



Revista Brasileira de Mastologia

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Volume 27, Número 1, Jan-Mar 2017

EDITORIAL

- 1** Histerectomia durante a salpingo-ooforectomia redutora de risco em mulheres com mutações deletérias nos genes *brca1* ou *brca2*. Indicar ou não?

ARTIGO ORIGINAL

- 3** Avaliação da qualidade de sono em pacientes com câncer de mama em quimioterapia
8 Padrão de metástase no câncer de mama triplo negativo
15 Terapia hormonal e câncer de mama
21 Iniciação científica na graduação: experiência da Liga da Mama da Universidade Federal de Goiás
26 Perfil epidemiológico, clínico, anátomo patológico e imunohistoquímico das pacientes com câncer de mama em Cuiabá (MT)

ARTIGO DE REVISÃO

- 32** Aplicação de métodos de saturação de gordura por ressonância magnética no diagnóstico de câncer de mama
37 Cuidado nutricional no linfedema pós-mastectomia
42 Fatores preditivos de margens cirúrgicas comprometidas no tratamento do carcinoma ductal *in situ* da mama

RELATO DE CASO

- 47** Angiossarcoma primário de mama: desafio diagnóstico
50 Carcinoma de mama bilateral sincrônico com diferentes comportamentos biológicos: relato de caso
55 Carcinoma metaplásico de mama com diferenciação osteossarcomatosa: um relato de caso
59 Duas técnicas de cirurgia oncológica simultaneamente no tratamento de tumor de mama na linha paraesternal direita
63 Gigantomastia no ciclo gravídico-puerperal: relato de caso
67 Non-Hodgkin lymphoma in breast: case report
70 Linfoma secundário da mama com apresentação clínica diferenciada
75 Multiple bilateral fibroadenoma of the breast and axillary accessory breast: case report
80 Seroma tardio no dorso após reconstrução de mama com retalho de músculo grande dorsal e quimioterapia com docetaxel

CARTA AO EDITOR

- 83** Em defesa do "Outubro lilás! Em defesa dos direitos humanos das mulheres!"



20º CONGRESSO BRASILEIRO DE MASTOLOGIA

**18 a 21 de
Outubro de 2017**

Grand Mercure Summerville Hotel
Porto de Galinhas
Pernambuco, Brasil

COMISSÃO ORGANIZADORA

Presidente:
DARLEY DE LIMA FERREIRA FILHO

Membros:
ALCIDES FERREIRA
CRISTIANO VEIGA
ERIBERTO MARQUES JUNIOR
JOÃO ESBERARD BELTRÃO
LUCIANA LIMONGI
MARCOS ALMEIDA
NANCY FERREIRA
RODRIGO TANCREDI



CONVIDADOS INTERNACIONAIS

ANEES B. CHAGPAR (EUA)
VIRGILIO SACCHINI MD (USA)
HENRY KUERER MD (USA)
MOHAMMAD JAHANZEB (USA)
MARIO RIETJENS (ITALIA)

TEMAS PRINCIPAIS

- BIOLOGIA MOLECULAR
- ONCOGENÉTICA
- DOENÇAS BENIGNAS
- CIRURGIA: TRATAMENTO ATUAL
- ONCOPLASTIA: QUAL A TENDÊNCIA DAS NOVAS TÉCNICAS?
- CIRURGIA AXILAR: QUAL O FUTURO?
- IMAGINOLOGIA
- RADIOTERAPIA
- TERAPIA SISTÊMICA: NOVAS DROGAS NA QUIMIOTERAPIA /HORMONIOTERAPIA

VISITE NOSSO SITE E FAÇA SUA INSCRIÇÃO:
WWW.MASTOLOGIA2017.COM.BR

Promoção



Sociedade Brasileira de Mastologia

Realização



Sociedade Brasileira de Mastologia
Regional Pernambuco

Agência Oficial



Reservas: 55 81 2125.4000
eventos@pontualturismo.com.br
www.pontualturismo.com.br

Organização e Comercialização



ASSESSOR - Assessoria e Marketing Ltda.
Av. Visconde de Suassuna, 140
Santo Amaro - 50050-540 - Recife - PE
81 3423 1300 - secretaria1@assessor-pe.com.br

Revista Brasileira de Mastologia

Volume 27, Número 1, Jan-Mar 2017

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 Cancerologia, 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 Foudation 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 Moraes Coutinho (1959–1961)
Jorge de Marsillac (1962–1963)
Eduardo Santos Machado (1964–1965)
Carlos A. M. Zanotta (1966–1967)
Alberto Lima de Moraes Coutinho (1968–1969)
Adayr Eiras de Araújo (1970–1971)
João Luiz Campos Soares (1972–1973)
Jorge de Marsillac (1974–1975)
Alberto Lima de Moraes Coutinho (1976–1977)
João Sampaio Góis Jr. (1978–1982)
Hiram Silveira Lucas (1983–1986)
José Antonio Ribeiro Filho (1987–1989)
Antônio S. S. Figueira Filho (1990–1992)
Marconi Menezes Luna (1993–1995)
Henrique Moraes Salvador Silva (1996–1998)
Alfredo Carlos S. D. Barros (1999–2001)
Ezio Novais Dias (2002–2004)
Diógenes Luiz Basegio (2005–2007)
Carlos Ricardo Chagas (2008–2010)
Carlos Alberto Ruiz (2011–2013)
Ruffo de Freitas Júnior (2014–2016)



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 2017-2019

Fundador: Alberto Lima de Moraes Coutinho
Presidente
Antonio Luiz Frasson (RS)
Vice-Presidente Nacional
Vilmar Marques de Oliveira (SP)
Vice-Presidente Região Norte
Cynthia Mara Brito Lins Pereira (PA)
Vice-Presidente Região Nordeste
Roberto Kepler da Cunha Amaral (BA)
Vice-Presidente Região Sul (Site)
Fabio Postiglione Mansani (PR)
Vice-Presidente Região Sudeste
Felipe Eduardo Martins de Andrade (SP)
Rodrigo Pepe Costa (DF)
Rafael Henrique Szymanski Machado (RJ)
Secretário-Geral
Clécio Ênio Murta de Lucena (MG)
Secretário-Adjunto
José Ricardo Conte de Souza (RJ)
Tesoureiro-Geral
Marco Antonio Nasser Aguiar (CE)
Tesoureiro-Adjunto
Cícero de Andrade Urban (PR)
Editor da Revista Brasileira de Mastologia
Vinícius Milani Budel (PR)
Diretor da Escola Brasileira de Mastologia
Fabrício Palermo Brenelli (SP)
Vice-Diretor da Escola Brasileira de Mastologia
Felipe Pereira Zerwes (RS)
TEMA Título de Especialista em Mastologia
Antonio Fortes de Pádua Filho (PI)
Assessoria Especial
Augusto Tufi Hassan (BA)
Bárbara Pace Silva de Assis (MG)
Carlos Henrique Menke (RS)
Ivo Carelli Filho (SP)
Luciana Naira de Brito Lima Limongi (PE)
Mônica Vieira M. Travassos Jourdan (RJ)
Paula Cristina Saab (SE)

PRODUÇÃO EDITORIAL



ZEPPELINI
PUBLISHERS

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** Histerectomia durante a salpingo-ooforectomia redutora de risco em mulheres com mutações deletérias nos genes BRCA1 ou BRCA2. Indicar ou não?
Hysterectomy during risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA mutations: indicate or not?
Cesar Cabello

ARTIGO ORIGINAL

- 3** Avaliação da qualidade de sono em pacientes com câncer de mama em quimioterapia
Sleeping quality evaluation in patients with breast cancer in chemotherapy
Jefferson Rodrigues Amorim, Igor Almeida Silva, Iara Sayuri Shimizu
- 8** Padrão de metástase no câncer de mama triplo negativo
Metastatic pattern of triple negative breast cancer
Luhan Chaveiro Martins, Renata Martins Dayrel Rezende, Jacqueline Andréia Bernardes Leão Cordeiro, Hellen da Silva Cintra de Paula, Daniel Rodrigues de Bastos, Cesar Augusto Sam Tiago Vilanova-Costa, Vera Aparecida Saddi, Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva

- 15** Terapia hormonal e câncer de mama
Hormonal therapy and breast cancer
Beatriz Monteiro de Barros Pereira, Conceição Maria Fraga Guedes, Cesar Augusto Costa Machado

- 21** Iniciação científica na graduação: experiência da Liga da Mama da Universidade Federal de Goiás
Scientific activities during undergraduate education: the experience of Breast League of the Federal University of Goiás
Leonardo Ribeiro Soares, Ruffo Freitas-Junior, Lucas Zago Ribeiro, Rosemar Macedo Sousa Rahal

- 26** Perfil epidemiológico, clínico, anátomo patológico e imunohistoquímico das pacientes com câncer de mama em Cuiabá (MT)
Epidemiological, clinical, pathological and immunohistochemical of patients with breast cancer in Cuiaba (MT), Brazil
Aguar Farina, Luiza Lima Ribeiro de Almeida, Ludmila Emily Jesus de Paula, Ricardo Vilela Medeiros, Mariana Reginaldo Silva, Silvia Barassuol Somavilla

ARTIGO DE REVISÃO

- 32** Aplicação de métodos de saturação de gordura por ressonância magnética no diagnóstico de câncer de mama
Application of fat saturation methods for resonance in breast cancer diagnosis
Leandro Nobeschi, Jaqueline Katayose, Rafel Eidi Goto, Bergman Nelson Sanchez Munhoz, Homero Jose de Farias e Melo

- 37** Cuidado nutricional no linfedema pós-mastectomia
Nutritional care after mastectomy lymphedema
Renata Michele da Silva, Lilian Lopes da Silva Anjos, Vera Silvia Frangella

- 42** Fatores preditivos de margens cirúrgicas comprometidas no tratamento do carcinoma ductal *in situ* da mama
Predictive factors of positive margins in the treatment of ductal carcinoma in situ
Rafael Amin Menezes Hassan, Maira Teixeira Dória, Edmund Chada Baracat, José Roberto Filassi

- 47** Angiossarcoma primário de mama: desafio diagnóstico
Primary breast angiosarcoma: a diagnostic challenge
Fernanda Freire, Filipe Ramos Barra, Rosimara Eva Ferreira Almeida Camelo, Andrea Campos de Oliveira Ribeiro, Luciano Farage, Lara Fonseca Andrade

- 50** Carcinoma de mama bilateral sincrônico com diferentes comportamentos biológicos: relato de caso
Synchronous bilateral breast carcinoma with different biological behaviors: case report
Luciana Alves Bolfarini, Ana Carolina Rondinelli de Paula, João Estevam Abelha Januário, Helio Rubens de Oliveira

- 55** Carcinoma metaplásico de mama com diferenciação osteossarcomatosa: um relato de caso
Metaplastic breast carcinoma with osteosarcomatoid differentiation: a case report
Ariosto Rodrigues Ribeiro Filho, Aline Fortes Machado, Sabas Carlos Vieira, Rafael de Deus Moura

- 59** Duas técnicas de cirurgia oncoplástica simultaneamente no tratamento de tumor de mama na linha paraesternal direita
Two Oncoplastic techniques for treatment of breast tumor located in the right parasternal line
Luiz Alberto Barcellos Marinho, Tayanna Nazario da Cruz

RELATO DE CASO

SUMÁRIO

CARTA AO EDITOR

- 63** Gigantomastia no ciclo gravídico-puerperal: relato de caso
Gigantomastia in pregnancy and puerperal period: case report
Aguiar Farina, Heliana Souza Martinho, Wandilson Xavier Alves Junior
- 67** Non-Hodgkin lymphoma in breast: case report
Linfoma não Hodgkin da mama: relato de caso
Jose Luiz Pedrini, Mario Casales Schorr, Marina Maruri Munaretto, Paula Vendrusculo Tozatti
- 70** Linfoma secundário da mama com apresentação clínica diferenciada
Secondary breast lymphoma with differentiated clinical presentation
Juliana Carvalho Penha Pereira, Juvenal Mottola Junior, Jorge Yoshinori Shida, Raquel Civolani Marques Fernandes, Luiz Henrique Gebrim
- 75** Multiple bilateral fibroadenoma of the breast and axillary accessory breast: case report
Múltiplos fibroadenomas de mama bilateral e de mama acessória axilar: relato de caso
Délio Marques Conde, Larissa Cunha Morais, Cristiane Fagundes Pacheco, Rogério Bizinoto Ferreira, Érika Pereira de Sousa-e-Silva, Paulo Sérgio Peres Fonseca, Sebastião Alves Pinto
- 80** Seroma tardio no dorso após reconstrução de mama com retalho de músculo grande dorsal e quimioterapia com docetaxel
Delayed seroma following autologous latissimus flap breast reconstruction and chemotherapy with docetaxel
Milena Braga Soares da Silva, Camila Maria Arruda Vilanova, Sabas Carlos Vieira, Ana Lúcia Nascimento Araújo, Anna Camilla Nascimento Caetano Lima
- 83** Em defesa do “Outubro lilás! Em defesa dos direitos humanos das mulheres!”
“October lilac! In defense of the human rights of women!”
Tereza Cristina Ferreira da Silva



A SBM prioriza
a qualificação dos
mastologistas para
a reconstrução
mamária

**NENHUMA MULHER
SEM MAMA**



Sociedade Brasileira de Mastologia

Histerectomia durante a salpingo-ooforectomia redutora de risco em mulheres com mutações deletérias nos genes BRCA1 ou BRCA2. Indicar ou não?

Hysterectomy during risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA mutations: indicate or not?

Cesar Cabello¹

Em mulheres sadias com mutações nos genes BRCA1 ou BRCA2, as cirurgias de mastectomia bilateral redutora de risco (MBRR) e salpingo-ooforectomia redutora de risco (SORR) são os instrumentos mais importantes na diminuição da incidência e da mortalidade por cânceres de mama e ovário¹⁻⁴. A SORR, isoladamente e quando realizada no período da pré-menopausa, reduz pela metade o risco de câncer de mama, bem como a morte específica pelos cânceres de mama e trompa-ovário ou por causas gerais^{3,4}. Por essa razão, essa última técnica tem sido a preferencial em muitos países desenvolvidos⁵. Recomenda-se que nos casos de BRCA1+ a cirurgia seja feita por volta dos 35 anos, enquanto para as pacientes com mutações deletérias no BRCA2 a idade indicada é aos 40 anos⁶.

De qualquer forma, não existe, até o momento, consenso em relação à necessidade de se realizar histerectomia durante o procedimento da SORR em mulheres com mutações nesses genes (BRCA+). Em muitas séries, em até 50% das vezes a retirada do útero é incluída, por razões não especificadas, no procedimento de extirpação tubo-ovariano.

Nesse contexto, o artigo de Shu et al.⁷ apresentou uma coorte prospectiva multicêntrica (EUA e Reino Unido) de 1.083 mulheres com mutações deletérias nos genes BRCA (627 BRCA1+ e 453 BRCA2+), seguida, em média, por 5,1 anos após a SORR sem histerectomias. A média da idade foi de 45,6 anos (IC95% 40,9–52,5), 8 cânceres uterinos foram observados (4,3 esperados; a razão observados/esperados [O:E] foi de 1,9 — IC95% 0,8–3,7; p=0,09). Não houve aumento para câncer endometrial ou sarcomas uterinos de forma geral. Porém foram observados 5 carcinomas serosos ou serosos “like” (4 BRCA1+ e 1 BRCA2+) 7,2 a 12,9 anos após a SORR (BRCA1+ 0,18 esperados [O:E razão 22,2; IC95% 6,1–56,9; p<0,001]; BRCA2+ 0,16 esperados [O:E razão 6,4; IC95% 0,2–35,5; p=0,15]). Apesar de não ter sido observado aumento significativo do número esperado de casos de cânceres de útero, mesmo se todos os subtipos histológicos fossem considerados, os casos mais agressivos (serosos e serosos “like”) foram mais predominantes no grupo BRCA1+. Os achados são análogos às lesões serosas de alto grau em trompas e ovários, mais frequentes nas portadoras de BRCA1+. Esses dados são compatíveis com outras séries que observaram entre 1,4 e 9,9% de mutações em BRCA1 em casos de carcinomas serosos endometriais⁸. Os números de Shu et al.⁷ não permitem análise de sobrevida, mas podem ser considerados na avaliação do custo-benefício das histerectomias nessas populações. É difícil de saber o quanto de morbidade é acrescentado pela histerectomia nas mulheres que já serão submetidas à SORR. Esses dados não estão disponíveis. É provável que o impacto em termos de morbimortalidade seja insignificante, principalmente com o crescente uso de técnicas cirúrgicas eletivas minimamente invasivas⁹.

¹Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – Campinas (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Cesar Cabello – Avenida Engenheiro Carlos Stevenson, 885 – Nova Campinas – CEP: 13092-132 – Campinas (SP), Brasil – E-mail: cabello@correionet.com.br; cabello@unicamp.br

Além disso, em mulheres sadias (sem cânceres) submetidas às duas modalidades de cirurgias redutoras de risco (MBRR e SORR), nas quais foram realizadas histerectomias, verificou-se a possibilidade de se administrar terapia de reposição hormonal (TRH) apenas com estrógenos (sem necessidade de progestógenos). Apesar de Rebbeck et al.¹⁰, no *Prose Study*, demonstrarem que o uso de TRH (com estrógenos e progestógenos) após a SORR não diminui a proteção em relação ao câncer de mama, os dados do ensaio clínico *Women's Health Initiative* (WHI) mostraram diminuição da morte por câncer de mama em usuárias de TRH apenas com estrógenos isolados¹¹.

Dessa forma, com base nesses novos dados, apesar de preliminares, parece lógico que em portadoras de mutações deletérias nos genes BRCA e candidatas a SORR que optaram por não ter mais prole também seja apresentada a possibilidade da histerectomia. Todas as informações devem ser minuciosamente discutidas e particularizadas com as mulheres.

Por outro lado, em mulheres com mutações deletérias em genes não BRCA, por exemplo, nos que caracterizam a Síndrome de Lynch (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2), ou nos genes BRIP1, RAD51C e RAD51D, em que a SORR pode ser indicada, a realização da histerectomia deve ser considerada apenas nos casos de Síndrome de Lynch, devido ao risco aumentado de câncer de útero já bem estabelecido nesses casos⁶.

Referências

1. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. The Cochrane Library. 2010;(11):CD002748.
2. Li X, You R, Wang X, Liu C, Xu Z, Zhou J, et al. Effectiveness of prophylactic surgeries in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis and systematic review. *Clin Cancer Res*. 2016;22(15):3971-81.
3. Domcheck SM, Friebel TM, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, Garber JE, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutations carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010;304(9):967-75.
4. Domcheck SM, Friebel TM, Neuhausen SL, Wagner T, Evans G, Isaacs C, et al. Mortality after salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2006;7(3):223-9.
5. Metcalfe K, Birenbaum-Carmeli D, Lubinski J, Gronwald J, Lynch H, Moller P, et al. International variation in rates of uptake of preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer*. 2008;122(9):2017-22.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. Version 2.2016. BRCA-related breast and/or ovarian cancer syndrome. [cited 2016 sep. 27]. Available from: www.nccn.org.
7. Shu C, Pike MC, Jotwani AR, Friebel TM, Soslow RA, Levine DA, et al. Uterine cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy without hysterectomy in women with BRCA mutations. *JAMA Oncol*. 2016;2(11):1434-40.
8. Leah CA, Huh WK, Alvarez RD. Drawing the line in risk-reducing gynecologic surgery in women with a BRCA mutation. *JAMA Oncol*. 2016;2(11):1409-10.
9. Ma IT, Gray RJ, Wasif N, Butler KA, Cornella JL, Magrina JF, et al. Outcomes of concurrent breast and gynecologic risk reduction surgery. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:77-83.
10. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7804-10.
11. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Gass M, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012 May;13(5):476-86.

Avaliação da qualidade de sono em pacientes com câncer de mama em quimioterapia

Sleeping quality evaluation in patients with breast cancer in chemotherapy

Jefferson Rodrigues Amorim¹, Igor Almeida Silva¹, Iara Sayuri Shimizu¹

Descritores

Neoplasias da mama
Quimioterapia
Sono
Qualidade de vida
Distúrbios do início e da manutenção do sono

Keywords

Breast neoplasms
Drug therapy
Sleep
Quality of life
Sleep initiation and maintenance disorders

RESUMO

Introdução: A quimioterapia consiste na forma mais utilizada para a retardação e o controle de tumores na mama. Entretanto, pacientes em quimioterapia muitas vezes têm que lidar com inúmeras complicações durante o tratamento, o que pode interferir na qualidade do sono. **Objetivos:** Avaliar a qualidade de sono de pacientes com câncer de mama em quimioterapia e comparar os grupos de boa (G1) e de má (G2) qualidade de sono. **Métodos:** Estudo observacional, quantitativo e transversal com amostra de 36 pacientes. Coletou-se índice de massa corporal (IMC), estadiamento do câncer, bem como aplicou-se os questionários PSQI-Br, EORTC-C30, escala Piper – Revisada, ESS-Br, Índice de Gravidade de Insônia, Escala Visual Analógica. Utilizou-se o teste de correlação de Pearson para associar as variáveis entre si, bem como o Teste t e o Teste do χ^2 para efeito comparativo entre os grupos G1 e G2. **Resultados:** O PSQI-Br da amostra analisada foi de $5,36 \pm 2,73$. Das 36 participantes da pesquisa, 21 (58,4%) apresentaram má qualidade de sono, obtendo uma pontuação entre 5 e 10. Já as outras 15 pacientes (41,8%) obtiveram pontuação entre 0 e 4, evidenciando uma boa qualidade de sono. **Conclusão:** Os níveis de PSQI-Br expuseram uma má qualidade de sono em pacientes com câncer de mama em quimioterapia. Ocorreu diferença significativa entre os grupos G1 e G2 nas variáveis idade, IMC, dor, fadiga, qualidade de vida e de sono.

ABSTRACT

Introduction: Chemotherapy is more used for retardation and control of breast neoplasms. However, patients undergoing chemotherapy often have to deal with numerous complications during treatment, which can affect the quality of sleeping. **Objectives:** To evaluate the sleeping quality of patients with breast cancer undergoing chemotherapy and to compare groups with good (G1) and poor (G2) quality of sleeping. **Methods:** Observational, quantitative and cross-sectional study with 36-patient sample. It was collected body mass index (BMI), cancer staging and it was applied the PSQI- Br, EORTC-C30, revised Piper Scale, ESS-Br, Insomnia Severity Index, Visual Analog Scale. We used the Pearson correlation test to associate the variables between themselves as well as the t test and χ^2 test for comparison purposes between groups G1 and G2. **Results:** The PSQI- Br of the sample analyzed was 5.36 ± 2.73 . Out of 36 participants, 21 (58.4%) had poor sleep getting a score of 5 to 10. As for the other 15 patients (41.8%) had a score of 0 to 4, showing a good sleeping quality. **Conclusion:** The levels of PSQI-Br exposed a poor quality of sleeping in patients with breast cancer chemotherapy as well as significant difference between the groups G1 and G2 in the variables age, BMI, pain, fatigue, quality of sleeping and life.

Trabalho realizado na Universidade Estadual do Piauí (UESPI) – Teresina (PI), Brasil.

¹UESPI – Teresina (PI), Brasil.

Endereço para correspondência: Jefferson Rodrigues Amorim – Rua Padre Áureo Oliveira, 1964, Condomínio Del Rei, Bloco M, apto. 403 – Cristo Rei – CEP: 64015-470 – Teresina (PI), Brasil – E-mail: jefferson@live.ie

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 22/08/2016. Aceito em: 22/09/2016

Introdução

Pacientes com câncer de mama submetidos à quimioterapia muitas vezes têm que lidar com inúmeras complicações durante o tratamento, o que pode interferir no desempenho das atividades habituais¹. O sono, nessas circunstâncias, é afetado por vários fatores, desde alterações bioquímicas aos tratamentos antineoplásicos até sintomas que acompanham o câncer, tais como dor, fadiga e depressão².

A má qualidade do sono está entre as problemáticas mais frequentes com as quais os pacientes com câncer convivem no decorrer do tratamento, o que afeta diretamente o desempenho diurno do paciente e sua qualidade de vida³.

Outro aspecto importante é a presença dos distúrbios do sono na forma crônica nos pacientes com câncer, pois essa sintomatologia pode persistir mesmo após o término do tratamento quimioterápico².

Desse modo, a verificação da qualidade subjetiva do sono baseia-se em uma forma clínica para a avaliação e elaboração de um tratamento adequado, bem como uma forma de análise epidemiológica da amostra em questão. Além disso, é necessário relacionar a avaliação do sono com aspectos como fadiga, dor, prática de exercícios, insônia e qualidade de vida, em virtude dos mais variados quadros clínicos que esses pacientes podem apresentar.

O objetivo da pesquisa consistiu em avaliar a qualidade de sono dos pacientes com câncer de mama em quimioterapia, correlacionando-a com as variáveis de qualidade de vida, insônia, fadiga, sonolência e dor, bem como comparar o grupo de boa qualidade de sono (G1) com o de má qualidade de sono (G2).

Métodos

O presente estudo caracteriza-se por ser do tipo observacional, clínico e comparativo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Piauí (CEP/UESPI), assim como pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição coparticipante sob o Certificado de Apresentação para Apreciação de Ética (CAAE) nº 44352015.5.0000.5209.

A amostra consistiu em 36 pacientes com câncer de mama submetidos à quimioterapia em um hospital referência em oncologia da cidade de Teresina, Piauí, sendo composta por pacientes acima de 18 anos, em tratamento quimioterápico, que não estavam no primeiro ciclo de quimioterapia e que não realizavam radioterapia concomitantemente.

