



Revista Brasileira de Mastologia

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Volume 26, Número 1, Jan-Mar 2016

EDITORIAL

- 1** **Preservação da axila positiva que se tornou negativa após a quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama: primeiras evidências de prognóstico**

ARTIGO ORIGINAL

- 4** **Atenção fisioterapêutica no controle do linfedema secundário ao tratamento do câncer de mama: rotina do Hospital do Câncer III/Instituto Nacional de Câncer**
- 9** **Avaliação da dor durante a realização de marcação de lesão impalpável de mama com azul patente**
- 13** **Resultados do exame intraoperatório do linfonodo sentinela na Unidade de Mama do Hospital Nossa Senhora das Graças em Curitiba**

ARTIGO DE REVISÃO

- 18** **Reconstrução do complexo areolo-papilar: do que dispomos atualmente?**

IMAGENS EM MASTOLOGIA

- 24** **Polimastia e politelia: imagem**

RELATO DE CASO

- 26** **Amiloidose primária mamária**
- 31** **Resposta prolongada durante 43 ciclos de trastuzumabe entansina (T-DM1) em paciente com câncer de mama metastático com superexpressão de HER2: relato de caso**

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 26, Número 1, Jan-Mar 2016

Editor Chefe

Cesar Cabello dos Santos (Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil)

Editores Associados

Mastologia

Afonso Celso Pinto Nazário (Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil)

Alfredo Carlos S. D. Barros (Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP, Brasil)

Ângelo Gustavo Zucca Matthes (Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brasil)

Antonio Luiz Frasson (Hospital do Centro de Oncologia do Hospital Israelita Albert Einstein, Porto Alegre, RS, Brasil)

Cícero de Andrade Urban (Hospital Nossa Senhora das Graças, Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil)

Daniel Guimarães Tiezzi (Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil)

Délio Marques Conde (Hospital Materno Infantil de Goiânia, Goiânia, GO, Brasil)

Fabrizio Palermo Brenelli (Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil)

Gil Facina (Escola Paulista de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil)

Gilberto Uemura (Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, SP, Brasil)

José Luis Barbosa Bevilacqua (A.C. Camargo Câncer Center, São Paulo, SP, Brasil)

José Luiz Pedrini (Hospital Nossa Senhora da Conceição, Hospital Ernesto Dornelles, Porto Alegre, RS, Brasil)

José Mauro Secco (Hospital São Camilo, Macapá, AP, Brasil)

José Roberto Filassi (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Hospital das Clínicas, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil)

José Roberto Morales Piato (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Instituto do Câncer de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil)

Jurandyr Moreira de Andrade (Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil)

Maira Caleffi (Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brasil)

Régis Resende Paulinelli (Universidade Federal de Goiás, Associação de Combate ao Câncer em Goiás, Goiânia, GO, Brasil)

Renato Zocchio Torresan (CAISM, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil)

Renê Aloisio da Costa Vieira (Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brasil)

Roberto José S. Vieira (Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil)

Rodrigo Gonçalves (Instituto do Câncer de São Paulo Octavio Frias de Oliveira, São Paulo, SP, Brasil)

Ruffo de Freitas Júnior (Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer, Instituto da Universidade Federal de Goiânia, Goiânia, GO, Brasil)

Sabas Carlos Vieira (Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, Brasil)

Editores Internacionais

Eduardo Gonzales (Instituto de Oncología “Ángel H. Roffo” de la Universidad de Buenos Aires, Argentina)

Juan Enrique Bargallo Rocha (Instituto Nacional de Cancerología, México)

Mario Rietjens (Instituto Europeu de Oncologia, Itália)

Matthew Ellis (Baylor University of Medicine, EUA)

Melissa Bondy (Baylor University of Medicine, EUA)

Richard Raisburry (Hampshire NHS Foundation Trust, Reino Unido)

Editores de Anatomia Patológica

Angela F. Logullo (Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil)

Carlos Bacchi (Laboratório Bacchi, Botucatu, SP, Brasil)

Filomena Marino Carvalho (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil)

Helenice Gobbi (Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil)

Editores de Estatística

Helymar Machado (Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil)

Sirlei Siani (Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil)

Editores de Física Médica

Eduardo Tinóis (Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil)

Editora de Fisioterapia

Anke Bergmann (Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ, Brasil)

Editores de Medicina Translacional

Ana Maria A. Camargo (Hospital Santa Catarina, São Paulo, SP, Brasil)

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

Editores de Oncogenética

Bernardo Goricochea (Hospital Santa Catarina, São Paulo, SP, Brasil)

Dirce Maria Carrarro (A.C. Camargo Câncer Center, São Paulo, SP, Brasil)

José Cláudio Casali da Rocha (Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, PR, Brasil)

Maria Isabel Achatz (A.C. Camargo Câncer Center, São Paulo, SP, Brasil)

Editores de Oncologia Clínica

Antonio Carlos Buzaid (Hospital São José, São Paulo, SP, Brasil)

Arthur Katz (Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP, Brasil)

Carlos Barrios (Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil)

Marcelo Cruz (Hospital São José, São Paulo, SP, Brasil)

Max Mano (Instituto do Câncer de São Paulo Octavio Frias de Oliveira, São Paulo, SP, Brasil)

Sérgio Simon (Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil)

Editores de Rádio-Oncologia

Heloisa Alice Ulysséa Carvalho (Clínica Mamo-Rady, Cuiabá, MT, Brasil)

Nilceana Maya Aires Freitas (Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer, Goiânia, GO, Brasil)

Rodrigo Hanriot (Hospital Santa Catarina, São Paulo, SP, Brasil)

Robson Ferrigno (Hospital São José, São Paulo, SP, Brasil)

Samir Abdullah Hanna (Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP, Brasil)

Editores de Radiologia (Imagem)

Helio Amâncio Camargo (CDE Diagnóstico por Imagem, São Paulo, SP, Brasil)

Luciano Fernandes Chala (Grupo Fleury Medicina e Saúde, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil)

Simone Elias (Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil)

Epidemiologia

Edesio Martins (Universidade Federal de Goiás, Goiás, GO, Brasil)

Luiz Cláudio Santos Thuler (Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ, Brasil)

Maria Paula Curado (A.C. Camargo Câncer Center, São Paulo, SP, Brasil)

Ex-presidentes

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



Sociedade Brasileira de Mastologia

Sociedade Brasileira de Mastologia

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

EXPEDIENTE

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

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

Fundador: Antônio Figueira Filho

Tiragem: 2.000 exemplares

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

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

Diretoria Nacional da Sociedade Brasileira de Mastologia

Triênio 2014–2016

| | |
|--|---|
| Fundador: | Alberto Lima de Morais 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



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

- 1** Preservação da axila positiva que se tornou negativa após a quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama: primeiras evidências de prognóstico
Sabrina Kahler Ribeiro Fontana, Viviane Galimberti

ARTIGO ORIGINAL

- 4** Atenção fisioterapêutica no controle do linfedema secundário ao tratamento do câncer de mama: rotina do Hospital do Câncer III/Instituto Nacional de Câncer
Care physical therapy in control of secondary lymphedema treatment of breast cancer: routine Cancer Hospital III/National Cancer Institute
Erica Alves Nogueira Fabro, Rejane Medeiros Costa, Juliana Flávia de Oliveira, Marianna Brito de Araújo Lou, Daniele Medeiros Torres, Flavia Orind Ferreira, Flavia Oliveira Macedo, Cristiane Monteiro Carvalho, Maria Justina Padula Ribeiro, Anke Bergmann

- 9** Avaliação da dor durante a realização de marcação de lesão impalpável de mama com azul patente
Evaluation of pain during breast injury nonpalpable realization of achievement with blue patent
Walberto Monteiro Neiva Eulálio Filho, Antônio Marques de Medeiros Neto, João Batista Teles, Sabas Carlos Vieira

- 13** Resultados do exame intraoperatório do linfonodo sentinela na Unidade de Mama do Hospital Nossa Senhora das Graças em Curitiba
Intraoperative sentinel node exam at the Hospital Nossa Senhora das Graças Breast Unit in Curitiba
Nayra Maria Prado Valério, Jéssica Maria Camargo Borba, Cicero Urban, Ana Paula Martins Sebastião, Karina Furlan Anselmi, Flávia Kuroda, Cléverton Spautz, Iris Rabinovich, Rubens Silveira de Lima

ARTIGO DE REVISÃO

- 18** Reconstrução do complexo areolo-papilar: do que dispomos atualmente?
Nipple-areola complex reconstruction: What we have today?
Renato Franz Matta Ramos, Caroline Perin Strassburger, Marion Falcão, Carlos Oscar Uebel

IMAGENS EM MASTOLOGIA

- 24** Polimastia e politelia: imagem
Polymastia and polythelia: image
Luiz Ayrton Santos Junior, Walberto Monteiro Neiva Eulálio Filho, Antônio Marques de Medeiros Neto

RELATO DE CASO

- 26** Amiloidose primária mamária
Primary breast amyloidosis
Alessandra Coelho Santos, Anapaula Hidemi Uema Watanabe, Silvia Maria Prioli de Souza Sabino, Ligia Maria Kerr, Cristovam Scapulatempo Neto, René Aloisio da Costa Vieira
- 31** Resposta prolongada durante 43 ciclos de trastuzumabe entansina (T-DM1) em paciente com câncer de mama metastático com superexpressão de HER2: relato de caso
Prolonged response for 43 cycles of trastuzumab entansine (T-DM1) in a patient with metastatic breast cancer with HER2 overexpression: case report
Larissa Andressa Orsolini, Ruffo Freitas-Junior, Luiz Fernando Jubé Ribeiro, Geraldo Silva Queiroz, Tâmara Naves Moraes

Preservação da axila positiva que se tornou negativa após a quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama: primeiras evidências de prognóstico

Sabrina Kahler Ribeiro Fontana¹, Viviane Galimberti¹

Quando a biópsia de linfonodo sentinela (BLS) foi instituída pela primeira vez, as indicações eram estritamente limitadas ao câncer de mama precoce. Era altamente controverso se a BLS deveria ser realizada em mulheres submetidas ao tratamento neoadjuvante.

As diretrizes da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) de 2014 indicam que a maioria das mulheres com câncer de mama deve ser submetida à BLS, além de demonstrarem “provas de nível intermediário” de que os benefícios do tratamento neoadjuvante seguidos de BLS superaram os malefícios. No entanto, as diretrizes não recomendam BLS em mulheres com axila comprometida antes do tratamento neoadjuvante, mesmo que se torne cN0 depois. A razão para isso foi de que a taxa de falsos negativos pode variar de 10 a 30%, dados considerados em um nível inaceitavelmente elevado¹. Vários estudos, de fato, encontraram taxas acima de 10%²⁻⁵, enquanto outros encontraram índices abaixo de 10%⁶⁻⁹. Contudo, o significado clínico de uma alta taxa de falso negativo não é claro, uma vez que os estudos randomizados sobre BLS pós-quimioterapia neoadjuvante descobriram que, enquanto a taxa de falso-negativos foi da ordem de 10% (grupo controle), a taxa de recidiva axilar no grupo submetido somente a BLS era na ordem de 1%^{10,11}.

Para abordar esta questão, recentemente foi publicado um estudo retrospectivo do Instituto Europeu de Oncologia (IEO) – Milão que investigou os resultados de uma série consecutiva de pacientes tratadas entre 2000 e 2010 submetidas a tratamento neoadjuvante. Trata-se do primeiro estudo clínico a demonstrar a segurança em realizar BLS após Quimioterapia neoadjuvante (QT neo), no qual o enfoque principal, diferentemente do estudo SENTINA e ACOZOG Z1071, foi avaliar a taxa de recidiva axilar e sobrevida global destas pacientes com uma abordagem diferenciada dos resultados. Neste estudo, um grupo de 147 pacientes com axila cN1/2 anterior ao tratamento neoadjuvante tornou-se cN0 após a quimioterapia e foi submetido a BLS com esvaziamento axilar quando um linfonodo sentinela era positivo. Estes dados foram comparados com uma série consecutiva de 247 pacientes tratados durante o mesmo período, que antes da neoadjuvância eram cN0 e assim permaneceram após o tratamento¹¹.

Após um acompanhamento médio de 61 meses, a recidiva axilar ocorreu apenas em uma paciente cN0 (0,4%) e em uma paciente cN1/N2 (0,7%) como primeiro evento. Esta taxa de recidiva axilar foi semelhante à série histórica. Houve, além disso, uma recidiva local e regional simultâneas em cada grupo, sugerindo que BLS é aceitável em cN1/2 pacientes que se tornam cN0 após a terapia neoadjuvante. Além disso, os resultados das taxas de sobrevida foram muito semelhantes nos dois grupos, com uma sobrevida global em 5 anos de 90,7% (IC95%, 87,7–93,7), sendo 93,3% (IC95%, 90,0–96,6) no grupo inicialmente cN0 e 86,3% (IC95% 80,6–92,1) naquelas pacientes inicialmente c N1/N2. Estas taxas também semelhantes à série histórica¹¹.

O diferencial deste estudo clínico foi que, diferentemente do trial SENTINA e do ACOZOG Z1071, de fase II, foi utilizada somente a técnica padrão para localização do linfonodo sentinela

¹Instituto Europeu de Oncologia (IEO) – Milão, Itália.

Endereço para correspondência: Sabrina Kahler Ribeiro Fontana – Rua Luis Antunes, 1140/502 – Panazzolo – CEP 95080-000 – Caxias do Sul (RS), Brasil – E-mail: safontana@terra.com.br

com radiofármaco¹¹. Além disso, o número de linfonodos retirados não influenciou a performance do método naquelas pacientes que inicialmente eram N1/N2 e se tornaram N0, como foi considerado por Boughey et al.³. Portanto, alguns questionamentos podem ser considerados quanto à influência ou não destes aspectos nos resultados apresentados pelo estudo em questão. Como o estudo trata da primeira evidência de prognóstico nesta população, o fato de não ter sido utilizado clip metálico na demarcação pré-tratamento neoadjuvante e de não ter sido dividido o grupo N1/N2 (fatores estes que poderiam influenciar nas taxas de detecção), poderia ter qualquer influência nos números apresentados?

O fato é que, com estes dados torna-se factível a BLS em cN1/2 pacientes que se tornam cN0 após terapia neoadjuvante, particularmente naquelas sem doença residual na mama (pT0/pTx), pois o *status* do linfonodo sentinela mantém a expectativa de bom prognóstico. Já nos casos de pacientes com doença residual pT1/2/3, a linfadenectomia axilar não influencia a sobrevida global, a sobrevida livre de doença e até mesmo o controle local¹¹.

O Painel de Conferência de St. Gallen 2015¹² também considerou que a BLS é apropriada em pacientes com axila clinicamente positiva na apresentação cujo estadiamento tenha sido modificado após a quimioterapia neoadjuvante, mas que é necessário o esvaziamento axilar se um linfonodo sentinela for positivo. As taxas de falso-negativos, no entanto, permanecem elevadas, a menos que três ou mais linfonodos sentinelas forem examinados.

O estudo, além de apresentar uma amostra reduzida, é também retrospectivo e, portanto, apresenta todas as limitações que isso implica e, com certeza, mais estudos prospectivos serão necessários. É possível que a radioterapia na parede torácica e/ou linfonodos regionais possa ser útil em pacientes cN1 que se tornam cN0 após tratamento neoadjuvante, como vem sendo avaliada pelos trials NSABP B-51/ RTOG e Alliance¹¹.

Referências

1. Canavese G, Dozin B, Vecchio C, Tomei D, Villa G, Carli F. Accuracy of sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer and clinically positive axillary nodes. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(8):688-94.
2. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms Gisela, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):609-18.
3. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455-61.
4. Takahashi M, Jinno H, Hayashida T, Sakata M, Asakura K, Kitagawa Y. Correlation between clinical nodal status and sentinel lymph node biopsy false negative rate after neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg*. 2012;36(12):2847-52.
5. Alvarado R, Yi M, Le-Petross H, Gilcrease M, Mittendorf EA, Bedrosian I, et al. The role for sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;19(10):3177-84.
6. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg*. 2016;3(5):539-46.
7. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2694-702.
8. Newman EA, Sabel MS, Nees AV, Schott A, Diehl KM, Cimmino VM, et al. Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(10):2946-52.
9. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):927-33.
10. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg*. 2010;251(4):595-600.

11. Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, Steccanella F, Vento AR, Intra M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *EJSO* in press. 2015.
12. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gerber RD, Gnani 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. *Annals of Oncology*. 2015;(8):1533-46.

Atenção fisioterapêutica no controle do linfedema secundário ao tratamento do câncer de mama: rotina do Hospital do Câncer III/Instituto Nacional de Câncer

Care physical therapy in control of secondary lymphedema treatment of breast cancer: routine Cancer Hospital III/National Cancer Institute

Erica Alves Nogueira Fabro¹, Rejane Medeiros Costa¹, Juliana Flávia de Oliveira¹, Marianna Brito de Araújo Lou¹, Daniele Medeiros Torres¹, Flavia Orind Ferreira¹, Flavia Oliveira Macedo¹, Cristiane Monteiro Carvalho¹, Maria Justina Padula Ribeiro¹, Anke Bergmann¹

Descritores

Câncer de mama
Fisioterapia
Sistema linfático
Linfedema
Prevenção

Keywords

Breast neoplasms
Physical therapy
Lymphatic system
Lymphedema
Prevention

RESUMO

O câncer de mama é o tipo de neoplasia mais incidente na população feminina brasileira. Devido ao diagnóstico ainda ser realizado em estadiamentos avançados, os tratamentos precisam ser mais agressivos, o que aumenta o risco de morbidades. Dentre essas complicações, a mais frequente é o linfedema, caracterizado por insuficiência do sistema linfático decorrente da obstrução causada pelo tratamento. É uma afecção crônica que pode evoluir com importantes alterações físicas e psicossociais, afetando a qualidade de vida dessas pessoas. A fisioterapia dispõe de diferentes condutas que podem ser aplicadas em todas as fases do tratamento oncológico, potencializando as ações de prevenção primária, secundária e terciária do linfedema. O objetivo deste artigo foi divulgar as condutas adotadas no Serviço de Fisioterapia do Hospital do Câncer III, do Instituto Nacional de Câncer (INCA), para prevenção, diagnóstico e tratamento do linfedema de membros superiores em pacientes submetidas ao tratamento para o câncer de mama. Por meio desta divulgação, buscamos proporcionar um objeto de discussão entre os profissionais de saúde dos diferentes níveis de atenção, com o intuito de colaborar para o controle do linfedema secundário ao câncer de mama.

ABSTRACT

Breast cancer is the most frequent type of cancer among women in Brazil. Because the diagnosis is still held in advanced staging, treatments need to be more aggressive, which increases the risk of morbidity. Among these complications, the most prevalent is the lymphedema, characterized by failure of the lymphatic system resulting from the obstruction caused by the treatment of breast cancer. It is a chronic disease that can evolve with significant physical changes and psychosocial affecting the quality of life of these people. Physical therapy has different behaviors that can be implemented at all stages of cancer treatment, boosting shares of primary, secondary and tertiary prevention of lymphedema. The aim of this paper is to disseminate the approaches adopted in the Department of Physical Therapy of Cancer Hospital III, in the National Cancer Institute, for prevention, diagnosis and treatment of lymphedema of the upper limbs in patients undergoing treatment for breast cancer. Through this publication, we seek to provide a subject of discussion among health professionals of different levels of care, with the goal of collaborating to control lymphedema secondary to breast cancer.

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

Endereço para correspondência: Erica Alves Nogueira Fabro – Rua Visconde de Santa Isabel, 274 – CEP: 20560-120 – Rio de Janeiro (RJ),

Brasil – E-mail: efabro@gmail.inca.gov.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 16/10/2015. Aceito em: 06/01/2016

Introdução

O câncer de mama é considerado um problema de saúde pública, por ser o tipo de neoplasia mais incidente na população feminina brasileira, sendo esperados 57.120 casos novos para 2015. Apesar de apresentar bom prognóstico, a doença ainda é diagnosticada tardiamente, quando os tratamentos são mais radicais, levando a maiores morbidades¹.

O tratamento para câncer de mama é composto por modalidades loco-regional (cirurgia e radioterapia) e sistêmica (quimioterapia e hormonioterapia). Geralmente são associadas duas ou mais abordagens terapêuticas².

As cirurgias se dividem em conservadoras e radicais, tendo ou não abordagem axilar (linfadenectomia axilar ou biópsia do linfonodo sentinela)². As outras modalidades terapêuticas (radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia) são indicadas como forma de prevenir a ocorrência de metástase e/ou recidiva local e são indicadas de acordo com as características da paciente e do tumor^{2,3}.

