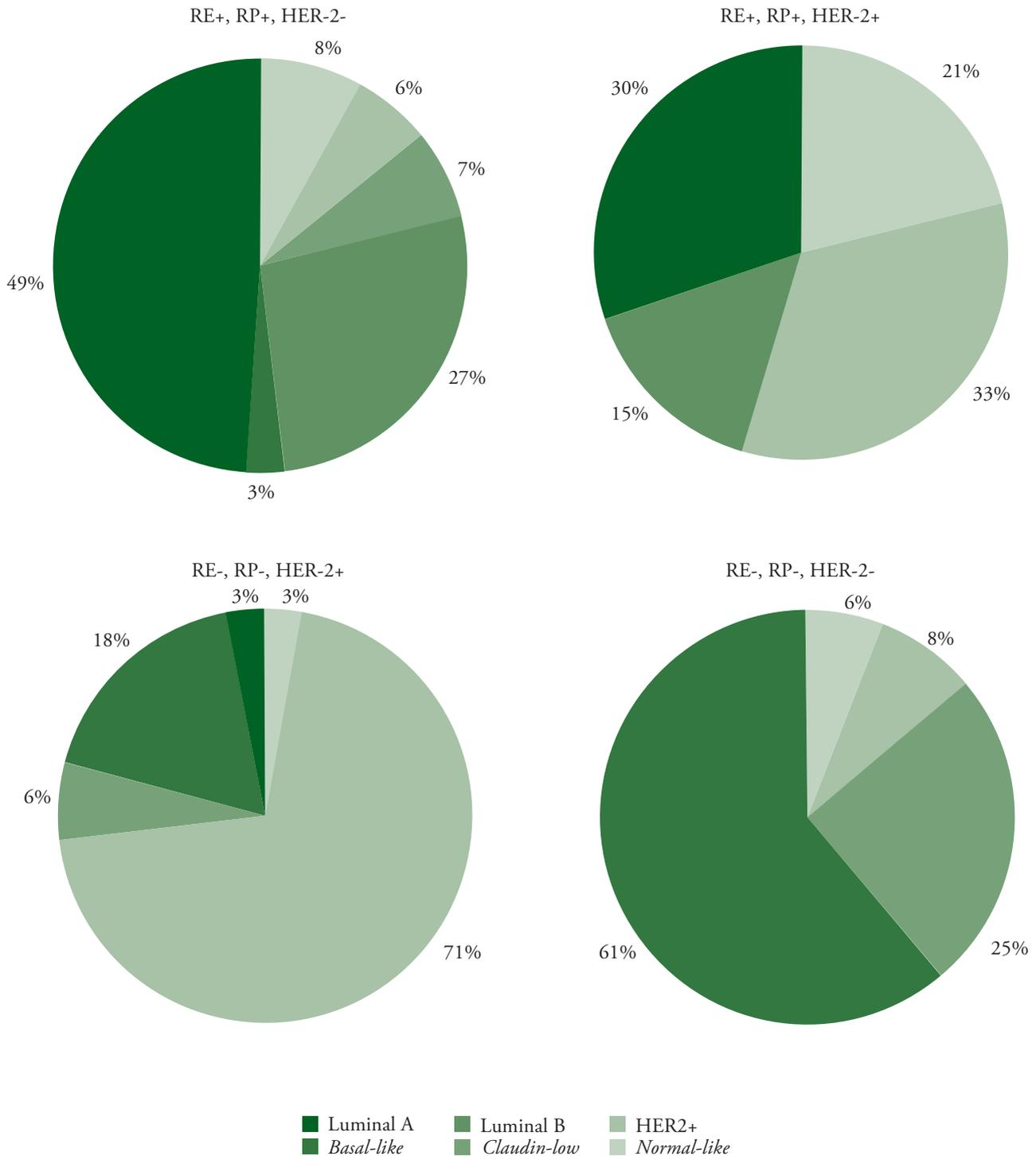


Fonte: Prat et al.<sup>31</sup>

**Figura 2.** Distribuição de subtipos moleculares e imuno-histoquímicos nos tumores basaloides (A) (n=473) e triplo-negativos (B) (n=412)

do gene e alta expressão imuno-histoquímica, ocorre uma superexpressão concomitante de outros receptores tirosina quinase, como EGFR e FGFR4, maior instabilidade genômica, maior número de mutações somáticas incluindo p53 e maior aneuploidia. Apenas metade dos casos HER-2+ corresponde clinicamente a esse padrão de expressão, os demais corresponderiam ao tipo

luminal por análise de expressão de RNAm e estão associados à mutação de GATA3, BCL2 e ESR1. Acredita-se que essa distinção entre os dois grupos de tumores HER-2 seja interessante na busca de marcadores de resposta terapêutica. O encontro de outras mutações associadas aos dois tipos também pode trazer novos alvos terapêuticos



Fonte: Rivenbark et al.<sup>2</sup>

**Figura 3.** Correspondência entre as classificações imuno-histoquímica e molecular

Como já mencionado, 25% dos tumores triplo-negativos não são do tipo basal e existe um esforço para a melhor caracterização desse tipo. A mutação de TP53 foi identificada em 80% dos tumores *basal-like* associada à perda de função de RB e BRCA1. A mutação de PIK3CA ocorreu em 9% dos casos associada a outras alterações que levam a uma superatividade da via PI3K/AKT, como a perda de função de PTEN e a amplificação de PI3K. A via RAS-RAF-MEK também se mostrou amplificada em aproximadamente um terço dos casos, além de superatividade da via HIF1 $\alpha$ /RNT. A questão crítica em relação aos tumores triplo-negativos é o encontro de alvos terapêuticos. Como aproximadamente 20% dos tumores apresentam mutação germinativa ou somática de BRCA1 e BRCA2, sugere-se que possa haver benefício com o uso de inibidores PARP e ou de compostos baseados em platina. Outros potenciais alvos seriam o PTEN e os inibidores da via do PI3K, além de inibidores da via RAS-RAF-MEK e inibidores de angiogênese visando a via HIF1 $\alpha$ .

Apenas três genes aparecem mutados somaticamente em pelo menos 10% dos tumores: GATA3, PIK3CA e TP53. O PIK3CA está envolvido com transdução enzimática, crescimento e sobrevivência celular e sinalização insulínica; o TP53 é gene supressor regulador do ciclo celular, reparo do DNA e apoptose; o GATA3 é codificador de fatores de transcrição gerenciadores da diferenciação de células luminais. A Tabela 3 discrimina a frequência de mutação desses genes nos distintos subtipos intrínsecos. De forma indiscriminada, considerando-se todos os cânceres de mama, PIK3CA e TP53 aparecem mutados em torno de 30% dos tumores, e o GATA3, em cerca de 10%<sup>39</sup>.

A tal ponto a heterogeneidade tumoral pode ser clinicamente relevante, que quando o exame imuno-histoquímico é realizado em amostras pequenas, como as obtidas em fragmentos de biópsia, recomenda-se a sua repetição na peça cirúrgica final<sup>40</sup>.

## Novas classificações pela segunda geração de técnicas de sequenciamento

O consórcio internacional METABRIC (*Molecular Taxonomy of Breast Cancer International Consortium*) analisou de forma

**Tabela 2.** Expressão dos receptores estrogênicos nos diferentes tipos moleculares

	RE+	RE-
	(%)	(%)
Luminal A	98	2
Luminal B	99	1
HER-2	56	44
Basaloide	17	83
<i>Claudin-low</i>	35	65
<i>Normal-like</i>	80	20

Fonte: Rivenbark et al.<sup>2</sup>

integrada o genoma e o transcriptoma de aproximadamente 2.000 cânceres de mama seguidos por 15 anos. Resultou uma nova estratificação da neoplasia em 10 diferentes categorias, com evoluções clínicas distintas, baseadas nas alterações no número de cópias (*copy number aberrations* — CNAs)<sup>41</sup>. Demonstraram com essa abordagem que existe um grupo limitado de genes *drivers* envolvidos no comportamento do câncer de mama. Descreveram um grupo de tumores que não exibem CNAs e estão relacionados a anormalidades na resposta imune adaptativa como a deleção de TCR. As deleções do cromossomo 5 estão relacionadas a alterações no controle do ciclo celular e caracterizam o tipo intrínseco basal. Alterações no gene ZNF703 e deleções de subunidades do complexo holoenzimático PP2A e MTAP seriam específicas do tipo luminal B. Essa abordagem também permitiu a identificação de eventos significativos, como a amplificação dos genes KRAS, IGF1R e EGFR, assim como deleções de CDKN2B, BRCA2, RB1, ATM, SMAD4, NCOR1 e UTX, que mesmo quando não muito frequentes poderiam ter implicações na previsão da resposta terapêutica, principalmente a relacionada aos inibidores tirosina quinase. Foram identificados sete subtipos de tumores RE+ e pelo menos duas formas de tumores triplo-negativos. Ficou patente no longo seguimento que existem categorias tumorais hormoniodependentes com evolução natural favorável — a maioria —, mas existem categorias RE+ com prognóstico pior.