Foram analisados os prontuários dos pacientes com diagnóstico de câncer de mama em quimioterapia. Na sequência, os pacientes selecionados foram convidados a participar da pesquisa e a conceder entrevistas durante o procedimento quimioterápico.

A partir disso, registrou-se o peso e a altura, aplicou-se o questionário abordando idade, estadiamento do câncer, e prática de

exercícios. Foi avaliada a qualidade de vida pelo EORTC-C30. O sono foi avaliado em três aspectos: qualidade global do sono, pelo Questionário de Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI-Br); insônia, pelo Índice de Gravidade de Insônia (IGI); e sonolência, pela Escala de Sonolência de Epworth (ESS-Br). A fadiga foi avaliada pela Escala de Fadiga de Piper – Revisada, e a dor pela Escala Visual Analógica (EVA).

O PSQI-Br contém dez itens com pontuação variando de zero a três, que avaliam como procedeu o sono durante o último mês. Como domínios, esse questionário possui qualidade subjetiva do sono, latência do sono, duração do sono, eficiência habitual do sono, uso de medicamentos para dormir e sonolência diurna. Ao final, obtêm-se valores em sete níveis e a soma deles determina se há uma boa (0 a 4) ou uma ruim (5 a 10) qualidade de sono ou distúrbio de sono (> 10).

A ESS-Br avalia a probabilidade de o indivíduo cochilar em situações rotineiras como ler e assistir televisão. A pontuação varia de zero a três pontos em cada situação analisada: o zero representa não cochilar nunca; o um significa pequena chance de cochilar; o dois indica moderada chance de cochilar; e o três sugere grande chance de cochilar.

O IGI é um questionário de sete itens que avalia a gravidade e o impacto da insônia no mês anterior. O questionário contém sete perguntas com pontuação que varia de zero a quatro. Os itens específicos avaliam dificuldades como início do sono, manutenção do sono, despertar matinal, entre outros. A pontuação total mais elevada indica distúrbio grave no sono.

O questionário EORTC-C30 analisa a qualidade de vida de pacientes com câncer. Trata-se de um questionário câncer-específico, multidimensional, aplicável para uma gama de culturas. Os valores das respostas às questões podem variar de um (nenhum) a quatro (muito). Os 30 itens se agrupam em 3 grandes grupos — Funcionalidade, Sintomatologia e Escala de Saúde Global — que são pontuados de 0 a 100. Em relação à funcionalidade e ao estado de saúde global, maiores pontuações relacionam-se à melhor qualidade de vida. A sintomatologia diferencia-se das outras, porque quanto maior a pontuação, maior a presença do referido sintoma e pior a qualidade de vida.

A Escala de Fadiga de Piper – Revisada é utilizada para avaliar o nível de fadiga. Esse instrumento é composto por 23 itens subdivididos em 4 diferentes domínios subjetivos de medidas de fadiga: afetivo, sensorial, cognitivo e comportamental. Em cada dimensão, o nível de fadiga é classificado por meio de um *score* que varia de zero a dez pontos, sendo que: zero significa ausência de fadiga; nível médio de fadiga varia de um a três pontos; nível moderado de fadiga vai de quatro a seis pontos; e nível severo de fadiga inclui a faixa de sete a dez pontos.

A EVA consiste em uma escala subjetiva que varia de zero (nenhuma dor) a dez (dor máxima).

Os dados foram organizados e tabulados na planilha do programa Microsoft Excel 2010 e a análise estatística foi feita por meio do programa *Statistical Package for the Social Sciences*

(SPSS®), versão 21.0. Foi utilizado o teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov, que evidenciou distribuição normal. Para comparar o G1 com o G2, foi aplicado o Teste t para amostras independentes e o Teste do χ^2 . O grau de liberdade obtido para comparação e utilizou-se o teste de correlação de Pearson para verificar associação entre a qualidade de sono e as demais variáveis estudadas. O grau de liberdade obtido foi de 2,32 e o nível de significância estabelecido foi de $p < 0,05$, e os resultados estão apresentados em média \pm desvio padrão.

Resultados

As características dos 36 participantes do estudo estão demonstradas na Tabela 1. Todas eram do sexo feminino, com idade entre 24 e 70 anos. A faixa de idade com maior predominância foi de 35 a 46 anos (41,7%), seguida pelas idades de 47 a 58 anos (36,1%), depois pelas superiores aos 58 anos (19,5%) e, por fim, pelas inferiores aos 34 anos (2,7%).

Quanto ao índice de massa corpórea (IMC), os resultados deste estudo expressam que cerca de 60% dos casos estiveram acima do peso ideal. Desse total, 14% em quadro de obesidade.

Dos 36 participantes da pesquisa, 21 (58,4%) apresentaram, segundo a avaliação pelo questionário PSQI-Br, má qualidade de sono com uma pontuação entre 5 e 10. Já os outros 15 pacientes (41,8%) obtiveram pontuação entre 0 e 4, evidenciando uma boa qualidade de sono. A Tabela 2 apresenta a comparação dos grupos G1 e G2 em relação às variáveis idade, IMC, estadiamento do câncer, PSQI-Br, dor, EORTC-C30, bem como nível de fadiga, sonolência e insônia.

Quanto ao estadiamento, o estágio I registrou 8,3%, os estágios II e III obtiveram 36,1% cada, e o estágio IV totalizou 19,5%. Assim, pode-se constatar diferença significativa entre os grupos ($p < 0,001$), expondo que G1 apresentou níveis de estadiamento superiores a G2.

Tabela 1. Caracterização da amostra estudada (n=36).

Variáveis	Mínimo	Máximo	Média \pm DP
Idade	24	70	49,61 \pm 10,11
IMC	19,00	34,97	27,83 \pm 4,02
PSQI-Br	1	10	5,36 \pm 2,73
Dor	0	8	3,33 \pm 3,07
Saúde global	16,67	100,00	72,88 \pm 0,19
Funcionalidade	45	100	78,66 \pm 0,15
Sintomas	0,00	64,10	18,15 \pm 0,15
Piper-revisada	0,00	51,82	17,88 \pm 0,16
ESS-Br	1	19	6,42 \pm 4,00
IGI	0	22	6,08 \pm 4,58

IMC: índice de massa corporal; PSQI-Br: Questionário de Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh; ESS-Br: Escala de Sonolência de Epworth; IGI: Índice de Gravidade de Insônia; DP: desvio padrão.

A prática de exercício esteve mais presente no G1, com 46,67%, do que no G2, com 19,04%. O uso de fármacos para dormir foi feito apenas pelos participantes que estiveram no G2 (28,57%).

A Tabela 3 expõe as correlações superiores a 0,3 entre as variáveis abordadas na pesquisa, e nas quais a qualidade de sono apresentou forte correlação com a insônia.

Discussão

Ao analisar as idades entre G1 e G2, nota-se diferença significativa entre os grupos. O G2 expõe valores superiores quando comparado ao G1.

Em pesquisa realizada com 428 pacientes com neoplasia de mama, em diferentes estágios, foi evidenciada uma média de 51,2 anos entre a amostra estudada⁴. Outro estudo com amostra de 432 expôs uma prevalência de 28,5% entre as idades de

Tabela 2. Caracterização das variáveis em relação aos grupos com boa (G1) ou má qualidade do sono.

Variáveis	G1 (n=15)	G2 (n=21)	t	p
Idade	45,60 \pm 10,25	52,50 \pm 9,19	-5,47	<0,001
IMC	25,97 \pm 4,16	28,21 \pm 3,74	-4,27	0,075
Estadiamento	2,93 \pm 0,80	2,48 \pm 0,99	3,63	<0,001
PSQI-Br	2,60 \pm 0,72	7,20 \pm 1,84	-23,67	<0,001
Dor	3,50 \pm 3,04	3,20 \pm 3,16	2,69	0,007
Saúde global	76,60 \pm 19,96	70,10 \pm 18,75	3,66	<0,001
Funcionalidade	85,80 \pm 12,91	73,50 \pm 15,38	4,05	<0,001
Sintomas	10,50 \pm 8,94	23,50 \pm 16,94	-4,28	<0,001
Piper-revisada	12,00 \pm 10,99	22,00 \pm 17,80	-5,37	<0,001
ESS-Br	6,86 \pm 3,97	6,09 \pm 4,08	0,58	0,56
IGI	3,60 \pm 2,89	7,80 \pm 4,84	-6,13	<0,001

IMC: índice de massa corporal; PSQI-Br: Questionário de Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh; ESS-Br: Escala de Sonolência de Epworth; IGI: Índice de Gravidade de Insônia; G1: grupo com boa qualidade de sono; G2: grupo com má qualidade de sono.

Tabela 3. Coeficientes de correlação de Pearson entre os parâmetros dos testes avaliados.

Variáveis	r	p	Interpretação
Qualidade de Sono x Insônia	0,7414	<0,0001	Forte
Qualidade de Sono x Sintomatologia	0,427	0,0093	Fraca
Fadiga x Insônia	0,4248	0,0098	Fraca
Funcionalidade x Qualidade de Sono	-0,3956	0,0169	Fraca
Idade x Qualidade de Sono	0,3294	0,0497	Fraca

35 a 44 anos, de 24,5% entre 45 a 54 anos, de 76,0% entre 55 e 64 anos, e de 22,8% para maiores de 65 anos. O grupo com menos de 29 anos registrou frequência de 6,7%⁵.

Tal fato evidencia a zona de idade superior aos 40 anos e a necessidade tanto do exame clínico da mama como da mamografia como forma de maior rastreamento do câncer de mama⁶.

No que se refere ao estadiamento do câncer, em estudo com amostra equivalente a 432 mulheres com câncer de mama foi possível notar uma proporção de 9,7% no estágio tipo I, 52,6% no tipo II, 34,8% no tipo III, e apenas 2,8% no tipo IV⁷, evidenciando uma proporção semelhante ao obtido neste estudo. Relação similar é explicitada também no IMC, visto que em estudo equivalente observou-se que 54,54% dos pacientes com câncer de mama se encontravam em níveis superiores ao peso ideal, sendo 18,18% com quadro de obesidade⁸.

A ocorrência de mais da metade da amostra estudada apresentar níveis mais elevados de IMC sugere a ligação do sedentarismo não apenas com fatores diretamente ligados à ocorrência de câncer de mama, mas também à má qualidade de sono⁹. Isso é evidenciado pelo fato de os praticantes de atividade física da amostra estarem mais presentes no G1, apesar da fraca correlação da funcionalidade com a qualidade de sono ($r = -0,3956$) e do maior uso de medicamentos para dormir pelo G2.

A prática de exercícios físicos pode interferir positivamente na arquitetura do sono e, conseqüentemente, apresentar melhor qualidade de sono, menos queixas de insônia e de sonolência excessiva⁷.

Quanto ao PSQI-Br, em um estudo com amostra de 53 pacientes com câncer de mama em quimioterapia, a avaliação determinou uma qualidade de sono equivalente a 7,110, valor semelhante ao encontrado em G2, todavia divergente do encontrado na média geral da população.

Em dois estudos que abordam avaliação do sono em pacientes com câncer em quimioterapia, um com pacientes com câncer de pulmão¹¹ e outro com variados tipos¹², obtiveram valores que indicam sono de má qualidade, sendo 6,8 naquele e 8,1 neste.

As características dos estudos comparadas, assim como o valor de PSQI-Br obtido, não contribuem para um plano de equiparação de valores em decorrência principalmente da comparação ser prejudicada pelas diferentes faixas etárias, tipos e estadiamentos de câncer. Porém, todos os estudos — mesmo aqueles que não abordam especificamente o câncer de mama — indicam uma má qualidade de sono de forma superior na amostra estudada em pacientes com câncer em quimioterapia.

Essa prevalência de valores altos no PSQI-Br associada ao uso de quimioterápicos pode estar ligada aos efeitos tóxicos que essa modalidade de tratamento acarreta no sistema nervoso central (SNC), o que afetaria áreas ligadas ao sono por conta do caráter não específico desse tipo de tratamento¹³.

Entretanto, um estudo com 20 pacientes com câncer de mama que fizeram polissonografia em diferentes estágios da aplicação da quimioterapia expôs poucas mudanças na arquitetura do sono,

sendo a principal alteração um acréscimo na duração do sono de cerca de seis horas para aproximadamente sete horas, em média¹⁴.

Quanto aos níveis de insônia, apresentaram forte correlação com a qualidade de sono ($r=0,741$). Como os valores do IGI apresentaram níveis elevados na população que apresenta má qualidade de sono, é perceptível a existência do efeito deletério da quimioterapia sobre o sono, muito por causa de alguns agentes quimioterapêuticos induzirem dores e formarem uma relação com a insônia¹⁵.

Embora possa estar ligada também a outros fatores, como possíveis reações a diferentes mecanismos — como efeitos psicológicos ou uma resposta imune¹⁶ —, é possível sugerir que a relação de insônia e o nível de PSQI-Br está associada a fatores secundários como dores, náuseas e a necessidade de ir ao banheiro durante a noite.

O nível de dor e a ida ao banheiro no decorrer da noite — que foi uma queixa relatada por todos os analisados na amostra —, assim como a correlação, mesmo que fraca, da sintomatologia com a qualidade de sono ($r=0,427$), pode justificar essa insônia.

Nesta pesquisa foi observada correlação significativa quanto à dor, mas o G1 apresentou maior nível de dor quando comparado ao G2. Esse fato pode ser justificado pelo processo de aplicação da quimioterapia que todas as pacientes estavam vivenciando no momento da coleta e o fato da EVA mensurar, de forma subjetiva, a dor daquele momento.

De fato, o desconforto associado com dores pode interferir na manutenção do sono. Nesse aspecto, em estudo com 92 pacientes observou-se que as alterações do sono são mais frequentes no grupo de doentes com câncer que apresentavam dor do que naqueles sem dor¹⁷.

Em estudo realizado com 465 mulheres com câncer de mama em quimioterapia, foi exposto que a etiologia da comorbidade insônia com câncer é provavelmente multifatorial. No entanto, os resultados do estudo sugeriram que a quimioterapia está associada com o aumento da gravidade da insônia por causa dos seus efeitos colaterais¹³.

Tal fato é evidenciado nesta pesquisa pela correlação encontrada entre insônia e fadiga. Essa última, um dos efeitos colaterais da quimioterapia, pode aparecer antes, durante e até mesmo após o tratamento, e, assim, interferir na qualidade de sono¹⁸.

Um estudo com 157 pacientes com câncer avançado demonstrou que funcionalidade e prejuízo do sono foram fatores preditivos da fadiga¹⁹. Em outra pesquisa realizada com pacientes com câncer de mama em tratamento quimioterápico, evidenciou-se que 99% da amostra relatou fadiga durante a semana de tratamento²⁰.

Neste estudo não foram observados dados semelhantes aos estudos anteriores devido à fraca correlação entre a escala funcional e a qualidade de sono ($r=-0,39$), que pode ser justificada pela não avaliação de fatores como distúrbios do humor, ansiedade e depressão, associados, conforme a literatura, a altos níveis de fadiga em pacientes em quimioterapia²⁰.

Conclusão

Os níveis de PSQI-Br expuseram uma má qualidade de sono em pacientes com câncer de mama em quimioterapia, bem como forte correlação entre a insônia e a qualidade de sono. Ocorreu, também, diferença significativa entre os grupos G1 e G2 nas variáveis idade, IMC, dor, fadiga, qualidade de vida e de sono.

Referências

1. Barsevick A, Beck SL, Dudley WN, Wong B, Berger AM, Whitmer K, et al. Efficacy of an intervention for fatigue and sleep disturbance during cancer chemotherapy. *J Pain Symptom Manage*. 2010;40(2): 200-16.
2. Roscoe JA, Kaufman ME, Matteson-Rusby SE, Palesh OG, Ryan JL, Kohli S, et al. Cancer-related fatigue and sleep disorders. *Oncologist*. 2007;12(Suppl 1):35-42.
3. Luyster FS, Strollo PJ Jr, Zee PC, Walsh JK. Sleep: a health imperative. *Sleep*. 2012; 35(6):727-34.
4. Cintra JRD, Guerra MR, Bustamante-Teixeira MT. Sobrevida específica de pacientes com câncer de mama não-metastático submetidas à quimioterapia adjuvante. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(4):339-46.
5. Flores-Luna L, Salazar-Martínez E, Duarte-Torres RM, Torres-Mejía G, Alonso-Ruiz P, Lazcano-Ponce E. Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama. *Salud Pública Méx*. 2008;50(2):119-25.
6. Thuler LC. Considerações sobre a prevenção do câncer de mama feminino. *Rev Bras Cancerol*. 2003;49(4):227-38.
7. Martins PJF, Mello MT, Tufik S. Exercício e sono. *Rev Bras Med Esporte*. 2001;7(1):28-36.
8. Tartari RF, Busnello FM, Nunes CHA. Perfil nutricional de pacientes em tratamento quimioterápico em um ambulatório especializado em quimioterapia. *Rev Bras Cancerol*. 2010;56(1):43-50.
9. Felden JBB, Figueiredo ACL. Distribuição da gordura corporal e câncer de mama: um estudo de caso-controle no Sul do Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2011;16(5):2425-33.
10. Liu L, Mills PJ, Rissling M, Fiorentino L, Natarajan L, Dimsdale JE, et al. Fatigue and sleep quality are associated with changes in inflammatory markers in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Brain Behav Immun*. 2012;26(5):706-13.
11. Chen ML, Yu CT, Yang CH. Sleep disturbances and quality of life in lung cancer patients undergoing chemotherapy. *Lung Cancer*. 2008;62(3):391-400.
12. Beck SL, Schwartz AL, Towsley G, Dudley W, Barsevick A. Psychometric evaluation of the Pittsburgh Sleep Quality Index in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2004;27(2):140-8.
13. Stepanski EJ, Burgess HJ. Sleep and Cancer. *Sleep Medicine Clinics*. 2007;2(1):67-75.
14. Roscoe JA, Perlis ML, Pigeon WR, O'Neill KH, Heckler CE, Matteson-Rusby SE, et al. Few changes observed in polysomnographic-assessed sleep before and after completion of chemotherapy. *J Psychosom Res*. 2011;71(6):423-8.
15. Berger AM. Update on the state of the science: sleep-wake disturbances in adult patients with cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2009;36(4):E165-77.
16. Campos MP, Hassan BJ, Riechelmann R, Del Giglio A. Cancer-related fatigue: a review. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(2):211-9.
17. Pimenta CAM, Koizumi MS, Teixeira MJ. Dor crônica e depressão: estudo em 92 doentes. *Rev Esc Enferm USP*. 2000;34(1):76-83.
18. Von Ah DM, Kang DH, Carpenter JS. Predictors of cancer-related fatigue in women with breast cancer before, during, and after adjuvant therapy. *Cancer Nurs*. 2008;31(2):134-44.
19. de Jong N, Candel MJ, Schouten HC, Abu-Saad HH, Courtens AM. Prevalence and course of fatigue in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 2004;15(6):896-905.
20. Tralongo P, Respini D, Ferrà F. Fatigue and aging. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;48(Suppl):S57-64.

Padrão de metástase no câncer de mama triplo negativo

Metastatic pattern of triple negative breast cancer

Luhan Chaveiro Martins¹, Renata Martins Dayrel Rezende¹, Jacqueline Andréia Bernardes Leão Cordeiro², Hellen da Silva Cintra de Paula³, Daniel Rodrigues de Bastos⁴, Cesar Augusto Sam Tiago Vilanova-Costa^{4,5}, Vera Aparecida Saddi^{1,4,5}, Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva^{1,5}

Descritores

Neoplasias da mama
Neoplasias de mama triplo negativas
Metástase neoplásica.

Keywords

Breast neoplasm
Triple negative breast neoplasms
Neoplasm metastasis

RESUMO

Introdução: Os carcinomas de mama triplo negativos (TN) são neoplasias malignas clinicamente heterogêneas que não apresentam receptores para estrógeno, progesterona e superexpressão do HER2 (ERBB2 ou NEU). Os TN estão entre os subtipos mais agressivos e mortais de câncer de mama. **Objetivo:** O presente estudo objetivou elucidar o comportamento metastático dos carcinomas de mama TN e correlacioná-los a idade, histologia, grau de diferenciação, tamanho do tumor, entre outras variáveis clínico-patológicas. **Métodos:** Foram selecionados 140 prontuários de pacientes com câncer de mama no Hospital Araújo Jorge em Goiânia (GO) durante o período de 1998 a 2010, dos quais 75 casos (53,6%) possuíam diagnóstico de câncer de mama TN. **Resultados:** As variáveis que apresentaram significância foram o tamanho do tumor ($p=0,0497$) e o número de linfonodos acometidos ($p=0,002$). Durante os cinco anos de observação, a doença metastática ocorreu em pouco mais da metade de todas as pacientes (52,0%). Os locais mais comuns de recorrência foram pulmão, osso e cérebro. **Conclusão:** Os resultados indicam que as pacientes com carcinomas mamários TN apresentam um perfil tumoral mais agressivo, necessitando de maior vigilância nos anos iniciais do seguimento.

ABSTRACT

Introduction: Triple negative breast cancers (TNBC) are clinically heterogeneous malignancies that do not present receptors of the estrogen, progesterone and HER2 (ERBB2 or NEU). TNBC are among the most aggressive and deadly breast cancer subtypes. **Objective:** The present study aimed to elucidate the metastatic pattern of TNBC and attempt to correlate it to age, histology, tumor grade, tumor size, and other clinicopathological variables. **Methods:** 140 clinical files of patients with breast cancer in Araújo Jorge Hospital in Goiânia (GO), during the period 1998-2010, were selected; among these, 75 cases (53.6%) with TNBC diagnosis were found. **Results:** The significant variables were tumor size ($p=0.0497$) and number of metastatic lymph nodes ($p=0.002$). During the period of five years of observation, metastatic disease occurred in over half of all patients (52.0%). The most common sites of recurrence were lung, bone, and brain. **Conclusion:** Our finds concluded that patients with TNBC feature a more aggressive type of tumor, requiring increased vigilance in the early years of follow-up.

Trabalho realizado na Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-Goiás) – Goiânia (GO), Brasil.

¹Departamento de Medicina da PUC-Goiás – Goiânia (GO), Brasil.

²Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brasil.

³Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da UFG – Goiânia (GO), Brasil.

⁴Laboratório de Oncogenética e Radiobiologia (DON), Laboratório de Transplante de Medula Óssea (TMO), Hospital Araújo Jorge (HAJ), Associação de Combate ao Câncer em Goiás (ACCG) – Goiânia (GO), Brasil.

⁵Programa de Pós-graduação em Ciências Ambientais e Saúde (MCAS) da PUC-Goiás – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva – Rua 227A, 72, apto. 301 – Setor Universitário – CEP: 74610-155 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: marciocmed@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 08/03/2016. **Aceito em:** 17/08/2016

Introdução

O carcinoma invasivo de mama é definido como um grupo de tumores epiteliais malignos caracterizados por invadir o tecido adjacente e ter marcada tendência à metástase a distância. A grande maioria desses tumores é derivada das células da unidade ducto-lobular terminal da mama, que são as células cuboidais luminiais secretoras e as células mioepiteliais e/ou basais. Caracterizam-se como neoplasias heterogêneas, com vários subtipos patológicos e diferentes aspectos histológicos, além de apresentações clínicas diversas com variações de respostas ao tratamento¹.

O câncer é uma das causas de maior mortalidade e morbidade no mundo, com mais de 10 milhões de casos novos e mais de 6 milhões de mortes por ano. De todos os tipos de neoplasias, excetuando o câncer de pele não melanoma, o câncer de mama é o mais incidente nas mulheres em todo o mundo, com cerca de 1 milhão de casos novos estimados por ano². De acordo com a estimativa de incidência de câncer no Brasil para o biênio 2014/2015, publicada pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), a estimativa do câncer de mama foi de 57 mil casos por ano com um risco estimado de 56 casos a cada 100 mil mulheres. É o segundo tipo mais frequente de câncer no mundo, sendo o mais comum em mulheres (principalmente entre 40 e 69 anos), e responde por 21% dos casos novos a cada ano. A taxa de mortalidade relacionada ao câncer corresponde a 15%, e seus índices se apresentam crescentes e elevados — provavelmente porque a doença é frequentemente diagnosticada em estágios avançados. No Brasil, sem se considerar os tumores de pele não melanoma, esse tipo de câncer também é o mais frequente nas mulheres: na Região Sudeste, a incidência é de 71/100 mil mulheres; na Região Sul, 65/100 mil; na Região Centro-Oeste, 51/100 mil; na Região Nordeste, 36/100 mil; e na Região Norte, a incidência do câncer de mama é de 21/100 mil mulheres^{3,4}. Nesse contexto, vem sendo verificado no Brasil aumento nos coeficientes de mortalidade padronizados nos últimos 20 anos³.

A neoplasia mamária, em casos esporádicos, pode ser detectada pelo autoexame, sendo sempre necessária a avaliação clínica e a realização de mamografia e/ou ultrassonografia. Os casos irregulares devem ser confirmados por meio da biópsia tecidual⁵. Apesar de exames de ultrassonografia e técnicas mamográficas serem capazes de revelar os contornos suaves dos carcinomas de mama TN, eles nem sempre reproduzem imagens de características intramurais, como necrose e fibrose, típicas desse fenótipo. Portanto, para identificação desses tumores é de extrema importância a utilização de técnicas aplicadas de imuno-histoquímica nos materiais biopsiados⁶. A biópsia deve conter todos os elementos necessários para o adequado manejo clínico da paciente sob o ponto de vista prognóstico e terapêutico². A importância do diagnóstico precoce do câncer consiste em evitar o processo de metástases e, conseqüentemente, contribuir para melhor prognóstico. Neste sentido, os exames frequentemente propostos visam a analisar os locais mais acometidos

por metástase a distância no câncer primário da mama, sendo em 51% dos casos o osso, seguido de 17% para o pulmão, 16% para o cérebro e 6% para o fígado⁷.