Dentre as complicações decorrentes da evolução do câncer de mama ou do seu tratamento, o linfedema é a mais prevalente, podendo variar de 12 a 30%, dependendo dos critérios para diagnóstico adotados para a sua definição e do tempo transcorrido da cirurgia⁴. Em estudo realizado com 1.054 mulheres submetidas à linfadenectomia axilar em nossa instituição, a incidência acumulada de linfedema foi de 17% em 2 anos e 30% em 5 anos⁵.

O linfedema é uma manifestação da insuficiência do sistema linfático decorrente da obstrução ao fluxo da linfa. Pode ser definido como o acúmulo extracelular de água, proteínas plasmáticas, células sanguíneas extravasculares e produtos celulares decorrente deste transporte linfático deficiente. Está associado a outras complicações como celulite, erisipela, linfangite e, ocasionalmente, linfangiossarcoma^{4,6,7}.

Em estudo realizado em nossa população, os fatores de risco para o desenvolvimento do linfedema após a linfadenectomia axilar no tratamento para o câncer de mama foram: idade avançada, índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 25 (sobrepeso e obesidade), realização de radioterapia em cadeias de drenagem, ter sido submetida à aplicação venosa de quimioterápicos no membro superior (MS) homolateral ao tumor de mama, ter evoluído com seroma e edema precoce no pós-operatório⁸.

O diagnóstico do linfedema pode ser obtido por meio de critérios subjetivos e objetivos. Os critérios subjetivos incluem os sintomas relatados pelo paciente, como sensação de peso, inchaço, dor e queixa de redução da função do membro. Entre os critérios objetivos podemos citar a perimetria, volumetria, ultrassonografia, entre outros. Normalmente são solicitados exames complementares somente para o diagnóstico diferencial^{6,9,10}.

O linfedema é classificado, segundo a Sociedade Internacional de Linfologia, em três estágios. No estágio 0 ou Ia (estágio subclínico) o paciente possui o risco para o desenvolvimento do linfedema, porém não apresenta edema evidente. O estágio I representa um acúmulo precoce de fluido com conteúdo proteico relativamente alto, capaz de reduzir com a elevação do membro. No estágio II, somente a elevação do membro não reduz o edema e as alterações teciduais aumentam o risco de fibrose, infecção e lesões cutâneas. No estágio III (elefantíase), o sinal de cacifo está ausente e já são observadas alterações cutâneas mais exuberantes¹¹.

O linfedema é uma condição crônica relacionada a importantes alterações físicas e psicossociais que estão diretamente ligadas ao comprometimento da funcionalidade e à qualidade de vida dos pacientes¹², necessitando de acompanhamento contínuo e especializado^{8,13}.

O objetivo deste artigo foi divulgar as condutas adotadas no Serviço de Fisioterapia do Hospital de Câncer III, do Instituto Nacional de Câncer (INCA), para prevenção, diagnóstico e tratamento do linfedema de MS em pacientes submetidos ao tratamento para o câncer de mama.

Condutas fisioterapêuticas para a prevenção primária do linfedema: diminuição da exposição a fatores de risco

A prevenção do linfedema deve ser iniciada o mais precocemente possível, ou seja, a partir do diagnóstico do câncer e da definição do tratamento oncológico a ser realizado. O fisioterapeuta pode realizar a prevenção por meio de orientações quanto aos cuidados com o MS homolateral (manter hidratação, fazer uso de repelentes contra picadas de inseto, evitar traumas, queimaduras, aferição de pressão arterial e punção nesse membro) (Quadro 1) e a melhor maneira de desempenhar suas atividades usuais (domésticas, laborais e de lazer). Os hábitos de vida saudável devem ser estimulados (alimentação, atividade física, controle do peso corporal) e, quando necessário, deve ser realizado encaminhamento para outros profissionais de saúde (nutricionista, terapeuta ocupacional, psicólogo, médico, assistente social, enfermeiro, entre outros)^{14,15}.

Visando diminuir a ultrafiltração capilar e o consequente aumento de líquido intersticial, os pacientes devem ser orientados a evitar a utilização de calor superficial ou profundo no MS ipsilateral à cirurgia, bem como a não realização de movimentos rápidos, repetitivos e com sobrecarga desse membro. A aplicação de recursos fisioterapêuticos que gerem calor superficial e/ou profundo é contraindicada no MS ipsilateral à cirurgia¹⁴.

Os exercícios com MMSS devem ser iniciados precocemente, de forma lenta, sem resistência e com poucas repetições. A contração muscular consequente dos exercícios terapêuticos promove a angiomotricidade linfática, melhora o tônus

Quadro 1. Orientações após biópsia do linfonodo sentinela e/ou linfadenectomia axilar

| |
|--|
| • Mantenha a pele hidratada e limpa. Evite e trate micoses nas unhas e no braço. |
| • Evite traumatismos cutâneos (cortes, arranhões, picadas de inseto, queimaduras, retiradas de cutículas e depilação). |
| • Use luvas de proteção ao fazer as atividades do lar (cozinhar, jardinagem, lavar louça e contato com produtos químicos). |
| • Não use banheiras quentes e saunas. |
| • Durante viagens aéreas evite a imobilidade dos membros superiores. |
| • Evite apertar o braço do lado operado (blusas com elástico, relógios, anéis e pulseiras apertadas, coleta de sangue, aferir a pressão arterial). |
| • Fique atento aos sinais de infecção no braço (vermelhidão, inchaço, calor local). |
| • Evite movimentos bruscos, repetidos e de longa duração. |
| • Evite carregar objetos pesados no lado da cirurgia. |

simpático dos linfangions, além de promover o recrutamento das vias linfáticas colaterais¹⁶.

As variações da pressão atmosférica durante viagens aéreas também podem favorecer o desenvolvimento do linfedema, sendo importante evitar a imobilidade com o MS homolateral à cirurgia durante o voo. Algumas vezes é necessária a avaliação quanto ao uso de malhas compressivas associadas à contração muscular ativa do membro durante a viagem aérea¹⁷.

Os pacientes devem ser orientados quanto aos sinais e sintomas iniciais do linfedema e de processos infecciosos, para que procurem assistência especializada. Toda a equipe multidisciplinar deve estar capacitada para diagnosticar e intervir de forma precoce.

Conduas fisioterapêuticas para a prevenção secundária do linfedema: diagnóstico precoce

O diagnóstico do linfedema requer uma correta anamnese e exame físico. Relatos de sensação de peso ou de braço inchado, dor e sinais de infecção devem ser valorizados. Durante o exame físico são avaliadas as condições da pele, da textura e é realizada a perimetria dos MMSS. As medidas são realizadas tendo como ponto de referência a interlinha articular do cotovelo. A partir deste, mede-se 7 e 14 cm acima (braço) e 7, 14 e 21 cm abaixo (antebraço). Para a medida da mão, utiliza-se a circunferência da região metacarpiana distal. Considera-se linfedema quando a diferença entre o membro afetado e o contralateral for igual ou maior que 2 cm em, pelo menos, uma das medidas¹⁸.

A utilização de exames complementares, tais como ultrassonografia, doppler e linfocintilografia, é necessária eventualmente para diagnóstico diferencial, especialmente

quando se suspeita de alterações venosas ou doença em atividade^{18,11}.

Conduas fisioterapêuticas para a prevenção terciária do linfedema: tratamento

O tratamento do linfedema preconizado na atualidade é a Terapia Física Complexa (TFC) ou linfoterapia^{12,19}, que consiste na combinação de várias técnicas e a escolha destas depende da fase na qual se encontra o linfedema. A TFC é dividida em duas fases: a primeira fase do tratamento tem como principal objetivo a redução do volume do membro acometido e inclui os cuidados com a pele, a drenagem linfática manual, o enfaixamento compressivo e os exercícios miolinfocinéticos com os MMSS; a segunda fase visa a manutenção e o controle do linfedema. Nesta etapa, utiliza-se a malha compressiva, além dos cuidados com a pele, os exercícios e a automassagem linfática^{10,20-22}.

O Serviço de Fisioterapia do Hospital de Câncer III utiliza uma adaptação da TFC, dependendo do volume e das características do linfedema, como pode ser visto no Quadro 2.

Conclusão

A prevenção do linfedema deve iniciar-se a partir do diagnóstico do câncer de mama e envolve as orientações quanto ao retorno às atividades de vida diária (laboral, lazer e domésticas), tratamento para minimizar os fatores de risco do linfedema e recomendações quanto aos hábitos de vida saudável e à promoção da saúde. Os pacientes, familiares e profissionais de saúde devem estar comprometidos para a realização de diagnóstico precoce por meio dos sintomas

Quadro 2. Tratamento do linfedema de acordo com as características clínicas

| Sinais e sintomas | Conduas |
|--|--|
| Sem alteração na perímetria e com relato de sintomas subjetivos de linfedema (sensação de peso no membro e/ou inchaço) | Orientações para intensificar os exercícios domiciliares. Orientações quanto aos cuidados com a pele e com as atividades de vida diária. |
| Diferença dos membros de 2,0 cm em até dois pontos apresentada pela primeira vez; ausência de fibrose linfoestática | Retorno em seis meses para reavaliação. Avaliar necessidade de adaptação de malha compressiva durante as atividades laborais. |
| Alteração da perímetria entre 2,5 e 3,0 cm em um ou mais pontos apresentada pela primeira vez; ausência de fibrose linfoestática | Adaptar malha compressiva (tamanho padrão ou sob medida); orientar uso contínuo, retirando-a apenas para o banho e o sono noturno*. |
| Alteração da perímetria de 2,0 a 3,0 cm apresentada pela primeira vez; com fibrose linfoestática | Enfaixamento compressivo duas vezes por semana, por um período aproximado de 30 a 60 dias*. |
| Diferença maior que 3,0 cm, em um ou mais pontos | Após redução máxima do volume do membro, é adaptada malha compressiva (tamanho padrão ou sob medida)*. |
| Linfedema refratário ao uso da malha compressiva | Retorno em seis meses para reavaliação. |
| Pacientes com indicação de enfaixamento compressivo, sem possibilidade de comparecer ao ambulatório para tratamento | Orientação, com o acompanhante, quanto ao autoenfaixamento que deverá ser realizado em domicílio conforme o tratamento ambulatorial (duas vezes por semana). Reavaliações a cada 30 dias até a possibilidade de adaptação da malha compressiva*. |
| Pacientes com linfedema por obstrução tumoral | Enfaixamento compressivo (ambulatorial ou domiciliar), desde que não haja trombos tumorais ou carcinomatoses difusas infiltrativas. Nos casos de enfaixamento domiciliar, a primeira reavaliação será em 30 dias, para avaliar a possibilidade de adaptação de malha compressiva ou manutenção do enfaixamento compressivo de acordo com características individuais. Nos casos em que a paciente apresentar indicação de continuidade do enfaixamento domiciliar, suas reavaliações serão mensais. |
| Pacientes em uso da malha compressiva com perímetria estabilizada | Reavaliadas a cada seis meses para adaptação de nova malha*. |
| Pacientes em uso de malha compressiva e com perímetria estabilizada abaixo de 2,0 cm por mais de seis meses | Início de desmame de malha compressiva*. |

*Sempre realizadas orientações quanto à realização de exercícios domiciliares diariamente para membros superiores, além dos cuidados com a pele e com as atividades de vida diária.

iniciais de linfedema e encaminhamento para intervenção especializada. Devido às características de nossa população e da organização de nosso serviço, o tratamento preconizado no Hospital de Câncer III envolve a associação de compressão externa (enfaixamento compressivo ou uso de malhas compressivas), cinesioterapia ativa e cuidados com a pele.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2014.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Controle do Câncer de Mama. Documento do Consenso. Rio de Janeiro: INCA; 2004. [Internet] [cited 2015 Oct 13]. Available from: <http://www.inca.gov.br/publicacoes/consensointegra.pdf>
3. American Cancer Society and National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer Treatment Guidelines for Patients; 2007. [Internet] [cited 2016 Jan 19]. Available from: www.cancer.org
4. Bergmann A, Mattos IE, Koifman RJ. Diagnóstico do linfedema: análise dos métodos empregados na avaliação do membro superior após linfadenectomia axilar para tratamento do câncer de mama. *Rev Bras Cancerol.* 2004;50(4):311-20.
5. Bevilaqua JLB, Kattan, MW, Changhong Y, Koifman S, Mattos IE, Koifman RJ, Bergmann A. Nomograms for predicting the risk of arm lymphedema after axillary dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(8):2580-9.
6. Gary ED. Lymphedema diagnosis and management. *J Am Acad Nurse Pract.* 2007;19:72-8.
7. Lacomba MT, Sánchez MJY, Göni AZ, Merino DP, del Moral OM, Téllez EC, et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. *BMJ.* 2010;340:b5396. doi: 10.1136/bmj.b5396

8. Bergmann A. Prevalência de linfedema subsequente a tratamento cirúrgico para câncer de mama no Rio de Janeiro [dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública; 2000.
9. Rezende LF, Rocha AVR, Gomes CS. Avaliação dos fatores de risco no linfedema pós-tratamento de câncer de mama. *J Vasc Bras*. 2010;9(4):233-8.
10. Paiva DMF, Leite ICG, Rodrigues VO, Cesca MG. Fatores associados ao linfedema em pacientes com câncer de mama. *Rev Bras Ginecol*. 2011;33(2):75-80.
11. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2013;46(1):1-11.
12. Tambour M; Tange B, Christensen R, Gram B. Effect of physical therapy on breast cancer related lymphedema: protocol for a multicenter, randomized, single-blind, equivalence trial. *BMC Cancer*. 2014;14:239.
13. Panobianco MS, Mamede MV, Almeida AM, Clapis MJ, Ferreira CB. Experiência de mulheres com linfedema pós-mastectomia: significado do sofrimento vivido. *Psicol Estud*. 2008;13(4):807-16.
14. Lu SR, Hong RB, Chou W, Hsiao PC. Role of physiotherapy and patient education in lymphedema control following breast cancer surgery. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:319-27.
15. Bergmann A, Ribeiro MJP, Pedrosa E, Nogueira, EA, Oliveira ACG. Fisioterapia em mastologia oncológica: rotinas do hospital do Câncer III/INCA. *Rev Bras Cancerol*. 2006;52(1):97-109.
16. Foldi E, Foldi M. The lymphoedema chaos: a lancet. *Ann Plas Surg*. 1989;22:505-15.
17. Ward LC, Battersby KJ, Kilbreath SL. Airplane travel and lymphedema: a case study. *Lymphology*. 2009;42(3):139-45.
18. Bernas MJ, Askew RL, Armer JM, Cormier JN. Lymphedema: How do we diagnose and reduce the risk of this dreaded complication of breast cancer treatment? *Curr Breast Cancer Rep*. 2010;2:53-8.
19. Rodrick JR, Poage E, Wanchai A, Stewart BR, Cormier JN, Armer JN. Complementary, alternative, and other non complete decongestive therapy treatment methods in the management of lymphedema: a systematic search and review. *PM R*. 2014;6(3):250-74.
20. Camargo MC, Marx AG. Reabilitação no câncer de mama. São Paulo: Roca; 2000. 173p.
21. Szolnoky G, Dobozy A, Kemeny L. Towards an effective management of chronic lymphedema. *Clin Dermatol*. 2014;32(5):685-91.
22. Loh SY, Musa NA. Methods to improve rehabilitation of patients following breast cancer surgery: a review of systematic reviews. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2015;7:81-98.

Avaliação da dor durante a realização de marcação de lesão impalpável de mama com azul patente

Evaluation of pain during breast injury nonpalpable realization of achievement with blue patent

Walberto Monteiro Neiva Eulálio Filho¹, Antônio Marques de Medeiros Neto¹, João Batista Teles¹, Sabas Carlos Vieira²

Descritores

Neoplasias da mama
Corantes
Biopsia
Mamografia
Detecção precoce de câncer

RESUMO

Objetivo: Avaliar a dor durante a marcação de lesões impalpáveis de mama com o uso do corante azul patente por meio de uma escala analógica de dor. **Métodos:** O estudo contou com 50 pacientes atendidas entre 2012 e 2015. Estas apresentavam lesões mamárias impalpáveis com diagnóstico de imagem feito por mamografia e ou ultrassonografia de mama. No dia da cirurgia, a marcação com o corante azul patente foi feita e, antes do procedimento, as pacientes foram orientadas a relatar a dor sentida após a cirurgia através de uma escala visual de dor variando de 0 (nenhuma dor) a 10 (pior dor). **Resultados:** Das 50 pacientes estudadas, uma foi descartada por apresentar reações alérgicas. A idade média foi de 50,3 anos. A dor média durante a marcação foi de $5,13 \pm 2,84$. Quando a marcação foi feita com ultrassonografia, a média de dor foi $4,68 \pm 2,8$, enquanto a mamografia apresentou $7,38 \pm 1,99$ ($p=0,02$). Em relação ao câncer, observou-se que sete pacientes com câncer apresentaram dor média de $5,43 \pm 3,2$, enquanto as demais referiram uma dor média de $5,07 \pm 2,72$ ($p=0,769$). Quando se analisa a dor em relação à idade, percebe-se que a maior dor média é de $6,08 \pm 2,43$ ($p=0,465$), relatada por pacientes acima de 60 anos. **Conclusão:** Pacientes que se submetem à marcação de lesões impalpáveis experimentam dor significativa, principalmente se a identificação for feita por meio de mamografia. Portanto, recomenda-se, nesse grupo, utilizar procedimentos que reduzam o desconforto, como a utilização de anestésico tópico.

Keywords

Breast neoplasms
Coloring agents
Biopsy
Mammography
Early detection of cancer

ABSTRACT

Objective: To evaluate pain during the marking of impalpable breast lesions with the use of patent blue dye through an analog pain scale. **Methods:** The study included 50 patients treated between 2012 and 2015. These had impalpable breast lesions with image diagnosis by mammography and ultrasound or breast. On the day of surgery, marking with the blue dye was made and, before the procedure, patients were instructed to report the perceived pain after surgery by visual pain scale ranging from 0 (no pain) to 10 (worst pain). **Results:** Of the 50 patients studied, 1 was dismissed by experience allergic reactions. The average age was 50.3 years. The average pain during the marking was 5.13 ± 2.84 . When the labeling was done with ultrasound, the average pain was 2.8 ± 4.68 , whereas mammography showed 7.38 ± 1.99 ($p=0.02$). With respect to cancer, it was observed that 7 patients with cancer pain had a mean of 5.43 ± 3.2 , while the others reported an average pain of 5.07 ± 2.72 ($p=0.769$). When analyzing the pain in relation to age, it is clear that pain is the highest average of 6.08 ± 2.43 ($p=0.465$), reported by patients over 60 years. **Conclusion:** Patients who undergo marking nonpalpable lesions experience significant pain, especially if the identification is made by means of mammography. Therefore, it is recommended in this group use procedures that reduce discomfort, such as the use of topical anesthetic.

Trabalho realizado em clínicas privadas de Teresina (PI), Brasil.

¹Departamento de Estatística da Universidade Federal do Piauí (UFPI) – Teresina (PI), Brasil

²Departamento de Cirurgia Geral da UFPI – Teresina (PI), Brasil.

Endereço para correspondência: Walberto Monteiro Neiva Eulálio Filho – Rua Dr. José Auto de Abreu, 4.020 – Morada do Sol – CEP: 64055-260 – Teresina (PI), Brasil – E-mail: walberto@outlook.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 03/11/2015. Aceito em: 04/11/2015

Introdução

O aumento do rastreamento do câncer de mama associado a melhores técnicas de imagem resultou em um aumento na detecção de lesões não palpáveis de mama, cuja abordagem segue a proposta do *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS[®]). Para as lesões suspeitas de neoplasia maligna da mama, a abordagem inicial pode ser punção por agulha grossa (*core biopsy*), punção aspirativa com agulha fina (PAAF), mastotomia ou biópsia cirúrgica. A biópsia cirúrgica, quando indicada, deve ser precedida por marcação pré-cirúrgica, guiada por ultrassonografia ou mamografia por meio de estereotaxia¹. A localização pré-operatória exata da lesão é determinante para que se alcancem altas taxas de ressecção total, diminuindo a necessidade de reoperação quando um diagnóstico de câncer for realizado após a ressecção cirúrgica.

Os métodos atualmente difundidos utilizam técnicas com material radioativo (*Radio guided occult lesion localization* – ROLL), fio metálico, carvão ativado ou corantes, como o azul patente, o azul de metileno e a indocianina verde. Atualmente, a maioria dos serviços em cirurgia de mama utiliza o ROLL como procedimento padrão. Na base de dados PubMed, apenas oito estudos reportaram a utilização de corantes para localização de lesão não palpável de mama^{2,9}. Entre esses, dois utilizaram um corante associado ao ROLL^{2,3} e um utilizou corante em associação com fio metálico⁹.