## O espectro de tumores classificados como triplo-negativos

Já é clássico afirmar que os tumores triplo-negativos, que correspondem a 10–15% dos casos de câncer de mama<sup>42</sup>, são agressivos. Uma pesquisa canadense (comparação de 180 triplo-negativos com 142 não triplo-negativos) estimou o risco relativo em 5 anos para os triplo-negativos de 4,0 e 1,4, para as metástases visceral e óssea, respectivamente<sup>43</sup>. Em seguimento médio de 9 anos, 43% dos triplo-negativos evoluíram para óbito, contra 30% das outras

**Tabela 3.** Frequência aproximada das mutações genéticas mais comuns nos subtipos de câncer de mama

	Luminal A	Luminal B	HER-2	Basaloide
	(%)	(%)	(%)	(%)
PIK3CA	40–45	29	39	9
TP53	12	29	72	80
GATA3	14	15	2	2
MAP3K1	13	5	4	–
MLL3	8	6	7	5
CDH1	10	5	5	–

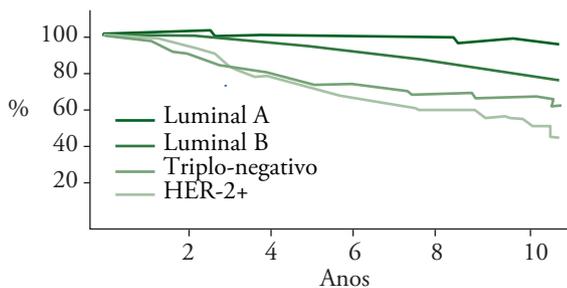
Fonte: Baird e Caldas<sup>39</sup>

lesões. Em média, apenas cerca de 30% das pacientes metastáticas com esses tumores sobrevivem 5 anos.

No Instituto Europeu de Oncologia, usando-se classificação tumoral por critérios imuno-histoquímicos, também se evidenciou o prognóstico desfavorável em triplo-negativos (Figura 4), apenas superado em agressividade pelos superexpressores de HER-2<sup>44</sup>. Foi observada a influência das diferentes morfologias neoplásicas triplo-negativas: o prognóstico é bom nos carcinomas adenoide-císticos e medulares; intermediário nos papilares e apócrinos; ruim nos ductais, lobulares e, principalmente, metaplásicos.

Entretanto, Lehmann et al.<sup>24</sup> mostraram que os triplo-negativos são uma doença heterogênea e que nem todos são desfavoráveis, englobando-se sob esse rótulo um amplo espectro de tumores. A técnica de *cluster analysis* permitiu o reconhecimento de seis subtipos de triplo-negativos com aspectos biológicos peculiares: *basal-like 1*, *basal-like 2*, imunomodulatório, mesenquimal, mesenquimal *stem-like* e luminal com receptores de androgênios (LRA)<sup>24</sup>.

A Tabela 4 ilustra as principais expressões gênicas nesses subtipos. *Basal-like 1* apresenta elevada expressão de genes reguladores do ciclo celular e de resposta ao dano ao DNA que



Fonte: Montagna et al.<sup>44</sup>

**Figura 4.** Sobrevida global nos diferentes subtipos de carcinoma de mama, por classificação imuno-histoquímica

**Tabela 4.** Expressão gênica nos seis subtipos de carcinomas triplo-negativos

Subtipos	Expressão gênica
<i>Basal-like 1</i>	Genes de proliferação (RNA polimerase, MYC, NRAS) - <i>Checkpoints</i> (CHEK1, RADS1, MSH2)
<i>Basal-like 2</i>	EGF, IGF1R, glicolise/gliconeogênese
Imunomodulatório	Processo imunitário (NK, IL, citoquina)
Mesenquimal	Motilidade (ECM, Wnt, catenina) Diferenciação (TJFP, mTOR,...)
Mesenquimal " <i>stem</i> "	Transição epitélio-mesênquima (TWIST, CDH1, - claudinas 3, 4, 7...)
Luminal receptor de androgênio	Genes luminais (FOX A1, XRP1...)

Fonte: Lehman et al.<sup>24</sup>

seriam responsáveis pela alta taxa de proliferação e de expressão de Ki 67 nesse subtipo; o *basal-like 2* tem alteração nas vias envolvendo fatores de crescimento, como EGF, NGF, MET, Wnt/ $\beta$ Catenina e IGF1R. De modo interessante esse tipo tem características de origem basal/mioepitelial com expressão de TP63 e CD10. Os dois mesenquimais são ricos em genes de transição epitélio-mesênquima (TEM), associados a motilidade e diferenciação das celular. Prevaecem as alterações nas vias de sinalização TGF- $\beta$  e em genes relacionados a TEM, como diminuição de expressão de E-caderina e superexpressão de ZEB1, ZEB2, MMP2, ACTA2, TWIST1, etc. No tipo MSL existe um enriquecimento dos genes envolvidos na angiogênese, como o VEGFR2, TEK e TIE1. De modo interessante esse tipo difere do tipo mesenquimal por ter menor expressão dos genes relacionados a proliferação e pela subexpressão das claudinas 3, 4 e 7 consistente com o novo subtipo intrínseco descrito, *claudina-low*. O tipo imunomodulatório está ligado à expressão de genes de resposta imune celular, como vias TH1/TH2, células NK, receptores de células B, dendríticas e células T, e citocinas, IL-7 e IL-12. Os LRA são classicamente RE, porém expressam citoqueratinas luminais e outros genes, como o FOXA1 e XBP1, além de genes relacionados às vias de regulação hormonal, incluindo síntese de esteroides e metabolismo de andrógeno e estrógeno. O RA é expresso nove vezes mais nesse subtipo, quando comparado aos demais (Figura 4), tem bom prognóstico, menor sensibilidade à quimioterapia neoadjuvante e, na teoria, poderá vir a ser tratado com hormonioterapia antiandrogênica (bicalutamida, por exemplo)<sup>45,46</sup>. Interessante foi a observação de que o estímulo androgênico pode ter efeitos paradoxais: com a via da MAP quinase ativada leva a bloqueio do ciclo celular, e com a mesma via inativada, à proliferação celular<sup>47</sup>. Assim, pode ser que a indicação de hormonioterapia antiandrogênica deva se restringir a casos com inativação desta via de sinalização.

A terapia-alvo nos triplo-negativos é extremamente promissora. A mutação de TP53 está presente na grande maioria desses tumores (é a alteração genômica mais comum), e diversas substâncias inibidoras de *checkpoints* G2/M parecem ser mais letais, havendo essa mutação<sup>48</sup>. Estão sendo estudados também inibidores da PARP em BRCA1-2 mutados, de PI3K e de histona desacetilases<sup>49</sup>.

## Referências

1. Polyak K. Breast cancer: origins and evolution. *J Clin Invest.* 2007;117:3155-63.
2. Rivenbark AG, O'Connor SM, Coleman WB. Molecular and cellular heterogeneity in breast cancer. *Challenges for personalized Medicine.* *Am J Pathol.* 2013;183:1113-24.
3. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406:747-52.

4. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol*. 2011;5:5-23.
5. Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ulrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplifications of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235:177-82.
6. Tafe LJ, Tsongalis GJ. The human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2). *Clin Chem Lab Med*. 2012;50:23-30.
7. Carey LA. Breast cancer: HER-2 a good addiction. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;33:637-45.
8. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10:5367-74.
9. Prat A, Perou C. Mammary development meets cancer genomics. *Nature Med*. 2009;15:842-4.
10. Millikan RC, Newman B, Tse CK, Moorman PG, Conway K, Dressler LG, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109:123-39.
11. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006;295:2492-502.
12. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005;11:5678-85.
13. Foulkes WD, Smith I, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:1938-48.
14. Turner NC, Reis-Filho JS, Russel AM, Springall RJ, Ryder K, Steele D, et al. BRCA 1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer. *Oncogene*. 2007;26:2126-32.
15. Esteller M, Silva JM, Dominguez G, Bonilla F, Matias-Guiu X, Lerma E, et al. Promoter hypermethylation and BRCA1 inactivation in sporadic breast and ovarian tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:564-9.
16. Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ, Baehner FL, Decker T, Eusebi V, et al. Basal-like and triple negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Modern Pathol*. 2011;24:157-67.
17. Wu YM, Hu W, Wang Y, Wang N, Gao L, Chen ZZ, et al. Exploring novel targets of basal-like breast carcinoma by comparative gene profiling and mechanism analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;141:23-32.
18. Herschkowitz JI, Simin K, Weigman VJ, Mikaelian I, Usary J, Hu Z, et al. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. *Genome Biol*. 2007;8:R76.
19. Prat A, Parker JS, Karginava O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz JI, et al. Plenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12:R68.
20. Farmer P, Bonnefoi H, Becette V, Tubiana-Hulin M, Fumoleau P, Larsimont D, et al. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis. *Oncogene*. 2005;24:4660-71.
21. Lehman-Che J, Hamy A-S, Porcher R, Barrिताult M, Bouhidel F, Habelleh H, et al. Molecular apocrine breast cancers are aggressive estrogen receptor negative tumors overexpressing either HER-2 or GCDFP15. *Breast Cancer Res*. 2013;15:R 37.
22. Kim S, Jung W, Koo SJ. Differences in autophagy - related activity by molecular subtype in triple-negative breast cancer. *Tumor Biol*. 2012;33:1681-94.
23. Gonzalez-Angulo AM, Stemke-Hale K, Palla SL, Carey M, Agarwal R, Meric-Berstam F, et al. Androgen receptor levels and association with PIK3CA mutations and prognosis in breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15:2472-8.
24. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011;121:2750-67.
25. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:8418-23.
26. Parker JS, Mullins M, Cheang M, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27:1160-7.
27. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, Niemierko A, Raad RFA, Boon WL, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and Her-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol*. 2008;26:2373-8.
28. Millar EK, Graham PH, O'Toole SA, McNeil CM, Browne L, Morey AL, et al. Prediction of local recurrence, distant metastasis, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. *J Clin Oncol*. 2009;27:4701-8.
29. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of a local and regional relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28:1684-91.
30. Harrel JC, Prat A, Parker JS, Fan C, He X, Carey L, et al. Genomic analysis identifies unique signatures predictive of brain, lung and liver relapse. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;132:523-35.
31. Prat A, Adamo B, Cheang M, Anders CK, Carey LA, Perou CM. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. *Oncologist*. 2013;18:123-33.
32. Guiu S, Michels S, André F, Cortes J, Denkert C, Di Leo A, et al. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPACT 2012 Working Group Statement. *Ann Oncol*. 2012;23:2997-3006.
33. Garlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med*. 2012;366:883-92.
34. Turner NC, Reis-Filho JS. Genetic heterogeneity and cancer drug resistance. *Lancet Oncol*. 2012;13:e178-e185.
35. Volgenstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz Jr LA, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science*. 2013;339:1546-58.
36. Stratton MR. Exploring the genomes of cancer cells: progress and promise. *Science*. 2011;331:1553-8.
37. Potts SJ, Krueger JS, Landis ND, Eberhard DA, Young GD, Schmechel SC, et al. Evaluating tumor heterogeneity in immunohistochemistry-stained breast cancer tissue. *Lab Invest*. 2012;92:1342-57.
38. Kobaltd DC, Fulton RS, McLellan MD, Schmidt H, Kalicki-Veizer J, McMichael JF. Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2012;490:61-70.
39. Baird RD, Caldas C. Genetic heterogeneity in breast cancer: the road to personalized medicine? *BMC Medicine*. 2013;11:151.
40. Greer LT, Rosman M, Mylander WC, Hooke J, Kovatich A, Sawyer K, et al. Does breast tumor heterogeneity necessitate further immunohistochemical staining on surgical specimens? *J Am Coll Surg*. 2013;216:239-51.
41. Curtis C, Shah SP, Chin S, Turashvili G, Rueda OM, Dunning MJ, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature*. 2012;486:346-52.