O câncer de mama é uma doença heterogênea, que pode ser dividida em subtipos distintos com base nos padrões de expressão de genes ou marcadores tumorais⁸. Para essa caracterização, realiza-se na avaliação por imuno-histoquímica a pesquisa de receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) e receptor de fator de crescimento epidermal humano (HER2)^{2,8}. A ausência de RE, RP e HER2 caracteriza um subtipo de tumor de importância para a saúde clínica denominado câncer de mama triplo negativo (TN), responsável por 10 a 15% dos cânceres de mama invasivos.

Até 75% dos carcinomas da mama expressam RE, e cerca de 50% coexpressam RP. A expressão aumentada de HER2 aparece em cerca de 30% desses tumores, e, aproximadamente, 15% não expressam nenhum desses receptores e perfazem o grupo dos cânceres de mama TN.

Os carcinomas de mama TN se caracterizam pela maior frequência em pacientes com idade inferior a 50 anos, apresentação de perfil tumoral agressivo e diminuição da sobrevida se comparado aos outros subtipos, ainda pela associação a mutações nos genes BRCA1 e por sua prevalência entre afrodescendentes e hispânicos^{9,10}. Outras características relevantes dos carcinomas de mama TN estão relacionadas com: baixo nível socioeconômico; alta paridade (diferentemente dos RE+); primeiro parto com idade jovem; falta de amamentação; uso de anticoncepcionais orais (ACO) antes dos 40 anos; peso corporal aumentado; e síndrome metabólica¹¹.

Em relação à sua etiopatogenia, pode-se observar que geralmente são tumores de alto grau, do tipo carcinoma ductal invasivo sem outra especificação (SOE); frequentemente evoluem rapidamente; possuem baixa associação entre o tamanho do tumor e o envolvimento de linfonodos axilares, alto risco de recorrência precoce (1 a 3 anos após o diagnóstico), metástases raramente precedidas de recorrência loco-regional e maior prevalência de metástases viscerais (pulmão e cérebro) do que em ossos; e apresentam altas taxas de morte prematura (de 3 a 5 anos da doença) e progressão rápida do início das metástases para a morte — ao diagnóstico, aquelas que não estão inseridas no *screening* preconizado apresentarão tumores palpáveis. Ainda se pode citar alta sensibilidade à quimioterapia observada em alguns subtipos (fator de risco em tumores com nódulos axilares negativos) e alvos moleculares específicos, determinados recentemente^{10,12}.

Estudos anteriores indicam que pacientes em estágio inicial de carcinoma de mama TN tiveram sobrevida e tempo livre de doença reduzido quando comparados a outros subtipos de câncer de mama. Um estudo retrospectivo de Lin et al.¹³ evidenciou que o subtipo em questão foi um fator preditivo independente de recidiva a distância, menor sobrevivência em pacientes com câncer de mama inicial e redução da sobrevivência após o diagnóstico¹³. No referido trabalho, as mulheres com o fenótipo TN

tiveram sobrevida geral reduzida quando comparadas às outras pacientes envolvidas.

Um fator relevante a ser abordado é referente à molécula EpCAM — do inglês *Epithelial Cell Adhesion Molecule*, também conhecida como ESA, do inglês *Epithelial Specific Antigen* —, que corresponde a uma glicoproteína transmembrana de 40 kDa, expressa na grande maioria dos tecidos epiteliais e envolvida na adesão celular. Na glândula mamária humana, a EpCAM é normalmente expressa no epitélio luminal na maioria dos carcinomas. Sendo assim, no passado era utilizada para diferenciar células tumorais epiteliais de não epiteliais¹⁴. Apesar de sua função como molécula de adesão ter sido descoberta anteriormente, apenas recentemente foi constatado seu papel como potente sinalizador de ação na carcinogênese. Adicionalmente, a EpCAM tem sido detectada em inúmeros tecidos tumorais, aparentando ainda ter diversos caminhos regulatórios em diferentes tumores. A exemplo, essa molécula pode ser encontrada na maioria dos cânceres de cólon, bem como no carcinoma de células escamosas do esôfago, podendo ainda estar presente nos carcinomas de mama. Nestes, a EpCAM se mostrou significativamente menos frequente no carcinoma lobular quando comparado a outros tipos, como nos carcinomas ductais. A expressão de EpCAM demonstrou relação positiva com o aumento do grau do tumor, e não houve relação quanto ao grau de metástases linfonodais. Por ser detectada nas células carcinomatosas, a EpCAM é considerada um possível alvo terapêutico¹⁵.

Quanto ao padrão metastático, os carcinomas TN são relacionados com menor frequência de disseminação para linfonodos axilares e ossos, havendo maior incidência na via hematogênica. Esses carcinomas apresentam uma peculiar propensão a desenvolver depósitos metastáticos em cérebro e pulmões. Os pacientes com esse perfil tumoral tendem a desenvolver eventos adversos e possuem sobrevida estimada em 5 a 8 anos após o diagnóstico¹⁶. Diante do atípico padrão de comportamento do carcinoma de mama TN e da necessidade de avaliá-lo na população do Centro-Oeste, a presente pesquisa objetivou não apenas elucidar seu comportamento metastático, mas também relacioná-lo a idade, histologia, grau de diferenciação, tamanho do tumor, entre outras variáveis clínico-patológicas.

Métodos

O presente estudo consistiu de uma revisão analítica e retrospectiva de 140 pacientes com câncer de mama, selecionados nos registros de imuno-histoquímica do Setor de Anatomia Patológica do Hospital Araújo Jorge (HAJ) da Associação de Combate ao Câncer de Goiás (ACCG). As análises imuno-histoquímicas foram realizadas no período de 1998 a 2010, e os dados clínico-patológicos foram coletados a partir dos prontuários médicos. Dentre os 140 pacientes, foram selecionados

75 casos diagnosticados com câncer de mama TN. Foram incluídos casos de mulheres com câncer de mama histologicamente comprovado, blocos de tumor incluídos em parafina disponíveis nos arquivos do Setor de Anatomia Patológica do HAJ e com seguimento clínico por um período mínimo de cinco anos. Foram excluídos da análise os prontuários com ausência de informações ou dados incompletos que não permitissem a identificação do perfil tumoral e perdas de seguimento.

A análise praticada no Serviço de Anatomia Patológica do HAJ para compor o painel imuno-histoquímico utilizado nesta pesquisa contou com anticorpos contra RE (Clone 6F11, Novocastra Reagents, Leika Biosystems, Nussloch, Alemanha), RP (Clone 16, Novocastra Reagents, Leika Biosystems, Nussloch, Alemanha) e HER2 (HercepTest Policlonal™, Dako Corporation, Carpinteria, CA, EUA). Os casos foram classificados como carcinomas de mama TN caso a marcação de RE e de RP se apresentassem em menos de 10% das células tumorais e a marcação imuno-histoquímica de HER2 fosse (+) ou (++) . Ainda, se HER2 se mostrasse (++) por imuno-histoquímica, a hibridação fluorescente *in situ* (FISH; HER2 DNA Probe Kit, Vysis®, Abbot Molecular, Abbott Park, IL, EUA) era realizada; se o resultado se revelasse negativo, os pacientes eram incluídos em nossa análise.

O presente estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-Goiás) e da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (ACCG).

As características clínico-patológicas foram determinadas por meio de estatística descritiva. As relações entre triplo negatividade e ausência e presença de metástase e outros parâmetros clínico-patológicos, como idade, histologia, grau de diferenciação histológica, tamanho do tumor, número de linfonodos acometidos e expressão de EpCAM, foram avaliadas usando o teste do χ^2 com nível de significância de 95%, portanto com valor p considerado significativo abaixo de 0,05.

Resultados

Os dados clínicos, histopatológicos e imuno-histoquímicos de 75 pacientes com carcinomas de mama TN foram analisados no presente estudo. Dentre as 75 pacientes incluídas, 48% não apresentaram metástase e 52% eram casos metastáticos, quando considerado um seguimento de cinco anos. A média de idade das pacientes foi de $53,7 \pm 13,5$ anos, sendo que nas pacientes com metástase foi de $53,1 \pm 12,7$ anos e de $54,3 \pm 12,7$ anos naquelas que não apresentaram metástase (Tabela 1).

O tipo histológico mais comum foi o carcinoma ductal invasivo: em 94,9% das pacientes com metástase e em 86,1% das pacientes sem metástase. Os tipos medulares e mucinosos não foram encontrados nas pacientes com metástase e corresponderam, entre as pacientes sem metástase, a 8,3 e 2,8%, respectivamente.

Na avaliação do grau de diferenciação, nas pacientes com tumor metastático, o grau 1 foi detectado em 5,1% dos casos; o grau 2, em 7,7%; o grau 3, em 53,9%; e 33,3% foram considerados não avaliados. A avaliação das pacientes sem metástase revelou que 2,8% dos casos apresentaram grau 1; 11,1%, grau 2; 50%, grau 3; e os outros 36,1% dos casos não puderam ser avaliados.

Considerando o tamanho do tumor, dentre as pacientes com metástase, 20,5% apresentaram tumor de dimensões menores que 2 cm, 43,6% tinham tumores variando entre 2 e 5 cm e

35,9% apresentaram tumores maiores do que 5 cm. Em contrapartida, nas pacientes sem metástase, 19,4% apresentaram tumores menores que 2 cm, 63,9%, entre 2 e 5 cm e 13,9% tinham tumores maiores que 5 cm. Essa variável se mostrou significativa para o desenvolvimento de metástase em pacientes com carcinoma TN ($p=0,0497$).

Em relação à expressão de EpCAM, dentre as pacientes com metástase, 7,7% tiveram expressão insatisfatória, 12,8%, sem expressão, 20,5%, baixa expressão e 59% apresentaram alta expressão. Dentre as pacientes sem metástase, 5,6% tiveram expressão insatisfatória, 33,3% não apresentaram expressão, 19,4%, baixa expressão e 41,7%, alta expressão. A expressão de EpCAM foi considerada estatisticamente não significativa ($p=0,101$), não estando, portanto, relacionada ao desenvolvimento de metástase nas pacientes com carcinoma de mama TN.

Quanto ao número de linfonodos acometidos, nas pacientes com metástase foi observado acometimento de um linfonodo em 33,3% dos casos, de dois e três linfonodos em 23,1% dos casos e de quatro linfonodos em 20,5% dos casos. Nas pacientes sem metástase, um linfonodo foi percebido em 72,2% dos casos, dois linfonodos, em 8,3% dos casos, três linfonodos, em 2,8% dos casos, quatro linfonodos, em 11,1% dos casos e cinco linfonodos, em 5,6% dos casos. A presença de linfonodos se mostrou estatisticamente significativa ($p=0,002$), portanto é possível que exista correlação entre o número de linfonodos acometidos com o aparecimento de metástase em pacientes com carcinoma de mama TN.

Durante os cinco anos de acompanhamento, a doença metastática ocorreu em pouco mais da metade de todas as pacientes (52,0%). A distribuição do padrão de metástase obedeceu à proporção de 30,8% nos pulmões, 12,8% nos ossos, 12,8% no cérebro, 10,3% nas mamas, 7,7% no fígado, 2,6% nos ovários, 2,6% no útero, 41,0% nos linfonodos e 20,5% em outros sítios, os quais foram agrupados (Figura 1).

Discussão

Os resultados demonstraram alta prevalência de carcinoma de mama com fenótipo TN na população estudada neste artigo, perfazendo 31,25% do total de casos analisados. Essa frequência encontra-se acima dos dados relatados na literatura, que variam de 10 a 15% dos casos^{17,18}.

Os carcinomas de mama TN têm um padrão característico de recorrência e metástase tumoral. Em estudo realizado com 228 pacientes diagnosticadas com câncer de mama TN, um terço apresentou doença metastática¹⁹, valor menor do que o encontrado em nosso estudo (52%). O risco de recidiva foi fortemente associado ao câncer de mama TN, colaborando para prever seu pior prognóstico²⁰.

Comumente as metástases em paciente com carcinomas mamários ocorrem no cérebro (15%), nos pulmões (14%), nos

Tabela 1. Análise univariada comparando os aspectos clínicos de pacientes com carcinoma de mama triplo-negativo metastático e não metastático.

Variáveis	Metastático (n=39)		Não metastático (n=36)		Valor p
Idade (anos)					
Média	53,1±12,7		54,3±12,7		0,854
(Variação)	(26–80)		(33–84)		
Variáveis	n	f(%)	n	f(%)	Valor p
Histologia					
CDI	37	94,9	31	86,1	0,191
Medular	0	0,0	3	8,3	
Mucinoso	0	0,0	1	2,8	
Outro	2	5,1	1	2,8	
Diferenciação histológica					
Grau 1	2	5,1	1	2,8	0,769
Grau 2	3	7,7	4	11,1	
Grau 3	21	53,8	18	50,0	
NA	13	33,3	13	36,1	
EpCAM					
Insatisfatório	3	7,7	2	5,6	0,101
Sem expressão	5	12,8	12	33,3	
Baixa expressão	8	20,5	7	19,4	
Alta expressão	23	59,0	15	41,7	
Tamanho do tumor					
T<2 cm	8	20,5	7	19,4	0,0497*
2 cm<T<5 cm	17	43,6	23	63,9	
T>5 cm	14	35,9	5	13,9	
NR	0	0,0	1	2,8	
Número de linfonodos					
1	13	33,3	26	72,2	0,002*
2	9	23,1	3	8,3	
3	9	23,1	1	2,8	
4	8	20,5	4	11,1	
5	0	0,0	2	5,6	

CDI: carcinoma ductal invasivo; NA: Não avaliados.

*Valor p significativo.

ossos (11%), no fígado (8%), e cerca de 14% das pacientes apresentam recidiva loco-regional¹⁹. Em nosso trabalho ocorreu um fenômeno semelhante, exceto para o padrão loco-regional, em que se obteve uma prevalência cerca de duas vezes maior. Nos demais sítios, os valores encontrados foram próximos, com maior prevalência no pulmão, seguido de osso e cérebro, mama, fígado, ovário e útero. Em estudo com 12.858 pacientes, 2.143 apresentaram carcinoma de mama TN, sendo o cérebro e pulmão os sítios de maior recorrência e menor risco de recorrência óssea²¹.

Outro estudo analisou os sítios de metástase em 116 pacientes com carcinoma de mama TN e relatou que a maioria das metástases estava relacionada aos pulmões e ao fígado, sendo que o cérebro ocupou o terceiro local de recorrência¹³. Contudo, em artigo recém-publicado, os carcinomas de mama TN foram associados ao maior risco de metástases cerebrais e pulmonares¹⁹, colaborando com os dados encontrados.

O carcinoma de mama TN afeta mulheres mais jovens. No entanto, deve ser elucidado se a idade precoce está associada ao maior risco de recorrência e ao mau prognóstico¹⁹. Os resultados são imprecisos. Uma análise demonstrou que o risco de recorrência foi de 1,79 vez maior em idosos do que em pacientes mais jovens¹⁹. Em outro trabalho, foi relatado que as pacientes com câncer de mama TN e idade inferior a 50 anos apresentaram piores resultados²². No presente estudo a idade não foi significativa para determinar o aparecimento de metástases.

A maioria das pacientes com carcinoma de mama TN avaliadas neste trabalho apresentaram tipo histológico compatível com carcinoma ductal invasivo SOE (94,9% nas metastáticas e 86,1% nas não metastáticas). Em relação ao grau de diferenciação celular, a maioria das pacientes foram classificadas como grau 3 (53,8% das metastáticas e 50% das não metastáticas). Esses achados são compatíveis com os obtidos por Ovcaricek e seus colaboradores e não se mostraram significativos para a recorrência da doença^{21,23}. O tipo histológico apresentado impactará diretamente no prognóstico da paciente, no entanto, neste estudo não foi possível realizar esta correlação provavelmente pela pequena quantidade de casos não carcinoma ductal invasivo encontrados.

No presente trabalho a expressão de EpCAM não foi estatisticamente relevante ($p=0,101$), apesar de estudos relatarem que sua expressão aumentada, em cânceres de mama primários, pode estar associada a curto período livre de doença e baixa sobrevida. Em estudo realizado com pacientes do Hospital Universitário de Saint Vicent (Irlanda), foram comparados tecidos mamários de pacientes com câncer de mama primário e com câncer de mama metastático, além de tecido mamário sem doença, e os resultados apontaram uma expressão de EpCAM mais significativa em câncer de mama primário e em linfonodos contendo doença metastática do que em tecido mamário sadio^{24,25}.

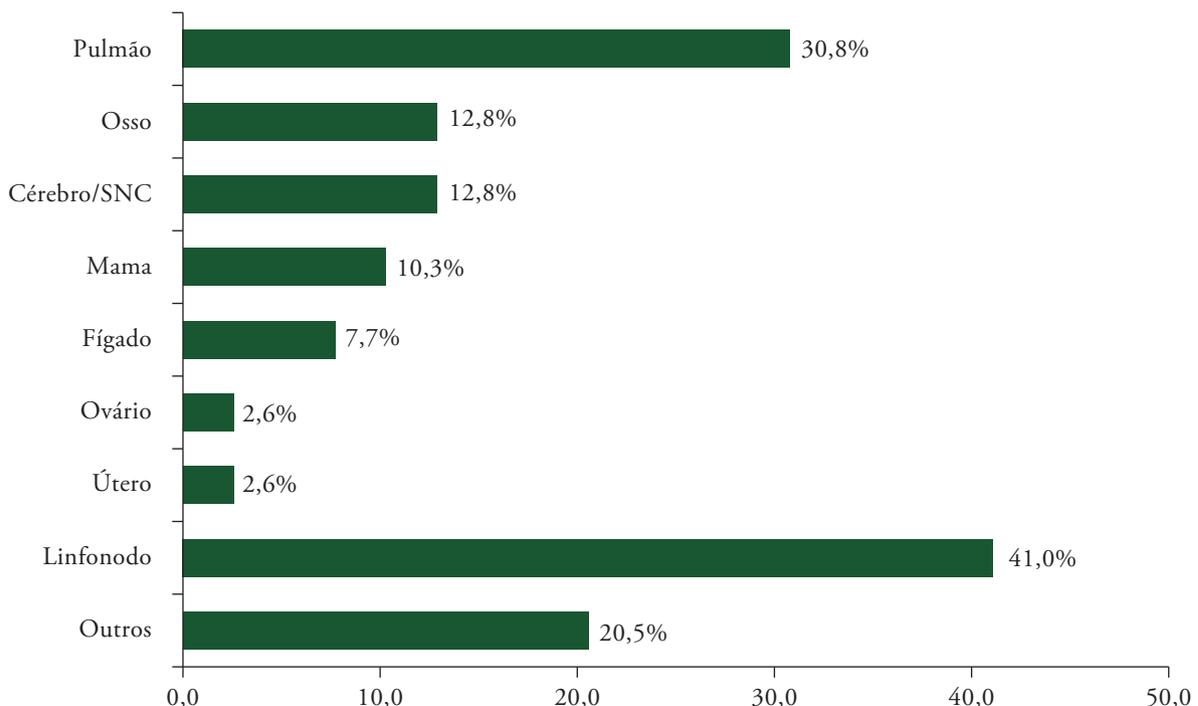


Figura 1. Distribuição dos principais sítios de metástases a distância para pacientes com carcinomas mamários triplo-negativos.

Em uma pesquisa realizada por Pogoda et al., constatou-se que o tamanho do tumor foi o fator mais relevante associado à sobrevivência: tumores maiores que 2 cm apresentaram uma taxa de risco 16 vezes maior de metástase quando comparados aos tumores menores que 2 cm. Esse também foi o fator prognóstico mais importante em pacientes com câncer de mama TN¹⁹. De acordo com estudo realizado com 72 pacientes com carcinoma mamário TN, um aumento de 1 mm no tamanho do tumor aumenta o risco de metástase em 7%^{20,21}. Em nosso trabalho, o tamanho do tumor inicial se mostrou como um fator relevante e responsável pela recorrência do câncer ($p=0,0497$). A taxa de risco de recorrência em pacientes com tumores maiores que 5 cm foi maior do que em pacientes com tumores menores que 2 cm.

Em estudo realizado com 269 pacientes com carcinoma de mama TN tratadas no Instituto de Oncologia de Ljubljana, o *status* de acometimento linfonodal foi estabelecido como o fator prognóstico mais forte nesse tipo de câncer de mama, pois as pacientes com linfonodos positivos apresentaram risco de recaída 2,71 vezes maior ($p=0,002$), em comparação às pacientes linfonodos negativos²¹. Em nosso estudo, o número de linfonodos foi estatisticamente relevante para estabelecer a recorrência do tumor ($p=0,002$).

Conclusão

As pacientes com câncer de mama TN apresentam um perfil tumoral mais agressivo em comparação aos demais subtipos de carcinomas mamários e predizem mau prognóstico. Os locais mais comuns de recorrência, encontrados neste estudo, foram os pulmões, os ossos e o cérebro.

As características desse fenótipo tumoral estão significativamente relacionadas à diminuição da sobrevida da população estudada e em conformidade com a literatura. Nesse sentido, existe maior necessidade de vigilância nos anos iniciais do seguimento. O tamanho do tumor e o número de linfonodos foram fatores significativos e independentes para o prognóstico e essas características devem ser consideradas, principalmente, no manejo dessas pacientes. Os resultados atuais ilustram a necessidade de se desenvolverem estudos e alternativas para ampliar o conhecimento do comportamento desse tipo de tumor, de modo que terapêuticas mais eficazes sejam propostas.

Referências

1. Pinho VFS, Coutinho ESV. Variáveis associadas ao câncer de mama em usuárias de unidade básica de saúde. *Cad Saúde Pública*. 2007;23(5):1061-9.
2. Trufelli DC, Miranda VC, Santos MBB, Fraile NMP, Pecoroni PG, Gonzaga SFR. Análise do atraso no diagnóstico e tratamento do câncer de mama em um Hospital Público. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(1):72-6.
3. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA; 2014. 124 p.
4. Coordenação de Prevenção e Vigilância, Instituto Nacional do Câncer. Controle do câncer de mama: documento de consenso. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer; 2012.
5. Batiston AP, Tamaki EM, Souza LA, Santos MLM. Conhecimento e prática sobre os fatores de risco para o câncer de mama entre mulheres de 40 a 69 anos. *Rev Bras Saúde Mater Infant*. 2011;11(2):163-71.
6. Penault-Lorca F, Viale G. Pathological and molecular diagnosis of triple-negative breast cancer: a clinical perspective. *Annals of Oncology*. 2012;23(6):vi19-vi22.
7. Ferreira AC, Mauad-Filho F, Carrara H, Elias Júnior J, Barbosa Júnior AB. Contribuição da ultra-sonografia abdominal no seguimento de pacientes pós tratamento de câncer mamário. *Radiol Bras*. 2002;35(6):345-9.
8. Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R, McTiernan A, Wactawski-Wende J, Kuller LH. Reproductive history and oral contraceptive use in relation to risk of triple-negative breast cancer. *J Nat Cancer Inst*. 2011;103(6):470-7.
9. Corrêa PB, Toralles MBP, Abe-Sandes K, Machado TMB, Bonfim TF, Meyer L. Câncer de mama triplo negativo e sua associação com ancestralidade africana. *R Ci méd biol*. 2010;9(Supl.1):3-7.
10. Boyle P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Annals of Oncology*. 2012;23(Suppl.6):vi7-vi12.
11. Chacón RD, Costanzo MV. Triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12(2):S3.
12. Brouckaert O, Wildiers H, Floris G, Neven P. Update on triple-negative breast cancer: prognosis and management strategies. *Int J Womens Health*. 2012;4:511-20.
13. Lin UN, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant relapse and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer*. 2008;115(10):2638-45.
14. Valejo FAM. Transição epitélio-mesenquimal e presença de células CD44+/CD24- como fatores de predição de metástase axilar no câncer de mama inicial [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina; 2010.
15. Went P, Dirnhofer S, Schopf D, Moch H, Spizzo G. Expression and prognostic significance of EpCAM. *J Cancer Molecules*. 2008;3(6):169-74.
16. Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ, Baehner FL, Decker T, Eusebi V. Basal-like and triple negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Mod Pathol*. 2011;24(2):157-67.
17. Tan X, Peng J, Fu Y, An S, Rezaei K, Tabbara S, et al. miR-638 mediated regulation of BRCA1 affects DNA repair and sensitivity to UV and cisplatin in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2014;16(5):435.
18. Eichler C, Stückrath I, Müller V, Milde-Langosch K, Wikman H, Pantel K, et al. Increased serum levels of circulating exosomal microRNA-373 in receptor-negative breast cancer patients. *Oncotarget*. 2014;5(20):9650-63.
19. Pogoda K, Niwinska A, Murawska M, Pienkowski T. Analysis of pattern, time and risk factors influencing recurrence in triple-negative breast cancer patients. *Med Oncol*. 2013;30(1):388.