Todo procedimento invasivo na mama está associado a desconforto, sendo a dor um dos mais temidos pelas pacientes, e poucos estudos têm abordado esse tema¹⁰⁻¹⁴.

O objetivo deste estudo foi avaliar a dor relatada pelas pacientes durante a marcação de lesões impalpáveis de mama com o corante azul patente.

Métodos

Este foi um estudo observacional retrospectivo. Os prontuários de pacientes atendidas em uma clínica oncológica privada na cidade de Teresina (PI) entre fevereiro de 2012 e março de 2015 foram analisados após a obtenção da aprovação do Comitê de Ética da Universidade Federal do Piauí (Protocolo nº 0478.0.045.001-11) e da assinatura do Termo de Consentimento Livre Informado. Essas pacientes apresentavam lesões mamárias não palpáveis classificadas como BI-RADS 2, 3, 4, 5 e 6 e uma indicação para estudo histopatológico ou ressecção de neoplasia maligna de mama. O diagnóstico de imagem foi realizado por meio de mamografia e/ou ultrassonografia de mama. Pacientes com eventos alérgicos foram excluídas e referenciadas para marcação com ROLL.

No dia da cirurgia, as lesões mamárias foram marcadas com corante azul patente tão próximo quanto possível do tempo programado para o procedimento cirúrgico. Antes da realização do procedimento, as pacientes foram esclarecidas sobre como seria realizado o exame e foi solicitado que reportassem através

de uma escala analógica visual sua sensação de dor, variando de 0 (nenhuma dor) a 10 (pior dor), após o término do procedimento.

Inicialmente, após antissepsia da pele da mama com PVPI tópico, 10 mL de cloreto de lidocaína a 2% foram infiltrados na pele no local de punção em que o corante seria injetado na mama. Após a identificação da lesão por mamografia ou ultrassonografia, 0,2 mL de corante azul patente e 0,4 mL de ar foram injetados por meio de uma seringa com uma agulha fina. A finalidade da injeção de ar foi para facilitar a localização da lesão marcada por estereotaxia por meio da identificação da bolha de ar pela ultrassonografia e marcação na pele do ponto mais próximo da lesão, facilitando a abordagem cirúrgica.

O procedimento cirúrgico foi realizado sob anestesia local e sedação. A profilaxia antibiótica não foi administrada. Uma incisão foi feita na pele, no tecido subcutâneo e no parênquima da mama, até a área marcada com o azul ser localizada. A área marcada em azul foi então excisada e enviada à análise histopatológica. Nos casos de câncer, realizou-se no mesmo ato o exame das margens cirúrgicas através do exame de congelação intraoperatório. As amostras com microcalcificações foram radiografadas, a fim de confirmar a sua ressecção completa. A incisão foi posteriormente fechada com aproximação do tecido glandular quando necessário e sutura da pele com pontos intradérmicos de fio absorvível, seguida de curativo compressivo e colocação de sutiã cirúrgico.

Utilizou-se o teste U de Mann-Whitney para analisar a correlação entre a dor e o diagnóstico de câncer e entre a dor e o método de marcação utilizado. Adotou-se o teste de Kruskal-Wallis para calcular a correlação entre a dor e a faixa etária. Foi considerado um nível de significância de 5%.

Resultados

Foram avaliadas 50 pacientes com indicação de ressecção de lesão de mama com marcação com azul patente, uma foi excluída por apresentar reações alérgicas a vários medicamentos e foi referenciada para ressecção com ROLL.

A idade média das pacientes foi de 50,3, variando de 16 a 78 anos. Em 71,5% das pacientes a lesão foi classificada como BI-RADS 4, 18,4% eram BI-RADS 3, 6,1%, BI-RADS 6 e 4%, BI-RADS 2 (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos pacientes de acordo com as características radiológicas da lesão

| BI-RADS | n | % |
|---------|----|-------|
| II | 2 | 4,0 |
| III | 9 | 18,4 |
| IV | 35 | 71,5 |
| V | 0 | 0,0 |
| VI | 3 | 6,1 |
| Total | 49 | 100,0 |

As lesões BI-RADS III foram operadas porque em um caso a paciente já iria remover um nódulo palpável e decidiu não acompanhar a evolução de um impalpável. Em outro, o nódulo cresceu e foi indicada a sua remoção cirúrgica. Uma paciente com BI-RADS III apresentou um papiloma intraductal. Uma lesão foi removida devido à cancerofobia. Uma paciente com histórico familiar de câncer de mama possuía uma lesão BI-RADS II para a qual foi indicada a remoção cirúrgica. Não se encontrou justificativa no prontuário para a remoção das demais lesões em seis casos.

A dor média durante a marcação foi de $5,13 \pm 2,84$, sendo que 12 pacientes relataram dor leve (0 a 2), 25, moderada (3 a 7) e 12, intensa (8 a 10). Quando a marcação foi feita com ultrassonografia, a média de dor foi $4,68 \pm 2,8$, enquanto a mamografia apresentou uma média de $7,38 \pm 1,99$ ($p=0,02$).

Ao se analisar a dor em relação à presença ou não de diagnóstico de câncer, observou-se que sete pacientes apresentaram câncer cuja dor média foi de $5,43 \pm 3,2$. As demais pacientes referiram uma dor média de $5,07 \pm 2,72$ ($p=0,769$).

Quando se analisa a dor em relação à idade, percebe-se que nove pacientes tinham até 40 anos e sentiram uma dor média de $5,44 \pm 3,28$. 12 tinham entre 41 e 50 anos e a intensidade da dor foi de $4,27 \pm 2,72$. Na faixa etária entre 51 e 60 anos, as 16 pacientes referiram dor média de $4,75 \pm 2,72$, e a mesma quantidade de mulheres acima de 60 anos classificaram a dor em $6,08 \pm 2,43$ ($p=0,465$).

Discussão

No presente estudo, a dor durante a marcação com o corante azul patente mostrou-se considerável. Dor leve durante a marcação foi relatada por 24% das pacientes, 52% delas relataram dor moderada e 24%, dor intensa. A dor média durante a marcação foi de $5,12 \pm 2,75$, de modo que 12 relataram dor leve, 25, moderada e 12, intensa. Quando a marcação foi feita através da mamografia, as pacientes relataram mais dor do que com a ultrassonografia, e essa diferença foi estatisticamente significativa. Portanto, a ultrassonografia é o método menos desconfortável para a paciente durante a marcação. A mamografia já é um procedimento pouco aceito pelas pacientes que referem desconforto durante a realização do exame mesmo para rastreamento, devido à compressão do parênquima mamário. Durante a realização da marcação com azul, o procedimento é mais demorado do que o exame para rastreamento, e a compressão do parênquima mamário por mais tempo leva a mais desconforto, como demonstrado neste estudo.

Em um estudo envolvendo 723 mulheres com lesões BI-RADS IV ou V em que foi avaliada a dor referida pelas pacientes após biopsia por agulha grossa guiada por ultrassonografia em relação à realizada por mamotomia, os níveis de dor foram 6 e 3, respectivamente¹³.

Outro estudo que avaliou 237 pacientes mostrou que as técnicas de biopsia para lesões impalpáveis de mama são mais doloridas do que para as lesões palpáveis. Novamente a biopsia assistida por vácuo foi menos dolorida que a biopsia por agulha grossa. Os níveis de dor referidos foram 4,3 e 9,1 para mamotomia e agulha grossa, respectivamente. Esses pesquisadores sugerem que uma segunda dose de lidocaína pode ser utilizada para reduzir a dor¹⁴.

Vários estudos apontam que o tamanho da agulha utilizada no procedimento é o principal determinante da dor durante a biopsia¹³⁻¹⁵. Entretanto, outros autores afirmam que a experiência do profissional também influencia na intensidade de dor referida pelas pacientes¹⁶, enquanto outros afirmam que a densidade do parênquima mamário pode influir, de modo que mulheres com mama densas experimentam dor maior que mulheres com mamas liposubstituídas¹⁷.

Para se reduzir a dor durante o procedimento, o profissional pode optar por utilizar anestésicos tópicos no local da infiltração. Diversos estudos têm comprovado a eficácia da emulsão de lignocaína e prilocaína na redução da dor em pacientes submetidos a procedimentos invasivos utilizando agulhas¹⁸⁻²⁰. Um estudo randomizado demonstrou que, em pequenas cirurgias mamárias, o uso de anestésico tópico reduz a dor durante o procedimento, o uso de anestésico durante a cirurgia e a quantidade de analgésicos no pós-operatório²¹.

Outro método que pode auxiliar no controle da dor é a realização de uma breve hipnose antes da biopsia de lesões mamárias reduzindo o stress da paciente antes e durante o procedimento, além de reduzir a dor no pós-operatório. Um estudo randomizado demonstrou que 20 pacientes que se submeteram à hipnose antes da realização da biopsia apresentaram menos dor durante o procedimento e no pós-operatório do que aquelas que não se submeteram²².

Alguns estudos afirmam que consultas com psicólogos podem reduzir os níveis de dor em pacientes internados^{23,24}, porém não há evidências que esse tipo de acompanhamento possa reduzir a dor em procedimentos como a marcação de lesões impalpáveis.

Conclui-se que as pacientes submetidas à marcação de lesões impalpáveis experimentam dor significativa. Esta é acentuada se a técnica utilizada para identificar a lesão é a mamografia. Portanto, recomenda-se nesse grupo utilizar procedimentos que reduzam o desconforto, como a utilização de anestésico tópico antes da realização do procedimento.

As lesões BI-RADS III foram operadas porque em um caso a paciente já iria remover um nódulo palpável e decidiu não acompanhar a evolução de um impalpável. Em outro, o nódulo cresceu e foi indicada a sua remoção cirúrgica. Uma paciente com BI-RADS III apresentou um papiloma intraductal. Uma lesão foi removida devido à cancerofobia. Uma paciente com histórico familiar de câncer de mama possuía uma lesão BI-RADS II para a qual foi indicada a remoção cirúrgica. Não se encontrou justificativa no prontuário para a remoção das demais lesões em seis casos.

Referências

1. Controle do Câncer de Mama: documento de consenso. Ministério da Saúde; 2004.
2. Tang J, Xie XM, Wang X, Xie ZM, He JH, Wu YP, et al. Radiocolloid in Combination with Methylene Dye Localization, Rather Than Wire Localization, is a Preferred Procedure for Excisional Biopsy of Nonpalpable Breast Lesions. *Ann Surg Oncol*. 2011 Jan;18(1):109-13.
3. Zgajnar J, Besic N, Frković-Grazio S, Hocevar M, Videgar B, Renner M, et al. Radioguided Excision of the Nonpalpable Breast Cancer and Simultaneous Sentinel Lymphnode Biopsy Using A Single Radiopharmaceutical: An Original Approach to Accurate Administration of the Blue Dye. *J Surg Oncol*. 2003;83(1):48-50.
4. Prudêncio RM, Daia EA, Muniz FAA, Soares R, Ventura AF, Badan GM, et al. Coll: colour occult lesion localization. Localização de lesões mamárias não palpáveis com corante e identificação concomitante do linfonodo sentinela em tumores mamários. *Rev Bras Mastologia*. 2007;17(2):54-60.
5. Tang J, Wang X, Wu Y, Wang X, Lian ZQ, Fu JH, et al. Significance of methylene blue dye for localization biopsy of nonpalpable breast lesions. *Ai Zheng*. 2009;28(1):79-81.
6. Vieira SC, Alves VC, Oliveira TCB, Ibiapina JO, Soares ECA, Crisanto MLLP. Azul patente e ar como uma alternativa para a ressecção de lesões não palpáveis de mama: série de casos. *Sao Paulo Med. J*. 2014;132(1):10-4.
7. Czarnecki DJ, Feider HK, Splittergerber GF. Toluidine Blue Dye as a Breast Localization Marker. *AJR Am J Roentgenol*. 1989;153(2):261-3.
8. Hirsh JI, Bosch HA, Horsley JS. Methylene blue may be a preferable breast tissue marker to isosulfan blue. *Am J Roentgenol*. 1983;140:1038-9.
9. Zografos GC, Doumitriou C, Lappas D, Karatzikos G, Bami E, Fotiadis C, et al. Localization of nonpalpable breast lesions using hook-wire combined with isosulfan blue dye. *J Surg Oncol*. 2003;82(1):73-4.
10. Zografos GC, Zagouri F, Sergentanis TN, Lymperopoulos N, Drikos A, Patsouris E. Predictors of pain during open breast biopsy under local anesthesia: is there such a thing? *Pain Pract*. 2008 Mar-Apr;8(2):151.
11. Gray RJ, Salud C, Nguyen K, Dauway E, Friedland J, Berman C et al. Randomized prospective evaluation of a novel technique for biopsy or lumpectomy of non palpable breast lesions: radiotativeseed versus wire localization. *Ann Surg Oncol*. 2011;8(9):711-5.
12. Nasrinossadat A, Ladan F, Fereshte E, Asieh O, Reza C, Akramossadat S, et al. Marking non-palpable breast masses with injected methylene blue dye, an easy, safe and low cost method for developing countries and resource-limited areas. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(5):1189-92.
13. Berridge DL, Martey LA, Eckstrom PC, Czarnecki DJ. Indocyanine green dye as a tissue marker for localization of non palpable breast lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 1995 May;164(5):1299.
14. Mullan MH, Deacock SJ, Quine Y NF, Kissin MW. Anaphylaxis to patent blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2001;27(2):218-9.
15. Satchithananda K, Fernando RA, Ralleggh G, Evans DR, Wasan RK, Bose S, et al. An audit of pain/discomfort experienced during image-guided breast biopsy procedures. *Breast J*. 2005 Nov-Dec;11(6):398-402.
16. Denton ER, Ryan S, Beaconfield T, Michell MJ. Image-guided breast biopsy: analysis of pain and discomfort related to technique. *Breast*. 1999 Oct;8(5):257-60.
17. Zografos GC, Zagouri F, Sergentanis TN, Oikonomou V, Fotou M, et al. Fine-needle aspiration breast biopsy: analysis of pain. *Diagn Cytopathol*. 2009 Jan;37(1):74-5.
18. Arts SE, Abu-SAAD HH, Champion GD, Crawford MR, Fisher RJ, Juniper KH, et al. Age-related response to lidocaine-prilocaine (EMLA) emulsion and effect of music distraction on the pain of intravenous cannulation. *Pediatrics*. 1994 May;93(5):797-801.
19. Nott MR, Peacock JL. Relief of injection pain in adults. EMLA cream for 5 minutes before venepuncture. *Anaesthesia*. 1990 Sep;45(9):772-4.
20. Lander JA, Weltman BJ, SO SS. EMLA and amethocaine for reduction of children's pain associated with needle insertion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul;19(3):CD004236.
21. Akan A, Eryavuz Y, Kamali S, Simşek S, Hot S, Bademci R. A randomized, placebo controlled study: EMLA in minor breast surgery. *Minerva Chir*. 2012 Apr;67(2):181-5.
22. Montgomery GH, Weltz CR, Seltz M, Bovbjerg DH. Brief presurgery hypnosis reduces distress and pain in excisional breast biopsy patients. *Int J Clin Exp Hypn*. 2002 Jan;50(1):17-32.
23. Childs SR, Casely EM, Kuehler BM, Ward S, Halmshaw CL, Thomas SE, et al. The clinical psychologist and the management of inpatient pain: a small case series. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 Dec 2;10:2291-7.
24. Thomas EM, Weiss SM. Nonpharmacological interventions with chronic cancer pain in adults. *Cancer Control*. 2000 Mar-Apr;7(2):157-64.

Resultados do exame intraoperatório do linfonodo sentinela na Unidade de Mama do Hospital Nossa Senhora das Graças em Curitiba

Intraoperative sentinel node exam at the Hospital Nossa Senhora das Graças Breast Unit in Curitiba

Nayra Maria Prado Valério¹, Jéssica Maria Camargo Borba¹, Cícero Urban^{2,4}, Ana Paula Martins Sebastião^{3,4}, Karina Furlan Anselmi^{2,4}, Flávia Kuroda^{2,4}, Cléverton Spautz⁴, Iris Rabinovich⁴, Rubens Silveira de Lima⁴

Descritores

Descritores
Câncer de mama
Biopsia de linfonodo sentinela

Keywords

Keywords
Breast cancer
Sentinel lymph node biopsy

RESUMO

A biópsia do linfonodo sentinela (LS) é o procedimento padrão para as pacientes com axila clinicamente negativa. O seu exame intraoperatório ainda gera dificuldades na sua abordagem. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia desse exame no câncer de mama. Foram avaliadas 342 pacientes que foram operadas na Unidade de Mama do Hospital Nossa Senhora das Graças em Curitiba (PR), no período de 2000 a 2012. No exame intraoperatório eram realizados cortes longitudinais, ao longo do maior eixo, a cada 2 ou 3mm. Em seguida eram feitos *imprints* em cada face de cada fatia e, então, realizavam-se cortes histológicos em criostato em três níveis. Tanto os *imprints* quanto os cortes eram corados com azul de toluidina. Em sua maioria eram tumores T1c (n=151), e 60 (17,5%) delas apresentaram axila comprometida no exame definitivo. A acurácia foi de 92%, o valor preditivo negativo, de 91% e a taxa de falso negativo, de 8%. Não foram encontrados fatores de risco significativos para falência da técnica dentro dos parâmetros estudados.

ABSTRACT

Sentinel node (SN) biopsy is the standard of care for patients with clinically negative axilla. However, intraoperative pathological exam remains as a controversial issue. So, the aim of this study was to evaluate its efficacy in 342 breast cancer patients operated at the Hospital Nossa Senhora das Graças Breast Unit in Curitiba (PR), in the period between 2000-2012. In the intraoperative evaluation, all SNs were cutted in the major axis, in three levels, combining frozen sections with imprints, using toluidin blue. The majority of patients were T1c (n=151), and 60 (17.5%) had positive axila in the definitive pathology evaluation. Accuracy was 92%, predictive negative value was 91%, and false-negative rate was 8%. We did not find any significant risk factor for false negative SN in this series.

Trabalho realizado na Unidade de Mama do Hospital Nossa Senhora das Graças e no Curso de Medicina e no Programa de Mestrado em Biotecnologia Industrial da Universidade Positivo (UP) – Curitiba (PR), Brasil.

¹Programa de Iniciação Científica do curso de Medicina da UP – Curitiba (PR), Brasil.

²Programa de Pós-graduação em Biotecnologia da UP – Curitiba (PR), Brasil.

³Curso de Medicina da UP – Curitiba (PR), Brasil.

⁴Unidade de Mama do Hospital Nossa Senhora das Graças – Curitiba (PR), Brasil.

Endereço para correspondência: Cícero Urban – Rua Ângelo Domingos Durigan, 1240, Casa 1 – Cascatinha – CEP: 82020-452 – Curitiba (PR), Brasil – E-mail: cicerourban@hotmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 12/10/2015. **Aceito em:** 15/10/2015

Introdução

A técnica do linfonodo sentinela (LS) melhorou o tratamento cirúrgico do câncer de mama. Com ela, o esvaziamento axilar deixou de ser uma medida obrigatória, tornando-se ele o tratamento padrão. Isso devido ao melhor estadiamento axilar, quando comparado com o esvaziamento axilar, pois o exame do primeiro linfonodo é mais minucioso, e também pela redução da morbidade, com um procedimento cirúrgico menos extenso e menos agressivo¹⁻³.

Com o número grande de estudos clínicos realizados, grande parte das controvérsias relacionadas ao LS foi esclarecida, principalmente nos últimos 20 anos. As dúvidas em relação à melhor técnica para sua identificação, quando indicar, o que fazer nos casos em que o LS estiver fora da axila, o índice de falso negativo aceitável, a padronização do exame anatomopatológico, o significado clínico das micrometástases e a sobrevida global e livre de doença sem o esvaziamento axilar foram resolvidas e/ou continuam sendo submetidos a investigações em diversas séries.

Embora o conceito do LS seja de simples compreensão e os seus benefícios potenciais de diminuição da morbidade associada ao esvaziamento axilar sejam evidentes, a sua incorporação à prática ainda enfrenta dificuldades em alguns centros. Isso porque depende da existência de equipe multidisciplinar integrada e comprometida com a técnica. Mas uma das dificuldades que ainda persistem para que a técnica do LS seja empregada na sua plenitude é a realização de um exame anatomopatológico fidedigno no intraoperatório.