42. Lehman BD, Pietenpol J. Identifications and use of biomarkers in treatment strategies for triple negative breast cancers subtypes. *J Pathol.* 2014;232:142-50.
43. Dent R, Hanna WM, Trudeau M, Rawlinson E, Sun P, Narod SA, et al. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;115:423-8.
44. Montagna E, Maisonneuve P, Rotmensz N, Canello G, Iorfida M, Balduzzi A, et al. Heterogeneity of triple-negative breast cancer: histologic subtyping to inform the outcome. *Clin Breast Cancer.* 2013;13:31-9.
45. He J, Peng R, Yuan Z, Wang S, Peng J, Lin G, et al. Prognostic value of androgen receptor expression in operable triple-negative breast cancer: a retrospective analysis based on a tissue microarray. *Med Oncol.* 2012;29:406-10.
46. Loibl S, Müller BM, von Minckwitz G, Schwabe M, Roller M, Darbi-Esfahani, et al. Androgen receptor expression in primary breast cancer and its predictive and prognostic value in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130:477-87.
47. Garay JP, Park BH. Androgen receptor as a targeted therapy for breast cancer. *Am J Cancer Res.* 2012;2:434-45.
48. Hirshfield KM, Ganesan S. Triple negative breast cancer: molecular subtypes and targeted therapy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26:34-40.
49. Mayer IA, Abramson VG, Lehman BD, Pietenpol JA. New strategies for triple-negative breast cancer – deciphering the heterogeneity. *Clin Cancer Res.* 2014;20:782-9.

RELATO DE CASO

# Reconstrução mamária em paciente com complexo aréolo-papilar supranumerário

*Breast reconstruction in patient with supernumerary nipple-areola complex*

Marcelo Moreno<sup>1</sup>, Franciele Meurer<sup>2</sup>, Maiane Maria Pauletto<sup>2</sup>

## Descritores

Neoplasias da mama  
Anormalidades congênitas  
Mamoplastia

## Keywords

Breast neoplasms  
Congenital abnormalities  
Mammoplasty

## RESUMO

Numerosas técnicas de reconstrução mamária são utilizadas como alternativas para pacientes submetidas à mastectomia. Uma das fases desse processo é a confecção cirúrgica do complexo aréolo-papilar (CAP), seguida de tatuagem para criação de nova aréola. Este relato descreve a conduta cirúrgica realizada em uma paciente com carcinoma ductal invasivo (triplo negativo), localizado na junção dos quadrantes superiores (JQS) da mama direita, na qual foi utilizado retalho cutâneo caudal contendo um CAP supranumerário na cobertura da reconstrução mamária que incluiu músculo grande dorsal e expansor tecidual.

## ABSTRACT

*Numerous breast reconstruction techniques are used as alternatives to patients submitted to mastectomy. One of the stages to breast reconstruction is surgical confection of nipple-papillary complex followed by tattooing to create a new areola. This report describes the surgical treatment in a patient with invasive ductal carcinoma (triple-negative), located at the junction of the upper quadrants of the right breast; where was utilized caudal cutaneous flap, containing a supernumerary nipple-papillary complex; in the coverage of breast reconstruction that included the latissimus dorsi flap and tissue expander.*

## Introdução

O câncer de mama é a causa mais comum de morte por câncer entre as mulheres<sup>1</sup>. Estima-se que uma em cada oito mulheres sejam afetadas durante a vida<sup>2</sup> e que 1.050.000 novos casos anuais ocorram no mundo<sup>3</sup>. Variados tipos de cirurgia para tratar essa doença são indicados de acordo com a fase evolutiva do tumor<sup>4</sup>. Nos últimos anos, numerosas técnicas de reconstrução mamária estão sendo utilizadas como alternativas a pacientes submetidas à mastectomia, sendo que a escolha da técnica depende de inúmeros fatores, tais como localização, volume do tumor/volume da mama, perfil biológico e estágio da doença, etc<sup>5</sup>. Uma das fases da reconstrução mamária é a confecção cirúrgica do mamilo, seguida pela dermopigmentação da região do complexo aréolo-papilar (CAP), representando uma alternativa na restauração de estruturas danificadas pela mastectomia, criando um novo CAP<sup>6</sup>.

Mamilos, ou CAPs supranumerários (também denominados como “extranumerários”), são anormalidades do desenvolvimento que ocorrem mais comumente na região anterior do tronco<sup>4</sup>, podendo se assemelhar a um nevo ou fibroma<sup>7</sup>. Todos os componentes presentes na área do mamilo também estão

Trabalho realizado no Curso de Medicina da Universidade Comunitária da Região de Chapecó (UNOCHAPECÓ) – Chapecó (SC), Brasil.

<sup>1</sup>Médico Mastologista. Professor Titular do Curso de Medicina da UNOCHAPECÓ – Chapecó (SC), Brasil.

<sup>2</sup>Graduandos em Medicina da UNOCHAPECÓ – Chapecó (SC), Brasil.

Endereço para correspondência: Marcelo Moreno – Avenida Senador Atilio Fontana, 591-E – Efapi – CEP: 89809-000 – Caixa Postal: 1141 – Chapecó (SC), Brasil – E-mail: mmoreno@unochapeco.edu.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 18/07/2015. Aceito em: 24/08/2015

presentes, incluindo espessamento da epiderme, hiperpigmentação, presença de folículo pilossebáceo, glândula mamária e músculo liso<sup>7,8</sup>. A incidência de mamilos supranumerários na população em geral é de 1,7 a 3,89%<sup>7</sup>.

Este artigo relata um caso de utilização de CAP extranumerário na reconstrução de mamária de uma mulher submetida à mastectomia para tratamento de um câncer de mama à direita.

## Relato de caso

Mulher branca de 37 anos, previamente hígida, apresentou-se a um serviço público de oncologia com queixa de nódulo palpável na junção dos quadrantes superiores (JQS) da mama direita havia 5 meses, associado a dor intermitente e aguda. Foi submetida à biópsia da lesão e os exames anatomopatológico e imuno-histoquímico descreveram carcinoma ductal invasivo, triplo negativo com índice de Ki-67 entre 80 e 90%. Considerando o exame clínico e os exames de imagem, o estágio da doença era T3 (multifocal) N0M0. Tratamento sistêmico neoadjuvante foi sugerido, não sendo realizado devido a questões burocráticas do sistema de saúde. A paciente foi encaminhada à avaliação cirúrgica. Ao exame físico a lesão encontrava-se na JQS, peripapilar e media em torno de 5,5 x 3,5 cm, sem invadir a pele. Foi observada uma papila extranumerária medindo em torno de 0,5 x 0,7 cm, associada a uma base pigmentada de 1,5 cm, que correspondia à provável aréola rudimentar (Figura 1). Considerando os achados clínicos e as dimensões da neoplasia em relação ao tamanho da mama, foi decidido pela realização de mastectomia associada à biópsia do linfonodo sentinela, com a reconstrução mamária utilizando músculo grande dorsal e expansor tecidual. No planejamento cirúrgico foi estabelecido que o retalho cutâneo do polo inferior da mama, que possuía o CAP extranumerário, iria cobrir o volume resultante da associação do retalho associado ao expansor (Figura 2).

A paciente apresentou boa recuperação pós-operatória, com alta hospitalar 24 horas após o procedimento cirúrgico, e 20 dias após a cirurgia foi submetida ao início da quimioterapia adjuvante. O exame anatomopatológico da peça cirúrgica confirmou o estágio pré-operatório da doença.