20. Joensuu K, Leidenius M, Kero M, Andersson LC, Horwitz KB, Heikkilä P. ER, PR, HR2, Ki-67 and K5 in early and late relapsing breast cancer-reduced K5 expression in metastases. *Breast Cancer (Auckl)*. 2013;7:23-34.
21. Ovcaricek T, Frkovic SG, Matos E, Mozina B, Borstnar S. Triple negative breast cancer-prognostic factors and survival. *Radiol Oncol*. 2011;45(1):46-52.
22. Kassam F, Enright K, Dent R, Dranitsaris G, Myers J, Flynn C, et al. Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design. *Clin Breast Cancer*. 2009;9(1):29-33.
23. Gluz O, Liedtke C, Gottschalk N, Pusztai L, Nitz U, Harbeck N. Triple-negative breast cancer-current status and future directions. *Annals of Oncology*. 2009;20:1913-27.
24. Criscitiello C, Azim HA, Schouten PC, Linn SC, Sotiriou C. Understanding the biology of triple-negative breast cancer. *Annals of Oncology*. 2012;23(6):vi13-vi18.
25. Osta WA, Chen Y, Mikhitarian K, Mitas M, Salem M, Hannun YA, et al. EpCAM is overexpressed in breast cancer and is a potential target for breast cancer gene therapy. *Cancer Res*. 2004;64(16):5818-24.

Terapia hormonal e câncer de mama

Hormonal therapy and breast cancer

Beatriz Monteiro de Barros Pereira¹, Conceição Maria Fraga Guedes², Cesar Augusto Costa Machado³

Descritores

Neoplasias da Mama
Menopausa
Hormônios
Uso terapêutico

Keywords

Breast Neoplasms
Menopause
Hormone
Therapeutic Use

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão sistemática da literatura e uma análise crítica sobre o uso da terapia hormonal associada ao risco de câncer de mama. **Métodos:** Revisão sistemática de literatura, por meio das bases de dados PubMed e Periódicos Capes, entre o período de 1995 e 2016, utilizando as palavras-chave “breast cancer”, “breast cancer risk”, “hormone replacement therapy”, “bioidentical hormone replacement therapy” e “natural hormone replacement therapy”. **Resultados:** Os sete artigos escolhidos mostraram forte relação da incidência do câncer de mama com fatores hormonais, mas existem divergências entre os estudos. O *WHI EP trial*, o *LIBERATE trial* e o *HABITS trial* demonstraram aumento da incidência e recidiva do câncer de mama com uso hormonal, enquanto o *WHI E alone trial*, o *Stockholm trial*, o *DOPS study* e o *LIFT study* obtiveram resultados opostos. **Conclusão:** Atualmente, a terapia hormonal sintética é controversa em quem não tem história de câncer de mama, mas contraindicada nas sobreviventes e naquelas com fortes fatores de risco para desenvolvimento do câncer. Os riscos do uso de hormônios bioidênticos permanecem incertos. Nas mulheres sem fatores de risco associados, a terapia hormonal é sugerida por, no máximo, cinco anos.

ABSTRACT

Objective: This study aimed at performing a systematic literature review and a critical analysis of the use of hormone replacement therapy associated with the risk of breast cancer. **Methods:** Systematic review of literature by means of databases PubMed and Periodicos Capes, in the period between 1995 and 2016, using the keywords “breast cancer”, “breast cancer risk”, “hormone replacement therapy”, “bioidentical hormone replacement therapy”, and “natural hormone replacement therapy”. **Results:** The seven chosen articles demonstrated strong relationship between the incidence of breast cancer and hormonal factor; however, discrepancies among the studies were found. The *WHI EP trial*, *LIBERATE trial* and the *HABITS trial* demonstrated increased incidence and recurrence of breast cancer with hormone use, whereas the *WHI E alone trial*, the *Stockholm trial*, the *DOPS study* and the *LIFT study* obtained opposite results. **Conclusion:** Currently, synthetic hormone therapy is controversial for those who have no breast cancer history, but contraindicated in survivors and those with strong risk factors for breast cancer development. The risks of using bioidentical hormones remain uncertain. In women with no risk factors, hormone therapy is suggested by a maximum of five years.

Trabalho realizado na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) – Salvador (BA), Brasil.

¹Curso de medicina da EBMSP – Salvador (BA), Brasil.

²Departamento de Biomorfologia II, Programa de Anatomia Descritiva da EBMSP – Salvador (BA), Brasil.

³Departamento de Saúde da Mulher II, Programa de Mastologia da EBMSP – Salvador (BA), Brasil.

Endereço para correspondência: Cesar Augusto Costa Machado – Departamento de Saúde da Mulher II, Programa de Mastologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Rua Baependi, 102 – Ondina – CEP: 40170-070 – Salvador (BA), Brasil – E-mail: cesaracmachado@hotmail.com

Conflitos de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 02/05/2016. **Aceito em:** 03/05/2016

Introdução

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e a maior causa de morte por câncer nas mulheres¹. Segundo a Sociedade Americana do Câncer, uma em cada oito mulheres desenvolverá câncer de mama².

Menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, obesidade, história familiar de câncer de mama, consumo alcoólico, exposição à radiação ionizante e alta densidade do tecido mamário são fatores de risco para a doença¹⁻³.

A influência de fatores hormonais no câncer de mama começou a ser investigada em 1896, quando Chlebowski et al.⁴ observaram a regressão do câncer de mama em mulheres ooforectomizadas⁴. A partir daí, uma série de estudos foi feita com variados esquemas de reposição hormonal. Em 2002, foi publicado o *WHI EP trial*^{5,6}, que demonstrou o efeito deletério da terapia hormonal (TH) e iniciou uma grande polêmica.

A TH vem sendo amplamente usada em mulheres no climatério e na pós-menopausa. Sua indicação é feita para o controle dos sintomas da menopausa⁷. Considerando-se que a expectativa de vida tem aumentado, as mulheres vivem hoje um terço de sua vida na pós-menopausa².

Apesar dos fortes indícios de que a TH aumenta os riscos de desenvolvimento do câncer de mama^{2,5,6,8}, ainda há muitas divergências em relação à sua influência na incidência, no prognóstico e na mortalidade das pacientes portadoras da doença⁶. Além disso, ela pode estar associada aos tipos menos agressivos, sem aumento de mortalidade, o que aponta a necessidade do desenvolvimento de mais pesquisas a esse respeito⁴. Questões como a duração da terapia, que deve estar dentro do limiar de segurança, bem como os tipos de hormônio mais relacionados ao aumento do risco e pior prognóstico, devem ser mais estudadas⁶.

Outros estudos de impacto ratificam os resultados encontrados no *WHI EP trial*⁵, como é o caso do *Hormonal Replacement Therapy after Breast Cancer – is it Safe? (HABITS)*⁹, o qual demonstrou alto índice de recidiva do câncer nas mulheres que fazem uso de TH. Entretanto, estudos como o *Stockholm*¹⁰ obtiveram desfecho oposto.

A tibolona e os hormônios bioidênticos surgiram como uma promessa de tratamento mais seguro¹¹⁻¹⁴. Apesar disso, o *LIBERATE study*¹⁴ evidenciou risco relativo (RR) para recorrência do câncer de mama aumentado nas mulheres, devido à tibolona. Já os hormônios bioidênticos, que possuem composição similar à do organismo, sugerem tratamento mais seguro^{12,15}. Estudos demonstraram maior segurança da terapia com estradiol e progesterona micronizada^{11,15,16}. Em relação à via de administração, a transdérmica foi apontada como a de escolha por ser a que mais se aproxima do natural¹¹.

Diante dessas controvérsias, faz-se necessária uma revisão da literatura para identificar se há um real papel da TH na incidência e no prognóstico do câncer de mama, tentando identificar um perfil de pacientes e tipo de hormônio de escolha, via de administração e tempo de uso mais seguros.

Metodologia

Revisão sistemática de literatura nas bases de dados eletrônicas PubMed e Periódicos Capes, por meio das palavras-chave “*breast cancer*”, “*breast cancer risk*”, “*hormone replacement therapy*”, “*bio-identical hormone replacement therapy*” e “*natural hormone replacement therapy*”. Os estudos selecionados foram do tipo “ensaio clínico randomizado”, publicados entre 1995 e 2016, e tiveram como foco indivíduos do sexo feminino, na perimenopausa ou menopausa e usuários de terapia de reposição hormonal. Os artigos, em língua inglesa, analisaram o tipo, a via de administração e o tempo de tratamento. Os desfechos foram câncer de mama e prognóstico do câncer de mama. Os artigos que não apresentavam os critérios metodológicos necessários, não possuíam câncer de mama como desfecho ou avaliavam terapia não hormonal foram excluídos.

A escala de Jadad¹⁷ foi empregada, atribuindo-se pontuações aos estudos (de zero a cinco), com base nos critérios: método de randomização, utilização do mascaramento e descrição da proporção das perdas de seguimento. Os artigos que obtiveram pontuação maior ou igual a três foram incluídos na revisão.

A pesquisa inicial identificou 7.195 artigos. Depois de utilizados os critérios de inclusão, esse número foi reduzido para 176, dos quais 30 foram selecionados a partir da leitura do título; destes, oito foram selecionados a partir da leitura do resumo. A seleção posterior contou com a leitura integral dos artigos e a utilização do critério de Jadad. Nessa etapa, sete artigos foram mantidos por atenderem aos critérios estabelecidos na metodologia do presente trabalho.

Resultados

O *WHI EP trial*⁵, o *HABITS trial*⁹ e o *LIBERATE study*¹⁴ demonstraram aumento de risco e maior recidiva do câncer de mama em usuárias de TH. Já o *WHI E alone trial*⁸ e o *Stockholm trial*¹⁰ obtiveram resultado oposto. A média de idade das pacientes era superior a 55 anos em todos os estudos, exceto o *LIBERATE*¹⁴. A terapia utilizada e o tempo de tratamento foram heterogêneos, sendo necessária a avaliação individual dessas variáveis em cada ensaio. As características dos estudos são detalhadas na Tabela 1. A seguir, são apresentados os resultados de cada estudo e, na Tabela 2, tem-se o resumo destes.

WHI EP trial

O *WHI EP trial*⁵ teve como objetivo definir os riscos e benefícios da terapia de reposição hormonal combinada. Foi interrompido após 5,2 anos, em média, devido ao aumento do risco de câncer de mama, doença cardiovascular, acidente vascular encefálico (AVE) e embolia pulmonar. A terapia utilizada no grupo intervenção foi com estrogênio equino conjugado (EEC) associado a acetato de medroxiprogesterona (AMP). A média de idade das

pacientes era de 63,3 anos; 16.608 mulheres participaram do estudo, e o índice de abandono atingiu a média de 35%.

O câncer de mama apresentou RR de 1,26 no grupo intervenção, em comparação ao grupo controle. Tal diferença significativa só foi constatada após os quatro primeiros anos de observação. Porém, as taxas de mortalidade dos grupos placebo e intervenção não se diferenciaram. Mulheres submetidas à terapia combinada que já haviam feito uso de hormônio apresentaram maior RR para desenvolvimento do câncer de mama do que aquelas que nunca o haviam feito.

WHI E alone trial

O *WHI estrogen-alone trial*¹⁸ teve como objetivo definir os efeitos da terapia com EEC nas taxas de incidência das principais patologias associadas à terapia de reposição hormonal, sendo a influência em cardiopatias o objetivo primário.

O estudo foi interrompido após sete anos por não demonstrar efeitos no risco de desenvolvimento de doenças cardíacas e aumentar em 39% as taxas de AVE nas pacientes intervenção. Participaram do estudo 10.739 mulheres, e a taxa de abandono foi de 5,2%.

Foi observada diminuição do RR para câncer de mama no grupo intervenção a partir do segundo ano de acompanhamento, resultando em 0,77, não afetando os índices de mortalidade.

HABITS trial

O *HABITS trial*⁹ investigou a recidiva em mulheres que utilizaram terapia de reposição hormonal após câncer de mama previamente tratado. Participaram do estudo 434 mulheres em estágio II. A média de idade das pacientes dos grupos intervenção e controle era de 55,5 e 55 anos, respectivamente.

O grupo intervenção utilizou por dois anos a terapia de reposição hormonal escolhida por cada paciente; a mais comum, na época, foi com EEC+AMP e, para as mulheres histerectomizadas, com EEC. O estudo foi interrompido após a constatação de RR para recidiva do câncer de mama de 3,3 no grupo intervenção.

No grupo intervenção, registrou-se mais recidiva local e, no grupo controle, metástase a distância. O número de óbitos não diferiu significativamente entre os dois grupos. Entretanto, foi maior nas pacientes que já haviam utilizado terapia de reposição hormonal previamente ao primeiro diagnóstico de câncer de

Tabela 1. Características dos estudos selecionados.

Estudos	Ano de Publicação	País	Número de Participantes	Percentual de Perda (%)	Pontuação na Escala de Jadad
WHI EP trial	2002	Estados Unidos	16.608	Em média 35,0	3
WHI E alone trial	2004	Estados Unidos	10.739	5,2	5
HABITS trial	2004	Suécia	434	20,5	3
Stockholm trial	2005	Suécia	378	5,0	3
LIBERATE study	2009	Multinacional	3.148	NI	3
LIFT study	2008	Multinacional	4.538	NI	4
DOPS study	1999	Dinamarca	1.006	0	3

NI: não informado.

Tabela 2. Características das variáveis.

Estudo	Terapia Hormonal	Forma de administração	Tempo de Tratamento (anos)	Média de Idade	Risco Relativo	IC95%
WHI EP trial	Estrogênio Equino Conjugado + Medroxi-progesterona	Via Oral	5,00	63,3	1,26	0,83–1,92
WHI E alone trial	Estrogênio Equino Conjugado	Via Oral	7,00	63,6	0,77	0,50–1,01
HABITS trial	Estrogênio + Progesterona ou Estrogênio isolado	Não especificada	2,00	55,5	3,30	1,50–7,40
Stockholm trial	Estradiol + Medroxi-progesterona ou Estradiol isolado	Via Oral	5,00	56,9	0,82	0,35–1,90
LIBERATE study	Tibolona	Via Oral	2,74	52,7	1,40	1,14–1,70
LIFT study	Tibolona	Via Oral	2,10	68,3	0,32	0,10–0,96
DOPS study	Estradiol biodéptico + Noretisterona ou Estradiol biodéptico isolado	Via Oral	16,00	49,7	0,58	0,27–1,27

mama (6,9%), quando comparadas àquelas que nunca haviam feito reposição hormonal (2,1%).

Stockholm trial

O *Stockholm trial*¹⁰ teve o mesmo objetivo que o *HABITS*⁹. Ele analisou 378 mulheres, na pós-menopausa, diagnosticadas com câncer de mama em estágios iniciais após cirurgia. Do grupo intervenção, 72% das pacientes fizeram uso de terapia com estradiol e AMP de forma cíclica ou com intervalos de 3 meses; 23% usaram estradiol isolado; e 5% não divulgaram o tratamento.

O estudo foi interrompido após 4,1 anos. Não foi observado aumento do risco de recidiva do câncer de mama nas usuárias de reposição hormonal, com RR de 0,82. O número de casos de metástase foi maior no grupo controle.

LIBERATE study

O *LIBERATE study*¹⁴ comparou os efeitos da tibolona na recorrência do câncer de mama. O estudo avaliou 3.148 mulheres com sintomas vasomotores e história prévia de câncer de mama e foi interrompido em cerca de três anos devido ao aumento da reincidência nas mulheres que fizeram uso de tibolona.

Foi demonstrado RR de 1,4 para recorrência do câncer de mama. A maioria dos casos de recorrência foram metástases a distância e ocorreram predominantemente no grupo em tratamento com tibolona.

LIFT study

O *LIFT study*¹⁹ teve como objetivo testar a redução do risco de fratura vertebral com o uso de tibolona. Em segundo plano, ele propôs avaliar os riscos de fratura não vertebral, câncer de mama, trombose venosa profunda e doença cardiovascular. O estudo foi composto de 4.538 mulheres com osteoporose na pós-menopausa, com média de idade de 68,3 anos no grupo que fazia uso de tibolona e 68,2 no grupo placebo. Após cerca de 2 anos e 8 meses, o estudo foi interrompido por causa do aumento de AVE. Em relação ao câncer de mama, a tibolona demonstrou efeito protetor com RR de 0,32.

Danish Osteoporosis Prevention study

O *DOPS study*²⁰ tentou mimetizar o ciclo ovariano utilizando 2 mg de 17-b-estradiol bioidêntico isolado por 12 dias, depois associado a noretisterona por 10 dias e, finalizando o ciclo, a 1 mg de 17-b-estradiol bioidêntico isolado por 6 dias. Nas mulheres hysterectomizadas utilizou-se 2 mg de 17-b-estradiol bioidêntico isoladamente. O critério de inclusão foi o início da terapêutica 3 a 24 meses após a última menstruação. O estudo foi composto de dois grupos, um randomizado e outro não randomizado. No presente estudo, apenas as 1.006 participantes do grupo randomizado foram avaliadas. A média de idade do grupo era de 49,7 anos, e a TH utilizada foi com estradiol bioidêntico com acetato de noretisterona ou, nas mulheres hysterectomizadas, estradiol isolado. O estudo foi interrompido em 16 anos, após os resultados do *WHI EP trial*⁸.

O estudo não demonstrou diferença significativa na ocorrência do câncer de mama entre o grupo em tratamento e o grupo controle, com valor do RR de 0,58.

Discussão

Três dos estudos analisados — *WHI EP trial*⁸, *HABITS*⁹ e *LIBERATE*¹⁴ — evidenciaram aumento do RR para câncer de mama com uso de TH sintética ou tibolona. Todos os estudos foram interrompidos: o *WHI EP trial*⁸, o *HABITS*⁹ e o *LIBERATE*¹⁴, por aumentarem o risco de desenvolvimento do câncer de mama; o *WHI E alone trial*¹⁸ e o *LIFT study*¹⁹, por elevarem o AVE no grupo intervenção; o *DOPS study*²⁰, devido à publicação do *WHI EP trial*⁸; e o *Stockholm*¹⁰ não informou. Apenas o *HABITS trial*⁹ e o *LIBERATE*¹⁴ alcançaram significância estatística.

Ao analisar o *WHI EP trial*⁸, nota-se que os fatores que podem ter interferido nos resultados são a média de idade avançada das participantes (63,3 anos) e o fato de 16% das usuárias de terapia combinada terem história familiar de câncer de mama. Nesse estudo, o risco de câncer de mama foi associado à TH equina e por via oral. Outros trabalhos na literatura ratificam os resultados encontrados, como é o caso do *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)*²¹ e do *Million Women Study*²². Este, de grande impacto, avaliou mais de 1 milhão de mulheres, demonstrando aumento do risco de câncer de mama naquelas que faziam uso de reposição hormonal equina e tibolona, combinadas ou não. Os valores de RR foram os seguintes: estrogênio e progesterona, 2,00 (IC95% 1,88–2,12); tibolona, 1,45 (IC95% 1,25–1,68); e estrogênio isolado, 1,30 (IC95% 1,21–1,40). Outro resultado semelhante foi o aumento do risco após cinco anos de terapia.

No *WHI E alone trial*¹⁸, o uso do EEC isolado não aumentou o risco de câncer de mama, observando-se inclusive um efeito protetor. Uma limitação observada no estudo é o fato de que seu objetivo primário foi avaliar o risco de doenças cardiovasculares, o que aumenta as chances de os desfechos relacionados ao câncer de mama terem sido efeito do acaso. LaCroix et al.²³ fizeram um acompanhamento de 78% das participantes desse estudo por mais 10,7 anos após a intervenção, e o RR caiu para 0,80 (IC95% 0,58–1,11); o alargamento do IC95% pode sugerir não confiabilidade da informação. Analisando outros trabalhos da literatura, Li CI. et al.²⁴ também demonstraram que o risco de câncer de mama não foi maior nas usuárias de estrogênio isolado. Embora o risco associado a essa terapia tenha se mostrado elevado na maioria dos outros estudos^{22,25,26}, ele é geralmente menor em comparação ao da terapia combinada. O tipo de hormônio utilizado também pode ter exercido influência na diferença dos resultados, a exemplo do *Million Women Study*²² no qual foram utilizados outros estrogênios além do EEC.

No *HABITS trial*⁹, o tipo específico dos hormônios utilizados não foi informado, o que consiste em uma limitação importante por gerar um viés pela heterogeneidade de grupos. Todavia, a

maioria das mulheres (46%) foi exposta à terapia combinada contínua, e os autores afirmam não ter havido diferenças estatísticas dos riscos entre os tipos de terapia, embora esse dado não tenha sido elucidado. Outros estudos avaliaram o aumento do risco de recidiva com uso de TH^{10,14}, sendo os principais deles o *LIBERATE*¹⁴ e o *Stockholm*¹⁰, também avaliados nesta revisão. O último obteve desfecho oposto ao do *HABITS trial*⁹, e o índice de metástase, tumor receptor hormonal positivo e óbitos por câncer de mama foi maior no grupo controle.

A divergência dos resultados pode ter sido efeito do acaso, já que o número amostral era relativamente pequeno nos dois ensaios e os autores apontaram a heterogeneidade entre eles como estatisticamente significativa ($p: 0,02$). No *Stockholm*¹⁰, a maioria das pacientes fez uso de terapia combinada sintética (72%), mas o uso de progesterona foi minimizado e a terapia foi administrada de forma cíclica ou “espaçada”. Este último dado é importante, por ter sido constatado que a descontinuação cíclica da TH pode diminuir a expressão de fatores de crescimento locais no tecido mamário, além de iniciar e estimular apoptose²⁷. O acompanhamento de 10,8 anos no período pós-intervenção das participantes do *Stockholm*¹⁰, realizado por Fahlén et al.²⁸, não demonstrou diferenças na recorrência do câncer.

Por outro lado, o desfecho do *LIBERATE*¹⁴ corrobora os resultados encontrados no *HABITS trial*⁹.

Os hormônios bioidênticos surgiram com a promessa de oferecer uma terapia mais segura, e diversos estudos têm sido publicados.

O *DOPS study*²⁰ é o único estudo randomizado com estradiol bioidêntico, mas utiliza um progestínico não bioidêntico. O estudo foi interrompido em 16 anos, após os resultados do *WHI*, e os resultados não demonstraram aumento do risco de câncer de mama. Murkes et al.²⁹ compararam a regulação gênica, no que diz respeito à proliferação celular mamária, da TH sintética com a da terapia com hormônios bioidênticos. Trinta e sete mulheres fizeram uso de EEC/AMP via oral, e 34 de estradiol gel percutâneo e progesterona micronizada bioidêntica oral (E2/P). O estudo mamográfico dessas pacientes revelou maior aumento da densidade mamária nas usuárias de hormônio não bioidêntico (18,9%), em comparação com as usuárias de bioidênticos (6,3%).

As biópsias demonstraram aumento significativo de proliferação celular mamária somente nas usuárias de EEC/AMP ($p=0,003$), assim como aumento na expressão dos genes Ki-67 e PgRB ($p=0,014$ e $p=0,01$, respectivamente). Nenhum dos grupos teve alteração significativa do gene bcl-2. O estudo teve como limitações um número amostral reduzido, além do fato de que só 49% das participantes tiveram epitélio mamário acessível para biópsia, das quais apenas 8 tiveram expressão gênica avaliada. Por outro lado, a *core biopsy* é um exame mais invasivo, e sua realização em um número grande de mulheres seria difícil devido aos custos e à dificuldade de consentimento das pacientes. Duas cortes sobre hormônios bioidênticos se destacaram na literatura: o *MISSION study*¹⁶ e o *E3N-EPIC cohort*³⁰, ambos com elevado número amostral de 4.949 e 54.548 mulheres, respectivamente.

No *MISSION study*¹⁶, realizado na França, o grupo intervenção fez uso de estradiol bioidêntico e progesterona sintética ou natural. Nele, não foi revelado aumento do RR para câncer de mama nas usuárias da terapia ($RR=0,914$). Houve tendência de aumento do câncer de 0,28%, 0,40% e 0,94% para as usuárias de estradiol isolado, estradiol + progesterona natural e estradiol + progesterona sintética, respectivamente. Constatou-se, portanto, aumento dos riscos na utilização da terapia combinada, em especial aquela com progesterona não bioidêntica, embora nenhum desses com significância estatística. Também não houve diferença entre os tipos histológicos do câncer, mas o número de tumores grau III, de pior prognóstico, foi menor no grupo intervenção. Os autores acreditam que o fato de o risco ter sido menor no grupo em uso hormonal esteja relacionado ao receio dos médicos franceses em indicar a terapêutica para mulheres de alto risco.

Já no *E3N-EPIC cohort*³⁰, o RR de câncer de mama foi de 1,2 para o grupo intervenção. Não houve aumento significativo do risco na terapia com estrogênios fracos ($RR: 1,7$), na monoterapia com outros estrogênios ($RR: 1,1$) ou na terapia combinada com progesterona micronizada bioidêntica ($RR: 0,9$), mas o risco sofreu elevação significativa com o uso de terapia combinada com progesterona não bioidêntica ($RR: 1,4$). O tempo de exposição também não influenciou a variação dos riscos, o que pode ser explicado pela média reduzida de tempo de terapia do estudo (2,8 anos). Esse estudo segue as evidências demonstradas por Murkes et al.²⁹ e deixa perspectivas otimistas quanto à utilização de hormônios bioidênticos.

Conclusão

A TH não bioidêntica, sobretudo aquela combinada com progesterona, está associada a maiores riscos de desenvolvimento e recorrência do câncer de mama e não deve ser utilizada em mulheres com passado da doença ou que apresentam alto risco para câncer de mama. A utilização de hormônios bioidênticos permanece incerta, carecendo de novos estudos, com maior rigor metodológico em relação à seleção de pacientes, tamanho amostral, tipo de terapia, via de administração e tempo de seguimento, para que haja uma resposta mais consistente.