Assim, neste estudo, realizamos a avaliação dos resultados do exame intraoperatório por meio da técnica combinada (*imprint* e congelação) do LS das pacientes com câncer de mama invasivo operadas na Unidade de Mama do Hospital Nossa Senhora das Graças (HNSG), na cidade de Curitiba (PR).

Métodos

Trata-se de estudo retrospectivo descritivo, realizado por meio da revisão dos exames de 342 pacientes com câncer de mama que foram previamente operadas na Unidade de Mama do HNSG em Curitiba (PR) e submetidas à técnica do LS e do exame intraoperatório no período de 2000 a 2012. A biopsia cirúrgica foi realizada pela associação da marcação com azul patente e do radiocoloide (Figuras 1 e 2).

Os critérios de inclusão do estudo foram: paciente com câncer de mama operada no HNSG e com exames anatomopatológicos realizados no Serviço de Patologia desta instituição (Centro de Patologia de Curitiba), com dados completos presentes nos exames anatomopatológicos (nome, idade, data da cirurgia, localização da lesão, grau histológico, estadiamento, receptores hormonais, HER-2, tipo de cirurgia realizada, LS definitivo, número de LS, congelação de LS e invasão angiolinfática).



Figura 1. Linfonodo sentinela corado com azul patente e marcado também com radiocoloide

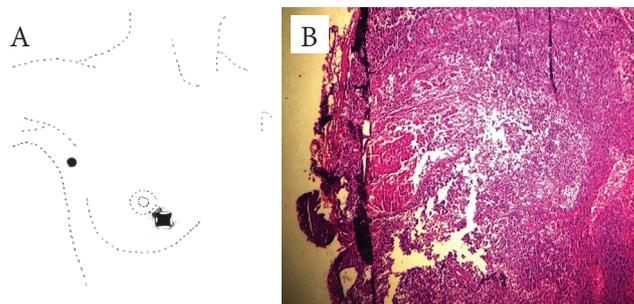


Figura 2. Linfonodo sentinela com micrometástase no exame definitivo corado pela Hematoxilina-Eosina, próximo à área de fulguração pelo cautério (falso negativo no exame intraoperatório)

Os critérios de exclusão foram: pacientes que não foram submetidas ao exame intraoperatório e/ou aquelas que fizeram quimioterapia neoadjuvante, bem como pacientes com carcinoma ductal *in situ*.

No protocolo de exame intraoperatório são realizados cortes longitudinais, ao longo do maior eixo do linfonodo, a cada 2 ou 3 mm. Em seguida são feitos *imprints* de cada face de cada fatia e, então, realizam-se cortes histológicos em criostato de cada fatia, em três níveis. Tanto os *imprints* quanto os cortes são corados com azul de toluidina. As fatias remanescentes após o exame intraoperatório são submetidas a cortes seriados em três níveis, para a realização do exame definitivo.

Os dados coletados foram organizados em planilha do Excel®, com análise estatística realizada pelos programas Statistic 5.0® e Biocalc®. Os testes de χ^2 e Fisher foram utilizados para determinar as diferenças entre as proporções de determinados grupos para as variáveis testadas. A acurácia, a sensibilidade, o valor preditivo negativo e o índice de falso negativo foram calculados de acordo com a comparação do exame intraoperatório com o exame definitivo.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Positivo.

Resultados

Foram avaliadas 342 pacientes submetidas à cirurgia para tratamento do câncer de mama na Unidade de Mama do HNSG, entre os anos de 2000 e 2012. Essas pacientes apresentavam tumores invasivos e, portanto, tinham indicação de realizar a biópsia do LS como método de estadiamento axilar. Na Tabela 1 encontra-se o perfil da população estudada.

Os resultados relacionados à acurácia do LS no intraoperatório, comparados aos resultados definitivos, estão elencados na Tabela 2. As características das pacientes que apresentaram resultado falso negativo encontram-se na Tabela 3. Nesse grupo observou-se predomínio de T1c e T2, com receptores hormonais positivos e HER-2 negativo. Nenhum dos fatores estudados apresentou resultado significativo como risco para resultado falso negativo na população estudada, o que demonstra que a biópsia do linfonodo sentinela não tem restrição para sua realização com os fatores estudados.

Na Tabela 4 foram analisados os resultados de doença residual quando o LS estava comprometido.

Tabela 1. Características das pacientes submetidas ao exame intraoperatório do linfonodo sentinela no câncer mama

| Característica | n |
|---------------------------------|-----|
| Idade | |
| >40 anos | 312 |
| <40 anos | 28 |
| NP | 2 |
| Tamanho tumoral | |
| T1a | 6 |
| T1b | 61 |
| T1c | 151 |
| T2 | 89 |
| T3 | 13 |
| T4 | 1 |
| NR | 19 |
| Comprometimento da axila | |
| N0 | 276 |
| N1 | 27 |
| N2 | 7 |
| N3 | 2 |
| Receptor de estrogênio | |
| + | 270 |
| - | 41 |
| NP | 31 |
| Receptor de progesterona | |
| + | 263 |
| - | 48 |
| NP | 31 |
| HER-2 | |
| + | 63 |
| - | 238 |
| NP | 41 |

NP: não pesquisado; NR: não relatado.

Discussão

O comprometimento dos linfonodos axilares é um dos fatores prognósticos mais importantes nas pacientes com câncer de mama. Apesar de todo o avanço nos testes genéticos e de biologia molecular, o exame histológico desses linfonodos é considerado o método mais preciso para avaliar o risco para disseminação da doença¹⁻⁴.

Tabela 2. Comparação dos resultados do exame intraoperatório (*imprint*+congelamento) e do histológico definitivo do linfonodo sentinela no câncer de mama

| Característica | % |
|--------------------------|----|
| Acurácia | 92 |
| Valor preditivo negativo | 91 |
| Falso negativo | 8 |

Tabela 3. Características das pacientes submetidas ao exame intraoperatório do linfonodo sentinela no câncer de mama e que apresentaram resultado falso negativo

| Característica | n | Valor p |
|---------------------------------|----|---------|
| Idade | | |
| >40 anos | 25 | 1,000 |
| <40 anos | 2 | |
| NP | 0 | |
| Tamanho tumoral | | |
| T1a | 0 | 0,083 |
| T1b | 4 | |
| T1c | 10 | |
| T2 | 11 | |
| T3 | 2 | |
| T4 | 0 | |
| NR | 0 | |
| Receptor de estrogênio | | |
| + | 25 | 0,225 |
| - | 1 | |
| NP | 1 | |
| Receptor de progesterona | | |
| + | 23 | 0,397 |
| - | 2 | |
| NP | 1 | |
| HER-2 | | |
| + | 4 | 0,479 |
| - | 23 | |
| NP | 0 | |

NP: não pesquisado.

Tabela 4. Doença axilar residual quando o linfonodo sentinela está comprometido

| Característica | n (%) |
|--|-----------|
| Ausência de doença axilar residual | 46 (76,7) |
| <3 linfonodos comprometidos | 5 (8,3) |
| 4-10 linfonodos comprometidos | 6 (10) |
| >10 linfonodos comprometidos | 2 (3,3) |
| Total de comprometimento axilar residual | 14 (23,3) |

A avaliação intraoperatória do linfonodo sentinela pode ser realizada com a citologia ou a congelação, ou mesmo com a combinação de ambos. A taxa de sucesso da citologia é considerada elevada, porém tende a variar de acordo com diferentes instituições, a experiência do patologista e o método de coloração usado. Entre as colorações mais empregadas tem-se a *Diff-Quik*, *Papanicolaou* e Hematoxilina e Eosina (HE). Essa técnica também é considerada pouco efetiva na detecção de micrometástases. Nos linfonodos gordurosos a taxa de falso negativo é mais elevada⁴⁻¹⁵.

A avaliação feita por secções de congelação tem se tornado rotina na maioria das instituições, no entanto não existem *guidelines* específicos para esse método. O número de secções examinadas é variável em cada instituição, sendo que o mais comum é de dois a três níveis diferentes. O aumento na taxa de falso negativo pode ser explicado devido ao fato de que o exame não analisa o linfonodo como um todo e sim apenas a amostragem de parte dele. A taxa de falso negativo com essa técnica geralmente é menor que 10%¹⁻¹⁵. Na nossa série o resultado encontrado foi de 8%, o que está de acordo com o esperado.

Na medida em que se realiza um maior número de cortes e que se associa à imunohistoquímica, as micrometástases são encontradas com maior frequência no LS. Estas são difíceis de serem diagnosticadas nos exames intraoperatórios tradicionais e, portanto, responsáveis, muitas vezes, pelos seus elevados índices de falso negativo. A taxa de falso negativo também é diretamente relacionada com o número de LSs removidos^{7,9-15}.

Em um estudo inicial realizado no Instituto Europeu de Oncologia em Milão, as pacientes eram submetidas à biopsia do LS seguida de esvaziamento axilar radical — o exame de congelação do LS com a técnica tradicional apresentou acurácia de 64%, tendo sido encontrados 34% de linfonodos positivos na avaliação subsequente com parafina. Em virtude desse resultado insatisfatório, passou a ser aplicado, neste instituto, um exaustivo exame de congelação, que consiste em 15 pares de cortes no LS, com 4 mm de espessura, em intervalos de 50 mm, totalizando cerca de 60 cortes por linfonodo (30 em cada metade do linfonodo). A metade desses cortes é corada com HE e, quando esse resultado é considerado negativo ou duvidoso, a outra metade é corada com citoqueratina. O índice de falso negativo no exame intraoperatório, dessa forma, passou de 32,1 para 5,5%¹²⁻¹⁴.

A Sociedade Brasileira de Mastologia sugere que se faça o exame intraoperatório do LS, mas não definiu a técnica a ser empregada³. Por outro lado, as recomendações do *College of American Pathologists Consensus Statement 1999* em relação ao LS são interessantes e facilmente aplicáveis. O LS deve ser seccionado em 2 mm e completamente submetido ao exame histopatológico, uma única secção microscópica de cada bloco do linfonodo é suficiente para análise. O emprego da citoqueratina quando a histologia é negativa não está indicado, e no exame intraoperatório as técnicas citológicas são preferíveis àquelas de congelação¹.

No Centro de Patologia do HNSG, onde foram realizados os exames anatomopatológicos, a técnica do exame intraoperatório preconizada é por meio de cortes longitudinais ao longo do maior eixo do linfonodo a cada dois ou três milímetros. Após esse procedimento, são realizados *imprints* de cada face de cada fatia. Em seguida, são feitos três níveis de cortes histológicos de cada fatia em criostato. Tanto os *imprints* quanto os cortes são corados em azul de toluidina. A acurácia e os índices de falso negativo, bem como o valor preditivo negativo, que são as medidas mais importantes nessa técnica, foram de 92, 91 e 8% respectivamente. Estes indicam que essa técnica é segura e fidedigna para tomada de decisões durante a cirurgia.

Em aproximadamente metade dos pacientes com LS positivo será encontrado doença residual na axila e, nesses casos, o esvaziamento axilar era a terapêutica aplicada até a divulgação do estudo ACOSOG Z011¹⁶. A avaliação intraoperatória do LS permite o esvaziamento imediato quando há presença de metástases, ou então, no caso de cirurgia conservadora e radioterapia adjuvante, não realizar o esvaziamento axilar. Na nossa série, a maioria das pacientes (76%) não apresentava doença axilar residual e o único linfonodo comprometido foi o sentinela.

Conclusão

Pela avaliação dos resultados obtidos com as pacientes submetidas à biopsia do LS, o exame intraoperatório está de acordo com os resultados encontrados em outros estudos e demonstra a segurança do uso dessa técnica na prática com as pacientes com câncer de mama. A análise dos linfonodos comprometidos residuais após a biopsia do LS precisa ser melhor avaliada em outros estudos.

Referências

1. Urban CA, LIMA RS, Schunemann JR, Ferreira M. Linfonodo sentinela para o mastologista. Rio de Janeiro: Editora Revinter, 2003. 74 p.
2. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. Arch Pathol Lab Med. 2000;124(7):966-78.
3. Reunião Nacional de Consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia, 2000, Salvador. Salvador: Sociedade Brasileira de Mastologia, 2000.
4. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U, Consensus Conference Committee. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. Cancer. 2002;94(10):2542-51.
5. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg. 1994;220(3):391-8.
6. Gulec AS, Su J, O'leary JP, Stoller A. Clinical utility of frozen section in sentinel node biopsy in breast cancer. Am Surg. 2001;67(6):529-32.

7. Luini A, Gatti G, Frasson A, Naninato P, Magalotti C, Arnone P, et al. Sentinel lymph node biopsy performed with local anesthesia in patients with early stage breast carcinoma. *Arch Surg.* 2002;10(137):1157-60.
8. McIntosh SA, Going JJ, Soukop M, Purushotham AD, Cooke TG. Therapeutic implications of the sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet.* 1999;354(9178):570.
9. Pendas S, Dauway E, Cox CE, Giuliano R, Ku NN, Schreiber RH, et al. Sentinel node biopsy and cytokeratin staining for the accurate staging of 478 breast cancer patients. *Am Surg.* 1999;65(6):500-6.
10. Schreiber RH, Pendas S, Ku NN, Reintgen DS, Shons AR, Berman C. Microstaging of breast cancer patients using cytokeratin staining of the sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol.* 1999;6(1):95-101.
11. Turner RR, Giuliano AE. Intraoperative pathologic examination of the sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol.* 1998;5(8):670-2.
12. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: Results in a large series. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(4):368-73.
13. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet.* 1997;349(9069):1864-7.
14. Viale G, Bosari S, Mazzarol G, Galimberti V, Luini A, Veronesi P. Intraoperative examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *Cancer.* 1999;85(11):2433-8.
15. Weiser MR, Montgomery LL, Susnik B, Tan LK, Borgen PI, Cody HS. Is routine intraoperative frozen-section examination of sentinel lymph nodes in breast cancer worthwhile? *Ann Surg Oncol.* 2000;7(9):651-5.
16. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leicht AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastasis. *Ann Surg.* 2010;252:426-33.

Reconstrução do complexo areolo-papilar: do que dispomos atualmente?

Nipple-areola complex reconstruction: What we have today?

Renato Franz Matta Ramos¹, Caroline Perin Strassburger², Marion Falcão², Carlos Oscar Uebel¹

Descritores

Mama
Neoplasias
Retalhos cirúrgicos
Reconstrução

Keywords

Breast
Neoplasms
Surgical flaps
Reconstruction

RESUMO

A reconstrução do complexo areolo-papilar finaliza a reconstrução da mama após a mastectomia e melhora a satisfação das pacientes com o resultado final. Esta fase é crítica para acrescentar o realismo e a simetria da mama. Dentre as várias técnicas descritas, o uso de retalhos locais apresenta melhores resultados, apesar das desvantagens como, perda excessiva da projeção do mamilo e dificuldade técnica em mamas reconstituídas com implantes mamários, devido à pouca gordura subcutânea. O objetivo deste artigo é realizar uma revisão sobre as técnicas a disposição atualmente respeito à reconstrução do completo areolo-papilar.

ABSTRACT

Reconstruction of the nipple-areola complex concludes breast reconstruction after mastectomy. This procedure improves patient satisfaction. This phase is critical to add realism and symmetry to the breast. Among the various techniques described, the use of local flaps presents better results, despite the disadvantages as excessive loss of nipple projection and technical difficulty in reconstructed breasts with silicone implants, due to little subcutaneous fat. The purpose of this article is to review the techniques currently available to nipple-areola complex reconstruction.

Introdução

A reconstrução do complexo areolo-papilar (CAP) finaliza a reconstrução da mama após a mastectomia e melhora a satisfação das pacientes com o resultado final¹⁻³. A reconstrução ideal deve proporcionar boa simetria, cor, textura e projeção, comparável com a mama normal⁴. Esta fase é crítica para acrescentar o realismo e a simetria da mama³.

O primeiro retalho local para reconstrução do mamilo foi descrito por Berson⁵ em 1946 e para sua realização eram utilizados três retalhos triangulares de pele total.

Em 2005, Farhadi et al.⁶ publicaram uma atualização sobre a reconstrução do CAP. Nesse artigo, eles apontam quatro princípios básicos descritos para obter sucesso:

1. O tempo ótimo para reconstrução ocorre aproximadamente entre 3 e 4 meses após a reconstrução mamária (embora alguns autores proponham a reconstrução mamilar simultânea a da mama).
2. Em uma reconstrução unilateral, o mamilo contralateral deve servir como modelo, adaptando a posição às assimetrias da mama residual.

¹Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC/RS) – Porto Alegre (RS), Brasil

²Faculdade de Medicina PUC/RS – Porto Alegre (RS), Brasil.

Endereço para correspondência: Renato Franz Matta Ramos – Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – Avenida Ipiranga, 6690 – Jardim Botânico – CEP: 90610-000 – Porto Alegre (RS), Brasil – E-mail: renatomatta82@hotmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 21/11/2015. Aceito em: 06/01/2016

3. Em uma reconstrução bilateral a localização é planejada de acordo com os marcos anatômicos relativos e preferências estéticas da paciente.
4. A perda da projeção mamilar, decorrente da contração da estrutura no período cicatricial, deve ser prevista procedendo a uma correção que exceda entre 25 e 50% o resultado almejado em reconstruções com retalhos locais.

A projeção do mamilo é diferente de acordo com cada técnica. Few et al.⁷ reportaram uma projeção a longo prazo de 0,4 a 0,83 cm, usando uma modificação do retalho Star Flap. Lossing et al.⁸ reportaram 3,9 mm com uma técnica modificada do S Flap. Kröll et al.⁹ reportaram uma projeção média de 2,4 mm para uma modificação do Double-opposing tab Flap e 1,9 mm para o Star Flap. El-Ali et al.³ reportaram uma projeção média de 2,17mm com uma modificação do C-V Flap.

A perda da projeção da papila reconstruída varia entre 59 e 71% (média de 50%) durante os 3 primeiros meses e estabiliza-se após 1 ano da cirurgia³.

Dentre as várias técnicas, o uso de retalhos locais apresenta melhores resultados apesar de desvantagens como, perda excessiva da projeção do mamilo e dificuldade de reconstrução em mamas reconstituídas com implantes, devido à pouca gordura subcutânea².

Na literatura a incidência de complicações locais da ferida está entre 13 e 16%, sendo 4% perda parcial do retalho e 5,8% perda total³.

O antecedente de radioterapia é considerado por alguns como sendo uma contraindicação para a reconstrução do mamilo, particularmente em pacientes que utilizaram implante de mama para a reconstrução. Em 2005, Draper et al.¹⁰ publicaram um estudo retrospectivo sobre a segurança da reconstrução mamilar após tratamento com radioterapia e recomendam realizar este tipo de reconstruções em pacientes bem selecionadas por causa das mudanças ocasionadas pela radiação na pele.

Procedimentos cirúrgicos

Retalhos

Muitos retalhos locais foram desenvolvidos com conceitos similares. A maioria das técnicas utiliza retalhos locais que se dobram sobre si para criar um mamilo. Os mais conhecidos são o Skate flap, C-V flap e suas variações, Double opposing flap, Star flap, dentre outros.

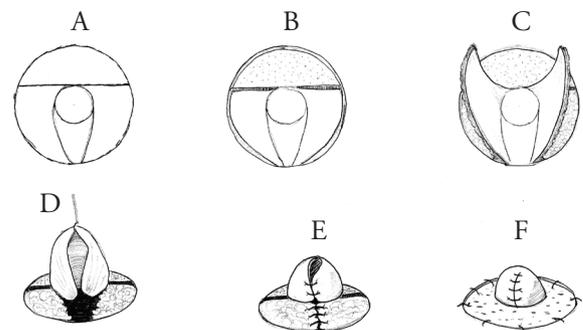
Skate flap

Este retalho foi descrito por Little¹¹, em 1984, e oferece resultados previsíveis com bom controle da projeção e do

diâmetro da nova papila. Esta técnica cria dois retalhos laterais fechados entre si ao redor de um retalho central mais profundo, no plano subcutâneo, concluindo com um enxerto de pele total na nova aréola utilizando pele da região inguinal ou de outra área adequada. O retalho vertical cutâneo-adiposo oferece o volume para o futuro mamilo. A marcação realiza-se com o paciente em pé. O eixo do retalho é determinado com uma linha tangencial à base da nova papila. Este eixo pode girar para evitar as cicatrizes da mastectomia. A largura pode ser 3 vezes o diâmetro do círculo da papila. A altura deve ser duas vezes o diâmetro da papila normal contra-lateral ereta. Ao finalizar pode ser excisada a ponta do triângulo medial para evitar um mamilo pontudo. O suprimento sanguíneo é feito pelo plexo subdérmico¹² (Figura 1).