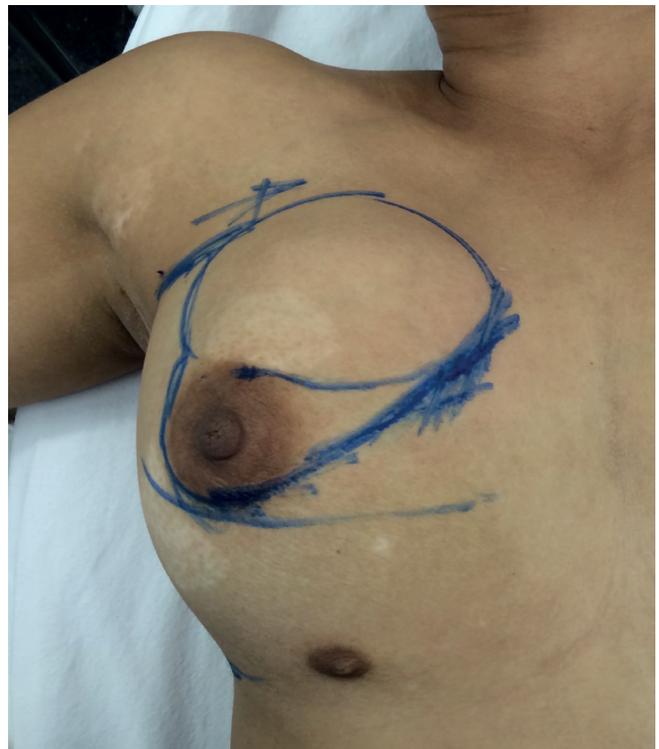
Atualmente, a paciente encontra-se sem queixas, com boa cicatrização e expansor sendo preenchido a cada 15 dias (Figuras 3 e 4). Seis meses após a finalização do tratamento radioterápico, a paciente será submetida à substituição do expansor por prótese definitiva e posicionamento do novo CAP, além da correção da cicatriz cirúrgica.

## Discussão

Remanescentes de linhas mamárias, como mamilos ou mamas supranumerários, são resultado de espessamentos epidérmicos que persistem na linha mamária em uma extensão que pode ir da axila ao períneo<sup>9</sup>. Esses espessamentos, em número de



**Figura 1.** Complexo aréolo-papilar extranumerário em quadrante infero-medial da mama direita



**Figura 2.** Planejamento pré-operatório para inclusão do retalho dermocutâneo caudal (contendo o complexo aréolo-papilar embrionário) na cobertura do retalho grande dorsal associado ao expansor



**Figura 3.** Pós-operatório (90 dias) com volume do expansor tecidual quase completo



**Figura 4.** Complexo aréolo-papilar acessório acompanhando a expansão tecidual adjacente

dois, migram longitudinalmente sobre a superfície ventral do embrião entre a quarta e a quinta semana de desenvolvimento embrionário<sup>8</sup>. Essa linhagem inicia na região ínfero-medial da axila e termina na parte superior da face medial da coxa<sup>8,10</sup>, sofrendo fragmentação e acúmulo ectodermal ao longo do percurso, sendo esses acúmulos suprimidos com o avançar do desenvolvimento<sup>8</sup>. A persistência desses acúmulos ectodérmicos em locais programados para regressão resulta no aparecimento de mamilos ou mamas supranumerários<sup>8</sup>.

As mamas supranumerárias podem conter papila mamária com ou sem aréola rudimentar, como também tecido glandular (podendo inclusive ser influenciadas por alterações hormonais)<sup>9,11</sup>. Politelia, por sua vez, é o nome dado à presença de numerosos mamilos<sup>8</sup>.

A incidência de mama supranumerária em um estudo realizado com 1.660 pacientes foi de 5,78%, incluindo polimastia, politelia e aberrações de mama. Esse mesmo estudo identificou

que, isoladamente, a polimastia foi responsável por 0,12% das alterações na formação de mama e que a politelia esteve presente em 5,48% dos casos<sup>12</sup>. A incidência de mamilos supranumerários na população em geral está entre 1,7 e 3,89%, variando de acordo com a região estudada<sup>7</sup>. A lesão única é mais comum<sup>4,7,10</sup>, embora possa ocorrer bilateralmente<sup>4</sup>.

Pode ocorrer dor ou ejeção de leite durante o período de lactação caso a glândula mamária esteja presente por completo<sup>8</sup>. Além disso, qualquer alteração patológica que ocorre no tecido mamário normal pode também ocorrer no tecido mamário acessório<sup>8,10</sup>. O tratamento cirúrgico para politelia ou polimastia pode ser indicado por razões cosméticas<sup>8</sup>.

Em mastectomias, a retirada do mamilo também pode ser necessária e a criação de novo mamilo e da aréola é o passo final para atingir a reconstrução da mama<sup>13-15</sup>. A reconstrução do CAP é importante tanto para o benefício psicológico e estético da paciente como também por oferecer uma aparência natural da mama<sup>16</sup>. Existem numerosas técnicas de reconstrução cirúrgica da papila, como utilização de retalhos randômicos locais, enxerto de pele, enxerto de parte da papila contralateral, entre outras. Em seguida, as pacientes podem sentir desconforto quanto a projeção do mamilo, cor, forma, tamanho, textura e posição<sup>15,16</sup>. Com o objetivo de atingir maior fidelidade anatômica, após essa etapa é realizada a dermopigmentação da papila, e de forma circular à pele adjacente, para criar um CAP<sup>16,17</sup>.

Provavelmente devido à raridade da associação da presença de CAP acessório e câncer de mama, houve apenas um relato de reconstrução de CAP utilizando mamilo acessório para reconstrução da mama após quadrantectomia central em paciente de 73 anos que possuía politelia (2 papilas)<sup>18</sup>.

## Conclusão

Papilas mamárias extranumerárias, associadas ou não à aréola, são eventos raros na população em geral e podem ser uma alternativa na reconstrução de mama de pacientes submetidas a tratamento cirúrgico de câncer de mama e que possuem esse(s) remanescente(s) embrionário(s).

## Referências

1. International Agency for Research on Cancer. [cited 2015 Jun 15]. Available from: [http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223\\_E.pdf](http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223_E.pdf)
2. Dong XY, Sun X, Guo P, Sasahara M, Ishii Y, Dong JT. ATBF1 Inhibits Estrogen Receptor (ER) Function by Selectively Competing with AIB1 for Binding to the ER in ER-positive Breast Cancer Cells. *J Biol Chem.* 2010;285(43):32801-9.
3. Costa H. Controle do Câncer de Mama. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.

4. Matesanz R, Teruel JL, García Martín F, Orte L, Guisasaola L, Ortuño J. High Incidence of Supernumerary Nipples in End-Stage Renal Failure. *Nephron*. 1987;44:385-6.
5. Piper M, Peled AW, Sbitany H. Oncoplastic breast surgery: current strategies. *Gland Surg*. 2015;4(2):154-63.
6. Martins A, Martins M, Martins M. Micropigmentação, a beleza feita com arte. São Paulo: Livraria Médica Paulista; 2009.
7. Mehregan AR. Supernumerary nipple. A histologic study. *J Cutan Pathol*. 1981;8:96-104.
8. Leung AKC, Robson LM. Polythelia. *Int J Dermatol*. 1989;28(7):429-33.
9. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Patologia: bases patológicas das doenças*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 1169-206.
10. Brown J, Schwartz R. Supernumerary nipples: an overview. *Cutis*. 2003;71(5):344-6.
11. Moore KL. *Anatomia orientada para a clínica*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 53-149.
12. Göttlicher S. Incidence and location of polythelias, polymastias and mammae aberratae. A prospective one year study of 1,660 patients of a gynecologic practice. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1986;46(10):697-9.
13. Few JW, Marcus JR, Casas LA, Aitken ME, Redding J. Long-term predictable nipple projection following reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1999;104:1321-4.
14. Nóbrega RMC, Hissa NS, Lopes LMS, Souza ACC. Reconstrução do complexo aréolo mamilar com utilização da técnica de dermomicropigmentação realizada por enfermeiras na recuperação da autoimagem da mulher mastectomizada ou que realizaram mastopexia e redução das mamas: relato de experiência. [cited 2015 Jun 15]. Available from: [http://www.abeneventos.com.br/anais\\_61cben/files/00341.pdf](http://www.abeneventos.com.br/anais_61cben/files/00341.pdf)
15. Yang X, Zhu C, Gu Y. The prognosis of breast cancer patients after mastectomy and immediate breast reconstruction: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0125655.
16. Jabor MA, Shayani P, Collins DR Jr, Karas T, Cohen BE. Nipple-areola reconstruction: satisfaction and clinical determinants. *Plast Reconstr Surg*. 2002;110(2):457-63.
17. Riccio CA, Zeiderman M, Chowdhry S, Wilhelmi B. Review of Nipple Reconstruction Techniques and Introduction of V to Y Technique in a Bilateral Wise Pattern Mastectomy or Reduction Mammoplasty. *EPlasty*. 2015;15:73-9.
18. Magno S, Terribile D, Franceschini G, Fabbri C, Chiesa F, Di Leone A, et al. Accessory nipple reconstruction following a central quadrantectomy: a case report. *Cases J*. 2009;2:1-4.

RELATO DE CASO

# Ressecção completa da parede torácica associada à linfadenectomia da mama interna em recidiva local isolada por câncer de mama

*Full-thickness chest wall resection with internal mammary lymph node lymphadenectomy for isolated breast cancer recurrence*

Kátia Mathias Teixeira da Silva<sup>1</sup>, Alberto Callou Torres Júnior<sup>2</sup>, Miguel Córdoba Pinto<sup>3</sup>, Carlos Maciel da Silva<sup>3</sup>, Rafael Luiz Haikel<sup>4</sup>, René Aloisio da Costa Vieira<sup>4</sup>

## Descritores

Neoplasias da mama  
Mastectomia  
Excisão de linfonodo  
Recidiva  
Parede torácica

## Keywords

Breast neoplasms  
Mastectomy  
Lymph node excision  
Recurrence  
Thoracic wall

## RESUMO

Aproximadamente 30% dos doentes com câncer de mama apresentam recorrência local, à qual pode se associar doença locorregional ou sistêmica. A recorrência local isolada esternal e mediastinal é rara, sendo a toracectomia o único tratamento cirúrgico curativo a ser oferecido a esses pacientes. Apresenta-se relato de paciente portadora de carcinoma ductal invasivo da mama submetida a tratamento curativo, que aos 35 meses apresentou recidiva esternal única. Submetida à toracectomia esquerda com ressecção parcial esternal, ressecção de segmentos de arcos costais, com reconstrução com tela sintética, retalho miocutâneo de músculo grande dorsal e linfadenectomia da cadeia mamária interna. Discute-se os aspectos relacionados à recidiva local, às indicações da ressecção da parede torácica, ao tratamento cirúrgico, seus resultados e ao prognóstico nessa condição.