Nas pacientes que não apresentam fatores de risco evidentes, a TH provavelmente não acarretará risco significativo para câncer de mama, se utilizada por menos de cinco anos. Contudo, até que novos estudos sejam realizados com essas drogas, é preferível a utilização de hormônios bioidênticos.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2012 – Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2011.
2. Boff RA, Wisintainer F. Mastologia moderna: abordagem multidisciplinar. Caxias do Sul: Mesa Redonda; 2006. p. 409-22

3. Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lertsitthichai P, Kasamesup V, Wongwaisayawan S, Srinakaran J, et al. Risk factors of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Public Health*. 2013;25(5):368-87. doi: 10.1177/1010539513488795. Epub 2013 May 23.
4. Chlebowski RT, Anderson GL. Changing concepts: Menopausal hormone therapy and breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(7):517-27.
5. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.
6. Mosconi P, Donati S, Colombo C, Mele A, Liberati A, Satolli R, et al. Informing women about hormone replacement therapy: the consensus conference statement. *BMC Womens Health*. 2009;9:1-8. doi: 10.1186/1472-6874-9-14.
7. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Estrogen and progestogen therapy in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2008;90(5 Suppl):S88-102.
8. Shantakumar S, Terry MB, Paykin A, Teitelbaum SL, Britton JA, Moorman PG, et al. Age and menopausal effects of hormonal birth control and hormone replacement therapy in relation to breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2007;165(10):1187-98. Epub 2007 Mar 3.
9. Holmberg L, Anderson H; HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet*. 2004;363(9407):453-5.
10. von Schoultz E, Rutqvist LE; Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(7):533-5.
11. L'hermite M, Simoncini T, Fuller S, Genazzani AR. Could transdermal estradiol + progesterone be a safer postmenopausal HRT? A review. *Maturitas*. 2008;60(3-4):185-201. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.07.007. Epub 2008 Sep 5.
12. Curcio JJ, Wollner DA, Schmidt JW, Kim LS. Is bio-identical hormone replacement therapy safer than traditional hormone replacement therapy?: a critical appraisal of cardiovascular risks in menopausal women. *Treat Endocrinol*. 2006;5(6):367-74.
13. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sisoni P, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(2):135-46. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70341-3. Epub 2009 Jan 23.
14. Kenemans P, Kubista E, Foidart JM, Yip CH, von Schoultz B, Sisoni P, et al. Safety of tibolone in the treatment of vasomotor symptoms in breast cancer patients – design and baseline data 'LIBERATE' trial. *Breast*. 2007;16 Suppl 2:S182-9.
15. Wright JV. Bio-identical steroid hormone replacement: selected observations from 23 years of clinical and laboratory practice. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1057:506-24.
16. Espié M, Daures JP, Chevallier T, Mares P, Micheletti MC, De Reilhac P. Breast cancer incidence and hormone replacement therapy: results from the MISSION study, prospective phase. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(7):391-7.
17. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
18. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701-12
19. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359(7):697-708. doi: 10.1056/NEJMoa0800743.
20. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345:e6409. doi: 10.1136/bmj.e6409.
21. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al; HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during the 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288(1):58-66
22. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419-27.
23. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, Aragaki AK, Johnson KC, Martin L, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(13):1305-14. doi: 10.1001/jama.2011.382.
24. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MT, Cushing-Haugen KL, et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA*. 2003;289(24):3254-63.
25. Breast cancer and hormone therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*. 1997;350(9084):1047-59. Erratum in: *Lancet* 1997;350(9089):1484.
26. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1995;332(24):1589-93.
27. Reid SE, Murthy MS, Kaufman M, Scanlon EF. Endocrine and paracrine hormones in the promotion, progression and recurrence of breast cancer. *Br J Surg*. 1996;83(8):1037-46.
28. Fahlén M, Fornander T, Johansson H, Johansson U, Rutqvist LE, Wilking N, et al. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *Eur J Cancer*. 2013;49(1):52-9. doi: 10.1016/j.ejca.2012.07.003. Epub 2012 Aug 11. et al.
29. Murkes D, Lalitkumar PG, Leifland K, Lundström E, Söderqvist G. Percutaneous estradiol/oral micronized progesterone has less-adverse effects and different gene regulations than oral conjugated equine estrogens/medroxyprogesterone acetate in the breasts of healthy women in vivo. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28 Suppl 2:12-5. Epub 2012 Jul 27.
30. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2005;114(3):448-54.

Iniciação científica na graduação: experiência da Liga da Mama da Universidade Federal de Goiás

Scientific activities during undergraduate education: the experience of Breast League of the Federal University of Goiás

Leonardo Ribeiro Soares¹, Ruffo Freitas-Junior¹, Lucas Zago Ribeiro², Rosemar Macedo Sousa Rahal¹

RESUMO

Objetivo: Descrever a experiência da Liga da Mama da Universidade Federal de Goiás no processo de iniciação científica na graduação e descrever a produção científica entre 2008 e 2015, com a participação direta dos acadêmicos dessa liga. **Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo que analisou a produção científica dos acadêmicos da Liga da Mama da Universidade Federal de Goiás entre 2008 e 2015. As seguintes variáveis foram analisadas: apresentações orais ou em pôster, em congressos científicos e estudantis e publicações em periódicos nacionais e internacionais. **Resultados:** Entre 2008 e 2015, aproximadamente 110 alunos de graduação participaram de algum projeto científico vinculado à Liga da Mama da Universidade Federal de Goiás. Nesse período, os acadêmicos da liga apresentaram 233 trabalhos em congressos científicos e estudantis, dos quais 196 (84,1%) foram em formato de pôster e 37 (15,9%) na forma de apresentação oral. Ainda, observou-se a publicação de 29 artigos científicos com participação direta de 1 ou mais discentes de graduação vinculados ao projeto. **Conclusão:** Na Universidade Federal de Goiás, os projetos de iniciação científica da Liga da Mama constituem uma oportunidade de desenvolvimento acadêmico para os discentes de graduação. As ligas acadêmicas, quando orientadas de forma adequada, podem contribuir para a produção científica nacional e a consolidação do currículo acadêmico.

ABSTRACT

Objective: To describe the experience of Breast League of the Federal University of Goiás, Brazil, in scientific research process in undergraduate and describe the scientific production between 2008 and 2015, with the direct participation of the students. **Methods:** This is a descriptive and retrospective study that analyzed the scientific production of Breast League of the Federal University of Goiás between 2008 and 2015. The following variables were analyzed: oral or poster presentations, scientific and student conferences and papers in national and international journals. **Results:** Between 2008 and 2015, about 110 undergraduate students participated in a scientific project linked to the Breast League of the Federal University of Goiás. During this period, the students of the league had presented 233 works in scientific conferences, of which 196 (84.1%) were in poster format and 37 (15.9%) were oral presentations. There was the publication of 29 scientific papers with direct participation of 1 or more undergraduate students linked to the project. **Conclusion:** At the Federal University of Goiás, the scientific projects of the Breast League are an academic development opportunity for undergraduate students. The academic leagues, when directed properly, can contribute to the national scientific production and the consolidation of the academic curriculum.

Descritores

Educação de graduação em medicina
Educação médica
Pesquisa
Medicina
Mama

Keywords

Undergraduate medical education
Medical education
Research
Medicine
Breast

Trabalho realizado na Rede Goiana de Pesquisa em Mastologia – Goiânia (GO), Brasil.

¹Programa de Mastologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (UFG); Liga da Mama da UFG – Goiânia (GO), Brasil.

²Faculdade de Medicina da UFG; Liga da Mama da UFG – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Ruffo Freitas-Junior – Programa de Mastologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás – Avenida, s/n – Setor Universitário – CEP: 74605-050 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: ruffojr@terra.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 24/05/2016. Aceito em: 30/06/2016

Introdução

As ligas acadêmicas consistem em organizações de estudantes com o intuito de vivenciar uma determinada temática sob os cenários da extensão, do ensino e da pesquisa¹⁻³. Diante da supervisão de docentes e profissionais voluntários, os acadêmicos têm a possibilidade de desenvolver estudos científicos e aprofundar a sua base teórica. Ainda, podem elaborar propostas para melhorar a saúde da população local, consolidar o trabalho em equipe multiprofissional e vivenciar a assistência à comunidade não acadêmica na forma de extensão universitária^{1,3,4}.

A Liga da Mama (LM) foi fundada em 2001, em virtude do interesse de acadêmicos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG) em ampliar os seus conhecimentos acerca das doenças mamárias e prestar assistência a pacientes com câncer de mama. Trata-se de uma entidade sem fins lucrativos e com autonomia administrativa, financeira e científica sob a supervisão de docentes vinculados ao Programa de Mastologia (PM) do Hospital das Clínicas da UFG (HC/UFG). Em 2002, a LM vinculou-se à Pró-Reitoria de Extensão e Cultura da UFG, sob a forma de projeto de extensão, e desde então mantém as suas atividades baseadas no tripé ensino-pesquisa-comunidade. Posteriormente, a LM se expandiu com a inclusão de acadêmicos e profissionais da psicologia, nutrição, enfermagem e fisioterapia e atualmente conta com um efetivo de 8 docentes, 45 membros efetivos e aproximadamente 50 colaboradores ocasionais.

O objetivo do presente estudo foi descrever a experiência da LM (HC/UFG) no processo de iniciação científica na graduação e descrever a produção científica entre 2008 e 2015, com a participação direta dos acadêmicos da liga.

Métodos

Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo que analisou a produção científica dos acadêmicos da LM (HC/UFG) entre 2008 e 2015. As informações foram coletadas nos relatórios anuais da liga, os quais são elaborados de forma padronizada pelos coordenadores do projeto. Optou-se pelo período entre 2008 e 2015 devido à possibilidade de acesso completo às informações do projeto.

Foram incluídos todos os trabalhos com participação direta de um ou mais acadêmicos da liga. As seguintes variáveis foram analisadas: apresentações orais ou em pôster, em congressos científicos e estudantis e publicações em periódicos nacionais e internacionais. Os critérios de exclusão foram: trabalhos duplicados ou publicados em periódicos sem corpo editorial. Todas as informações foram registradas em um banco de dados específico, produzido com auxílio do programa Microsoft Excel®, versão 2003.

Liga da Mama

Na área de pesquisa, os acadêmicos da LM participam de projetos de iniciação científica vinculados à graduação e à pós-graduação.

Esses projetos contemplam as áreas de epidemiologia, prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação das diversas doenças mamárias. Na liga, o trabalho conjunto entre acadêmicos da graduação e alunos de pós-graduação é considerado estratégico, em decorrência do acompanhamento de todas as fases de uma pesquisa. Assim, o acadêmico tem a possibilidade de colaborar com o delineamento de um estudo, conhecer a Plataforma Brasil e o processo de aprovação nos Comitês de Ética, auxiliar a coleta de dados e a análise estatística, revisar a literatura e construir um artigo científico após a reflexão crítica das informações disponíveis, entre outras possibilidades.

Nas ações comunitárias desenvolvidas na capital e no interior do estado, são realizados inquéritos sobre conhecimentos e práticas acerca do rastreamento do câncer de mama. Nessas ações, a aplicação de questionários específicos possibilita a caracterização de diversas variáveis de interesse clínico e sociodemográfico, que podem ser utilizadas na formulação de estratégias direcionadas àquela população-alvo. Ao longo do ano letivo, os acadêmicos são incentivados a participar de congressos e eventos científicos, onde têm a oportunidade de apresentar os resultados de seus projetos, de desenvolver a habilidade de falar em público e de consolidar o currículo acadêmico (Figura 1).

Resultados

Entre 2008 e 2015, aproximadamente 110 alunos de graduação participaram de algum projeto científico pertencente à Rede Goiana de Pesquisa em Mastologia, dos quais 33 tiveram seus projetos vinculados a programas de iniciação científica da Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-graduação da UFG.



Figura 1. Acadêmica da Liga da Mama do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás durante apresentação de pôster no Goiania Breast Cancer Symposium. Goiânia (GO), 2015.

No período analisado, os acadêmicos da liga apresentaram 233 trabalhos em congressos científicos e estudantis, dos quais 196 (84,1%) foram em formato de pôster e 37 (15,9%) na forma de apresentação oral. Ainda, observou-se a publicação de 29 artigos científicos com participação direta de 1 ou mais discentes de graduação vinculados ao projeto⁵⁻³³. A produção científica com a participação dos acadêmicos da LM pode ser visualizada na Tabela 1.

Discussão

Os projetos de iniciação científica representam uma oportunidade de contato entre os acadêmicos da graduação e os pesquisadores da Rede Goiana de Pesquisa em Mastologia, o que pode estimular valores e competências profissionais. Tradicionalmente, acredita-se que os acadêmicos que participaram de bons grupos de pesquisa, mesmo que de forma temporária, possuem maior tendência a se tornarem líderes locais e regionais. Essa liderança pode ser decorrente da capacidade de expressão baseada em informações sólidas, pela ampliação da visão crítica e do poder de reflexão pessoal ou pela própria maturidade intelectual^{1,4}.

Na LM, os membros com interesse científico são incentivados a vivenciar todas as fases do projeto de pesquisa, o que resulta em um número elevado de publicações com a participação de acadêmicos da liga. Porém, deve-se destacar a variação do número de apresentações de temas livres em eventos científicos, que foi de 19 apresentações em 2008 e 52 apresentações em 2011. Esses dados podem traduzir o perfil transitório dos acadêmicos e o esforço contínuo na renovação do quadro de pesquisadores da liga. Nesse sentido, o suporte financeiro oferecido por instituições — como o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) — constitui um importante estímulo para a iniciação científica na graduação, cujas bolsas de pesquisa auxiliaram 33 discentes da LM entre 2008 e 2015.

A proliferação das ligas acadêmicas observada nos últimos anos em todo o Brasil foi acompanhada de um amplo debate acerca de suas motivações, suas críticas e os seus desafios⁴. Nesse contexto, verificou-se um baixo desempenho nos vetores de pesquisa e de extensão, o que reflete a perpetuação dos mesmos vícios acadêmicos que foram determinantes para a criação dessas ligas^{1,4,34}. Ainda, observa-se que a maioria do

conhecimento gerado pelas ligas acadêmicas não se concretiza em produtos de divulgação científica, o que deve ser incentivado e fiscalizado pela instituição de ensino vinculada ao projeto². Na LM, apesar do suporte acadêmico oferecido pelo PM/UFG, ainda se observa uma discrepância entre o número de apresentações em congressos e o número de artigos publicados. Essa discrepância é decorrente da grande oferta de relatos de casos e de relatos de experiências na extensão universitária, que geralmente são apresentados na forma de pôster e não geram publicações em periódicos. Não obstante, pode traduzir uma preferência dos acadêmicos na produção científica em curto prazo, em detrimento aos projetos de maior exigência e duração.

Na LM da UFG, embora a participação em pesquisa não seja obrigatória, todos os acadêmicos são convidados e estimulados a participar de algum trabalho científico, o que pode ter contribuído para a elevada produção científica no período analisado. Em muitos casos, a publicação do artigo ocorreu vários anos após a coleta dos dados ou até mesmo após a graduação do estudante, o que reflete o vínculo consistente que esses acadêmicos vivenciam com os seus projetos de pesquisa. No entanto, nota-se que o interesse científico é muito variável entre os membros da liga, e devido à seriedade da produção científica, acreditamos que essa atividade deve ser direcionada aos acadêmicos com maior interesse e disponibilidade pessoal.

Em relação à atuação das ligas acadêmicas no Brasil, destaca-se a Universidade Estadual Paulista (UNESP) e a experiência da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), a qual desenvolveu um Núcleo Acadêmico de Pesquisa em Educação Médica (NAPEM) e um Conselho de Ligas Acadêmicas, entre várias publicações abordando essa temática^{2,4,35}. Quanto à produção científica, cita-se a Liga Científica de Tuberculose do Rio de Janeiro, cujos discentes participaram de 15 publicações em revistas indexadas e apresentaram 98 trabalhos em eventos científicos no período de 2001 a 2011³. Dessa forma, observa-se que as ligas acadêmicas, quando orientadas de forma adequada, podem contribuir para a consolidação do currículo acadêmico e do processo de iniciação científica.

Por fim, considerando o apoio institucional, destaca-se a Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) e o Comitê das Ligas Acadêmicas de Medicina Intensiva (Ligami-AMIB), os quais contribuem para a criação, consolidação e normatização dos projetos relacionados à medicina intensiva

Tabela 1. Produção científica com a participação direta dos acadêmicos da Liga da Mama do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás entre 2008 e 2015.

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total
Apresentações orais em congressos	3	4	9	8	4	0	4	5	37
Apresentações em pôster em congressos	16	20	29	44	23	12	23	29	196
Publicações em periódicos nacionais ⁵⁻²²	2	3	0	1	2	2	4	4	18
Publicações em periódicos internacionais ²³⁻³³	1	2	1	2	0	0	2	3	11

no país¹. Nesse contexto, não existe nenhum inquérito sobre as ligas acadêmicas de mastologia em atuação no Brasil e nenhuma publicação sobre os benefícios desses projetos para a população em geral. Portanto, torna-se interessante uma discussão acerca da aproximação entre a Sociedade Brasileira de Mastologia e as diversas “Ligas da Mama” atuantes no Brasil.

Conclusão

Na UFG, os projetos de iniciação científica da LM constituem uma oportunidade de desenvolvimento acadêmico para os discentes de graduação. As ligas acadêmicas, quando orientadas de forma adequada, podem contribuir para a produção científica nacional e a consolidação do currículo acadêmico.

Agradecimentos

A todos os pacientes, profissionais, membros e ex-membros da LM da UFG que participaram de alguma forma na consolidação do projeto. A todos os docentes do PM da UFG que contribuíram com a orientação dos acadêmicos e com a produção científica da liga.

Referências

1. Neves FBCS, Vieira PS, Cravo EA, Dias M, Bitencourt A, Guimarães HP, et al. Inquérito Nacional sobre as Ligas Acadêmicas de Medicina Intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008;20(1):43-8.
2. Hamamoto Filho PT, Villas-Bôas PJF, Corrêa FG, Muñoz GOC, Zaba M, Venditti VC, et al. Normatização da abertura de ligas acadêmicas: a experiência da Faculdade de Medicina de Botucatu. *Rev Bras Educ Med*. 2010;34(1):160-7.
3. Bastos MLS, Trajman A, Teixeira EG, Selig L, Belo MTCT. O papel das ligas acadêmicas na formação profissional. *J Bras Pneumol*. 2012;38(6):803-5.
4. Hamamoto Filho PT. Ligas acadêmicas: motivações e críticas a propósito de um repensar necessário. *Rev Bras Educ Med*. 2011;35(4):535-43.
5. Oliveira ELC, Freitas-Junior R, Afiune Neto A, Murta EFC, Ferro JE, Melo AFB. Calcificações vasculares na mamografia: achado insignificante ou indicador de doenças crônicas? *Femina*. 2008;36(6):379-83.
6. Freitas-Junior R, Paulinelli RR, Rahal RMS, Moreira MAR, Oliveira ELC, Aiko KF, et al. Estudo experimental comparando o uso do 2-octil cianoacrilato ao nylon 4-0 na sutura da pele. *Rev Col Bras Cir*. 2008;35(3):194-8.
7. Almeida NAM, Lima JR, Oliveira MB, Santos SRL, Oliveira RR, Peixoto MKAV, et al. Ações para prevenção e detecção precoce do câncer de mama na atenção básica: um olhar do agente comunitário de saúde. *Rev Soc Bras Cancerol*. 2009;40:365-72.
8. Mastrella AS, Freitas-Junior R, Paulinelli RR, Soares LR. Escápula alada pós-linfadenectomia no tratamento do câncer de mama. *Rev Bras Cancerol*. 2009;55(4):397-404.
9. Freitas-Junior R, Murta EFC, Oliveira ELC. Significado clínico das calcificações vasculares na mamografia: devemos valorizá-las? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31(8):377-9.
10. Cirqueira MB, Moreira MAR, Soares LR, Freitas-Junior R. Subtipos moleculares do câncer de mama. *Femina*. 2011;39(10):499-503.
11. Prates ACL, Zanini DS, Veloso MF. Investimento corporal e o funcionamento sexual em mulheres no pós-cirúrgico de câncer de mama. *Rev SBPH*. 2012;15(1):264-78.
12. Rahal RMS, Freitas-Junior R, Cunha LC, Moreira MAR, Conde DM, Rosa VDL. Ectasia ductal mamária: uma revisão. *Rev Bras Mastologia*. 2012;22(2):57-65.
13. Freitas-Junior R, Siqueira LB, Carrijo ENA, Lacerda RP, Paulinelli RR, Rahal RMS, et al. Variação temporal do tratamento cirúrgico do câncer de mama em um hospital universitário na região Centro-Oeste do Brasil. *Rev Col Bras Cir*. 2012;40(3):180-5.
14. Faria SS, Freitas-Junior R, Silva PL. Prevalência e perfil clínico da síndrome de mama fantasma: Revisão integrativa. *Rev Bras Cancerol*. 2013;59(1):113-22.
15. Freitas-Junior R, Cavalcante AFRS, Soares LR, Pádua APQ, Sousa PTP, Ribeiro LFJ, et al. Estudo comportamental sobre a drenagem axilar no câncer de mama. *Rev Bras Mastologia*. 2014;24(2):42-6.
16. Costa ACA, Nunes AR, Rahal RMS, Silveira MT, Moreira MAR, Sugita DM, et al. Expressão de receptores de estrogênio, progesterona e Ki-67 em transexuais feminino para masculino em uso de androgênios. *Rev Bras Mastologia*. 2014;24(2):52-6.
17. Freitas PF, Freitas-Junior R, Soares LR, Santos FC, Nazário ACP. Série temporal da apresentação de trabalhos brasileiros no San Antonio Breast Cancer Symposium. *Rev Bras Mastologia*. 2014;24(1):4-8.
18. Prates ACL, Freitas-Junior R, Prates MFO, D'Alessandro AAB, Veloso MF. Indicadores de insatisfação relacionados à imagem corporal em pacientes submetidas à mastectomia. *Rev Bras Mastologia*. 2014;24(1):23-8.
19. Freitas-Junior R, Soares LR, Gonzaga CMR, Sousa ALL, Lima MG, Branquinho LW, et al. Mortalidade por câncer de mama em mulheres indígenas brasileiras. *Rev Bras Mastologia*. 2015;25(2):41-5.
20. Soares LR, Gonzaga CMR, Branquinho LW, Sousa ALL, Souza MR, Freitas-Junior R. Mortalidade por câncer de mama feminino no Brasil de acordo com a cor. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2015;37(8):388-92.
21. Cirqueira MB, Soares LR, Moreira MAR, Rosa VDL, Freitas-Junior R. Doença de Paget da mama: experiência de um centro universitário. *Rev Bras Mastologia*. 2015;25(3):90-6.
22. Freitas-Junior R, Thomazini MV, Oliveira AM, Dourado FAF, Oton GJB. Modificação endometrial intensa induzida por tamoxifeno no tratamento do câncer de mama. *Rev Bras Mastologia*. 2015;25(3):97-8.
23. Freitas-Junior R, Paulinelli RR, Rahal RM, Moreira MA, Oliveira EL, Aiko KF, et al. The use of 2-octyl cyanoacrylate or nylon suture for skin closure produces similar modifications in scar tissue (an animal model). *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61(8):990-2.
24. Oliveira EL, Freitas-Junior R, Afiune-Neto A, Murta EF, Ferro JE, Melo AF. Vascular calcifications seen on mammography: an independent factor indicating coronary artery disease. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(8):763-7.
25. Queiroz GS, Santos AFR, Pereira RJ, Pereira GLH, Freitas-Junior R. Prevalence of paresthesia, fatigue, edema and pain after treatment for breast cancer. *Appl Cancer Res (Impresso)*. 2009;29(4):173-8.
26. Becker TS, Moreira MA, Lima LA, de Oliveira EL, Freitas-Junior R. Pilomatrixoma mimicking breast cancer in man. *Breast J*. 2010;16(1):89-91.
27. Paulinelli RR, Freitas-Junior R, de Lucena CÊ, Moreira MA, de Moraes VA, Bernardes-Junior JR, et al. Sonobreast: predicting individualized probabilities of malignancy in solid breast masses with echographic expression. *Breast J*. 2011;17(2):152-9.

28. Vilela MH, de Almeida FM, de Paula GM, Ribeiro NB, Cirqueira MB, Silva AL, et al. Utility of Ki-67, CD10, CD34, p53, CD117, and mast cell content in the differential diagnosis of cellular fibroadenomas and in the classification of phyllodes tumors of the breast. *Int J Surg Pathol.* 2014;22(6):485-91.
29. Rahal RM, Freitas-Júnior R, Carlos da Cunha L, Moreira MA, Rosa VD, Conde DM. Mammary duct ectasia: an overview. *Breast J.* 2011;17(6):694-5.
30. Mastrella AS, Freitas-Junior R, Paulinelli RR, Soares LR. Incidence and risk factors for winged scapula after surgical treatment for breast cancer. *J Clin Nurs.* 2014;23(17-18):2525-31.
31. 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.
32. Lucato MT, Freitas-Junior R, Moreira MAR, Bernardes-Junior JRM, Pinto SA, Paulinelli RR, et al. Effect of tamoxifen and raloxifene on the proliferative activity of the breast epithelium in premenopausal women. *Clin Med Insights Oncol.* 2015;9:25-30.
33. Cirqueira MB, Moreira MA, Soares LR, Cysneiros MP, Vilela MH, Freitas-Junior R. Effect of Ki-67 on immunohistochemical classification of Luminal A to Luminal B subtypes of breast carcinoma. *Breast J.* 2015;21(5):465-72.
34. Reinders JJ, Kropmans TJB, Cohen-Schotanus J. Extracurricular research experience of medical students and their scientific output after graduation. *Med Educ.* 2005;39(2):237.
35. Hamamoto Filho PT, Venditti VC, Miguel L, Silva LA, Oliveira CC, Peraçoli JC. Pesquisa em educação médica conduzida por estudantes: um ano de experiência do Núcleo Acadêmico de Pesquisa em Educação Médica. *Rev Bras Educ Med.* 2011;35(1):108-13.