C-V flap

A técnica C-V flap evoluiu da Skate flap e do Star flap. Este retalho descrito por Bostwick¹³, é um dos mais conhecidos. Utiliza-se o tecido local autólogo para reconstruir o mamilo com uma projeção e diâmetro previsíveis. A maior limitação deste retalho é relacionada à espessura da pele do paciente. A localização da nova papila é marcada com a paciente em pé. Nesta técnica, são confeccionados dois retalhos em V laterais e outro em C para criar a nova papila. Usualmente, o procedimento é realizado sob anestesia local. Deve ser preservado o plexo subdérmico, e a espessura do tecido celular subcutâneo vai depender do volume desejado da nova papila¹². O benefício adicional é uma cicatriz mais curta, limitada a futura aréola¹⁴. Quando há necessidade de uma segunda intervenção devido ao excessivo achatamento do CAP, opta-se pela técnica C-V flap. O remanescente do mamilo encolhido é incorporado na porção C do retalho. O uso de material suplementar pode ocorrer. Embora o aumento da papila possa ser feito na primeira reconstrução, a maioria ocorre secundariamente podendo utilizar uma matriz dérmica acelular para seu preenchimento¹⁵ (Figura 2).



A: Marcação, B: Desepidermização e incisões laterais, C: Descolamento das "asas" laterais, D: Descolamento mais profundo da parte central, E: Sutura das "asas laterais" e fechamento central, F: Enxerto de pele total.

Figura 1. Skate flap

Modificações do C-V flap

As modificações propostas por Brackley et al.¹⁴ em 2008 na técnica C-V flap são basicamente três:

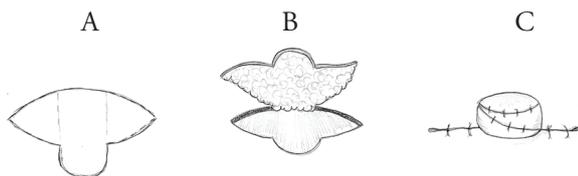
1. A base do retalho é mais larga, otimizando o fornecimento de sangue para o seu perímetro.
2. O componente “C” do retalho é mais curto, permitindo criar um semicírculo de derme a ser desepitelizada.
3. As porções distais dos retalhos laterais são desepitelizadas e viradas para dentro do núcleo do neo-mamilo, aumentando a vascularização.

El-Ali et al.³ descreveram, em 2009, uma outra modificação da técnica C-V flap, os retalhos em V são desenhados em formato retangular, mantendo 30 graus em relação à base (Figura 3).

Double opposing flap

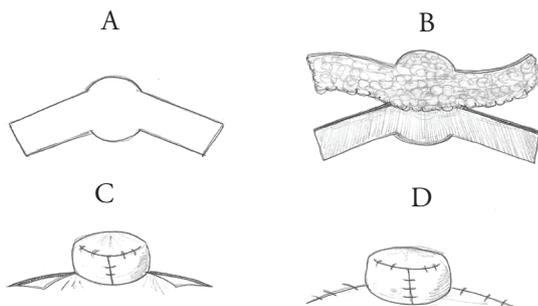
É uma técnica eficiente, inicialmente descrita por Shestak e Nguyen¹⁶, em 2007, que possibilita fechar a área doadora com todas as cicatrizes contidas na topografia da nova aréola.

O retalho é desenhado com o mamilo localizado no ponto de maior projeção da neomama, considerando a aréola oposta. O comprimento dos prolongamentos laterais deve ter entre 20 e 22 mm, podendo chegar a 30 mm. O círculo da nova aréola deve apresentar medidas de 20 a 25% maiores em relação ao lado oposto, para se obter simetria em relação ao contralateral quando acabado. Uma sutura em *round-block* equaliza suas dimensões. O diâmetro do complexo deve ser semelhante ao lado



A: Marcação, B: Descolamento mantendo o pedículo, C: Sutura dos retalhos.

Figura 2. C-V flap



A: Marcação com retalhos a 30 graus, B: Descolamento mantendo o pedículo, C: Sutura dos retalhos, D: Sutura do defeito secundário.

Figura 3. C-V flap modificado

oposto após 3 ou 4 meses, para que a dermopigmentação não precise ultrapassar as bordas das cicatrizes. Nas reconstruções bilaterais, as medidas areolares devem ser de cerca de 50 mm e o posicionamento deve variar de acordo com o aporte sanguíneo e disponibilidade de pele^{4,16,17} (Figura 4).

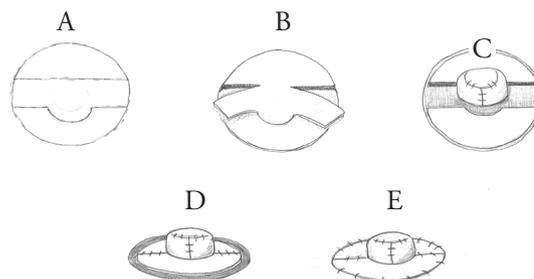
Uma inovação proposta por Di Lamartine et al.¹⁸ que difere da técnica original é o formato oval do desenho aréolar.

Star flap

Este retalho descrito pela primeira vez por Anton e Hartrampf¹⁹ em 1990. Inclui um retalho cutâneo-adiposo vertical e dois retalhos laterais de pele total orientados em ângulo de 90 graus que vão envolver o retalho central e cobrir a sua superfície subcutânea. A desvantagem é a sua dimensão limitada⁶.

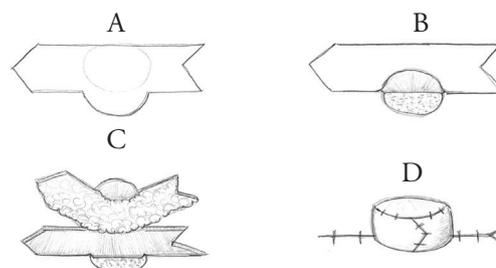
Yamamoto et al.²⁰ descreveram, em 2001, duas inovações da técnica *star-flap* para a reconstrução do mamilo:

1. Combinação da star-flap com enxerto de mamilo contralateral – É indicado para pacientes com um grande mamilo e aréola pequena no lado contralateral. Ela fornece um volume suficiente para o novo mamilo e melhora a forma do mamilo doador;
2. Combinação da star-flap com enxerto de cartilagem costal – Oferece melhor contorno do mamilo e projeção do que a técnica star-flap convencional. A preparação do enxerto de cartilagem é fácil e não resulta na formação de cicatrizes adicionais e a projeção do mamilo tende a manter-se por longo período.



A: Marcação, B: Descolamento dos retalhos, C: Sutura dos retalhos, D: Sutura do defeito secundário transversal, E: Após sutura em round-block.

Figura 4. Double opposing flap



A: Marcação, B: Descolamento do retalho central até a derme, C: Descolamento dos retalhos laterais, D: Sutura dos retalhos e do defeito secundário.

Figura 5. Arrow flap

Arrow flap

Esta técnica foi descrita por Thomas et al.²¹ em 1996. Os princípios de Thomas consideram o mamilo como um cilindro tridimensional que pode ser desdobrado em uma estrutura bidimensional, resultando em um retângulo com um círculo ligado à sua porção média que projeta a largura (igual à projeção mamilar). O comprimento dos retalhos é o necessário para o cilindro fechar (igual à circunferência mamilar). Esse padrão representa a base da reconstrução mamilar² (Figura 5).

Dentre as modificações propostas em 2003 por Rubino et al.¹ consta a marcação de uma área triangular sobre o círculo que será desepitelizada. O retângulo é marcado como uma flecha, com uma ponta em um lado e uma rabeira no outro, a qual será desepitelizada deixando a derme unida ao retângulo. A altura do retângulo é 150% da projeção mamilar final necessária e o pedículo do retalho possui uma largura quase igual ao diâmetro do círculo.

Camarota et al.²² publicaram em 2014 um estudo comparativo utilizando as técnicas de skate flap, double opposing flap, retalho de “4 pétalas” e enxerto de papila contralateral. Após uma avaliação estética subjetiva, o enxerto de papila apresentou melhores resultados. Na impossibilidade do uso do enxerto contralateral, não há diferença entre as outras técnicas avaliadas, ficando indicada aquela que o profissional sentir-se mais familiarizado e capacitado a realizar.

Enxertos

As técnicas que utilizam enxertos de tecido para reconstrução do mamilo são: o enxerto de mamilo contralateral, enxerto de pele sobre a aréola, o auto-enxerto de tecido adiposo, uso de enxerto de cartilagem auricular ou de costela, o enxerto de CAP completo; e o uso de matriz dérmica vascularizada acelular.

Enxertos do mamilo contralateral

O melhor material para reconstrução é o CAP do próprio paciente, se este estiver disponível para ser usado como enxerto^{23,24}.

A reconstrução da papila já foi realizada com enxertos compostos de mamilo contralateral, de polpa digital do pé ou lóbulo da orelha⁵.

Para remover tecido da área doadora, após a medição da projeção do mamilo normal, traça-se uma linha em torno da circunferência do mamilo doador de aproximadamente 50% da altura entre a base e a parte superior do mamilo. A área que receberá o mamilo é desepitelizada. Porém, muitos cirurgões plásticos têm se esquivado do uso de enxerto de mamilo composto para evitar a violação de um mamilo normal e potencialmente destruir uma estrutura erógena em uma paciente que já não possui mamilo sensível em um dos lados²⁵.

Spear et al.²⁵ avaliaram, em 2011, a morbidade da área doadora e satisfação da paciente utilizando enxerto de papila composto

em mamas com projeção mínima de 1 cm no mamilo contralateral com antecedente ou não de irradiação. Os autores concluem que esse procedimento pode ser utilizado com segurança em pacientes previamente irradiadas que apresentem risco de necrose de retalhos, obtendo também resultados similares ao contralateral em textura, cor e aparência geral. Ao serem questionadas, 62% das pacientes declararam que se submeteriam novamente ao procedimento.

Muitas técnicas foram descritas para garantir que o CAP enxertado tenha boa coaptação^{26,27}. Algumas têm utilizado curativos com suturas de tensão, conseguindo proteção e imobilização do enxerto de pele; porém, muitos destes curativos obstruem a visão do tecido enxertado nos primeiros dias pós-operatórios. Os curativos de seringas têm sido utilizados com muito sucesso como nos casos de papila invertida^{28,29}. Em 2005, Hyman et al.³⁰ descreveram o uso da parte posterior de uma seringa de 10 mL associado ao uso de malha de Sylastic de 5 x 5 cm. Inseriram a parte posterior da seringa através da malha de Sylastic, colocando-a sobre a área enxertada e cobrindo-a com lâmina de Tegaderm. Após a reconstrução do CAP, foi colocado um curativo transparente para proteger e estabilizar essas delicadas estruturas, permitindo uma boa visualização do tecido enxertado.

Enxerto de pele sobre a aréola

A reconstrução da aréola já foi realizada por enxertos de pele total ou compostos de áreas pigmentadas do corpo como a aréola oposta, os pequenos lábios e a parte superior interna da coxa^{5,23}.

O enxerto de pele total dos pequenos lábios foi introduzido por Adams³¹ em 1949. As desvantagens do procedimento estão relacionadas à comorbidade da área doadora, similar ao que ocorre no uso de enxerto de pele da região inguino-perineal. A região súpero-medial da coxa é mais aceita pelos pacientes⁶.

Brent e Bostwick³² em 1977 propuseram o uso de pele retroauricular para pessoas mais brancas e de cabelos ruivos.

Em 2008, Wolber et al.³³ publicaram uma técnica de reconstrução utilizando um retalho de pedículo central subcutâneo projetado mediante tração e sutura em *round block* para a reconstrução da papila associado a um auto enxerto de pele total circular da própria área para reconstruir a aréola.

Autoenxerto de tecido adiposo

O uso de enxerto de tecido adiposo autólogo na reconstrução da papila foi descrito por Bernard³⁴ em 2003. Tem a finalidade de aumentar a projeção do mamilo reconstruído, associando 1 ou 2 sessões de lipoenxertia à reconstrução com C-V Flap. Após 6 a 8 semanas pode ser realizada a tatuagem da nova aréola.

O aumento de projeção pode ser obtido, também, com enxerto de derme ou fásia do músculo peitoral, depois de criada uma loja pequena para inserir o enxerto³⁵. Outra opção é utilizar uma prótese

de politetrafluoroetileno (PTFE) sob a neopapila confeccionada num retalho C-V²⁵.

Enxerto de cartilagem auricular

Em 1977, Brent e Bostwick³³ propuseram o uso de um disco de cartilagem auricular obtido por um “punch” para dar suporte ao mamilo reconstruído. Este disco de cartilagem é colocado sob o mamilo para dar projeção.

Considerando que a maior dificuldade na reconstrução mamilar é a estabilidade da projeção papilar, Tanabe et al.³⁶ descreveram em 1997 a utilização de tecido adiposo subcutâneo e cartilagem auricular para reconstruir o mamilo, acreditando que a cartilagem possa promover uma projeção adequada, suportando o tecido por mais tempo.

Enxerto de cartilagem da costela

Em 2003, Guerra et al.³⁷ propuseram o uso de cartilagem da terceira costela preservada numa pequena loja subcutânea para ser utilizada num segundo tempo cirúrgico.

Enxertos do complexo areolo-papilar completo

Este procedimento foi descrito pela primeira vez por Millard et al.³⁸ em 1971. No momento da mastectomia, o CAP é retirado como um enxerto de pele total e enxertado no abdome, prega inguinal ou glúteo. Num outro tempo cirúrgico de reconstrução, o CAP é novamente transferido à mama reconstruída. Este procedimento trouxe algumas complicações, como a disseminação de células cancerígenas nos linfonodos inguinais. Em 1980, Lemperle e Spitalny³⁹ modificaram o procedimento, preservando o CAP num refrigerador convencional até a avaliação da peça pelo patologista. Somente quando foi descartada qualquer infiltração pelo tumor, o CAP era enxertado na virilha da paciente. Nakagawa et al.⁴⁰ em 2003, criopreservaram o CAP por um período de 3 meses a 1 ano, possibilitando detectar com precisão a segurança oncológica do transplante, além de obter o tempo cirúrgico ideal para a reconstrução.

Uso de matriz dérmica acelular

Nehabedian⁴¹ descreveu em 2005, o uso de uma lâmina de matriz dérmica acelular para manter o volume e projeção do mamilo reconstruído. O autor realiza retalhos locais tipo CV-flap para reconstrução do mamilo colocando uma lâmina moldada de 1 x 2 cm de matriz em uma loja subcutânea entre os retalhos; similarmente ao uso de outros tipos de enxertos, como os de cartilagem.

Procedimentos não cirúrgicos

Dermoabrasão

Em 1981 foi publicado por Cohen⁴² uma técnica de reconstrução da aréola realizando dermoabrasão até a derme média, num paciente de

pele escura. A técnica baseia-se no fenômeno que produz hiperpigmentação da pele, após o processo de cicatrização, neste tipo de pacientes. Para finalizá-la, depois de 3 meses procede-se com a introdução de uma peça de silicone para criar a projeção na área do mamilo.

Tatuagem

O uso de tatuagem no corpo é conhecido há muitos séculos. Porém, seu uso com fins médicos foi introduzido por Bunchman et al.⁴³ em 1974, através da tatuagem intradérmica na reconstrução do CAP de um paciente queimado.

A técnica descrita Bhatti e Berry⁴ em 1997, usando tatuagem, oferece bons resultados quanto à simetria, cor e textura; com mínima morbidade e pode ser realizada com anestesia local. A posição da nova aréola-papila é determinada com o paciente em pé na frente do espelho. A aplicação do pigmento segue as técnicas usuais de tatuagem e é colocada uma gaze parafinada por 24 horas. Um a três meses depois é realizado um enxerto composto do mamilo contra-lateral; realizando uma desepitelização circular do diâmetro da papila contralateral na aréola tatuada e depois realizado a exérese da parte distal do mamilo normal para ser enxertado na área desepitelizada. A área doadora é cicatrizada por segunda intenção.

A tatuagem pode ser utilizada como um “*final touch*” associado a alguma outra técnica de reconstrução para atingir uma melhor coloração ou corrigir discrepâncias na forma, tamanho ou localização do CAP. O risco de reações alérgicas e de fotossensibilidade são raros⁶.

Conclusões

A reconstrução do complexo areolo-mamilar é parte importante, para o paciente e cirurgião, e finaliza a reconstrução mamária no tratamento de patologias complexas nessa área. Muitas técnicas foram descritas com diferentes graus de sucesso. Um dos pontos importantes a ter em conta nesta reconstrução é a projeção final da papila, pelo que a perda de projeção, que em média se considera 50%, deve ser prevista na confecção de retalhos locais. Para diminuir esta perda e projeção foram também utilizadas técnicas que oferecem volume e sustentação dentro dos retalhos, como tecido autólogo ou sintético. Dentre os mais utilizados estão o tecido adiposo e cartilagem.

Outras técnicas podem ser acrescentadas para aumentar o realismo como uso de enxertos de pele ou tatuagens nessa área.

Agradecimentos

Desejamos agradecer a orientação e apoio do Prof. Dr. Antônio Luiz Frasson na versão final desta revisão.

Referências

- Rubino C, Dessy L, Posadinu A. A modified technique for nipple reconstruction: the arrow flap. *B J Plast Surg.* 2003;556:247-51.
- El-Ali K, Dalal M, Kat C. Modified C-V flap for reconstruction: our results in 50 patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009;62:991-6.
- Hammond D, Khuthaila D, Kim J. The Skate flap purse-string technique for nipple-areola complex reconstruction. *Plast Reconstr Surg (Ideas and Innovations).* 2007;120:399-406.
- Bhatty M, Berry R. Nipple-areola reconstruction by tattooing and nipple sharring. *B J Plast Surg.* 1997;50:331-4.
- Berson M. Construction of pseudoareola. *Surgery.* 1946;20:808.
- Farhadi J, Maksvytyte G, Schaefer D, Pierer G, Scheufler O. Reconstruction of the nipple-areola complex: An update. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2006;59:40-53.
- Few J, Marcus J, Casas L, Aitken ME, Redding J. Long-term predictable nipple projection following reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1999; 104: 1321-1324.
- Lossing C, Brongo S, Holmstrom H. Nipple reconstruction with a modified S-flap technique. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 1998;32:275-9.
- Kroll S, Reece GP, Miller MJ, Evans GR, Robb GL, Baldwin BJ, et al. Comparison of nipple projection with the modified double-opposing tab and star flaps. *Plast Reconstr Surg.* 1997;99:1602-5.
- Draper L, Bui DT, Chiu E, Mehra B, Pusic AL, Cordeiro PG, et al. Nipple-areola reconstruction following chest-wall irradiation for breast cancer. Is it Safe? *Ann Plast Surg.* 2005;55:12-5.
- Little III J. Nipple-areola reconstruction. *Clin Plast Surg.* 1984;11:351-64.
- Tyrone J, Losken A, Hester R. Nipple areola reconstruction. *Breast Disease.* 2002;16:117-22.
- Bostwick J III. *Finishing touches. Plastic and Reconstructive breast surgery.* St. Louis: Quality Medical Publishing; 2000. p. 1445.
- Brackley P. Enhancing your C-V flap nipple reconstruction. *B J Plast Reconstr Aesthet Surg (Correspondence and Communications).* 2009;62:128-30.
- Nahabedian M. Nippler reconstruction. *Clin Plastic Surg.* 2007;34:131-7.
- Shestak K, Nguyen T. The double opposing periareola flap: a novel concept for nipple-areola reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119:473-80.
- Cintra R, Amaral J, Benedik Neto A, Pedroso DB, Faria CAD, Daher JC. Reconstrução do complexo areolo-papilar com o "double opposing flap". *Rev Bras Cir Plast.* 2010;25:61.
- Di Lamartine J, Cintra Junior R, Daher J, Cammarota MC, Galdino J, Borges D, et al. Reconstrução do complexo areolopapilar com double opposing flap. *Rev Bras Cir Plast.* 2013;28:233-40.
- Anton LE, Hartrampf CR. Nipple reconstruction with local flaps: star and wrap flaps. *Perspect Plast Surg.* 1991;5:67.
- Yamamoto Y, Furukawa H, Oyama A, Horiuchi K, Funayama E, Tsutsumida A, et al. Two innovations of the star-flap technique for nipple reconstruction. *B J Plast Surg.* 2001;54:723-6.
- Thomas S, Gellis M, Pool R. Nipple reconstruction with a new local flap. *Plast Reconstr Surg.* 1996;97:1053-6.
- Cammarota M, Cosac O, Lamartine J, Benedik Neto A, Lima RQ, Almeida CM, et al. Avaliação de quatro técnicas de confecção de papila. *Rev Bras Cir Plast.* 2014;29:538-43.
- Nakagawa T, Yano K, Hosokawa K. Cryopreserved autologous nipple-Areola complex transfer to the reconstructed breast. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111:141-7.
- Tostes R, Silva K, De Andrade Junior J, Ribeiro GVC, Rodrigues RBM. Reconstrução do mamilo por meio da técnica do retalho C-V: Contribuição à técnica. *Rev Bras Cir Plast.* 2005;20:36-9.
- Spear S, Schaffner A, Jespersen M, Goldstein JA. Donor-site morbidity and patient satisfaction using a composite nipple graft for unilateral nipple reconstruction in the radiated and nonradiated breast. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127:1437-46.
- Monteiro D. Secure dressing after nipple-areola reconstruction. *Ann Plast Surg.* 1995;35:220.
- Papay F, Lucas A, Hutton D. A simple postoperative dressing after nipple-areola reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1997;99:1787.
- Choudhary M, Curnier A. Syringe in syringe nipple splint. *Plast Reconstr Surg.* 2002;15:1745.
- Choudhary M, Adams T. The syringe nipple splint. *Plast Reconstr Surg.* 2003; 112: 1182.
- Hyman J, Newman M, Gayle L. Composite syringe dressing after nipple-areola reconstruction. *Plast Reconstr Surg (Letters and Viewpoints).* 2005;116:340-1.
- Adams W. Labial transplant for correction of loss of the nipple. *Plast Reconstr Surg.* 1949;4:295.
- Brent B, Bostwick J. Nipple-areola reconstruction with auricular tissues. *Plast Reconstr Surg.* 1977;60:353-61.
- Wolber A, Martinot-Duquennoy V, Pellerin P. Nipple-areola complex reconstruction with full-thickness skin graft and subcutaneous pedicle island flap. *Ann Chir Plast Esthet.* 2009;54:365-9.
- Bernad R, Beran S. Autologous fat graft in nipple reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112:964-8.
- Massimo F, Correlli R. Nipple reconstruction using autologous graft. *Plast Reconstr Surg (Correspondence of Brief Communications).* 2004;114:600-1.
- Tanabe H, Tai Y, Kiyokawa K, Yamauchi T. Nipple-areola reconstruction with a dermal fat flap and rolled auricular cartilage. *Plast Reconstr Surg.* 1997;100:431-8.
- Guerra A, Khoobehi K, Metzinger S, Allen R. New technique for nipple areola reconstruction: arrow flap and rib cartilage graft for long-lasting nipple projection. *Ann Plast Surg.* 2003;50:31-7.
- Millard Jr. D, Devine Jr. J, Warren W. Breast reconstruction: a plea for saving the uninvolved nipple. *Am J Surg.* 1971;122:763-4.
- Lemperle G, Spitalny H. Reconstruction of the nipple and areola after radical mastectomy. *Acta Chir Belg.* 1980;79:155-7.
- Nakagawa T, Yano K, Hosokawa K. Cryopreserved autologous nipple-areola complex transfer to the reconstructed breast. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111:141-7.
- Nahabedian M. Secondary nipple reconstruction with local flaps and AlloDerm. *Plast Reconstr Surg.* 2005;115:2056-61.
- Cohen I. Reconstruction of the nipple-areola by dermabrasion in a black patient. *Plast Reconstr Surg.* 1981;67:238-39.
- Bunchman H, Larson D, Huang T, Lewis SR. Nipple and areola reconstruction in the burned breast. The 'double bubble' technique. *Plast Reconstr Surg.* 1974;54:531-6.