## ABSTRACT

*Approximately 30% of patients with breast cancer have local recurrence, which may be associated with locoregional or systemic disease. The sternal isolated local recurrence is rare, and thoracoplasty is the only intent curative surgical treatment to be offered to these patients. This article presents a patient with breast cancer submitted to a curative treatment, but with a single chest wall recurrence at 35 months. She was submitted to a left sternal thoracoplasty with partial resection, resection of segments of ribs, with reconstruction with synthetic mesh, major flap of latissimus dorsi muscle and internal mammary lymphadenectomy. We discuss the aspects related to local recurrence, the indications related to surgical treatment, the modalities of treatment, its results and the prognosis for this condition.*

Trabalho realizado no Núcleo de Mastologia do Hospital do Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brasil.

<sup>1</sup>Cirurgiã oncológica; Pós-graduanda em Oncologia/Cirurgia Oncoplástica no Hospital de Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brasil.

<sup>2</sup>Residente de Mastologia no Hospital de Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brasil.

<sup>3</sup>Cirurgião Oncológico do Departamento de Cirurgia Torácica do Hospital de Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brasil.

<sup>4</sup>Mastologista, Cirurgião Oncológico do Departamento de Mastologia e Reconstrução Mamária do Hospital de Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: René Aloisio da Costa Vieira – Departamento de Mastologia e Reconstrução Mamária do Hospital de Câncer de Barretos – Rua Antenor Duarte Villela, 1331 – Doutor Paulo Prata – CEP: 14784-400 – Barretos (SP), Brasil – E-mail: posgrad@hcancerbarretos.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 17/06/2015. Aceito em: 05/08/2015

## Introdução

O câncer de mama é o tipo mais comum de câncer em mulheres, representando 22% dos casos novos a cada ano. Embora o câncer de mama tenha se tornado uma doença curável nas últimas décadas, nos indivíduos tratados por carcinoma mamário, a recidiva é fator de mau prognóstico. A taxa de recorrência local-regional após a mastectomia por doença invasora é da ordem de 9%, sendo que um terço destas também terão metástases à distância e um quarto terão recorrência isolada<sup>1,2</sup>. Na avaliação da recidiva deve-se avaliar o tipo de recidiva, o número de recidivas envolvidas, a sobrevida livre de doença, o tipo do tumor, sendo adequado realizar nova avaliação histológica, visto que as características da recidiva podem ser diferentes da característica do tumor primário, fatores importantes no julgamento da terapêutica.

As terapias locais como a radioterapia ou a cirurgia podem ser necessárias em casos selecionados para o controle da doença local e palição dos sintomas incapacitantes como dor, sangramento, ulceração, secreção fétida e infecção<sup>3</sup>. No julgamento cirúrgico, múltiplos fatores devem ser considerados, sendo que a excisão cirúrgica, isso é, a ressecção do esterno e costelas, ocasionalmente causa defeitos da parede torácica, resultando em complicações secundárias influenciando a função cardiopulmonar<sup>4</sup>.

A utilidade da quimioterapia após o tratamento para recidiva local isolada ainda permanece controversa. Assim, a cirurgia deve ser considerada em função da localização da recidiva. A recorrência de tumores que invadem o esterno e as costelas após mastectomia é relativamente infrequente<sup>5</sup>, observando-se série de casos, fato que se torna mais raro ao se avaliar a ressecção da parede torácica concomitante à da mama interna<sup>6</sup>. O objetivo do presente estudo é discutir as múltiplas facetas que envolvem a recorrência local esternal no câncer de mama.

## Relato de caso

Paciente de 39 anos portadora de nódulo mamário esquerdo, clinicamente de 3 cm, T2N0M0. Submetida à biópsia a qual evidenciou carcinoma ductal invasivo (CDI) da mama, grau histológico Nottingham III, triplo negativo, Ki67 90%. Estadiamento baseado em cintilografia óssea e tomografia de tórax e abdômen, mostrou apenas doença mamária. Submetida à mastectomia, associada à pesquisa de linfonodo sentinela e linfadenectomia axilar à esquerda, cujo anatomopatológico evidenciou tumor de 5,6 cm, axilar 1/22 linfonodos, T3N1M0, EC IIIa. Realizou quimioterapia adjuvante composta de 12 ciclos de Taxotere, seguida de 4 ciclos de Adriamicina/Ciclofosfamida, seguidos de radioterapia em plástão mamário e fossa supraclavicular (5,00 cGy). Aos 35 meses após o início do tratamento apresentou o aparecimento de nodulação infiltrativa torácica local (Figuras 1A e 1B). Cintilografia demonstrou a presença de lesão única esternal

(Figura 1C). Tomografia de tórax evidenciou lesão expansiva acometendo a terceira articulação condroesternal direita com infiltração da parede torácica com extensão para a cadeia torácica e mama interna, associada a linfonodos mediastinais heterogêneos (Figura 1D). A biópsia mostrou a presença CDI, RE+(10%), RP negativo, Ki67 80%, HER2 +/3+. Submetida à toracectomia esquerda, incluindo segmento cutâneo, partes moles, parte do esterno e segmentos de arcos costais e pleural parietal em monobloco, com linfadenectomia de cadeia mama interna, seguida de reconstrução com tela sintética Dual-Mesh e retalho miocutâneo de músculo grande dorsal (Figura 2), evoluindo sem intercorrências e recebendo alta no terceiro dia pós-operatório. Peça cirúrgica com 78 cm<sup>2</sup> (10,4 x 7,5 cm). Anatomopatológico mostrou infiltração de 3,5 cm por CDI comprometendo pele, pleura, tecido adiposo, muscular e cadeia mama interna 12+/12 linfonodos com extravasamento de cápsula, margens cirúrgicas livres, sendo a mínima de 1 cm (Figura 3A e 3B). Foi submetida a quatro ciclos de quimioterapia com docetaxel e ciclofosfamida. A paciente encontra-se aos seis meses de cirurgia, em regime de adjuvância com tamoxifeno, sem evidência de recorrência clínica ou imaginológica (Figuras 3C e 3D).

A paciente autorizou a apresentação do caso e fotos para publicação.

## Discussão

Apesar dos grandes avanços terapêuticos, o câncer de mama recorrente ainda é uma doença letal na maioria dos pacientes<sup>7</sup> e representa um desafio terapêutico no que diz respeito às opções de tratamento (cirurgia, radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia)<sup>1,8</sup>. A recorrência local isolada esternal é rara<sup>9</sup>, sendo a toracectomia o único tratamento cirúrgico curativo a ser oferecido a essas pacientes, observando-se que até 78% das pacientes com recidiva isolada permanecerão livres de doença com tratamento multimodal<sup>1</sup>. As pacientes geralmente aparecem com dor, ulceração, massa ou deformidade mamária, sendo uma minoria assintomática<sup>3,10</sup>.