Perfil epidemiológico, clínico, anátomo patológico e imunohistoquímico das pacientes com câncer de mama em Cuiabá (MT)

Epidemiological, clinical, pathological and immunohistochemical of patients with breast cancer in Cuiaba (MT), Brazil

Aguiar Farina¹, Luiza Lima Ribeiro de Almeida², Ludmila Emily Jesus de Paula², Ricardo Vilela Medeiros², Mariana Reginaldo Silva², Sílvia Barassuol Somavilla²

Descritores

Neoplasias da mama
Epidemiologia
Imunohistoquímica

RESUMO

Introdução: O Câncer de mama (CM) é a neoplasia maligna mais comum nas mulheres, sendo a primeira em incidência, depois do câncer de pele e uma das principais causas de morte por câncer feminino. Conhecer o perfil epidemiológico, clínico, anátomo patológico e imunohistoquímico dessa doença contribuirá para o desenvolvimento de estratégias para a prevenção e tratamento. O presente estudo tem por objetivo descrever o perfil epidemiológico, clínico, anátomo patológico e imunohistoquímico das pacientes com CM, assistidas em Cuiabá (MT). **Método:** É um estudo observacional e descritivo. Os dados foram coletados em formulário específico, diretamente com as pacientes em entrevistas e dos prontuários médicos em instituições de atendimento pelo Sistema Único de Saúde e em clínica de atendimento privado e de convênios médicos entre 2011 a 2013. **Resultados:** As pacientes com CM em Cuiabá apresentam semelhança com as pacientes descritas em outros estudos brasileiros em relação à idade, estado civil, etnia, escolaridade, índice de massa corpórea, quanto à forma de percepção e sintomas, quanto à menarca, número de filhos, amamentação, uso de contraceptivo hormonal, uso de terapia de reposição hormonal, consumo de bebida alcoólica, prática de atividade física e trauma emocional. **Conclusão:** As pacientes estudadas com CM em Cuiabá apresentam distribuição semelhantes às descritas em outras publicações brasileiras. Quando comparada a distribuição da etnia, comparada com aspectos clínicos, anátomo patológicos e imunohistoquímicos, não se observou diferença entre os grupos. Também não se observou diferença comparando estágio clínico com nível de escolaridade nem com peso corpóreo. Observou-se diferença na distribuição da doença quanto ao estágio clínico entre pacientes assistidas no Sistema Único de Saúde (SUS) comparada com as assistidas em consultórios privados e de convênios, sendo as assistidas em sistema privado e de convênios com diagnóstico em estágio clínico menor, comparada com as assistidas pelo SUS.

Keywords

Keywords
Breast neoplasma
Epidemiology
Immunohistochemistry

ABSTRACT

Introduction: Breast Cancer (BC) is the most common malignancy in women, the first in incidence after skin cancer and a leading cause of female cancer death. Understand the epidemiological, clinical profile, anatomical pathology and immunohistochemical this disease contribute to the development of strategies for prevention and treatment. This study aims to describe the epidemiological, clinical profile, anatomical pathology and

Trabalho realizado no Hospital Geral Universitário de Cuiabá da Universidade de Cuiabá (UNIC).

¹Universidade de Cuiabá (UNIC) – Cuiabá (MT), Brasil.

²Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT) – Cuiabá (MT), Brasil.

Endereço para correspondência: Aguiar Farina – Rua Santa Monica 75, casa 11 – Jardim Califórnia – CEP: 78070-355 – Cuiabá (MT), Brasil –

E-mail: aguiarfarina@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 24/11/2015. **Aceito em:** 06/01/2016

*immunohistochemical of patients with BC, assisted in Cuiaba (MT), Brazil. **Method:** It is an observational study. Data were collected in a specific form, directly to the patient interviews and medical records in care institutions by the Unified Health System and private clinical care and health insurance between 2011 and 2013. **Results:** Patients with BC in Cuiabá present resemblance to the patients described in other Brazilian studies regarding age, marital status, ethnicity, education level, body mass index, how to perception and symptoms, as to the menarche, number of children, breastfeeding, contraceptive use hormonal, use of hormone replacement therapy, alcohol consumption, physical activity and emotional trauma. **Conclusion:** The patients studied with BC in Cuiaba present distribution similar to those described in other Brazilian publications. When compared by ethnicity and clinical, anatomical and pathological immunohistochemical, there was no difference between groups. Also there was no difference comparing clinical stage with education level or with body weight. There was difference in the distribution of the disease and the clinical stage of patients assisted in the Unified Health System (SUS) compared to those receiving care at private practices and agreements, and the assisted private system and agreements with diagnosis in lower clinical stage, compared with assisted by SUS.*

Introdução

O Câncer de Mama é a neoplasia que mais acomete as mulheres em países em desenvolvimento e desenvolvidos. Cerca de 1,67 milhões de casos novos dessa neoplasia foram esperados para o ano de 2012, em todo o mundo, o que representa 25% de todos os tipos de câncer diagnosticados nas mulheres¹.

No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer, em 2014, são esperados 57.120 casos novos de câncer de mama, com um risco estimado de 56,09 casos a cada 100 mil mulheres no Brasil. Em Mato Grosso a incidência estimada em 39,16 em 100.000 mulheres¹.

A sobrevida nos últimos 40 anos tem aumentado nos países desenvolvidos e, atualmente, é de 85% em 5 anos, enquanto, nos países em desenvolvimento, permanece com valores entre 50% e 60%. O CM é a principal causa de morte por câncer nas mulheres em todo o mundo, com cerca de 520 mil mortes estimadas para o ano de 2012. É a segunda causa de morte por câncer nos países desenvolvidos, atrás somente do câncer de pulmão, e a maior causa de morte por câncer nos países em desenvolvimento¹.

Conhecer a prevalência dos fatores de risco para o CM permite identificar pacientes com maior risco de desenvolvimento dessa patologia. Apresentamos no presente estudo o perfil epidemiológico, clínico, anátomo patológico e imunohistoquímico do CM de mulheres assistidas em Cuiabá (MT).

Método

O estudo foi realizado em pacientes atendidas com diagnóstico confirmado por exame anátomo patológico, em Cuiabá, em quatro instituições de atendimento pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e uma clínica de atendimento privado e por convênio.

Os dados foram coletados em formulário elaborado especificamente para o estudo, através de entrevista com as pacientes e dos prontuários médicos das mesmas. A decisão quanto à etnia das pacientes não teve critério objetivo, foi avaliação subjetiva do entrevistador.

Para o cálculo da associação foi utilizado o teste do χ^2 com nível de significância de 95% e foram utilizados os softwares IBM SPSS statistics, versão 20 e Microsoft Excel e Word 2015.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Cuiabá, sob n. 035CEP/UNIC/2007

Resultados

Foram colhidos dados de 271 pacientes com CM.

A distribuição das idades das pacientes foi de 27 a 86 anos, média de 51,8 anos, mediana 51 anos. Aproximadamente 15,3% das pacientes tiveram menos de 40 anos. A maior frequência foi entre 41 e 60 anos (63,8% dos casos) conforme mostrado na Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição da frequência por idade das pacientes com câncer de mama em Cuiabá, MT.

Idade (anos)	n	%
Até 30	8	3,0
31 a 40	33	12,2
41 a 50	87	32,1
51 a 60	86	31,7
61 a 70	41	15,1
70 e mais	15	5,5
Sem dados	1	0,4
Total	271	100,0

A distribuição das pacientes quanto ao nascimento por região do país foi 52% do Centro Oeste, 20,3% do Sudeste, 18,5% do Sul, 4,8% do Nordeste e 0,7% do Norte e 3,7% sem dados.

Quanto ao estado civil, a maioria, 58,3% era casada, 14,4% solteiras, 11,1% viúvas, 9,2% separadas, 4,8% divorciadas e 2,2% sem dados.

A etnia predominante das pacientes foi branca em 52%, em seguida parda 34,7%, depois negra 10%, asiática 0,7% e indígena 0,7%. Sem dados 1,9%. Houve apenas duas pacientes de etnia asiática e duas de etnia indígena.

Na Tabela 2 apresenta-se a distribuição em função da etnia, tipo histológico e de imunohistoquímica.

A distribuição quanto ao estágio clínico em função da etnia está mostrada na Figura 1

Quanto à escolaridade a distribuição foi 7,4% analfabetas, 32,1% ensino fundamental, 26,6% ensino médio e 31,4% ensino superior, sem dados 2,5%, mostrado na Figura 2.

O Índice de Massa Corpórea, segundo critérios da Organização Mundial de Saúde, das pacientes teve a seguinte distribuição: 36% tiveram peso normal, 36,4% tiveram sobrepeso e 22,4% eram obesas e sem dados 5,2%.

A forma de percepção da doença teve a seguinte frequência: auto-exame 57,6%, mamografia 26,6%, exame médico 9,6%, ultrassonografia 3,7% dos casos, sem dados 2,5%.

Tabela 2. Distribuição da etnia quanto ao tipo histológico e de imunohistoquímica das pacientes com câncer de mama em Cuiabá MT.

	Amarela	Branca	Indígena	Negra	Parda	Sem dados	Total
Tipo histológico							
Adenocarcinoma	0	1	0	0	0	0	1
Carcinoma de células claras	0	1	0	0	0	0	1
Ductal in situ	0	19	0	5	11	0	35
Ductal invasivo	2	108	2	20	77	4	213
Ductal, lobular invasivo	0	1	0	0	0	0	1
Lobular invasivo	0	11	0	2	5	1	19
Tubular de mama	0	0	0	0	1	0	1
Total	2	141	2	27	94	5	271
Receptor de estrogênio							
Negativo	0	58	1	10	35	1	105
Positivo	1	71	1	15	50	0	138
Sem dados	1	12	0	2	9	4	28
Total	2	141	2	27	94	5	271
Receptor de progesterona							
Negativo	0	60	1	10	42	0	113
Positivo	1	69	1	15	43	1	130
Sem dados	1	12	0	2	9	4	28
Total	2	141	2	27	94	5	271
Her 2							
2+ (Intermediário)	0	11	1	5	12	0	29
Negativo	1	95	0	13	66	1	176
Positivo	0	19	0	5	6	0	30
Sem dados	1	16	1	4	10	4	36
Total	2	141	2	27	94	5	271
Ki67							
Negativo	0	41	1	5	26	1	74
Positivo	1	78	1	15	52	0	147
Sem dados	1	22	0	7	16	4	50
Total	2	141	2	27	94	5	271

Os sintomas, relatados pelas pacientes, apresentaram as seguintes freqüências, apresentadas na Tabela 3.

A maioria das pacientes (69%) não relatou antecedente familiar de CM, 27,3% relatou antecedente familiar, 0,7% desconheciam antecedente familiar e 3% sem dados. Entre as que relataram antecedente familiar, a parente mais comum

foi tia de primeiro grau, com 19,4%, depois mãe com 16,7%, em seguida, irmã com 15,3% e prima com 13,9%, demais parentescos 34,7%.

A idade da menarca foi de 10 a 18 anos, com média de 13,03 e mediana 13, a menopausa ocorreu em 52% das pacientes, 45,8% não eram menopausadas e não haviam dados em 2,2%.

Em relação ao número de parto, 11,4% eram nulíparas, 12,9% tiveram um parto, 30,6% tiveram dois partos, 42,4% tiveram três partos ou mais e 2,7% sem dados.

Em relação à idade em que tiveram o primeiro filho 12,5% tiveram até 17 anos, 69,4% tiveram entre 18 e 34 anos de idade, 3,3% tiveram aos 35 anos ou mais idosas, 14,8% estavam sem dados.

Quanto à amamentação, 19,9% não amamentaram, 74,5% amamentaram, 5,5% não tinham dados.

Em relação ao uso de contraceptivo hormonal, 33,9% não usaram, 62,4% usaram, 3,7% sem dados.

Em relação à Terapia de Reposição Hormonal, 84,5% não utilizaram, 12,2% utilizaram e 3,3% não tinham dados.

A maioria, 77,5%, relatou não consumir bebida alcoólica, 20,3% relatou consumir e 2,2% não tinham dados.

Quanto à prática de atividade física, 79,7% não praticavam, 18,1% praticavam e 2,2% sem dados.

Em relação a trauma emocional, 59,4% relataram não terem apresentado trauma emocional importante nos últimos 02 anos, 38,4% relataram terem apresentado trauma emocional nos últimos 02 anos e 2,2% não tinham dados.

O estágio clínico apresentou a distribuição conforme o gráfico na Figura 3.

A distribuição das pacientes por estádios clínicos, em grupos separados pelo tipo de assistência, pública (Sistema Único da Saúde) ou privada (convênios e particulares) é mostrada na Figura 4.

Os aspectos anátomo patológico e de imunohistoquímica são apresentados na Tabela 4.

No estudo foram avaliados 271 pacientes quanto ao tipo de assistência recebida, se pelo SUS (sistema único de saúde) ou

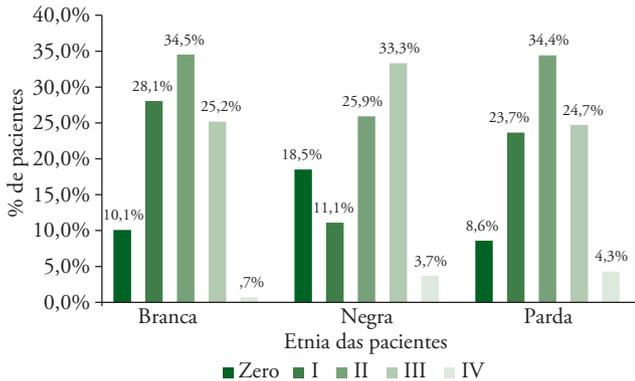


Figura 1. Distribuição do estágio clínico das pacientes com câncer de mama em Cuiabá, MT, em função da etnia.

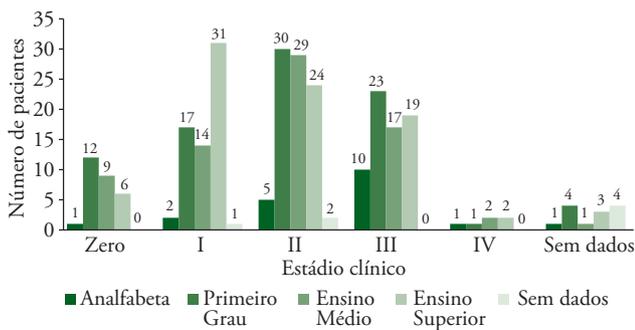


Figura 2. Distribuição das pacientes com câncer de mama em Cuiabá, MT em função da etnia e estadiamento.

Tabela 3. Sintomas apresentados pelas pacientes com câncer de mama em Cuiabá, MT.

Sintoma	n	%
Assintomática	62	22,9
Derrame mamilar	1	0,4
Dor	9	3,3
Ferida na mama	4	1,5
Microcalcificações	3	1,1
Nódulo	177	65,3
Retração mamilar	7	2,6
Secreção mamilar	1	0,4
Sem dados	7	2,6
Total	271	100,0

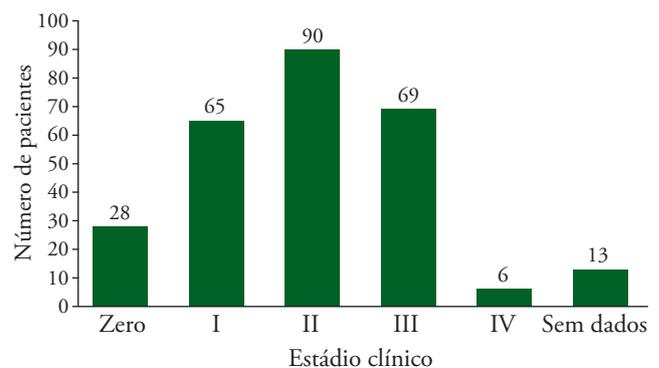


Figura 3. Gráfico da distribuição do estágio clínico das pacientes com câncer de mama em Cuiabá, MT.

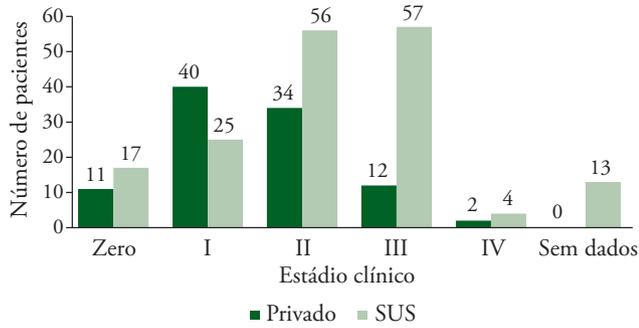


Figura 4. Gráfico da distribuição das pacientes com câncer de mama em Cuiabá, MT em função do tipo de assistência.

Tabela 4. Distribuição dos aspectos anátomo patológicos e de imunohistoquímica de pacientes com câncer de mama em Cuiabá, MT.

	n	%
Tipo histológico		
Adenocarcinoma	1	0,4
carcinoma de células claras	1	0,4
ductal in situ	35	12,9
ductal invasivo	213	78,6
ductal, lobular invasivo	1	0,4
lobular invasivo	19	7,0
tubular de mama	1	0,4
Total	271	100,0
Receptores de estrogênio		
Negativo	105	38,7
Positivo	138	50,9
sem dados	28	10,3
Total	271	100,0
Receptores de progesterona		
Negativo	113	41,7
Positivo	130	48,0
sem dados	28	10,3
Total	271	100,0
Her 2		
2+	29	10,7
Negativo	176	64,9
Positivo	30	11,1
sem dados	36	13,3
Total	271	100,0
KI67		
Negativo	74	27,3
Positivo	147	54,2
sem dados	50	18,5
Total	271	100,0

privada (assistidos de modo particular ou por convênios para assistência suplementar de saúde), desses, 99 (36,5%) foram pelo sistema privado e 172 (63,5%) pelo SUS.

Discussão

A distribuição da idade das pacientes foi próxima ao encontrado nos relatos de pacientes brasileiras. O Grupo Brasileiro de Estudos do Câncer de Mama (GBECAM), relatou média de idade de 59,3 anos, mediana 58 anos e idade entre 21 e 100 anos². Osanai et al.³, no Rio de Janeiro em 1984, relata incidência entre 24 e 94 anos. Barros et al.⁴, em São Paulo em 1997, relata média de idade de 52,59 anos. Mendonça et al.⁵, em 1997 no Rio de Janeiro, relatam idade média de 56,6 anos. Souza et al.⁶, em Novo Hamburgo (RS), relatam média de 54 anos. Tessaro et al.⁷, em Pelotas (RS), relatam média de 47 anos. Vasconcelos et al.⁸, no Rio de Janeiro, relatam média de 56,6 anos. Amorim et al.⁹, no Rio de Janeiro, relatam média de idade de 53,1 anos. Nessa amostra a idade variou de 27 a 86 anos, média 51,8, mediana 51 e maior frequência foi entre 41 e 60 anos.

Quanto à etnia, os dados de Mato Grosso são concordantes com os dados do Grupo Brasileiro de Estudos do Câncer de Mama em que a etnia mais afetada foi a branca, seguida pela parda, negra, asiática e indígena². Uma observação importante é que a avaliação da etnia das pacientes não teve critério objetivo, foi feita subjetivamente pela percepção do entrevistador.

Quanto à escolaridade das pacientes a distribuição das pacientes observa-se que em analfabetas tem maior ocorrência do estágio III seguidos do II, I e zero. Para as pacientes com ensino de primeiro grau ocorre mais o estágio II, seguido do III, I e zero. Para as pacientes com ensino médio ocorre mais o estágio II, seguido do III, I e zero. Quanto às pacientes com ensino superior, ocorre mais o estágio I, seguido do II, III e zero.

Em relação ao índice de massa corpórea a distribuição foi insignificante estatisticamente entre as pacientes com peso normal, as com sobrepeso e obesas.

Conclui-se que as pacientes analisadas em Cuiabá, MT apresentam perfil epidemiológico, clínico, anátomo patológico e de imunohistoquímicos semelhante ao observado nos demais estudos publicados, mesmo quando comparados por etnia.

Observou-se associação estatisticamente significativa, pelo teste do Qui-quadrado com $p < 0,0001$, quando comparado tipo de assistência, SUS ou privada e estágio clínico, notando-se aumento do estágio em pacientes atendidas pelo SUS.

Referências

1. Brasil. Instituto Nacional do Câncer - Ministério da Saúde [Internet]. [citado em 5 de out. 2014]. Disponível em from: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_controle_cancer_mama/conceito_magnitude

2. Simon SD (Gbecan). Projeto Amazona. Dados preliminares de câncer de mama no Brasil [Internet]. [citado em 30 de set. 2015]. Disponível em: http://www.gbecam.org.br/downloads/Projeto_Amazona.pdf
3. Osanai MW. Fatores de risco de câncer de mama em pacientes do Instituto Nacional do Câncer do Rio de Janeiro 1976-1977 [Dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública; 1984.
4. Barros ACS. Estudo do perfil lipídico em mulheres com câncer de mama. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1996;18:201-6.
5. Mendonça GAS. Pesticidas e câncer de mama: um estudo caso-controle no Rio de Janeiro. [Tese de doutorado]. Cidade: Faculdade, Universidade; 1997.
6. Souza RM, Defferrari R, Lazzaron AR, Luciana S, Borba AA, Frasson AL. Relação da história familiar em primeiro grau com câncer de mama. *Rev Bras Mastol.* 1998;8(3):123-8.
7. Tessaro S, Béria JU, Tomasi E, Barros A. J. Contraceptivos orais e câncer de mama: estudo de casos e controles. *Rev Saúde Pública.* 2001;35(1):32-8.
8. Vasconcelos AB, Mendonça GAS, Sichieri R. Height, weight, weight change and risk of breast cancer in Rio de Janeiro, Brazil. *São Paulo Med J.* 2001;119(2):62-6.
9. Amorim LMF, Rossini A, Mendonça GAS, Lotsch PF, de Almeida Simão T, de Moura Gallo CV, et al. CYP1A1, GSTM1, and GSTT1 polymorphisms and breast cancer risk in Brazilian women. *Cancer Lett.* 2015;181(2):17-86.

Aplicação de métodos de saturação de gordura por ressonância magnética no diagnóstico de câncer de mama

Application of fat saturation methods for resonance in breast cancer diagnosis

Leandro Nobeschi¹, Jaqueline Katayose², Rafel Eidi Goto¹, Bergman Nelson Sanchez Munhoz¹, Homero Jose de Farias e Melo¹

Descritores

Câncer de mama
Imagem de ressonância magnética
Diagnóstico por imagem
Saturação de gordura

Keywords

Breast cancer
Magnetic resonance imaging
Diagnostic imaging
Fat saturation

RESUMO

O câncer de mama é um dos mais frequentes entre as mulheres, e seu diagnóstico pode ser realizado por meio de ultrassonografia, mamografia ou ressonância magnética, juntamente com biópsia. Em pacientes que apresentam mamas densas, a ressonância magnética é considerada o melhor método de diagnóstico, por apresentar alta sensibilidade quando comparado às outras técnicas, devido principalmente à aplicação do meio de contraste gadolínio, que se impregna no tecido acometido, facilitando a visualização do tumor e a possibilidade de saturar seletivamente o sinal da gordura, auxiliando desse modo no diagnóstico do câncer de mama.

ABSTRACT

Breast cancer is the most frequent cancer among women, and its diagnosis can be made by ultrasound, mammography or MRI, along with biopsy. In patients with dense breasts, MRI is considered the best diagnostic method for its high sensitivity when compared to other techniques. Plus, there's the application of gadolinium contrast medium, which is impregnated in the affected tissue for easier viewing the tumor and the possibility of selectively saturate the fat signal, helping thus the diagnosis of breast cancer.

Introdução

O câncer de mama é o tipo de câncer que mais acomete as mulheres em todo o mundo e apresenta altas taxas de mortalidade por ser muitas vezes diagnosticado em estágios avançados^{1,2}.

A mamografia, que apresenta sensibilidade de 69 a 90% e especificidade entre 10 e 40%, e a ultrassonografia, utilizada principalmente como adjuvante à mamografia, são consideradas métodos de diagnóstico padrão, contudo, apresentam algumas restrições, como a dificuldade em diagnosticar lesões em mamas que apresentam implantes ou em mamas densas, em pacientes jovens com antecedentes familiares, ou em indivíduos que fazem terapia de reposição hormonal, sendo indicada para esses casos a ressonância magnética (RM)^{1,2}.

Em 1986, a RM foi utilizada pela primeira vez no estudo das mamas. Esse método continua sofrendo vários avanços, com o uso do meio de contraste, a melhora na tecnologia das bobinas e a aplicação de técnicas de supressão de gordura. Além disso, a RM apresenta alta sensibilidade (94–100%), sendo capaz de detectar lesões não visíveis nas outras técnicas de imagem. Contudo, ela apresenta baixa especificidade (37–97%), aumentando os diagnósticos falso-positivos de lesões

Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

¹Curso de Tecnologia em Radiologia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

²Curso de Especialização em Tomografia e Ressonância Magnética da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Leandro Nobeschi – Rua Santa Isabel, 305, 3º andar, sala 31 – Vila Buarque – CEP: 01221-010 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: ln.nobeschi@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 05/06/2016. **Aceito em:** 19/09/2016

benignas da mama, devendo as lesões serem confirmadas histologicamente por meio de biópsia^{3,4}.