Polimastia e politelia: imagem

Polymastia and polythelia: image

Luiz Ayrton Santos Junior¹, Walberto Monteiro Neiva Eulálio Filho², Antônio Marques de Medeiros Neto²

Descritores

Mama
Desenvolvimento embrionário
Anormalidades congênicas

Keywords

Breast
Embryonic development
Congenital abnormalities

Polimastia é um termo usado para descrever a presença de duas ou mais mamas em seres humanos. É sinônimo de tecido mamário acessório ou supranumerário. O tecido mamário acessório possui a mesma capacidade de sofrer alterações benignas e malignas que o tecido mamário normal¹. Entretanto, a incidência de carcinoma no tecido mamário acessório é rara, correspondendo a apenas 0,3% dos carcinomas de mama². A polimastia apresenta forma ectópica ou aberrante que não é acompanhada de papila mamária ou aréola e é comumente confundida com lipoma, linfadenopatia ou hidradenite¹. Polimastia incide em cerca de 1 a 5% da população, sendo a axila o local mais frequente de aparecimento³.

A politelia é considerada uma anomalia congênita benigna e pode incomodar o paciente por preocupações estéticas, dor, inchaço durante a menstruação ou a presença de secreções⁴. Complexos aréolos-papilares (CAP) supranumerários são muitas vezes clinicamente de fácil diagnósticos, mas fazem diagnóstico diferencial com fibromas, lipomas, verrugas e nevos⁵. O tecido mamário acessório está presente desde o nascimento, mas com frequência só é diagnosticado após a puberdade, gravidez ou lactação; períodos nos quais os sinais e sintomas ficam mais evidentes, como o inchaço e a dor durante a menstruação e a eliminação de secreções durante a lactação.

Durante a sexta semana de desenvolvimento embrionário, a linha mamária, que representa dois espessamentos ectodérmicos, desenvolve-se ao longo dos lados do embrião, estendendo-se desde a região axilar até a virilha. No desenvolvimento normal, a maior parte dos cumes mamários embrionários desaparece, exceto os dois segmentos na região peitoral, que se tornam mamas mais tarde. A falha na involução de qualquer porção do cume mamário pode levar a polimastia, com ou sem um complexo mamilo-areolar. Portanto, a mama ectópica geralmente ocorre ao longo da "linha do leite" ou linha mamária⁴. Na imagem aqui apresentada a paciente, de 10 anos, apresenta mama extra em região axilar, bilateral, a presença de dois pares de CAP sobre as mamas e ainda três pares de CAP extras (Figura 1). Um dos pares de papila mamária não apresenta aréola. A paciente encontra-se em telarca no momento e o cirurgião optou por esperar o estabelecimento da regularidade dos ciclos para proceder cirurgia corretiva estética atendendo às necessidades da paciente.

Estudo realizado na Fundação Maria Carvalho Santos – Teresina (PI), Brasil.

¹Fundação Maria Carvalho Santos – Teresina (PI), Brasil.

²Universidade Federal do Piauí – Teresina (PI), Brasil.

Endereço para correspondência: Antônio Marques de Medeiros Neto – Rua Thomas Tajra, 206, Jockey – CEP: 64048-380 – Teresina (PI), Brasil – E-mail: marquesdemedeiros@hotmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 31/10/2015. **Aceito em:** 05/11/2015



Figura 1. Paciente com mama extra em região axilar, bilateral

Referências

1. Burdick AE, Thomas KA, Welsh E, Powell J, Elgart GW. Axillary polymastia. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:1154-6.
2. Rho J Y, Juhng SK, Yoon KJ. Carcinoma originating from aberrant breast tissue of the right upper anterior chest wall : a case report. *J Korean Med Sci.* 2001 Aug;16(4):519-21.
3. Lourenço C, Brandão M. Polimastia Axilar: Um Diagnóstico no Puerpério. *Acta Med Port.* 2014 Mar-Apr;27(2):274-4.
4. Grimshaw EC, Cohen PR. Supernumerary nipple and seminoma: Case report and review of polythelia and genitourinary cancers. *Dermatol Online J.* 2013 Jan 15;19(1):4.
5. Cohen PR, Kurzrock R. Miscellaneous genodermatoses: Beckwith-Wiedemann syndrome, Birt-Hogg-Dube syndrome, familial atypical multiple mole melanoma syndrome, hereditary tylosis, incontinentia pigmenti, and supernumerary nipples. *Dermatol Clin.* 1995 Jan;13(1):211-29.
6. Shin SJ, Sheikh FS, Allenby PA, Rosen PP. Invasive secretory (juvenile) carcinoma arising in ectopic breast tissue of the axilla. *Arch Pathol Lab Med.* 2001 Oct;125(10):1372-4.

RELATO DE CASO

Amiloidose primária mamária

Primary breast amyloidosis

Alessandra Coelho Santos¹, Anapaula Hidemi Uema Watanabe², Sílvia Maria Prioli de Souza Sabino², Lígia Maria Kerr³, Cristovam Scapulatempo Neto³, René Aloisio da Costa Vieira¹

Descritores

Amiloidose
Diagnóstico
Neoplasias
Neoplasias da mama
Diagnóstico diferencial

Keywords

Amyloidosis
Diagnosis
Neoplasms
Breast neoplasms
Diagnosis, differential

RESUMO

A amiloidose mamária pode ser primária ou parte de uma doença sistêmica. O tumor amilóide primário representa 12,8% dos casos de amiloidose, sendo que a amiloidose primária da mama corresponde a 0,5% dos casos de amiloidose, representando entidade extremamente rara. Pode apresentar-se como uma massa mamária, ser assintomático sob a forma de assimetria ou microcalcificações. Pode mimetizar lesão maligna e em alguns encontra-se associada a um carcinoma concomitante. O tratamento da amiloidose primária da mama é a remoção cirúrgica da área suspeita, fato que encontra-se associado a boa evolução. Descreve-se um caso de amiloidose mamária primária, discutindo-se os múltiplos fatores relacionados ao seu diagnóstico, diagnóstico diferencial, tratamento e seguimento.

ABSTRACT

Breast amyloidosis can be primary or part of a systemic disease. The primary tumor amyloid represents 12.8% of the cases of amyloidosis, and the primary breast amyloidosis corresponds to 0.5% of the cases of amyloidosis, representing a very rare entity. It may present as a breast mass or asymptomatic in the form of asymmetry or microcalcifications. It can also mimicking malignancy and in some cases it is associated with a concomitant carcinoma. The treatment of primary amyloidosis of the breast is the surgical removal of the suspected area, a fact that is associated with good outcome. We describe a case of primary breast amyloidosis, discussing the multiple factors related to the diagnosis, differential diagnosis, management and follow up.

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

¹Departamento de Mastologia e Reconstrução Mamária do Hospital de Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brasil.

²Departamento de Radiologia Mamária do Hospital de Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brasil.

³Departamento de Patologia 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@hccancerbarretos.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar

Recebido em: 01/09/2015. **Aceito em:** 02/09/2015

Introdução

Amiloidose define um grupo heterogêneo de doenças caracterizado por depósito extracelular de material proteináceo (amilóide), apresentando características bem definidas a microscopia, como aparência rósea homogênea em colorações tradicionais, birrefringência verde na coloração vermelho Congo à luz polarizada, estrutura fibrilar não ramificada, conformação laminar paralela, além de alta insolubilidade¹⁻³.

Esta pode ser localizada ou sistêmica. Na forma localizada, os depósitos de amilóide são restritos a um órgão e sua produção ocorre localmente. Na forma sistêmica, ocorre depósito da substância amilóide em diversos órgãos e sistemas, muitas vezes, distante do seu local de produção, apresentando curso irreversível e progressivo da amiloidose¹⁻³.

A amiloidose localizada na mama é uma condição rara e pode se apresentar como um aspecto clínico e radiológico semelhante ao carcinoma mamário, podendo clinicamente apresentar-se como uma massa palpável, ou radiologicamente, à mamografia

sob a forma de nódulo, assimetria focal ou difusa, com ou sem calcificações^{2,4}. Esta também pode encontrar-se associada a um carcinoma mamário⁵ ou ter aparecimento após o tratamento do mesmo⁶.

O objetivo do presente estudo é avaliar a amiloidose primária mamária como um diagnóstico diferencial de lesão mamária radiologicamente suspeita para malignidade, avaliando seus aspectos imagenológicos, exames adicionais ao diagnóstico, tratamento e seguimento.

Relato de caso

Paciente, sexo feminino, 53 anos, assintomática, sem história familiar de amiloidose, diagnosticada em rastreamento mamográfico por apresentar lesão nodular associada à microcalcificações em trajeto ductal na união dos quadrantes laterais da mama esquerda, BI-RADS 5 (Figura 1). Exame físico, mamas

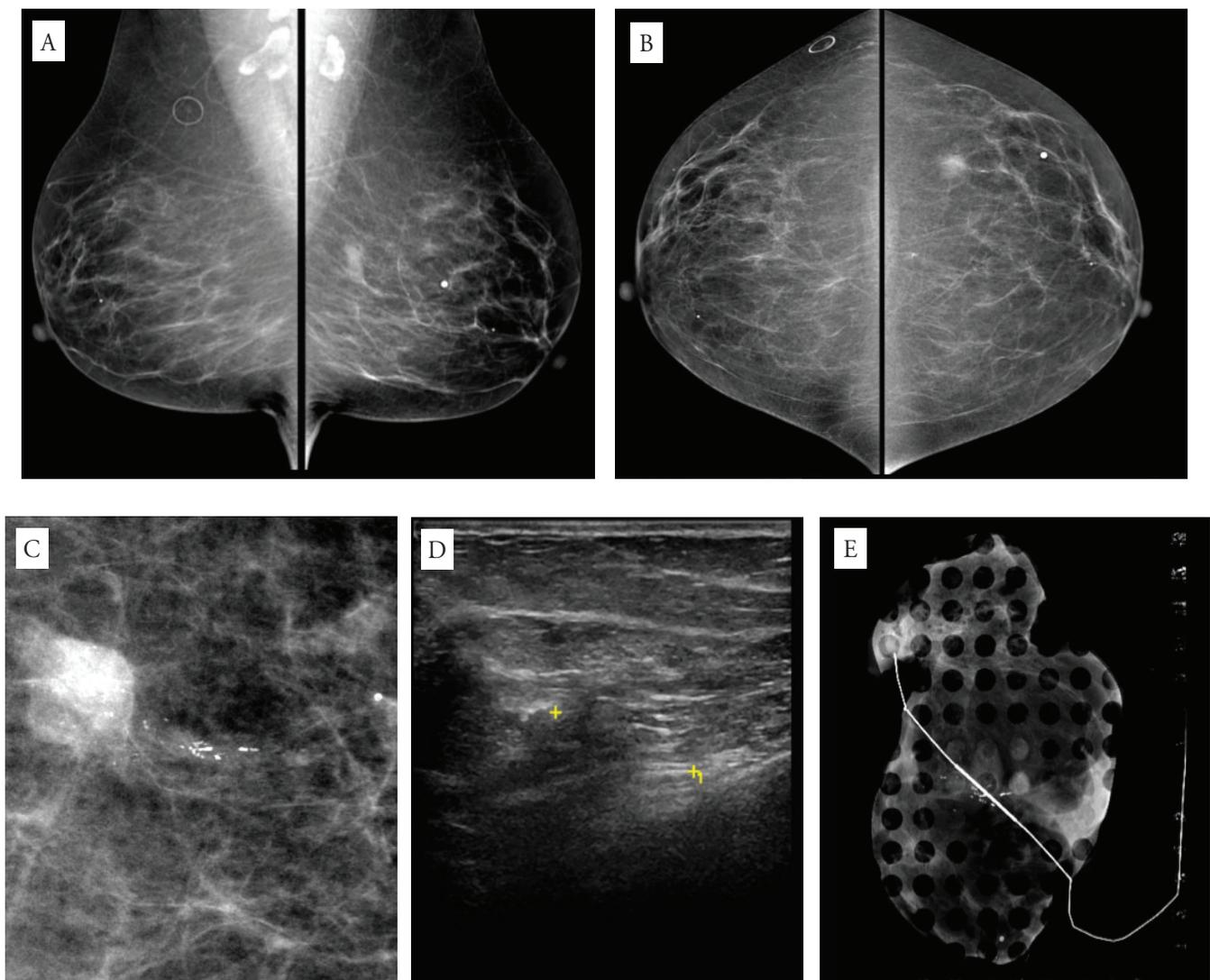


Figura 1. Achados radiológicos: (A e B) Mamografia, (C) compressão localizada, (D) ultrassonografia mamária, (E) controle radiológico após ressecção estereotáxica

e axilas sem lesões palpáveis. Submetida à biópsia percutânea guiada por mamografia, o anatomopatológico (AP) foi compatível com amiloidose mamária, positivo ao vermelho congo na luz polarizada (refringente “verde maçã”) (Figura 2).

Ultrassonografia complementar observou imagem alongada, ligeiramente hipocogênica, regular, associado a pontos hiperecogênicos, de 2,2 por 0,8 cm, compatíveis com a área de microcalcificações à mamografia (Figura 1D). Ressonância das mamas evidenciou pequena imagem nodular irregular, com captação tardia após a injeção endovenosa de contraste paramagnético, medindo 1,4x1,2 cm, na união dos quadrantes laterais da mama esquerda, em correspondência ao achado mamográfico (Figura 3).

Em razão de correlação anatomo-radiológica discordante, procedeu-se biópsia excisional guiada por fio (Figura 1E), cujo anatomopatológico foi também de amiloidose na mama com microcalcificações associadas. Procedeu-se avaliação frente à possibilidade de doença sistêmica. Clearance de creatinina, proteinúria de 24 horas, eletroforese de proteínas séricas e urinárias, imunofixação de proteínas séricas e urinárias, beta 2 microglobulina, proteína Bence Jones e dosagem de imunoglobulinas (IGG,

IGA, IGM) estavam inalterados. Mielografia observou medula óssea normocelular para a idade e normomaturativa para as três séries hematopoiéticas. Ecocardiograma e cintilografia do miocárdio/perfusão se mostram normais. Tomografia torácica se mostrou normal. Tomografia de abdômen visualizou nódulo hepático no segmento V hipervascularizado, onde biópsia guiada por ultrassom, mostrou ser esteato-hepatite. Neste contexto, foi considerada como doença localizada da mama. A paciente se mantém em seguimento, e, aos 24 meses, não mostra novos sinais da doença.

Discussão

Identificada em 1854, a amiloidose é uma doença de depósito de um tipo de proteínas extracelulares, a proteína amilóide. Resulta de uma sequência de alterações no desdobramento de proteínas, que induz o depósito de fibrinas amilóides insolúveis, principalmente nos espaços extracelulares de órgãos e tecidos. As fibrinas amilóides podem depositar-se localmente ou acometer

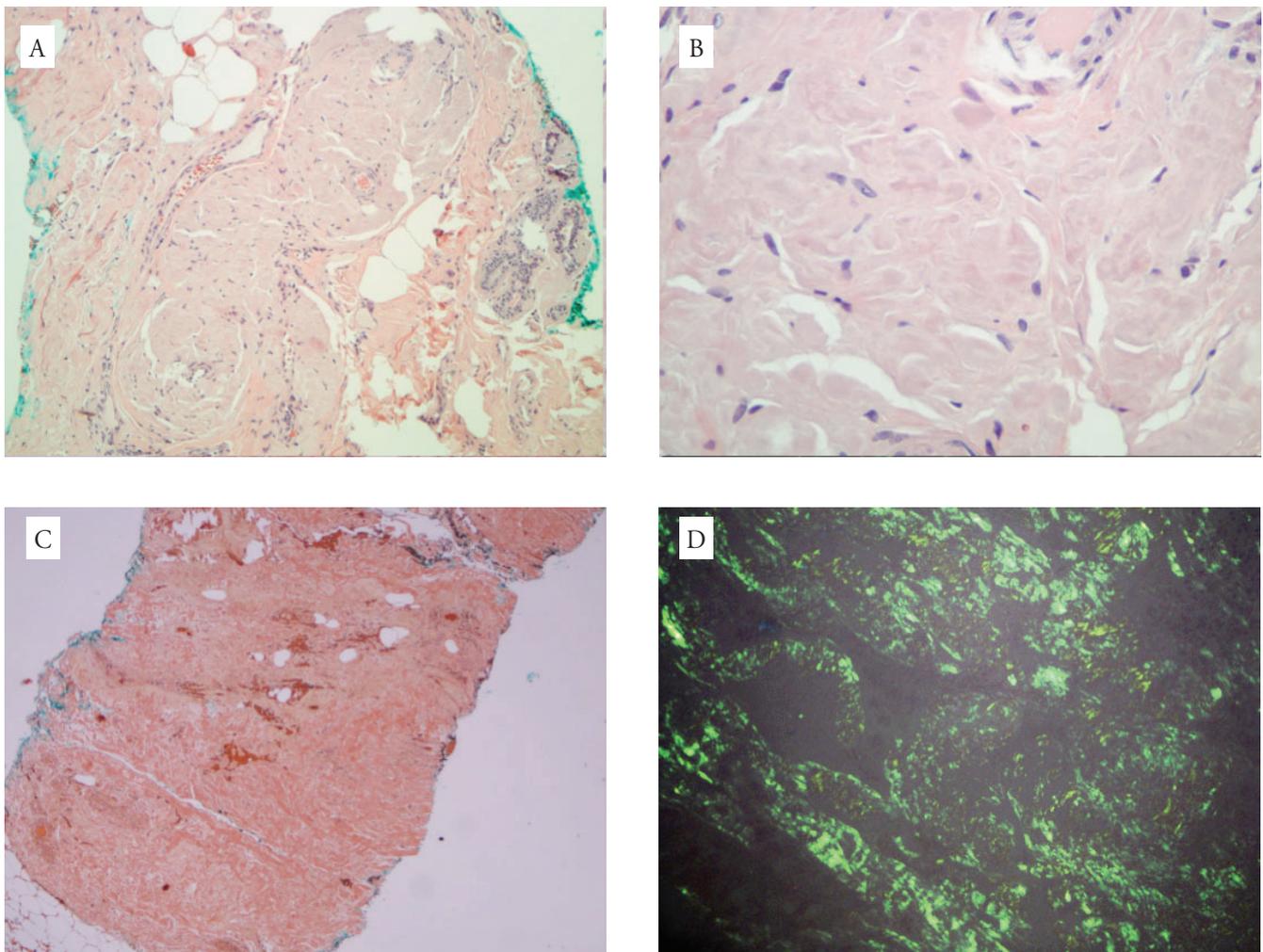


Figura 2. Anatomia patológica: Material hialino denso e amorfo (amilóide) e área de microcalcificação (A) HE, 100x (B) HE 400x; (C) Vermelho congo, (D) Vermelho congo na luz polarizada, 200x, material refringente “verde maçã”

praticamente todos os sistemas orgânicos do corpo, podendo cursar sem consequência clínica aparente ou encontra-se associado a alterações fisiopatológicas graves, onde os sintomas refletem os principais órgãos envolvidos.