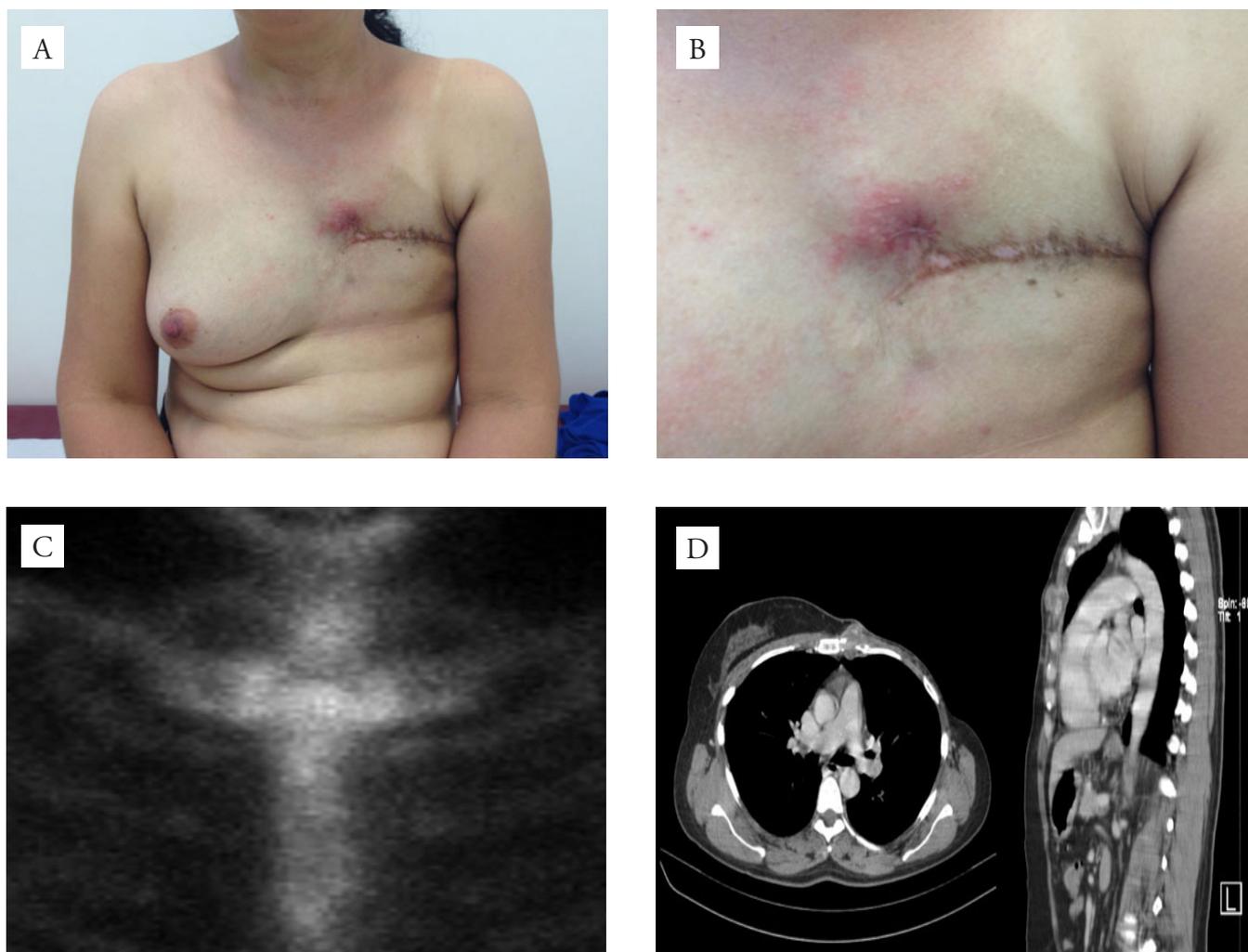
Na indicação da ressecção da parede torácica não há um consenso sobre a indicação do tratamento cirúrgico, observando-se como critério de indicação a ausência de doença metastática<sup>10</sup>, necessidade de margem de 2 cm, ausência de doença respiratória<sup>11</sup>; e indicações mais flexíveis baseados no controle da dor e ulceração mamária, sendo o procedimento realizado mesmo com intenção paliativa<sup>3,12</sup>. Fato é que a baixa mortalidade, a qual varia de 0<sup>3</sup> a 4,5%, associada à elevação da qualidade de vida estimula a realização desse tipo de cirurgia<sup>10</sup>. Fatores adicionais constituem a morbidade, a qual varia de 12<sup>10</sup> a 37,9%<sup>6</sup>, com sobrevida livre de doença e sobrevida global até a ordem de 45,5 e 68,5%, respectivamente<sup>12</sup>. Neste caso, devido à ausência de doença à distância, visou-se à intenção cirúrgica curativa,

isto é, ressecção da tumoração associada à linfadenectomia da mama interna.

A recorrência local envolvendo a parede torácica pode resultar em grandes defeitos e a reconstrução é mandatória<sup>13</sup>. No planejamento cirúrgico deve-se avaliar o tamanho do tumor, a necessidade de tela, a estabilidade da parede torácica e a extensão de partes moles necessária para o fechamento primário<sup>14</sup>. O objetivo final é minimizar o espaço morto, manter a estabilidade da caixa torácica, providenciando uma adequada cobertura preservando a forma e função. A localização do provável defeito após a ressecção, sua profundidade, largura e a quantidade de retalho necessário para a reconstrução devem ser avaliadas no pré-operatório. As telas ideais devem ser maleáveis, de forma a esculpir o tamanho e a forma do defeito, e rígidas a fim de evitar a respiração paradoxal, assim, optou-se pelo uso da tela de Dual-Mesh®, por experiência prévia do serviço, observando-se bons resultados relacionados à estabilização da parede torácica e baixos índices de infecção. Para obter um bom fechamento da pele, um retalho miocutâneo é necessário para cobertura dessas telas, podendo-se utilizar o músculo peitoral, o reto abdominal, o

grande dorsal, o omento ou retalho livre<sup>14</sup>. A utilização do omento fornece um bom suprimento sanguíneo e um bom molde para a parede torácica, entretanto, dá pouco apoio estrutural e necessita de uma laparotomia para sua realização, além do resultado cosmético ser pouco aceitável. O reto abdominal associa-se a um aumento de complicações cirúrgicas e o retalho livre necessita de equipe treinada em microcirurgia. Assim, o retalho miocutâneo mais utilizado para reconstrução da parede torácica é o músculo grande dorsal<sup>15</sup>, por ser um retalho que fornece um bom volume de pele, associado à baixa morbidade cirúrgica.

Na recorrência, a abordagem multidisciplinar (cirurgia, radioterapia e quimioterapia) é de fundamental importância, sendo descrito o uso de uma modalidade em 25,4%, duas em 43,8% e as três em 27,7% das pacientes. Assim, são considerados fatores associados à sobrevida a possibilidade de tratamento cirúrgico, a presença de doença metastática única, a possibilidade de radioterapia complementar e a associação de modalidades terapêuticas<sup>4</sup>. Vale ressaltar a avaliação sistemática da recorrência, associada à análise imunohistoquímica, visto que no presente caso o tumor mostrou-se inicialmente triplo negativo e na biópsia da recorrência



**Figura 1.** Recorrência local esternal no pré-operatório. (A,B) Exame clínico; (C) cintilografia óssea; (D) tomografia computadorizada torácica

observou-se a presença de um luminal B/HER2 negativo, fato que propiciou o uso do tamoxifeno adjuvante.

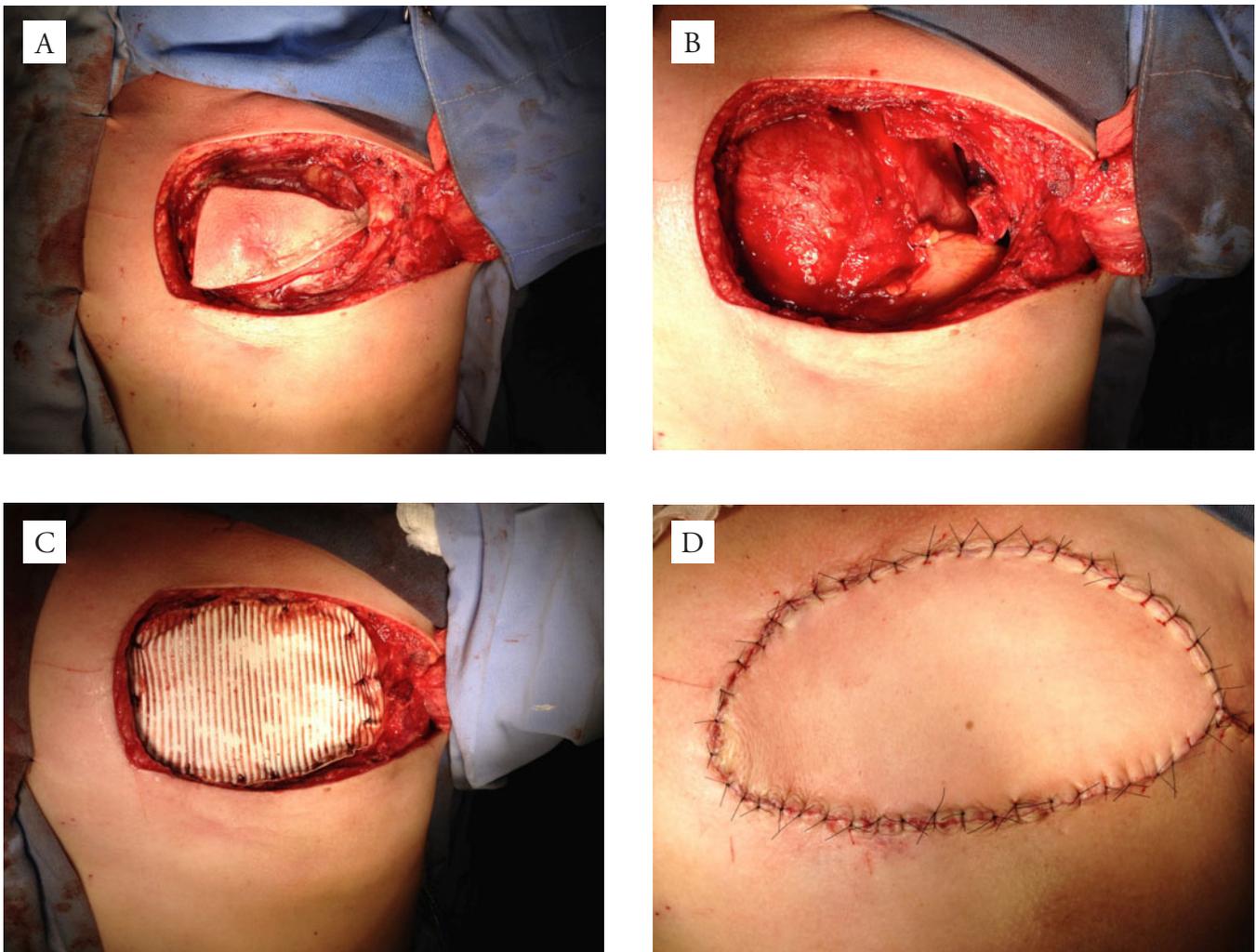
A ressecção do esterno associada à linfadenectomia da mama interna é evento extremamente raro, representando 10,6% (10/94) dos casos de recidiva na parede torácica, com sobrevida média de 40,7 meses, estimativa de sobrevida em 3 anos de 59,2% e sobrevida livre de doença de 8,6%<sup>6</sup>. A presença de tratamento sistêmico prévio à ressecção encontrou-se associada a uma melhor sobrevida, e a presença de ressecção completa esteve relacionada à sobrevida livre de recorrência<sup>6</sup>. A presença de doença na mama interna e mediastinal concomitante piora o prognóstico, sendo que no estudo de Noguchi et al.<sup>16</sup>, todos os pacientes com envolvimento de gânglios linfáticos (n=6) apresentaram recaída e morte no prazo de 30 meses, enquanto 3 pacientes sem comprometimento linfonodal sobreviveram por mais de 6 anos.