A diferença das frequências de precessão dos prótons de hidrogênio da água e da gordura, denominada *deslocamento químico*, é o que proporciona o contraste nas imagens. Assim, nas ponderações T1, a água apresenta-se com hipossinal e gordura com hipersinal e, nas ponderações T2, apresenta-se com hipersinal e gordura com hipossinal. Contudo, essas ponderações, por si só, não são suficientes para a triagem ou o diagnóstico do câncer de mama, sendo administrado adicionalmente, por via intravenosa, um agente de contraste de quelatos de gadolínio, que provoca um hipersinal em áreas nas quais esse agente se acumula, como em tumores malignos, devido à sua angiogênese, auxiliando assim na diferenciação entre alterações benignas e malignas¹⁻³.

Mesmo com a utilização do meio de contraste, são importantes para a RM mamária as técnicas de supressão de gordura, pois o tecido adiposo, abundante em algumas pacientes, pode limitar o diagnóstico mesmo com a utilização do gadolínio. Sendo assim, essa técnica auxilia na interpretação da captação do contraste. A saturação de gordura é possível devido ao deslocamento químico, que permite a anulação do sinal do líquido pela aplicação de um pulso em uma frequência seletiva ou por técnicas de inversão-recuperação. Em RM das mamas, as técnicas Pré-Saturação Espectral com Inversão-Recuperação (SPIR), Seleção Espectral Atenuada com Inversão-Recuperação (SPAIR), Saturação de Gordura (FAT SAT) e *Chemical Shift Selective Saturation* (CHESS) são amplamente utilizadas para saturar o sinal da gordura^{2,3,5,6}.

Assim, este trabalho teve por objetivo avaliar a aplicação de técnicas de saturação de gordura em RM no diagnóstico do câncer de mama².

Ressonância magnética das mamas

A imagem por RM é atualmente um método de diagnóstico por imagem em crescente desenvolvimento, tendo como pontos fortes a capacidade de caracterização específica de tecidos moles e a detecção de quantidades mínimas de gordura^{6,7}. Ela é o resultado da interação do forte campo magnético (B0) produzido pelo equipamento com os prótons de hidrogênio (H+) do tecido humano, que, quando submetidos a esse B0 forte e homogêneo e excitados após a emissão de um pulso de radiofrequência (RF), emitem um sinal que pode ser captado por meio de uma bobina. Esse sinal coletado é então processado e convertido em imagem ou informação⁷.

O gadolínio (Gd7+) vem sendo muito utilizado para diagnosticar e diferenciar tumores das mamas benignos de malignos, aplicando-o e visualizando o grau/velocidade de impregnação presente nos cânceres mamários. Essa intensa impregnação do contraste em tumores malignos pode ser explicada por sua grande vascularização⁸.

O exame pode ser realizado, principalmente, em equipamento de B0 entre 1,5 e 3,0 Tesla (T). Esses últimos apresentam maior

Relação Sinal-Ruído (RSR), o dobro em relação ao de 1,5 T, e coleta de dados em menor tempo. A RM de 3,0 T proporciona também um aumento de 4 vezes o valor do coeficiente de absorção específica (SAR – *Specific Absorption Rate*), valor que quantifica a deposição de energia durante o exame⁹⁻¹¹.

Protocolo

A aquisição de imagens por RM das mamas para avaliar e diferenciar tumores benignos de malignos envolve sequências ponderadas em T1 e T2, bem como sequências com aplicação de técnicas de saturação de gordura pré- e pós-contraste^{7,12}.

O sinal de indução livre (FID – *Free Induction Decay*) é causado pelas trocas de energia entre *spins* e entre *spin* e sua vizinhança (rede), e o resultado é o retorno do vetor de magnetização para o seu estado de equilíbrio, ou seja, paralelo a B0. Duas constantes de tempo foram criadas para caracterizar cada um desses processos⁷: a constante T1 e a constante T2. Ambas são ponderações essenciais para a detecção e caracterização de diversas anomalias pela RM^{7,8,10}.

A constante T1 se refere ao tempo necessário para a magnetização longitudinal recuperar 63% do seu valor inicial. Esse retorno é influenciado pela interação dos *spins* com a rede. Já a constante T2 faz referência ao decaimento de 37% da magnetização no plano transversal, sendo influenciada pela interação *spin-spin* (dipolo-dipolo)⁷.

A magnetização transversa decai porque os componentes de seus momentos magnéticos saem de fase como resultado de suas mútuas interações. Qualquer fator que mude a força do B0 muda também a frequência de precessão, causando perda de coerência de fase (defasagem) e redução da magnetização transversa. O tempo de relaxamento T2 se difere conforme os tecidos e caracteriza a proporção de redução da magnetização transversa¹².

Diferentemente do relaxamento T1, no relaxamento T2 nenhuma energia é transferida dos núcleos à estrutura. Os núcleos no estado excitado e básico podem fazer trocas de energia entre si. A força do campo magnético influencia o T2 muito mais do que o T1¹².

Devido ao fato do tecido mamário ter elevada quantidade de gordura, que tem T1 curto, há a presença de artefatos de desvio químico. A saturação do sinal da gordura diminui esses artefatos e melhora a visualização do contraste paramagnético Gd7+, permitindo a caracterização da lesão. Essas técnicas que saturam a gordura são utilizadas concomitantemente com algumas sequências pré- e pós-administração de contraste, assim como as técnicas de Inversão-Recuperação ou Desvio Químico, como SPIR, SPAIR, FAT SAT e CHESS^{6,12-14}.

Saturação de gordura na ressonância magnética de mamas

O tecido mamário passa por diversas alterações ao longo dos anos, como, por exemplo, de tamanho, consistência e forma, principalmente durante a amamentação e o ciclo menstrual. O hipersinal

da gordura domina fortemente as imagens ponderadas em T1. A eliminação do componente do sinal da gordura em uma imagem ponderada em T1 reduz a relação contraste-ruído de toda a imagem, preservando a relação no componente do sinal da água, o que é relevante para o diagnóstico. A saturação de gordura apresenta como vantagem nas sequências ponderadas em T1 a alteração das relações de contraste tecidual, melhorando desse modo a delimitação da doença. Isso também pode melhorar a definição do limite dos tecidos, órgãos e lesões em massa^{12,15}.

A saturação de gordura na RM desempenha um papel importante, juntamente com a aplicação do Gd7+, porque o contraste dos tecidos pode diminuir quando este é aplicado. Além disso, a técnica é utilizada em imagens ponderadas em T1, apresentando boa caracterização em tecidos com grande quantidade de gordura¹³.

Todos os protocolos de RM de mama exigem algum tipo de saturação de gordura após a administração do meio de contraste. Pelo fato de a lesão e a gordura aparecerem com hipersinal em sequências ponderadas em T1, a saturação de gordura elimina o sinal da gordura, facilitando desse modo a visualização do contraste impregnado na lesão^{13,15}.

Em exames de mamas, principalmente bilaterais, é difícil conseguir uma saturação de gordura uniforme. Isso se deve, sobretudo, à forma hemisférica das mamas e à sua proximidade com o coração e os pulmões, o que gera interfaces entre o ar e o tecido e contribui para a heterogeneidade do campo. Contudo, essa heterogeneidade do B0 pode ser minimizada com a utilização do *shimming* (termo utilizado para o processo de homogeneização do campo magnético), que pode ser ativo ou passivo^{11,16,17}.

O *shimming* passivo é utilizado para melhorar a homogeneidade do campo durante a instalação do imã, por colocação de peças de metal. Já o ativo utiliza bobina com desenho semelhante ao das bobinas de gradiente, e a corrente elétrica que atravessa essa bobina pode ser ajustada e otimizada para melhorar a homogeneidade do campo^{11,16,17}.

Chemical Shift Selective Saturation

A técnica de saturação de gordura CHESS é baseada na aplicação de um pulso de RF seletivo à frequência da gordura. Ele trabalha com a sequência gradiente, acelerando ou desacelerando o vetor no plano transversal de acordo com a função dos gradientes, sendo que cada vetor terá seu próprio desvio químico (seleção por desvio químico)^{12,18}.

Nessa técnica não é utilizado um pulso prévio, ou seja, o pulso de excitação de 90° é substituído por um pulso α . Uma sequência gradiente é aplicada, dispersando as magnetizações transversas de tal forma que sua resultante seja zero. O vetor não excitado da água permanece no eixo z e é subsequentemente usado para a aquisição de imagens na sequência de pulso convencional^{12,19,20}. A Tabela 1 aborda as diferenças entre as técnicas de saturação de gordura mencionadas acima²¹.

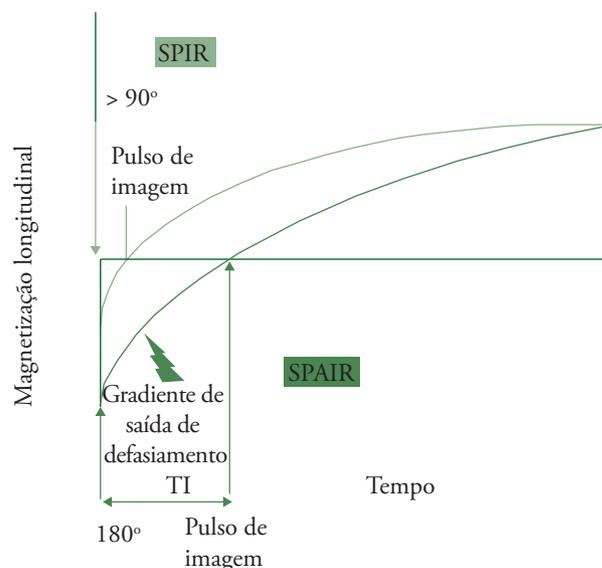
Pré-Saturação Espectral com Inversão-Recuperação

Os estudos mamários por RM utilizam, entre outras ponderações, a técnica SPIR, que utiliza a diferença de frequência entre a água e o lipídeo. Nessa técnica, aplica-se um pulso de RF com ângulo de inclinação ligeiramente maior que 90° (cerca de 120°) para a excitação seletiva dos prótons de gordura, de forma que somente os prótons de hidrogênio ligados a essas moléculas sejam invertidos, dessa forma, ultrapassando o ponto nulo (Figura 1).

Tabela 1. Vantagens e desvantagens de diferentes técnicas de saturação de gordura em imagem de ressonância magnética.

Técnica	CHESS	SPAIR	SPIR
Tempo de imagem	Curto	Longo	Longo
Relação Sinal-Ruído (SNR)	Alto	Alto	Alto
Efeito do metal	Forte	Forte	Forte
Sensibilidade a B0	Sensível	Sensível	Sensível
Sensibilidade a B1	Sensível	Insensível	Sensível
Preferência de intensidade de campo	Alto	Alto	Alto
SAR	Médio	Alto	Alto

CHESS: *Chemical shift selective saturation*; SPAIR: Seleção espectral atenuada com inversão-recuperação; SPIR: Pré-saturação espectral com inversão-recuperação; B0: Campo magnético principal; B1: Campo magnético secundário; SAR: *Specific absorption rate*.



Em SPIR, um pulso de inclinação levemente maior que 90° é aplicado para a excitação seletiva dos prótons de gordura, seguido pela iniciação da sequência de pulso quando eles atravessam o ponto nulo. Pelo fato de não ocorrer a inversão total de 180°, o tempo é diminuído, contudo, a qualidade da imagem pode ser reduzida devido à falta de homogeneidade de B1. Em SPAIR, um pulso de inversão de 180° seletivo à gordura é aplicado, seguido por um pulso de defasamento. A imagem começa a ser adquirida quando os prótons de gordura atravessam o ponto nulo. Essa técnica é menos vulnerável à falta de homogeneidade de B1.

Figura 1. Diagrama das técnicas SPIR e SPAIR

O tempo de inversão (TI) é então selecionado para anular o sinal da gordura e, em seguida, qualquer sequência de pulso pode ser utilizada para formar seletivamente a imagem da água restante⁶.

Na sequência SPIR, o tempo de inversão é fixo e da ordem de 30 m para equipamentos de 1,5 T, o que corresponde ao tempo necessário para que os prótons de hidrogênio ligados a moléculas de gordura atinjam a magnetização transversa nula, ou seja, sofram a influência dos pulsos de excitação⁶.

Uma vantagem dessa sequência é que ela pode ser utilizada intensamente ponderada em T1, proporcionando sensibilidade ao contraste, além de economizar tempo e transmitir menor quantidade de RF para o paciente, diminuindo assim os níveis de SAR, uma vez que não há inversão completa de 180°, tendo o TI menor. A sequência SPIR, contudo, possui algumas desvantagens, entre as quais a exigência de um alto campo e boa homogeneização, pois a qualidade da imagem pode ser reduzida pela heterogeneidade do campo⁶.

A técnica SPAIR combina as vantagens da inversão-recuperação (IR) e do CHESS para saturar o sinal da gordura. Essa técnica utiliza um pulso de inversão adiabático e seletivo, ou seja, com modulação na amplitude e na frequência, fazendo com que os tempos de inversão dos lipídeos sejam iguais para todos os planos selecionados, resultando em uma saturação de gordura mais uniforme (Figura 2)^{3,6,22}.

Nessa sequência, aplica-se um pulso de inversão adiabático de 180°, seletivo para a gordura, seguido de um pulso de desfasamento, empregado para assegurar o desfasamento da magnetização transversal. As sequências de imagens são iniciadas quando os prótons de lipídeos cruzam o ponto nulo da magnetização longitudinal. Uma vantagem dessa técnica é que ela não é sensível à falta de homogeneidade do campo^{3,6}.

Já o FAT SAT é uma variante do CHESS e utiliza, deste modo, o desvio químico entre a água e a gordura para realizar a saturação do lipídeo. Para isso, o FAT SAT lança mão de um pulso de 90° prévio à sequência de pulso propriamente dita. Esse pulso causará a aceleração do vetor da gordura e este vetor ficará com o momento magnético diferente dos outros vetores. Em seguida, aplica-se um pulso de 90° da sequência de pulso (pulso excitatório), os vetores que não haviam sido excitados vão para o plano transversal, enquanto o vetor da gordura vai para o plano longitudinal negativo (180°) e começa a precessionar em maior velocidade, ficando fora de sintonia em relação aos outros vetores^{5,6,21}.

Essa técnica é sensível à heterogeneidade de B0 e B1, já que uma boa saturação de gordura requer um pulso preciso de 90° para saturar a magnetização longitudinal da gordura. E, o nível típico e aceitável para a uniformidade de B0 é de 1 ppm, uma vez que o sinal da gordura deve ser saturado sem afetar o sinal da água (Figura 3)^{23,24}.

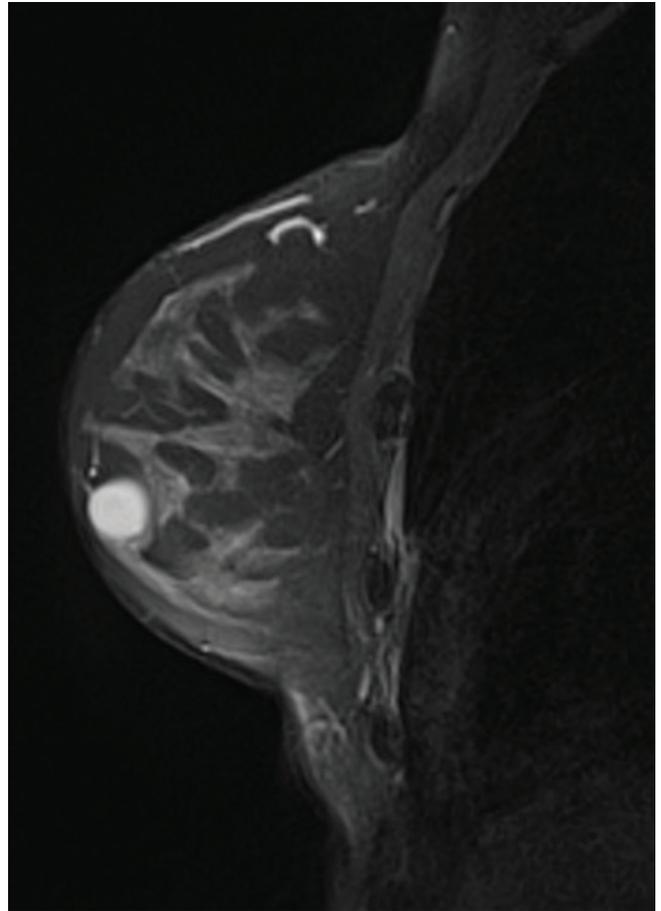


Figura 2. Imagem da mama no plano sagital ponderado em T2 SPAIR pós-contraste de paciente de 54 anos com diagnóstico anatomopatológico de carcinoma mucinoso ou colóide da mama (CMM), demonstrando nódulo lobulado com alto sinal devido ao contraste e à presença de mucina extracelular nos CMMs. Saturação de Gordura (FAT SAT).

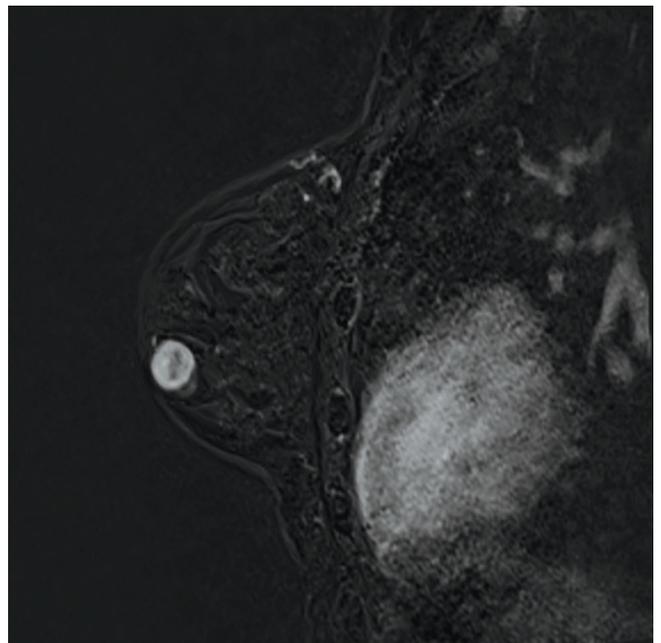


Figura 3. Imagem da mama no plano axial ponderado em T1 FAT SAT pós-contraste intravenoso, mostrando a gordura em hipossinal.

Considerações finais

A RM está sendo amplamente utilizada como modalidade de imagem adjuvante para a detecção e o estadiamento do câncer de mama, determinando a extensão do tumor com maior precisão do que os métodos convencionais, tais como a mamografia²⁵. Isso se deve ao fato de a RM ser altamente sensível, identificando com maior eficiência tumores mamários quando aplicado o contraste e realizada a saturação de gordura. Contudo, a RM não deve ser utilizada como método isolado de identificação do câncer mamário, uma vez que apresenta baixa especificidade, podendo ocorrer falso-positivo^{16,26}.

O uso do meio de contraste gadolínio progrediu significativamente desde sua primeira aplicação na prática radiológica. A alta densidade da gordura, porém, pode obscurecer áreas de aumento de contraste, exigindo, inclusive, a utilização de métodos de saturação de gordura como o SPIR, o SPAIR, o FAT SAT e o CHESS².

Outra técnica que pode ser utilizada na RM em sequências T1 pós-contraste é a subtração, que tem a finalidade de extrair o tecido normal do tecido patológico, melhorando a visualização da impregnação do contraste e auxiliando no diagnóstico²⁷.

Essas técnicas são mais eficientes em aparelhos de 3,0 T devido à sua maior resolução e maior uniformidade do campo magnético, proporcionando maior acurácia no diagnóstico do câncer mamário. Assim, é impreterível a utilização de técnicas de saturação de gordura, principalmente pós-contraste, para o diagnóstico de câncer mamário, especialmente em pacientes que apresentam mamas densas^{24,27}.

Referências

- Esserman L, Wolverton D, Hylton N. Magnetic resonance imaging for primary breast cancer management: current role and new applications. *Endocr Relat Cancer*. 2002;9(2):141-53.
- Shah SK, Shah SK, Greatrex KV. Current role of magnetic resonance imaging in breast imaging: a primer for the primary care physician. *J Am Board Fam Pract*. 2005;18(6):478-90.
- Ribeiro MM, Rumor L, Oliveira M, O'Neill JG, Maurício JC. STIR, SPIR and SPAIR techniques in magnetic resonance of the breast: a comparative study. *J Biomedical Science and Engineering*. 2013;6:395-402.
- Soares D, Johnson P. Breast imaging update. *West Indian Med J*. 2007;56(4):351-4.
- Delfaut EM, Beltran J, Johnson G, Rousseau J, Marchandise X, Cotten A. Fat suppression in MR imaging: techniques and pitfalls. *Radiographics*. 1999;19(2):373-82.
- Pokharel SS, Macura KJ, Kamel IR, Zaheer A. Current MR imaging lipid detection techniques for diagnosis of lesions in the abdomen and pelvis. *Radiographics*. 2013;33(3):681-702.
- Mazzola AA. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. *Rev Bras Fis Med*. 2009;3(1):117-29.
- Alvares BR, Michell M. O uso da ressonância magnética na investigação do câncer mamário. *Radiol Bras*. 2003;36(6):373-8.
- Penner RR, Hargreaves B, Glover G, Daniel B. Breast MRI at 3T. *Appl Radiol*. 2009;1:6-13.
- Amin N, Afzal M. The impact of variation in the pulse sequence parameters on image uniformity in magnetic resonance imaging. *J Pak Med Assoc*. 2009;59(4):231-5.
- Tomasi D, Wang RL. Paramagnetic shimming for high-field MRI. *Braz J Phys*. 2009;39(2):287-91.
- Stark DD, Bradley Junior WG. *Magnetic Resonance Imaging*. 3rd ed. St. Louis: Mosby: 1999.
- Kuhl C. The current status of breast MR Imaging. *Radiology*. 2007;244(2):356-78.
- Niitsu M, Tohno E, Irai Y. Fat suppression strategies in enhanced MR imaging of the breast: comparison of SPIR and water excitation sequences. *J Magn Reson Imaging*. 2003;18(3):310-4.
- Bitar R, Leung G, Perng R, Tadros S, Moody AR, Sarrazin J, et al.. MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask. *Radiographics*. 2006;26(2):513-37.
- Han M, Cunningham CH, Pauly JM, Daniel BL, Hargreaves BA. Homogenous fat suppression for bilateral breast imaging using independent shims. *Magn Reson Med*. 2014;71(4):1511-7.
- Maril N, Collins CM, Greenman RL, Lenkinski RE. Strategies for shimming the breast. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2005;54(5):1139-45.
- Ma J, Vu AT, Son JB, Choi H, Hazle JD. Fat-suppressed three-dimensional dual echo Dixon technique for contrast agent enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2006;23(1):36-41.
- Le-Petross H, Kundra V, Szklaruk J, Wei W, Hortobagyi GN, Ma J. Fast three-dimensional dual echo dixon technique improves fat suppression in breast MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2010;31(4):889-94.
- Ma J. Dixon techniques for water and fat imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2008;28(3):543-58.
- Del Grande F, Santini F, Herzka DA, Aro MR, Dean CW, Gold GE, et al. Fat-suppression techniques for 3-T MR imaging of the musculoskeletal system. *Radiographics*. 2014;34(1):217-33.
- Coeli GNM, Reis HF, Bertinetti DR, Faria FM, Tiezzi DG, Oliveira TMG. Carcinoma mucinoso da mama: ensaio iconográfico com correlação histopatológica. *Radiol Bras*. 2013;46(4):242-6.
- Bley TA, Wieben O, François CJ, Brittain JH, Reeder SB. Fat an water magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2010;31(1):4-18.
- Millet I, Pages E, Hoa D, Merigeaud S, Curros Doyon F, Prat X, et al. Pearls and pitfalls in breast MRI. *Br J Radiol*. 2012;85(1011):197-207.
- Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology*. 2001;220(1):13-30.
- Pereira FPA, Martins G, Calas MJG, Oliveira MVFT, Gasparetto EL, Fonseca LMB. Magnetic resonance imaging-radioguided occult lesion localization (ROLL) in breast cancer using TC-99m macro-aggregated albumin and distilled water control. *BMC Med Imaging*. 2013;13(33):1-9.
- Erturk SM, Alberich-Bayarri A, Herrmann KA, Marti-Bonmati L, Ros PR. Use of 3,0-T MR imaging for evaluation of the abdomen. *Radiographics*. 2009;29(6):1547-63.

Cuidado nutricional no linfedema pós-mastectomia

Nutritional care after mastectomy lymphedema

Renata Michele da Silva¹, Lillian Lopes da Silva Anjos¹, Vera Silvia Frangella¹

Descritores

Mastectomia
Linfedema
Dietoterapia
Nutrição
Terapia nutricional

Keywords

Mastectomy
Lymphedema
Diet therapy
Nutrition
Nutritional therapy

RESUMO

Objetivo: Este estudo visa apresentar o cuidado nutricional indicado na assistência de indivíduos com linfedema pós-mastectomia. **Métodos:** Essa pesquisa bibliográfica narrativa deu-se pela busca nos bancos de dados: LILACS, SciELO, UpToDate e PubMed, empregando-se a lógica booleana. Selecionaram-se 17 artigos (10 nacionais e 7 internacionais), sem distinção de tempo pela escassez de publicações sobre o tema. **Resultados:** Linfedema é considerado doença crônica, caracterizando-se pelo acúmulo de líquido, altamente proteico e de origem linfática, nos espaços intersticiais, determinado por deficiência na absorção ou condução da linfa. Edema, fibrose pós-radioterapia, dor, prejuízo funcional, diminuição da força e tensão muscular, aumento do peso do membro, além do dano estético, são suas principais complicações. Há relatos de que o uso de triglicérides de cadeia média (TCM), associado com métodos fisioterapêuticos, pode ajudar na redução do linfedema, por aumentar a resposta imunológica e ter importante papel no processo de inflamação celular, proporcionando alívio e nutrição celular local, favorecendo a regeneração tecidual e estimulando o processo de cicatrização pela angiogênese e epitelização. Estudos mostram que o consumo oral de cerca de 40 ml de TCM, sob a forma de TriglicerilCMá[®], associada a uma dieta nutricionalmente equilibrada, auxilia no controle do linfedema. **Conclusão:** A gestão do linfedema, portanto, é permanente e multidisciplinar, podendo a nutrição auxiliar na assistência prestada, contribuindo para a melhora da qualidade de vida.