Os depósitos amilóides na mama podem ser provenientes de um envolvimento sistêmico, na forma de doença órgão limitada secundária (tumor amilóide secundário) a certas neoplasias (neoplasias plasmocitárias ou não-plasmocitárias, ou processo infeccioso/inflamatório reacional), ou doença com localização única em um sítio/órgão (tumor amilóide primário)⁷.

No diagnóstico diferencial da amiloidose sistêmica primária, deve-se descartar doenças como a Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI), Mieloma Múltiplo e Macroglobulinemia de Waldenstrom, pela concentração sérica de proteína monoclonal e de células linfoplasmáticas na medula óssea, além das diferenças nas manifestações clínicas^{1,8}. Faz-se necessária a avaliação sistemática visando diagnóstico da extensão da lesão, a qual deve ser realizada através da avaliação hematológica, avaliação da funcionalidade do coração, rim e fígado, eletroforese de proteínas, biópsia de medula óssea e avaliação

radiológica torácica⁹, fato este realizado no presente caso, onde observou-se a ausência de lesões em outros locais.

Em pacientes com doença sistêmica, o tratamento visa amenizar os sintomas da doença; dar suporte à eventual insuficiência do órgão acometido; tratar as condições clínicas associadas, como os processos inflamatórios, evitando a formação de precursores da fibrila amilóide; e tentar remover os depósitos amilóides já existentes. As principais drogas utilizadas no tratamento da amiloidose são o melfalam, o dimetilsulfóxido (DMSO), a colchicina e os corticosteróides. O prognóstico e o curso é muito variável, devendo-se levar em conta a forma, órgãos afetados e resposta terapêutica¹⁰.

Na mama a amiloidose pode ser parte de uma doença sistêmica^{3,11} ou primária¹². A presença de depósitos amilóides pode ser unilateral ou bilateral; podendo estar associado à presença de massa mamária¹¹, *peau d'orange*, ou assintomática, detectada devido a alterações radiológicas⁵.

O tumor amilóide primário representa 12,8% dos casos de amiloidose, sendo que a forma amiloidose primária da mama corresponde a 0,5% do total (3,6% da forma primária)¹³, constituindo assim entidade extremamente rara, primeiramente

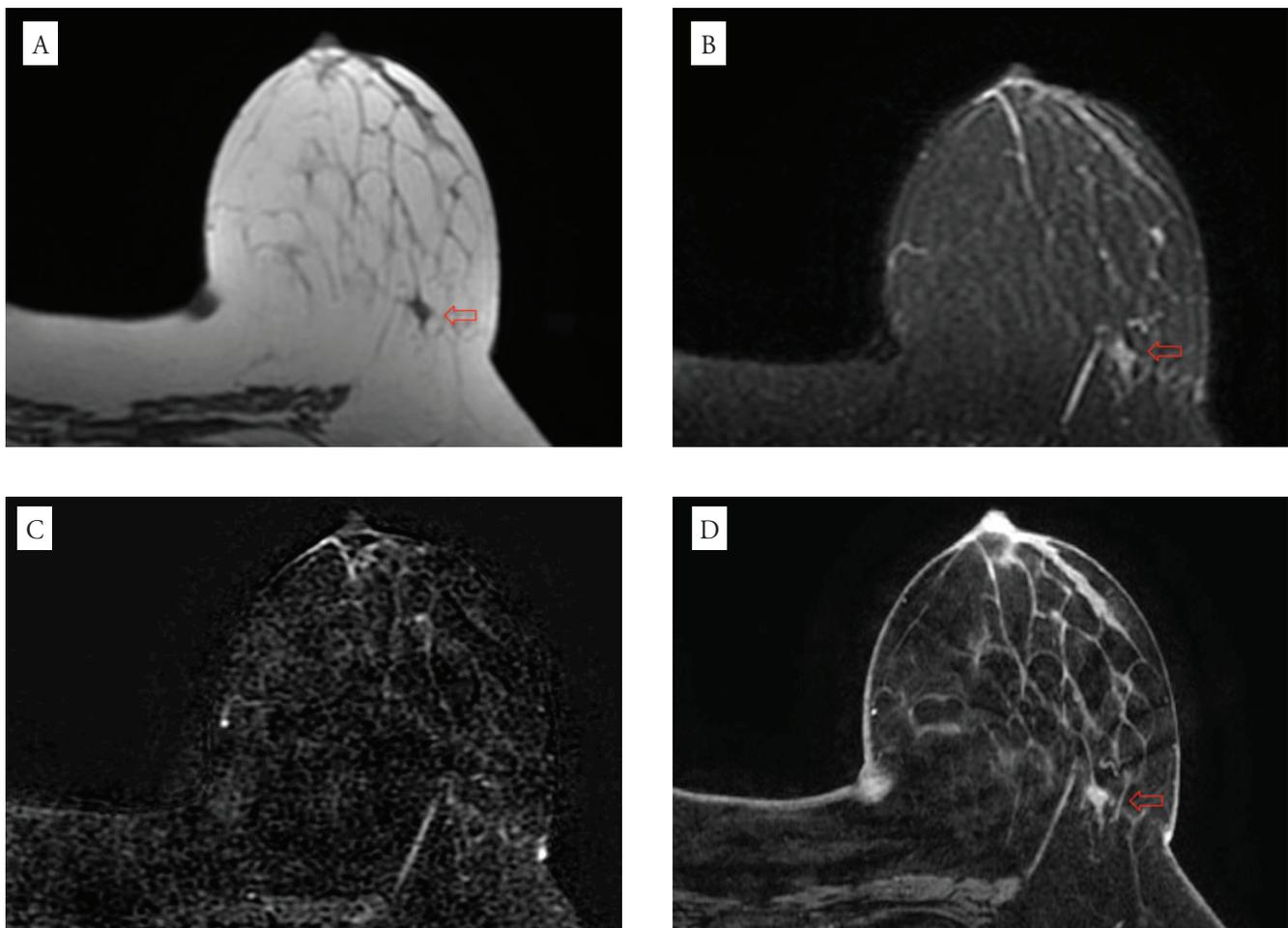


Figura 3. Ressonância Nuclear Magnética: (A) Imagem T1; (B) T2 com supressão de gordura precoce; (C) T1 dinâmico com supressão de gordura e subtração de imagem, fase precoce; (D) T1 com supressão de gordura tardio. Seta exibindo a área de amiloidose primária mamária

descrita em 1973^{1,5}, geralmente encontrada em mulheres com idade entre 35 e 75 anos¹³, sendo frequentemente descrito sob a forma de relato de caso.

O aspecto mamográfico do envolvimento amilóide é variável, apresentando microcalcificações, massa tumoral ou a combinação de ambos, mimetizando lesão maligna e em alguns com carcinoma concomitante^{4,8,14}, podendo ser observado lesão concomitante em 2,3% dos casos⁵. Há a descrição de um caso de paciente submetida a mastectomia e linfadectomia, onde o anatomopatológico mostrou amiloidose¹⁵; um caso onde um nódulo mamário encontrava-se associado a múltiplos nódulos pulmonares¹⁶, e um caso de amiloidose com aparecimento em mama previamente submetida a quadrantectomia e radioterapia⁶. Assim, a avaliação patológica de uma lesão suspeita deve ser sistemática, e na ausência de correlação clínico-radiológica a ressecção de toda a lesão deve ser realizada, como no presente caso.

Visto a raridade da amiloidose mamária primária, há poucos achados radiológicos descritos na literatura. Em paciente com doença sistêmica, observou-se a presença de múltiplos nódulos mamários a ultrassonografia, caracterizados a ressonância magnética, sob a forma de presença de padrão reticular no tecido mamário, associado a vários nódulos de sinal intermediário em T2 e baixo em T1¹⁷. Na amiloidose mamária primária, observou-se à ressonância magnética, a presença de lesões tubulares que demonstram com baixo sinal em T1 e alto sinal em T2, com algum realce tardio periférico fraco^{12,18}, fato que corrobora com os achados no presente caso. Há também a descrição de um tumor mamário sincrônico, identificado apenas pela ressonância magnética¹⁴.

O principal tratamento para a amiloidose primária da mama é a remoção cirúrgica da área suspeita, na maioria das vezes realizada com cirurgia conservadora, sem necessidade de investigação linfonodal². O manejo consiste em exame físico periódico e mamografia², bem como avaliação sistemática frente ao componente sistêmico, como realizado no presente caso. Na forma amiloidose localizada primária mamária, a evolução é geralmente favorável^{13,19}, observando-se apenas um relato de caso, onde a paciente apresentava amiloidose mamária bilateral, sob a forma de nódulos, e que evoluiu para a forma sistêmica após um ano do diagnóstico²⁰, fato que sugere-se que estas pacientes tenham acompanhamento concomitante um Onco-hematologista.

Conclusão

A amiloidose mamária é uma entidade rara, devendo ser considerada no como diagnóstico de lesões suspeitas na mamografia. A conduta para confirmação diagnóstica deve ser sempre por análise histológica de toda a lesão. Ao diagnóstico deve-se descartar o possível caráter sistêmico e lesões órgão-alvo associadas. Na amiloidose primária da mama, a ressecção completa da lesão encontra-se associado a evolução favorável.

Referências

1. Fleury AM, Buetens OW, Campassi C, Argani P. Pathologic quiz case: a 77-year-old woman with bilateral breast masses. Amyloidosis involving the breast. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(4):e67-9.
2. Huerter ME, Hammadeh R, Zhou Q, Weisberg A, Riker AI. Primary amyloidosis of the breast presenting as a solitary nodule: case report and review of the literature. *Ochsner J.* 2014;14(2):282-6.
3. Said SM, Reynolds C, Jimenez RE, Chen B, Vrana JA, Theis JD, et al. Amyloidosis of the breast: predominantly AL type and over half have concurrent breast hematologic disorders. *Mod Pathol.* 2013;26(2):232-8.
4. Gluck BS, Cabrera J, Strauss B, Ricca R, Brancaccio W, Tamsen A. Amyloid deposition of the breast. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175(6):1590.
5. Rocken C, Kronsbein H, Sletten K, Roessner A, Bassler R. Amyloidosis of the breast. *Virchows Arch.* 2002;440(5):527-35.
6. Toohey JM, Ismail K, Lonergan D, Lewis CR. Amyloidosis of the breast mimicking recurrence in a previously treated early breast cancer. *Australas Radiol.* 2007;51(6):594-6.
7. Bisceglia M, Carosi I, Murgo R, Giuliani F, Caluori D. [Primary amyloid tumor of the breast. Case report and review of the literature]. *Pathologica.* 1995;87(2):162-7.
8. Munson-Bernardi BD, DePersia LA. Amyloidosis of the breast coexisting with ductal carcinoma in situ. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186(1):54-5.
9. Gertz MA. How to manage primary amyloidosis. *Leukemia.* 2012;26(2):191-8.
10. Melmed GM. Light chain amyloidosis: a case presentation and review. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2009;22(3):280-3.
11. O'Connor CR, Rubinow A, Cohen AS. Primary (AL) amyloidosis as a cause of breast masses. *Am J Med.* 1984;77(6):981-6.
12. Venyo KA, Venyo KL. Amyloidosis of the mammary gland (the breast). *Jour of Med Sc & Tech.* 2041;3(1):91-104.
13. Charlot M, Seldin DC, O'Hara C, Skinner M, Sanchowala V. Localized amyloidosis of the breast: a case series. *Amyloid.* 2011;18(2):72-5.
14. Chiang D, Lee M, Germaine P, Liao L. Amyloidosis of the Breast with Multicentric DCIS and Pleomorphic Invasive Lobular Carcinoma in a Patient with Underlying Extranodal Castleman's Disease. *Case Rep Radiol.* 2013;2013:190856.
15. Goonatillake HD, Allsop JR. Amyloid tumour of the breast simulating carcinoma. *Aust N Z J Surg.* 1988;58(7):589-90.
16. Liaw YS, Kuo SH, Yang PC, Chen CL, Luh KT. Nodular amyloidosis of the lung and the breast mimicking breast carcinoma with pulmonary metastasis. *Eur Respir J.* 1995;8(5):871-3.
17. Echevarria JJ, Lopez JA, Alvarez JA, Astigarraga E. Breast involvement in a case of primary systemic amyloidosis: mammographic, US, and MR appearances. *J Comput Assist Tomogr.* 2000;24(3):451-3.
18. O'Brien J, Aherne S, McCormack O, Jeffers M, McInerney D. MRI features of bilateral amyloidosis of breast. *Breast J.* 2013;19(3):338-9.
19. Silverman JF, Dabbs DJ, Norris HT, Pories WJ, Legier J, Kay S. Localized primary (AL) amyloid tumor of the breast. Cytologic, histologic, immunocytochemical and ultrastructural observations. *Am J Surg Pathol.* 1986;10(8):539-45.
20. Hecht AH, Tan A, Shen JF. Case report: primary systemic amyloidosis presenting as breast masses, mammographically simulating carcinoma. *Clin Radiol.* 1991;44(2):123-4.

RELATO DE CASO

Resposta prolongada durante 43 ciclos de trastuzumabe entansina (T-DM1) em paciente com câncer de mama metastático com superexpressão de HER2: relato de caso

Prolonged response for 43 cycles of trastuzumab entansine (T-DM1) in a patient with metastatic breast cancer with HER2 overexpression: case report

Larissa Andressa Orsolini¹, Ruffo Freitas-Junior¹, Luiz Fernando Jubé Ribeiro¹, Geraldo Silva Queiroz¹, Tâmara Naves Moraes¹

Descritores

Neoplasias
Mama
Metástase neoplásica
Quimioterapia
Anticorpos monoclonais

Keywords

Neoplasms
Breast
Neoplasm metastasis
Drug therapy
Antibodies, monoclonal

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi relatar o caso de uma paciente portadora de câncer de mama metastático com superexpressão de HER2 que fez uso de trastuzumabe entansina (T-DM1), enquanto randomizada em um estudo clínico de fase III e que apresentou resposta completa e duradora das lesões alvo. As informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário, entrevista com a paciente e revisão de questionários aos quais a paciente foi submetida. Este relato de caso se justifica devido à longa duração de resposta clínica e à segurança de T-DM1 como nova droga antiHER.

ABSTRACT

The objective of this study was to report a case of a patient with metastatic breast cancer overexpressing HER2 that was randomized to receive trastuzumab entansine (T-DM1), while participating in a randomized phase III clinical trial, who has showed complete response of the target lesions. The data were obtained through review of medical records, interview with the patient and review of the study questionnaires. This case report is justified due to the very long clinical response to the T-DM1 and also to the safe profile of this novel anti-HER agent.

Trabalho realizado pelo Setor de Pesquisa Clínica do Serviço de Ginecologia e Mama da Associação de Combate ao Câncer em Goiás Hospital Araújo Jorge (ACCG-HAJ) – Goiânia (GO), Brasil.

¹Setor de Pesquisa Clínica do Serviço de Ginecologia e Mama da ACCG-HAJ – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Ruffo Freitas-Junior – Rua 239, 206, subsolo, prédio Albergue Filhinha Nogueira, Setor Universitário – CEP: 74605-070 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: ruffojr@terra.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 12/07/2015. **Aceito em:** 03/08/2015

Introdução

O câncer de mama é o mais comum entre as mulheres brasileiras, correspondendo a 22% dos casos novos a cada ano¹, sendo mais comum em mulheres acima de 50 anos². No Brasil, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas, provavelmente porque parte dos casos são diagnosticados em estágio avançado; porém, já se observa redução da mortalidade em alguns estados^{3,4}.

Na população mundial, a sobrevida média após 5 anos é de 61%, conforme reportado recentemente no estudo Concord-2⁵, sendo, que na cidade de Goiânia, a sobrevida global em 60 meses para mulheres tratadas entre 1995 e 2003 foi de 72%⁶.

O câncer de mama metastático (CMM) é incurável, e o objetivo primário do tratamento é estender a vida e aliviar os sintomas enquanto se preserva a qualidade de vida. A super-expressão de HER2 é observada em aproximadamente 20% dos cânceres de mama humanos e está associada ao crescimento agressivo e mau prognóstico desses tumores⁷.

O desenvolvimento de trastuzumab na década de 1990 forneceu às mulheres com tumores com superexpressão de HER2 um resultado evidentemente melhor do que era possível apenas com quimioterapia. Houve aumento na taxa e duração da resposta, da sobrevida livre de progressão e da sobrevida global⁸.

De acordo com estudos clínicos, para paciente com CMM HER positivo, o tratamento de primeira linha com a combinação de trastuzumabe e taxano apresenta vantagem na sobrevida, porém, praticamente todos os pacientes apresentaram progressão de doença e necessitaram de terapias paliativas adicionais^{8,9}; fazendo com que sejam pesquisadas novas perspectivas na falha terapêutica do trastuzumabe, quer com novas drogas^{10,11}, quer com terapêutica combinada¹².

O objetivo do presente estudo foi relatar o caso de uma paciente portadora de CMM incluída em um estudo clínico de fase III, que recebeu trastuzumabe entansina durante 43 ciclos, por aproximadamente 3 anos, descontinuada devido à hepatotoxicidade e que apresentou resposta completa da lesão alvo após sua descontinuação de um estudo clínico.

Relato do caso

Dados demográficos

Paciente de 64 anos, do sexo feminino, etnia latina, raça branca, brasileira, natural de Goiás, casada.

História médica

A paciente procurou o serviço de oncologia em abril de 2009 queixando-se de nódulo em mama direita. Quadro concomitante de hipertensão arterial sistêmica, tratando com lisinopril, e hipotireoidismo tratado com levotiroxina. Fez uso de reposição hormonal. Não etilista e não tabagista. Menarca aos 14 anos, G4 P4N 0, teve o primeiro filho com 18 anos, amamentou todos os filhos. Relata que a mãe teve câncer de colo uterino.

Aos 59 anos apresentou microcalcificações pleomórficas, agrupadas, na junção dos quadrantes mediais da mama direita associadas a nódulo espiculado mal definido, visualizado por mamografia bilateral.

Em abril 2009 foi submetida à biópsia esterotáxica da lesão. A histologia revelou carcinoma ductal infiltrante, grau III, medindo 1,5 cm, com receptores hormonais negativos e HER2 3+.

Paciente foi submetida à setorectomia e biópsia de linfonodo sentinela. A nova histologia revelou carcinoma ductal infiltrante residual, medindo 0,5 cm, margens livres e linfonodo sentinela negativo para neoplasia. Foi estagiado como pT1N0M0. Optou-se por quimioterapia com regime utilizando doxorubicina e ciclofosfamida (AC) durante seis ciclos. Posteriormente, a paciente usou trastuzumabe adjuvante, tendo iniciado em outubro de 2009, e paralelamente fez radioterapia 55 Gy, na mama.