Apesar do limitado número de séries, são descritos como fatores prognósticos na ressecção da parede torácica o longo tempo entre o tumor primário e a recorrência (entre 2 e 10 anos)<sup>17,18</sup>, ressecção de volume menor do que 150 cm<sup>2</sup>, possibilidade de uso de quimioterapia na recorrência<sup>19</sup>, ausência de invasão óssea e idade

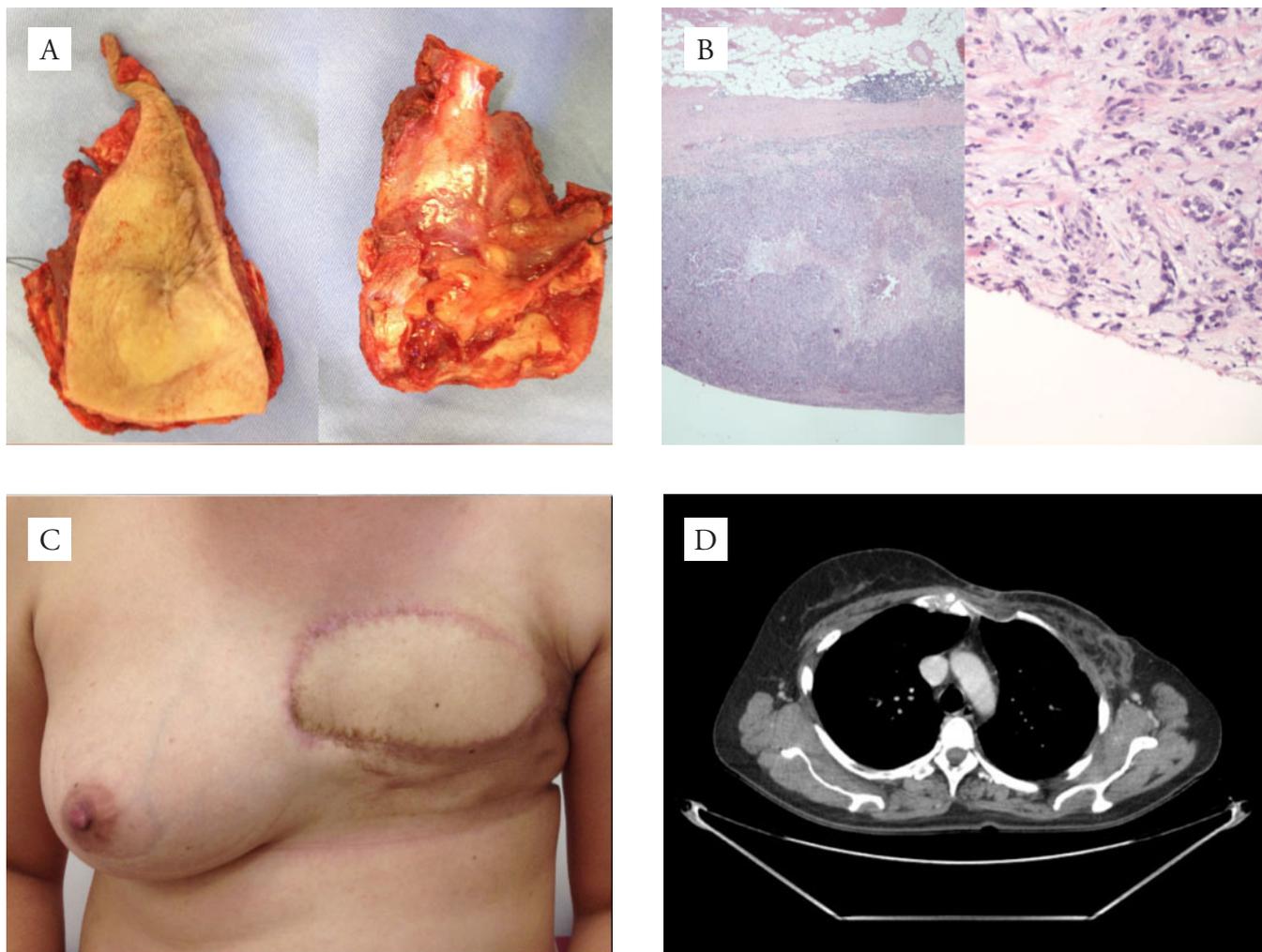
inferior a 45 anos<sup>18</sup>. Como fatores prognósticos negativos temos o curto intervalo livre de doença<sup>17</sup>, a presença do receptor de progesterona negativo, a expressão positiva do HER2<sup>17</sup> e o fenótipo triplo negativo<sup>20</sup>. A paciente em questão possui como fatores positivos a idade, o intervalo livre de doença, a ressecção completa da lesão, a possibilidade de utilização de terapia multimodal, o volume de tumor ressecado e a presença do receptor de estrogênio positivo, porém, como fatores negativos apresenta a negatividade para o receptor de progesterona e a presença de doença concomitante na cadeia mamária interna. Apesar de diversos fatores prognósticos, a ressecção completa (R0) visou controle local e melhoria da qualidade de vida, fato que justifica a ressecção desse tipo de recorrência.

## Conclusão

A recorrência de câncer de mama em parede torácica pós mastectomia é considerada uma doença de tratamento complexo, necessitando de tratamento multimodal. A ressecção da parede torácica e sua reconstrução para câncer de mama localmente



**Figura 2.** Aspectos do transoperatório. (A,B) Ressecção; (C) tela; e (D) retalho miocutâneo



**Figura 3.** Pós-operatório. (A) Peça cirúrgica; (B) microscopia evidenciando infiltração pleural (HE 20x e 200x); (C) resultado cirúrgico tardio clínico; (D) controle radiológico

recorrente associado à linfadenectomia da cadeia mamária interna é um procedimento factível, de baixa mortalidade e razoável morbidade, porém, constitui modalidade associada à baixa recorrência local e elevação na qualidade de vida, devendo ser considerado como opção terapêutica.

## Referências

- Buchanan CL, Dorn PL, Fey J, Giron G, Naik A, Mendez J, et al. Locoregional recurrence after mastectomy: incidence and outcomes. *J Am Coll Surg.* 2006;203(4):469-74.
- Pennery E. The role of endocrine therapies in reducing risk of recurrence in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Eur J Oncol Nurs.* 2008;12(3):233-43.
- Veronesi G, Scanagatta P, Goldhirsch A, Rietjens M, Colleoni M, Pelosi G, et al. Results of chest wall resection for recurrent or locally advanced breast malignancies. *Breast.* 2007;16(3):297-302.
- Chagpar A, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Ross MI, Cristofanilli M, Singletary SE. Chest wall recurrence after mastectomy does not always portend a dismal outcome. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(6):628-34.
- Sersa G, Cufer T, Paulin SM, Cemazar M, Snoj M. Electrochemotherapy of chest wall breast cancer recurrence. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(5):379-86.
- van Geel AN, Wouters MW, van der Pol C, Schmitz PI, Lans T. Chest wall resection for internal mammary lymph node metastases of breast cancer. *Breast.* 2009;18(2):94-9.
- Imkampe A, Bendall S, Bates T. The significance of the site of recurrence to subsequent breast cancer survival. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(4):420-3.
- Danish Breast Cancer Cooperative Group, Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol.* 2006;24(15):2268-75.
- Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(2):116-26.
- Downey RJ, Rusch V, Hsu FI, Leon L, Venkatraman E, Linehan D, et al. Chest wall resection for locally recurrent breast cancer: is it worthwhile? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(3):420-8.

11. Kolodziejcki LS, Wysocki WM, Komorowski AL. Full-thickness chest wall resection for recurrence of breast malignancy. *Breast J*. 2005;11(4):273-7.
12. Petrella F, Radice D, Borri A, Galetta D, Gasparri R, Casiraghi M, et al. Chest wall resection and reconstruction for locally recurrent breast cancer: from technical aspects to biological assessment. *Surgeon*. 2014;S1479-666X(14)00037-7.
13. Thomas PA, Brouchet L. Prosthetic reconstruction of the chest wall. *Thorac Surg Clin*. 2010;20(4):551-8.
14. Losken A, Thourani VH, Carlson GW, Jones GE, Culbertson JH, Miller JJ, et al. A reconstructive algorithm for plastic surgery following extensive chest wall resection. *Br J Plast Surg*. 2004;57(4):295-302.
15. Tobin GR, Mavroudis C, Howe WR, Gray LA Jr. Reconstruction of complex thoracic defects with myocutaneous and muscle flaps: applications of new flap refinements. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;85(2):219-28.
16. Noguchi S, Miyauchi K, Nishizawa Y, Imaoka S, Koyama H, Iwanaga T. Results of surgical treatment for sternal metastasis of breast cancer. *Cancer*. 1988;62(7):1397-401.
17. Haffty BG, Hauser A, Choi DH, Parisot N, Rimm D, King B, et al. Molecular markers for prognosis after isolated postmastectomy chest wall recurrence. *Cancer*. 2004;100(2):252-63.
18. Friedel G, Kuipers T, Engel C, Schopf C, Veit S, Zoller J, et al. Full-thickness chest wall resection for locally recurrent breast cancer. *Thorac Surg Sci*. 2005;2:Doc01.
19. van der Pol CC, van Geel AN, Menke-Pluymers MB, Schmitz PI, Lans TE. Prognostic factors in 77 curative chest wall resections for isolated breast cancer recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(12):3414-21.
20. Santillan AA, Kiluk JV, Cox JM, Meade TL, Allred N, Ramos D, et al. Outcomes of locoregional recurrence after surgical chest wall resection and reconstruction for breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(5):1322-9.