Em maio de 2010 apresentou recidiva na mama tratada, representada por lesão ulcerada de pele, medindo aproximadamente 0,5 cm. Após o novo diagnóstico a paciente foi submetida à mastectomia de resgate, seguida por quimioterapia com docetaxel e trastuzumabe.

Em agosto de 2009, ainda em curso de trastuzumabe, a paciente apresentou outra recidiva no plastrão. Na ocasião, observando a fase de inclusão no estudo clínico BO21977 EMILIA: “Um estudo de fase III, aberto, randomizado, multicêntrico, para avaliar a eficácia e segurança de Trastuzumabe-MCC-DM1 *versus*. Capecitabina + Lapatinibe em pacientes com câncer de mama HER2 positivo localmente avançado ou metastático que tenham recebido terapia prévia com Trastuzumabe”^{10,11}, a paciente foi encaminhada para o Centro de Pesquisas da Associação de Combate ao Câncer em Goiás, Hospital Araújo Jorge. Após a triagem e confirmação de todos os critérios de inclusão, a paciente foi randomizada no braço de T-DM1 (trastuzumabe entansina).

Tratamento em estudo

Os frascos de trastuzumabe-MCC-DM1 (trastuzumabe entansina) ficaram refrigerados de 2 a 8°C, com monitoramento da temperatura diariamente. A paciente foi randomizada no estudo clínico em setembro de 2010 e alocada no braço de T-DM1, com a dose inicial de 3,6 mg/kg, por via endovenosa, durante 90 minutos, a cada 21 dias. Após cada infusão, a paciente era observada por 30 minutos, a fim de se avaliar possíveis eventos adversos.

A administração da medicação ocorria apenas quando a avaliação clínica e os testes laboratoriais eram aceitáveis. De acordo com o protocolo do estudo, atrasos e reduções de doses eram permitidos para garantir a segurança da paciente.

Avaliações do estudo clínico

As avaliações do tratamento para cada ciclo compreendiam três visitas, classificadas como: Visita 1 ou Dia 1, para o dia de administração de trastuzumabe entansina; Visita 2 ou Dia 8, para avaliações hematológicas e bioquímicas realizadas após 7 dias de administração de trastuzumabe entansina; e Visita 3 ou Dia 15, para avaliações hematológicas e bioquímicas realizadas após 14

dias da administração de trastuzumabe entansina. Essas três avaliações por ciclo foram realizadas até o ciclo 29. A partir do ciclo 30, apenas as avaliações para a Visita 1 ou Dia 1 eram realizadas.

Na visita 1 ou Dia 1 de cada ciclo e, antes de qualquer procedimento do estudo, era aplicado um questionário de qualidade de vida, definido como FACT-B (Questionário de Avaliação Funcional de Terapia de Câncer – Mama) e uma Escala de Avaliação de Diarreia (DAS). Após o ciclo 30, os FACT-Bs foram aplicados apenas em ciclos ímpares e não foi necessário aplicar a DAS a partir do ciclo 33.

A avaliação de como a doença da paciente estava progredindo e de como afetava suas habilidades de vida diária, a fim de determinar o tratamento e o prognóstico apropriado, foi mensurada pelo método de performance status ECOG (PS-ECOG) (*Eastern Cooperative Oncology Group* ou Escala de Condição de Desempenho do Grupo Cooperativo de Oncologia Oriental).

O PS-ECOG inicial era graduado como 0 (zero) e se manteve nessa escala durante todas as avaliações do estudo. Paciente foi considerada totalmente ativa e sem restrições associadas à doença.

Além de avaliações laboratoriais, durante o Dia 1 também eram realizados outros procedimentos: exame físico limitado, acompanhamento do peso corporal, relação de medicamentos concomitantes e monitoramento de hospitalizações e eventos adversos. Para os Dia 8 e Dia 15, apenas avaliações laboratoriais e acompanhamento de hospitalizações e eventos adversos eram realizados.

A cada seis semanas era realizada avaliação tumoral através do método de tomografia computadorizada seguindo os parâmetros do RECIST 1.0 para avaliação de lesões mensuráveis e não mensuráveis. As avaliações compreendiam as regiões torácica e abdominal. As lesões encontradas foram acompanhadas durante todas as avaliações.

Considerando a possibilidade de cardiotoxicidade pelo trastuzumabe entansina, uma varredura com ecocardiograma era realizada a cada 12 semanas.

Plano de segurança

Durante a condução do estudo, para o braço de tratamento com trastuzumabe entansina, o plano de segurança foi baseado em toxicidades não clínicas, experiência clínica com essa molécula (T-DM1) em estudos em andamento e toxicidades clínicas relacionadas aos seus componentes (trastuzumabe e maitansina).

Conforme a Tabela 1, um ecocardiograma era realizado a cada três meses, com monitoramento da fração de ejeção ventricular (FEV).

A toxicidade hematológica também era observada como evento adverso esperado ao uso de trastuzumabe entansina e modificações de dose puderam ser aplicadas para controle das alterações hematológicas. Um comparativo dos exames hematológicos a cada três ciclos pode ser acompanhado na Tabela 2.

A hepatotoxicidade com elevações transitórias das enzimas hepáticas também foi observada nos estudos com T-DM1. Modificações

Tabela 1. Monitoramento da fração de ejeção ventricular, através de ecocardiograma, a cada três meses

| Ciclo e data do exame | FEVE |
|-----------------------------|------|
| 09/2010 – Randomização | 66% |
| 22/12/2010 – Ciclo 5 | 69% |
| 17/03/2011 – Ciclo 9 | 72% |
| 07/06/2011 – Ciclo 12 | 68% |
| 31/08/2011 – Ciclo 15 | 67% |
| 28/11/2011 – Ciclo 19 | 78% |
| 16/02/2012 – Ciclo 22 | 71% |
| 10/05/2012 – Ciclo 26 | 75% |
| 31/07/2012 – Ciclo 29 | 65% |
| 26/10/2012 – Ciclo 33 | 67% |
| 17/01/2013 – Ciclo 37 | 73% |
| 22/04/2013 – Ciclo 41 | 67% |
| 17/07/2013 – Descontinuação | 69% |

Tabela 2. Acompanhamento hematológico das enzimas hepáticas, a cada três ciclos

| Ciclo | Hemoglobina g/dL | Plaquetas giga/L | Leucócitos /mm ³ | TGO U/L | TGP U/L | Bilirrubina total mg/dL |
|-------|---------------------|---------------------|--------------------------------|------------|------------|----------------------------|
| 01 | 12,5 | 177 | 8.940 | 32 | 19 | 0,33 |
| 04 | 13,4 | 158 | 3.490 | 43 | 18 | 0,40 |
| 07 | 13,4 | 108 | 3.170 | 46 | 19 | 0,62 |
| 10 | 13,4 | 106 | 4.240 | 59 | 24 | 1,00 |
| 13 | 13,7 | 81 | 3.250 | 56 | 23 | 1,12 |
| 16 | 13,0 | 104 | 3.270 | 64 | 26 | 1,31 |
| 19 | 12,6 | 72 | 2.730 | 64 | 25 | 1,00 |
| 22 | 12,2 | 83 | 2.930 | 64 | 27 | 1,27 |
| 25 | 12,5 | 86 | 2.560 | 65 | 22 | 1,31 |
| 28 | 12,2 | 79 | 2.860 | 59 | 20 | 1,21 |
| 31 | 12,1 | 132 | 2.420 | 56 | 17 | 1,57 |
| 34 | 12,1 | 89 | 2.760 | 64 | 21 | 1,63 |
| 37 | 11,5 | 70 | 2.590 | 63 | 22 | 1,64 |
| 40 | 12,0 | 65 | 2.280 | 61 | 15 | 1,86 |
| 43 | 12,5 | 66 | 2.890 | 60 | 18 | 2,20 |

TGO: transaminase glutâmica oxalacética; TGP: transaminase glutâmica pirúvica. Valores de referência (fonte: laboratório local): hemoglobina (12–16 G/dL); plaquetas (150–400 giga/L); leucócitos (4.500–10.000/mm³); TGO (11–39 U/L); TGP (11–41 U/L); bilirrubina total (0–1,2 mg/dL).

de dose também eram aplicadas para que a paciente tivesse função hepática adequada. A Tabela 2 elucida o acompanhamento laboratorial das enzimas hepáticas da paciente a cada três ciclos.

Modificações de doses

Em dezembro de 2011, durante o ciclo 19, os exames laboratoriais revelaram trombocitopenia e neutropenia grau II, que persistiram por 22 dias. A administração de trastuzumabe entansina foi adiada durante os 22 dias de persistência. A fim de garantir a segurança da paciente sem comprometer a eficácia do tratamento, e de acordo com os procedimentos previstos pelo protocolo do estudo, foi realizada a primeira redução de dose. A paciente, que até então recebia a medicação em nível de dose 0, foi alocada para a dose de nível 1 (3,0 mg/kg). Uma segunda redução de dose, para o nível 2 (2,4 mg/kg) foi realizada em maio de 2012, durante o ciclo 26, após evidências laboratoriais que revelarem aumento da bilirrubina grau II (Tabela 2).

Avaliações tumorais

Durante a condução do estudo, a paciente realizou avaliações tumorais a cada seis semanas, através de tomografia computadorizada com agente de contraste venoso, cortes com espessura e intervalo de 5 mm e pelos parâmetros do RECIST 1.0 em uma clínica local.

As avaliações tumorais incluíam uma varredura de todos os locais conhecidos e/ou suspeitos da doença. Dessa forma, era solicitada uma tomografia computadorizada das regiões torácica e abdominal.

De acordo com as avaliações iniciais, ficou determinado como lesão mensurável a presença de uma imagem nodular, em contato com a pleura, na parede anterolateral da base do hemitórax direito e como lesão não mensurável a presença de uma imagem nodular de esclerose óssea no corpo vertebral de T8, que se encontrava levemente acunhado.

Inicialmente, o nódulo em contato com a pleura foi mensurado em aproximadamente 16 mm em seu maior eixo (Figura 1).

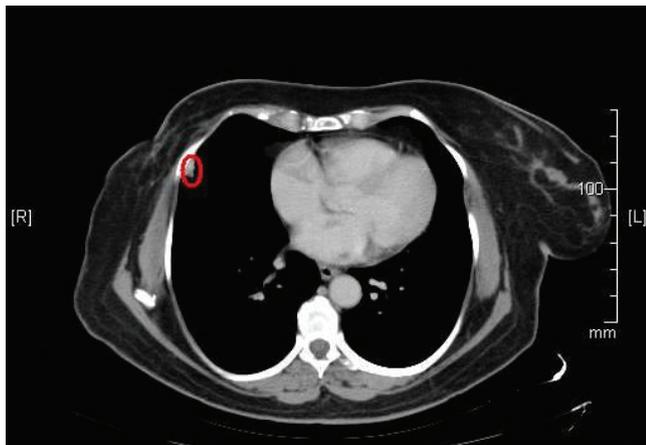


Figura 1. Nódulo em contato com a pleura mensurado em aproximadamente 16 mm em seu maior eixo, na parede anterolateral da base do hemitórax direito visualizado em exame de tomografia computadorizada realizada para o primeiro ciclo, em setembro de 2010

Após a paciente ter recebido 10 ciclos de trastuzumabe entansina e durante uma avaliação tumoral para o 11º ciclo, houve uma redução de 25% da lesão alvo, sendo o nódulo mensurado em 12 mm (Figura 2) e a doença considerada estável. A lesão não alvo permaneceu sem alteração.

Em julho de 2013, durante uma varredura para descontinuação do tratamento do estudo e após a paciente ter recebido 43 ciclos de trastuzumabe entansina foi observado que a lesão alvo permanecia com 12 mm em seu maior eixo (Figura 3) e lesão não alvo sem alterações, sendo a resposta global avaliada como doença estável.



Figura 2. Nódulo em contato com a pleura mensurado em aproximadamente 12 mm em seu maior eixo, na parede anterolateral da base do hemitórax direito visualizado em exame de tomografia computadorizada após 10 ciclos de trastuzumabe entansina (T-DM1), realizada em abril de 2011

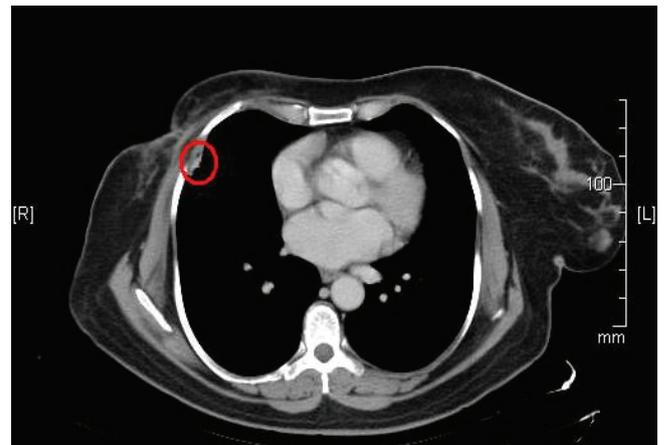


Figura 3. Nódulo em contato com a pleura mensurado em aproximadamente 12 mm em seu maior eixo, na parede anterolateral da base do hemitórax direito visualizado em exame de tomografia computadorizada após 43 ciclos de trastuzumabe entansina, realizada em julho de 2013

Descontinuação

Em julho de 2013, após 43 ciclos de trastuzumabe entansine, a paciente foi descontinuada do estudo clínico devido a evento de hepatotoxicidade.

A hepatotoxicidade foi observada após realização de exames laboratoriais para o ciclo 43, com elevação de bilirrubina total mensurada em 2,20 mg/dL, sendo considerada grau II, ainda que a paciente permanecesse assintomática. Foi levantada a hipótese de síndrome de Gilbert, porém descartada após modificação de dieta por 48 horas.

Por se tratar de um evento persistente e considerando que a paciente já recebia dose mínima de 2,4 mg/kg, decidiu-se por descontinuí-la definitivamente do estudo clínico, assim preservando sua segurança e respeitando o protocolo clínico.

Após sua descontinuação do estudo, que ocorreu em julho de 2013, a paciente realizou uma avaliação tumoral para iniciar um novo tratamento padronizado pela instituição local.

Em sua nova avaliação tumoral, realizada em setembro de 2013, a lesão alvo não foi observada e a varredura identificou apenas um granuloma calcificado e imagens residuais pós radioterapia HTD (Figura 4), com achado de uma pequena área nodulariforme de esclerose óssea no corpo vertebral D8, cuja definição sobre sua natureza ficou a esclarecer através da continuidade na investigação diagnóstica.

Após a última avaliação tumoral, realizada em setembro de 2013, ficou o questionamento se a resposta global pode ser considerada como resposta completa da doença considerando os achados radiológicos normais.

Houve uma revisão dos achados radiológicos e, dessa forma, a paciente foi considerada sem doença em atividade loco-regional. Optou-se por mantê-la em acompanhamento a cada três meses.



Figura 4. Exame de tomografia computadorizada realizada em setembro de 2013, após a descontinuação do estudo, sem evidências de lesão

Prognóstico e acompanhamento

Atualmente, a paciente está em acompanhamento após a descontinuação no estudo clínico. Mantém performance status zero, sem prejuízos de suas atividades, nega eventos adversos ou hospitalizações e não possui queixas relacionados ao estado de saúde. Não foi observada variação considerável do peso corporal.

Discussão

O câncer de mama é uma doença impactante, que responde por aproximadamente 11 mil mortes entre as mulheres brasileiras a cada ano^{1,3,4}. A despeito dos grandes avanços obtidos nos últimos anos no tratamento sistêmico do CMM e relato de melhora progressiva dos resultados, a sobrevida mediana ainda é de apenas 30% em 60 meses¹³.

Os principais objetivos do tratamento do CMM são oferecer tratamento paliativo adequado, melhorar a qualidade de vida e prolongar o tempo de vida. Embora seja tentada, a cura é improvável^{9,11}.

O trastuzumabe entansina é uma nova classe de droga, classificada como conjugado anticorpo-droga (CAD), que apresenta alta especificidade no controle de células tumorais que superexpressam HER2¹⁰. O anticorpo trastuzumabe é ligado ao quimioterápico metansina, por meio de um ligante estável. A ideia é inibir a sinalização de HER2 e levar o quimioterápico somente e diretamente para dentro das células tumorais positivas para HER2¹⁰.

O presente relato tem sua importância em decorrência da resposta prolongada com a utilização de uma nova droga. Além do tempo de resposta, por quase três anos, chamou a atenção a segurança do T-DM1, aliado ao performance status e a qualidade de vida reportada pela paciente, durante todo o período em que ela recebeu a medicação. Foi possível também observar a tranquilidade na manipulação do produto, seguindo os preceitos estabelecidos em bula. Esses fatos se repetiram nos resultados do Estudo Emilia, reportados recentemente, no qual mostraram aumento do tempo para progressão, aumento da sobrevida global¹⁰, além da ótima qualidade de vida, experimentada pelas pacientes que participaram do estudo e que foram randomizadas no grupo de T-DM1¹¹.

Considerações finais

É animadora a melhora da sobrevida livre de progressão de doença com menos efeitos colaterais, observada na terapia com trastuzumabe entansina. Acredita-se que associar quimioterapia com um anticorpo, para que seja levada seletivamente às células tumorais, seja uma estratégia potencial no combate ao câncer. O caso relatado e as publicações levantadas trazem à

luz a discussão da terapêutica de uma doença complexa, que é o CMM, evidenciando as expectativas animadoras acerca dos avanços para tratamento de pacientes que apresentam doença com superexpressão de HER2.

Referências

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Câncer no Brasil: Dados dos registros de base populacional. Rio de Janeiro: INCA; 2014.
2. Freitas-Junior R, Freitas NM, Curado MP, Martins E, Moreira MA, e Silva CM. Variations in breast cancer incidence per decade of life (Goiânia, GO, Brazil): 16-year analysis. *Cancer Causes Control*. 2008;19(7):681-7.
3. 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.
4. Gonzaga CM, Freitas-Junior R, Souza MR, Curado MP, Freitas NM. Disparities in female breast cancer mortality rates between urban centers and rural areas of Brazil: ecological time-series study. *Breast*. 2014;23(2):180-7.
5. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Xang 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.
6. Freitas-Junior R, Soares LR, Barrios CH. Cancer survival: the CONCORD-2 study. *Lancet*. 2015;386(9992):428-9.
7. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):92-8.
8. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92.
9. Rugo H1, Brammer M, Zhang F, Lalla D. Effect of trastuzumab on health-related quality of life in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: data from three clinical trials. *Clin Breast Cancer*. 2010;10(4):288-93.
10. Verma S1, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783-91.
11. Welslau M, Diéras V, Sohn JH, Hurvitz SA, Lalla D, Fang L, et al. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer*. 2014;120(5):642-51.
12. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(2):109-19.
13. Nunes RD. Estudo de sobrevida das mulheres com câncer de mama na cidade de Goiânia, entre 1995 e 2003 [Dissertação]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás; 2011.

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 Helsinque* (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 idéia dos objetivos e do conteúdo do trabalho;
- nome completo de cada autor, sem abreviaturas;
- indicação do grau acadêmico e afiliação institucional de cada autor, separadamente. Se houver mais de uma afiliação institucional, indicar apenas a mais relevante;
- indicação da Instituição onde o trabalho foi realizado;
- nome, endereço, fax e e-mail do autor correspondente;
- fontes de auxílio à pesquisa, se houver;

- declaração de inexistência de conflitos de interesse.

B) Segunda folha

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

C) Texto

Deverá obedecer rigorosamente a estrutura para cada categoria de manuscrito.

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

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

Apresentação do texto

Usar preferencialmente o processador de texto Microsoft Word®.

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

Resumo

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

Introdução

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

Métodos

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

Resultados

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

Discussão

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

Agradecimentos

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

Referências

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

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

Artigos de Periódicos ou Revistas:

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

Livros:

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

Capítulos de Livro:

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

Com autoria:

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

Dissertações e Teses:

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

Publicações eletrônicas

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

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

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

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

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

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

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

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

Submissão do manuscrito

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



EU AMO 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



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



Oncoplastia 2016

Jornada Brasileira de Oncoplástica

DA RECONSTRUÇÃO À REPARAÇÃO - EVENTO DOS CIRURGIÕES DA MAMA

V Curso Internacional de Oncoplastia Mamária

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

29, 30 de abril
e 01 de maio

Hotel Bourbon Convention Center - Moema - São Paulo - SP

Convidados Internacionais:

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

CIRURGIAS AO VIVO INTERATIVA COM A PLATÉIA
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



Organização



Apoio



Apoio Institucional



Planejamento e Produção



| | 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 (PRESEÇA 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