# INSTRUÇÕES AOS AUTORES

## Instruções aos autores

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

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

A Revista não aceitará material editorial com objetivos comerciais.

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

## Apresentação e submissão dos manuscritos

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

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

**Artigo Original:** descreve pesquisa experimental ou investigação clínica - prospectiva ou retrospectiva, randomizada ou duplo cego. Devem ter de 2.000 a 4.000 palavras, excluindo ilustrações (tabelas, figuras [máximo de 5]) e referências [máximo de 30]. Manuscritos contendo resultados de pesquisa clínica ou experimental original terão prioridade para publicação. Todos manuscritos devem apresentar: Título em português/inglês, Resumo estruturado, Palavras-chave, Abstract, Keywords, Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências.

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

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

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

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

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

## Preparo do Manuscrito:

A) Folha de rosto:

- Título do artigo, em português e inglês, contendo entre 10 e 12 palavras, sem considerar artigos e preposições. O Título deve ser motivador e deve dar ideia dos objetivos e do conteúdo do trabalho;
- nome completo de cada autor, sem abreviaturas;
- indicação do grau acadêmico e afiliação institucional de cada autor, separadamente. Se houver mais de uma afiliação institucional, indicar apenas a mais relevante;
- indicação da Instituição onde o trabalho foi realizado;
- nome, endereço, fax e e-mail do autor correspondente;
- fontes de auxílio à pesquisa, se houver;

- declaração de inexistência de conflitos de interesse.

B) Segunda folha

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

C) Texto

Deverá obedecer rigorosamente a estrutura para cada categoria de manuscrito.

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

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

## Apresentação do texto

Usar preferencialmente o processador de texto Microsoft Word®.

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

## Resumo

O Resumo deverá conter as informações relevantes, permitindo ao leitor ter uma 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](http://www.bireme.br)), quando acompanharem os resumos em português ou espanhol, e do *Medical Subject Headings* - MeSH (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>), quando acompanharem o “Abstract”. Se não forem encontrados descritores disponíveis para cobrirem a temática do manuscrito, poderão ser indicados termos ou expressões de uso conhecido.

## Introdução

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

## Métodos

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

## Resultados

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

## Discussão

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

## Agradecimentos

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

## Referências

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

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

### **Artigos de Periódicos ou Revistas:**

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

### **Livros:**

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

### **Capítulos de Livro:**

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

### **Com autoria:**

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

### **Dissertações e Teses:**

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

### **Publicações eletrônicas**

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

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

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

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

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

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

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

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

## Submissão do manuscrito

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

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

### **Deverão ser enviados ainda:**

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



**EU AM© MEUS PEITOS**

Essas mulheres não têm vergonha de se prevenir contra o câncer de mama.

Procure o mastologista e faça a mamografia. Esse é um direito da mulher a partir dos 40 anos.

**Cuidar da saúde é questão de cidadania.**

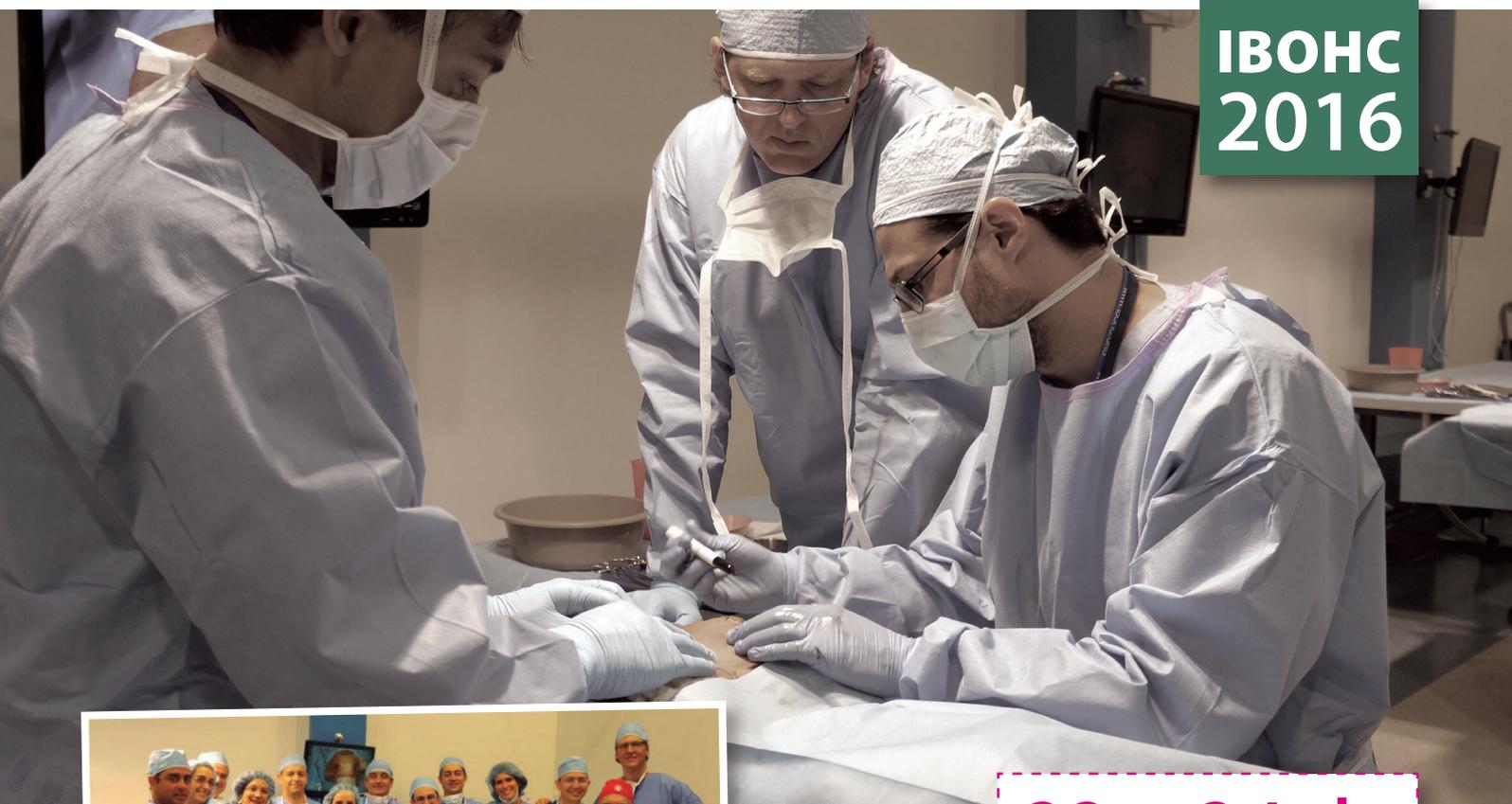


Sociedade Brasileira de Mastologia

# CURSO INTERNACIONAL DE ONCOPLASTIA MAMÁRIA

DESCONTOS ESPECIAIS PARA ASSOCIADOS DA SBM

**IBOHC  
2016**



**23 e 24 de  
MAIO DE 2016  
Orlando  
FLÓRIDA**

- ✓ Procedimentos em cadáveres frescos
- ✓ Aulas ministradas totalmente em português
- ✓ Técnicas utilizadas mundialmente

*Inscrições abertas*

[www.sbmastologia.com.br/ibohc](http://www.sbmastologia.com.br/ibohc)

**PRODUÇÃO EDITORIAL**



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



# Oncoplastia 2016

Jornada Brasileira de Oncoplástica

DA RECONSTRUÇÃO À REPARAÇÃO - EVENTO DOS CIRURGIÕES DA MAMA

V Curso Internacional de Oncoplastia Mamária

II Encontro de Ex-Alunos do Curso de Reconstrução Mamária GEMOM

29, 30 de abril  
e 01 de maio

Hotel Bourbon Convention Center - Moema - São Paulo - SP

## Convidados Internacionais:

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

CIRURGIAS AO VIVO INTERATIVA COM A PLATÉIA  
REALIZADAS PELOS PROFESSORES INTERNACIONAIS

PARTICIPAÇÃO PRESENCIAL LIMITADA EM CENTRO  
CIRÚRGICO (10 VAGAS)

### Comissão Organizadora

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

### Comissão Científica Onco Cirúrgica

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

### Comissão Científica Onco Clínica

Antonio Carlos Buzaid  
Marcelo Cruz

### Realização

 Sociedade Brasileira de Mastologia

### Organização

 GEMOM

### Apoio

 HOSPITAL  
SÃO JOSÉ

### Apoio Institucional

 SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE MASTOLOGIA  
Regional São Paulo

### Planejamento e Produção

 AUDI  
EVENTOS & PROJETOS ESPECIAIS

	Até 19/01/16	De 20/01 a 25/02/16	De 26/02/16 a 15/04/16	Após dia 15/04/16 apenas no local
( ) Sócios	500,00	550,00	700,00	850,00
( ) Não sócios	650,00	700,00	850,00	1000,00
( ) Residentes	100,00	100,00	100,00	100,00
( ) Estudante de Graduação	100,00	150,00	150,00	150,00
PACOTE CENTRO CIRURGICO COM OS PROFESSORES INTERNACIONAIS - 10 VAGAS				
R\$ 3.000,00 (INCLUSO ACESSO A PROGRAMAÇÃO TEÓRICA DO EVENTO)				

### Informações e inscrições

Telefones: (21) 2220-7111

E-mail: secretaria@sbmastologia.com.br

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



A SBM prioriza  
a qualificação dos  
mastologistas para  
a reconstrução  
mamária

NENHUMA MULHER  
**SEM MAMA**



Sociedade Brasileira de Mastologia