ABSTRACT

Objective: This study aims to introduce the nutritional care shown in the assistance of individuals with post-mastectomy lymphedema. **Methods:** This bibliographical research narrative gave up the search in databases: Lilacs, Scielo, UpToDate and Pubmed, using Boolean logic. They selected 17 articles (10 national and 7 international), without distinction of time by the scarcity of publications on the topic. **Results:** Lymphedema is considered chronic disease characterized by the accumulation of fluid, high protein and lymphatic origin, in the interstitial spaces, determined by deficient absorption or conduction of lymph. Post-radiation fibrosis, edema, pain, functional impairment, decreased strength and muscle tension, increased limb weight, beside the aesthetic damage, are the main complications. There are reports that a diet therapy using medium chain triglycerides (MCT) associated with physical therapy methods can help in reducing lymphedema, to increase the immune response and have an important role in cellular inflammation process, providing relief and local cellular nutrition, favoring tissue regeneration and stimulating the healing process by angiogenesis and epithelialization. Studies show that oral consumption of about 40 ml of MCT, the form of TriglicerilCMá[®] associated with a nutritionally balanced diet aids in the control of lymphedema. **Conclusion:** The management of lymphedema therefore is permanent, multidisciplinary and assists in nutrition assistance, contributing to the improvement of quality of life.

Trabalho realizado no Centro Universitário São Camilo – São Paulo (SP), Brasil.

¹Centro Universitário São Camilo – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Renata Michele da Silva – Rua Piedade do Paraopeba, 78 – Jardim Antártica – CEP: 02679-010 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: rnt_ms@hotmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 11/07/2016 **Aceito em:** 17/08/2016

Introdução

O câncer de mama atinge mais o gênero feminino, sendo responsável por um grande número de óbitos. Ele responde por 22% dos novos casos de câncer a cada ano, sendo o segundo tipo mais comum no mundo e no Brasil^{1,2}. Estima-se que, em 2014, houve 57.120 de novos casos de câncer de mama no mundo, sendo que o número de mortes por essa doença, em 2011, foi de 13.345 (120 entre os homens e 13.225 entre as mulheres)². No Brasil, apesar dos bons resultados atuais decorrentes dos avanços tecnológicos, as taxas de mortalidade por esse tipo de câncer crescem de forma ascendente, pois a doença ainda é diagnosticada em estágios avançados. Em âmbito mundial, a sobrevivência média após cinco anos é de 61%^{1,2}.

São considerados fatores de risco para o câncer de mama: a hereditariedade – responsável por 10% do total de casos; mulheres com histórico familiar de parentes de primeiro grau – mãe e irmã – acometidas pela doença antes dos 50 anos; primeira menstruação precoce; menopausa tardia – após os 50 anos; primeira gravidez após os 30 anos e a não paridade. A melhor forma para descobrir a doença precocemente dá-se pelo exame clínico e mamografia².

Radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia, bem como a mastectomia — ressecção do tumor, que pode ser do tipo conservadora ou radical, essa última quando associada à linfonodectomia axilar —, são os tratamentos indicados para o câncer de mama, obtendo-se bons resultados na sobrevivência e qualidade de vida dessa população.^{1,3} Contudo, quando há retirada dos linfonodos axilares, junto com o tratamento de radioterapia pós-operatória, aumenta-se o risco de desenvolver o linfedema de braço, que é uma complicação comum e que interfere diretamente no cotidiano e na qualidade de vida desses indivíduos³.

O linfedema de braço é definido como acúmulo de líquido, altamente proteico e de origem linfática, nos espaços intersticiais, determinado por deficiência na absorção ou condução da linfa. Estima-se que ocorra em cerca de 40% das mulheres mastectomizadas em todo o mundo⁴.

De forma geral, o linfedema pode ser classificado em primário e secundário. Nos considerados primários, ocorrem alterações congênitas do desenvolvimento de vasos linfáticos e linfonodos, ou obstrução por causa desconhecida (linfedemas idiopáticos), podendo ser dividido em: congênito – surge antes do segundo ano de vida; precoce – surge a partir dos 2 anos e antes dos 35 anos; e tardio – manifesta-se após os 35 anos de idade. Já os linfedemas secundários ocorrem em tecido linfático previamente normal, sendo possível estabelecer a causa específica pela história clínica ou por exames complementares, sendo o linfedema pós-mastectomia (LPM) o mais comum^{5,6}. São considerados como outros fatores de risco para o linfedema: idade acima de 60 anos, obesidade, inflamação, demora na cicatrização da incisão cirúrgica, dentre outros⁷.

O linfedema pode causar prejuízo funcional, diminuição da força muscular, tensão muscular, dor e aumento do peso do membro, afetando o bom desenvolvimento das atividades cotidianas, além de também causar grave dano estético. Ele prejudica seriamente as atividades sociais e pode gerar depressão e ansiedade, não permitindo que se esqueça do sofrimento causado pela doença e seu tratamento⁶. O linfedema, portanto, pode ser considerado como doença crônica e apresenta como principais complicações: edema, fibrose pós-radioterapia, mobilidade restrita e dor³. Além disso, a presença da proteína no espaço intersticial pode aumentar o risco de infecção, tumores, ferimentos e diminuir a capacidade de regeneração tecidual^{4,7}.

A gestão do linfedema é multidisciplinar, exigindo a atuação de vários profissionais da área da saúde em diferentes estágios da doença, incluindo: especialista em linfologia, psicólogo, fisioterapeuta, médico geneticista e, em alguns casos, um cirurgião especialista em distúrbios linfáticos⁵. Na área da nutrição há relatos de que o uso de triglicérides de cadeia média (TCM), associado com outros métodos, pode ajudar na redução do linfedema⁸.

O tratamento do linfedema deve ser mantido por toda a vida, por se tratar de uma doença crônica, sendo a reabilitação um processo muito importante, porque é um recurso que procura prevenir e minimizar as incapacidades adquiridas, promover a maior funcionalidade possível e desenvolver o potencial psicossocial^{1,8}.

O presente artigo apresenta o tema *cuidado nutricional no linfedema*, embasado na literatura científica. Seu desenvolvimento se justifica pela alta prevalência do câncer de mama, implicando no aumento do número de mastectomias para seu tratamento, com consequente aumento do risco para o aparecimento do linfedema, o qual exige cuidados prolongados e especializados, podendo a nutrição contribuir nessa assistência, auxiliando no controle das incapacidades motoras, sensitivas, dolorosas, cognitivas e psicológicas.

Objetivos

Objetivo geral

Apresentar o cuidado nutricional indicado para o favorecimento da qualidade de vida de pacientes com linfedema pós-mastectomia.

Objetivos específicos

- Identificar o cuidado nutricional para a assistência de indivíduos com linfedema de membro superior pós-mastectomia;
- apresentar o papel dos triglicérides de cadeia média no tratamento do linfedema pós-mastectomia.

Métodos

Esta revisão bibliográfica do tipo narrativa deu-se pela busca nas bases de dados eletrônicos LILACS, SciELO, UpToDate e PubMed, empregando-se a lógica booleana, com os conectores “and e or” e os seguintes descritores de saúde: Linfedema and mastectomia, terapia nutricional, dietoterapia, lymphedema, diet therapy, treatment post mastectomy, mastectomy rehabilitation or lymphedema after mastectomy.

Devido à escassez de estudos publicados sobre o tema, se consideraram artigos que abordassem o assunto e atendessem aos objetivos determinados na pesquisa, sem distinção de tempo de publicação.

A seleção das referências deu-se por meio do processo de leitura exploratória, seletiva, analítica e interpretativa, totalizando 17 artigos (10 nacionais e 7 internacionais), os quais foram lidos na íntegra para elaboração de seus respectivos fichamentos.

A elaboração do trabalho embasou-se nos consensos encontrados pela análise crítica e reflexiva dos conteúdos registrados nas planilhas-resumo dos fichamentos.

Discussão

É importante que após o tratamento específico para o câncer de mama o indivíduo tenha uma nutrição adequada para auxiliar na recuperação da força muscular e correção dos problemas nutricionais que afetam o bom funcionamento do organismo. Assim, a adequada alimentação é considerada crucial desde as primeiras fases de recuperação do câncer de mama, visando-se controlar o excesso de peso e o processo inflamatório, bem como favorecer a cicatrização¹.

Estudos têm avaliado o impacto da dieta, do exercício ou das terapias combinadas na composição corporal durante ou após o tratamento do câncer de mama, bem como no auxílio do controle das complicações pós-operatórias, como o linfedema^{9,10}. Oliveira e César⁸ realizaram um estudo, em 2008, na Universidade Estadual Paulista (Unesp) de Araraquara, São Paulo. No estudo, foram recrutadas 16 mulheres com linfedema de membro superior (MS) atendidas na clínica de fisioterapia do Centro Universitário de Araraquara (UNIARA), excluindo-se os casos de metástases, flebites, erisipela em fase aguda e dislipidemia. Assim, a amostra compôs-se por 10 mulheres mastectomizadas que apresentavam: linfedema de MS homolateral após mastectomia com linfonodectomia axilar por câncer de mama, sendo sete submetidas à quadrantectomia e três à cirurgia do tipo radical modificada. A idade média era de 65,9 anos e índice de massa corporal (IMC) de 26,8 kg/m². As participantes foram divididas em dois grupos: controle e grupo TCM. Todas foram submetidas ao tratamento fisioterápico, três vezes na semana durante quatro semanas, composto por manobras de deslizamento superficial e profundo por todo o membro superior

acometido, seguido por manobras de amassamento e utilizaram o óleo vegetal de milho como fonte de gordura, (cerca de 50 a 60% do total de lipídeos consumidos) que contém, em sua maioria, triglicérides de cadeia longa (TCL) e traços de TCM. Contudo, somente as integrantes do grupo TCM fizeram uso diário de TCM (TriglicerilCMâ[®]) como principal fonte de gordura da dieta via oral (cerca de 50 a 60% do total de lipídeos consumidos). Nenhuma participante sabia a qual grupo pertencia, mas tinha ciência de que deveria utilizar uma ou outra fonte de óleo fornecido para o estudo. Solicitaram-se recordatórios alimentares periódicos para se acompanhar a ingestão nutricional de cada participante. Por meio de comparação de dados coletados pela cirtometria, pela volumetria, pelas dobras cutâneas, pela bioimpedância e pelos graus de sensação, no início e ao final da pesquisa, constatou-se redução significativa do volume do MS no grupo TCM quando comparado ao controle. A cirtometria dos membros foi feita bilateralmente, ao início de cada sessão, em pontos fixos pré-definidos e, ao final, pode-se observar uma maior redução do linfedema no grupo TCM (2 cm), enquanto o grupo controle não teve alteração significativa. A volumetria dos membros superiores foi realizada pela imersão do membro na coluna volumétrica, com água nivelada até o terço médio do braço, sendo o líquido extravasado para fora da coluna, mensurado para a obtenção do volume do membro, que no grupo TCM foi de 200 mL, mostrando, assim, uma maior redução nesse grupo. Em relação às dobras cutâneas, não houve diferença significativa entre os grupos. A bioimpedância foi realizada por aparelho específico da marca TBW[®], modelo Biodynamics 310, gerador de frequência da corrente elétrica de 50 kHz, visando-se mensurar a quantidade de água corporal total. Os seus resultados mostraram que não houveram diferenças significativas entre os dois grupos. Já para a avaliação das sensações de desconforto, dor e peso do MS, empregaram-se escalas visuais análogas (EVA), observando-se que, com relação ao peso do MS, somente o grupo TCM obteve melhoras e que, entre os dois grupos, não houve diferença nas sensações avaliadas. Os autores então concluíram que o uso do TCM em pacientes com linfedema mostrou-se efetivo, pois houve redução significativa no membro afetado, segundo a cirtometria, bem como redução do volume do membro quando se compararam os resultados do grupo TCM aos do grupo controle. Dessa forma, o estudo mostrou que o uso do TCM via oral associado à fisioterapia leva a uma redução significativa do linfedema de braço⁸.

Oliveira⁹ realizou um estudo em 2007, na Unesp de Araraquara, São Paulo, para obtenção do título de mestre em alimentos e nutrição, com 14 mulheres, com idade média de 65 anos, sendo que 10 pacientes foram submetidas ao tipo cirúrgico de quadrantectomia, uma à mastectomia radical e as outras três à técnica radical modificada. Essas mulheres apresentavam: linfedema de membro superior (sete no direito e sete no esquerdo) e IMC entre 26 e 27 kg/m². As participantes foram divididas em dois grupos, sendo eles: grupo controle

e grupo TCM. Para ambos os grupos, o estudo teve duração de 10 semanas, com orientação de utilizar, durante todo esse período, o óleo fornecido como principal fonte lipídica da dieta, que representou cerca de 50–60% do total da gordura consumida. As quantidades médias de recomendação para cada grupo foram de: $41 \pm 5,7$ (ml/d) para o grupo TCM e $42 \pm 7,4$ (ml/d) para o grupo controle. As sessões de fisioterapia foram realizadas e monitoradas, três vezes por semana até a oitava semana, sendo que nas nona e décima semanas as pacientes foram orientadas a realizar automassagem. O grupo controle não recebeu TCM como fonte lipídica, utilizando o óleo vegetal de milho via oral, que contém, em sua maioria, TCL e traços de TCM. Já o grupo TCM fez uso diário de TriglicerilCMá® (TCM), que é um módulo de triglicérides destinado à nutrição oral ou enteral, como principal fonte de gordura da dieta via oral, cerca de 40 ml ou oito colheres de sobremesa cheias. As participantes receberam orientações de consumo, exemplos de preparações, roteiros e receitas, como: arroz branco, feijão, macarrão ao alho e óleo, entre outros, onde em sua composição é utilizado o lipídio especificado a cada grupo, usado para cozimento e tempero. As avaliações para verificar a redução do linfedema ao final da intervenção foram: análise da volumetria, cirtometria, severidade do linfedema e medidas das dobras tricipital (DCT) e bicipital (DCB) dos membros superiores comparando a redução média da diferença de volume entre os dois membros (acometido e sadio). A análise da severidade (%SO) foi avaliada pela seguinte fórmula: $\%SO = \frac{\text{medida edema} - \text{medida controle}}{\text{Medida controle}} \times 100$. Os valores entre os grupos mostraram uma maior redução estatisticamente significativa nas medidas volumétricas do linfedema no grupo TCM ($p \leq 0,05$), com uma redução média de 42%, sendo que o grupo controle apresentou uma diminuição igual a 4%. As comparações nos valores de dobras (DCT e DCB) entre os grupos, mostrou que o houve uma diferença estatística ($p \leq 0,05$) dos valores no grupo TCM, com maior diminuição no membro acometido (na DCT correspondeu a 21,6% e na DCB a 43%). Já no grupo controle os valores de melhora foram inferiores, sendo de DCT igual a 4,3% e de DCB a 22%. As quantidades médias de gordura consumidas ao final da intervenção foram de: 47 ± 12 (mL/d) para o grupo TCM e 45 ± 12 (mL/d) para o grupo controle. Ambos consumiram acima do recomendado, porém sem diferenças significativas e provando uma aceitação positiva. Os resultados apontam, portanto, uma redução significativa no linfedema de braço no tratamento desses indivíduos se associado à fisioterapia, o TCM oral, sob a forma de TriglicerilCMá®, numa quantidade média de 50 a 60% do total de lipídeos (cerca de 40 ml ou oito colheres de sobremesa cheias/dia)⁹.

Os TCM são ácidos graxos saturados com comprimento de cadeia de 6, 8, 10 e 12 carbonos, sendo compostos principalmente de octanoato e decanoato. São hidrolisados rapidamente com pouca participação pancreática^{11,12}. Apresentam alto valor energético (8,3 Kcal/g) e as principais fontes de TCM são: leite

humano, óleo de coco e óleo de palmeira^{13,14}. Eles podem ser administrados por via oral, tópica ou parenteral. Apresentam importante papel nos processos de inflamação celular, proporcionando alívio e nutrição celular local, além de favorecer a regeneração dos tecidos. Agem aumentando a resposta imune, acelerando o processo inflamatório e, conseqüentemente, estimulando o processo de cicatrização por meio da angiogênese e da epitelização¹⁰⁻¹².

A velocidade de absorção do TCM no intestino é similar à da glicose. Ao passarem pelos enterócitos, os TCM atingem a circulação portal, sendo transportados ao fígado, ligados à albumina. Eles não necessitam de carnitina para adentrarem na mitocôndria, sendo, portanto, oxidados mais rapidamente que os TCL¹⁴⁻¹⁶. Por sua fácil conversão energética, possivelmente os TCM possuem um efeito anticatabólico, poupando a massa muscular de perda tecidual na conversão dos aminoácidos em calorías, a exemplo do que ocorre com os carboidratos^{15,16}. Considera-se que a oferta diária de 50 ou mesmo 100 gramas de TCM é facilmente tolerada se associada a uma dieta nutricionalmente equilibrada, com intuito de evitar excessos e ocasionar outras complicações, tais como dislipidemias, doenças cardiovasculares, entre outras^{9,17}.

Conclusão

O linfedema de membro superior é uma das complicações mais comuns entre as mulheres com câncer de mama submetidas à mastectomia radical com linfonodectomia axilar. O contínuo cuidado multidisciplinar tem papel importante na reabilitação dessa população, pois auxilia no favorecimento da realização de suas tarefas do cotidiano e qualidade de vida, com conseqüente impacto na melhora da depressão, dor, aspecto estético e ansiedade desses indivíduos.

Estudos indicam atenção quanto ao uso dos TCL em indivíduos com linfedema, pois seu consumo pode sobrecarregar o membro acometido, piorando o quadro, uma vez que quanto maior é a cadeia carbônica do ácido graxo, mais desse componente é encontrado na linfa. Em contrapartida, indicam como terapêutica para essa população: fisioterapia e automassagem, associadas ao uso das TCM oral, sob a forma de TriglicerilCMá®, numa quantidade média de 50 a 60% do total de lipídeos — cerca de 40 ml ou oito colheres de sobremesa cheias/dia —, baseando-se nos resultados estatísticos encontrados frente à redução do volume do linfedema e no fato de os TCM não serem absorvidos no sistema linfático e acelerarem o processo inflamatório, favorecendo a cicatrização.

Cabe salientar a dificuldade para a elaboração desse artigo por conta da escassez de estudos na literatura sobre a utilização do TCM no cuidado do linfedema de membro superior. Sendo assim, mais pesquisas são necessárias para confirmação de seu uso, benefícios, quantidades e formas e tipo de administração.

Agradecimentos

A Deus por ter nos dado saúde e força para superar as dificuldades.

Ao Centro Universitário São Camilo, à direção e ao seu corpo docente que oportunizaram mais essa etapa em nossas vidas.

À professora Vera Silvia Frangella, pela orientação, apoio, confiança, paciência, atenção e, sobretudo, muito carinho.

Obrigada aos familiares e aos amigos, que nos momentos de nossa ausência dedicados ao estudo, sempre compreenderam que a busca pelo conhecimento e pelo melhor trabalho era maior que a ausência.

A todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte de mais essa etapa, o nosso muito obrigada! Deus abençoe a vida de todos!

Referências

1. Brito CMM, Lourenção MIP, Saul M, Otsubo OS, Battistella LR, Bernardo WM, et al. Câncer de mama: reabilitação. Associação Brasileira de Medicina Física e Reabilitação e Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral. Associação Médica Brasileira. 2012;1(1):1-18.
2. INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Pesquisa tipos de câncer 2014. [cited 2015 May 02]. Available from http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/cancer_mama
3. Haddad CAS, Saad M, Perez MCJ, Júnior FM. Avaliação da postura e dos movimentos articulares dos membros superiores de pacientes pós-mastectomia e linfadenectomia. Einstein (São Paulo). 2013;11(4):426-34.
4. Hayes SC, Janda M, Cornish B, Battistutta D, Newman B. Lymphedema after breast cancer: incidence, risk factors, and effect on upper body function. J Clin Oncol. 2008;26(21):3536-42.
5. Lyons OTA, Modarai B. Lymphoedema. Surgery (Oxford). 2013;31(5):218-23.
6. Panobianco MS, Souza VP, Prado MAS, Gozzo TO, Magalhães PAP, Almeida AM. Construção do conhecimento necessário ao desenvolvimento de um manual didático-instrucional na prevenção do linfedema pós-mastectomia. Texto Contexto Enferm. 2009;18(3):418-26.
7. Panobianco MS, Mamede MV, Almeida AM, Clapis MJ, Ferreira CB. Experiência de mulheres com linfedema pós-mastectomia: Significado do sofrimento vivido. Psicologia em estudo. 2008;13(4):807-16.
8. Oliveira J, Cesar TB. Influência da fisioterapia complexa descongestiva associada à ingestão de triglicerídios de cadeia média no tratamento do linfedema de membro superior. Rev Bras Fisioter. 2008;12(1):31-6.
9. Oliveira J. Terapia dietética com triglicédeos de cadeia média (TCM) como coadjuvante do tratamento fisioterapêutico em mulheres portadoras de linfedema de membro superior [dissertação]. Araraquara: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Faculdade de Ciências Farmacêuticas; 2007.
10. McDonald C, Bauer J, Capra S, Coll J. The muscle mass, omega-3, diet, exercise and lifestyle (MODEL) study – a randomised controlled trial for women who have completed breast cancer treatment. BMC Cancer. 2014;14:264.
11. Ferreira AM, Souza BMV, Rigotti MA, Loureiro MRD. Utilização dos ácidos graxos no tratamento de feridas: uma revisão integrativa da literatura nacional. Rev Esc Enferm USP. 2012;46(3):752-60.
12. Lottenberg AMP. Importância da gordura alimentar na prevenção e no controle de distúrbios metabólicos e da doença cardiovascular. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(5):595-607.
13. Fett CA, Petricio A, Maestá N, Correa C, Crocci AJ, Burini RC. Suplementação de ácidos graxos ômega-3 ou triglicerídios de cadeia média para indivíduos em treinamento de força. Motriz. 2001;7(2):83-91.
14. Bach AC, Babayan VK. Medium-chain triglycerides: an update. Am J Clin Nutr. 1982;36(5):950-62.
15. Jiang ZM, Zhang SY, Wang, XR, Yang NF, Zhu Y, Wilmore D. A comparison of medium-chain and long-chain triglycerides in surgical patients. Ann Surg. 1993;217(2):175-84.
16. Maten B, Pfeuffer M, Schrezenmeir J. Medium-chain triglycerides. International Dairy Journal. 2006;16(11):1374-82.
17. Babayan VK. Medium chain triglycerides and structured lipids. Lipids. 1987;22(6):417-20.

Fatores preditivos de margens cirúrgicas comprometidas no tratamento do carcinoma ductal *in situ* da mama

Predictive factors of positive margins in the treatment of ductal carcinoma in situ

Rafael Amin Menezes Hassan¹, Máira Teixeira Dória¹, Edmund Chada Baracat¹, José Roberto Filassi¹

Descritores

Carcinoma intraductal não infiltrante
Mastectomia segmentar
Fatores de risco
Recidiva
Neoplasias da mama

Keywords

Carcinoma, intraductal, noninfiltrating
Mastectomy, segmental
Risk factors
Recurrence
Breast neoplasms

RESUMO

O objetivo deste estudo foi determinar, através de revisão da literatura, possíveis fatores que possam estar associados com margens cirúrgicas comprometidas em portadoras de carcinoma ductal *in situ* (CDIS). Foi empregado o banco de dados do *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE[®]), utilizando as expressões: “*Ductal carcinoma in situ*”, “*in situ breast cancer*” e “DCIS”. Os termos adicionais incluídos foram “surgery” e “margin”. O período de referência desses estudos foi de fevereiro de 2000 a fevereiro de 2015. Dos 438 artigos encontrados, 6 foram incluídos nessa revisão, com um total de 1.222 pacientes. A taxa de margens comprometidas nos estudos variou de 29 a 72%. As principais variáveis relacionadas com margem comprometida foram o grau histológico e o tamanho final da lesão na parafina (três estudos), multifocalidade (um estudo) e volume da peça cirúrgica ressecada (um estudo). Margens cirúrgicas representam, indubitavelmente, um dos mais importantes fatores de recorrência local no tratamento do CDIS. São necessários estudos mais amplos e com metodologias adequadas para se estratificar, com segurança, os fatores de risco associados ao comprometimento das margens cirúrgicas.

ABSTRACT

The purpose of this study was to determinate, through a literature review, possible factors related to positive margins in patients treated with surgery for ductal carcinoma in situ (DCIS). The Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE[®]) database were used to search the articles, with the expressions: “Ductal carcinoma in situ” “in situ breast cancer” and “DCIS”. Additional terms included were “surgery” and “margin”. The reference period of these studies was from February 2000 to February 2015. A total of 438 articles were found, and six of them were included in this review, with a total of 1,222 patients. The rate of positive margins studies varied from 29 to 72%. The main variables related to positive margins were the histological grade and the final size of the lesion in paraffin (three studies), multifocality (one study) and volume of the resected specimen (one study). Surgical margins represent, undoubtedly, one of the most important factors of local recurrence in the treatment of DCIS. Larger studies are needed, with adequate methodology, to safely stratify the risk factors associated with surgical margins involvement.

Trabalho realizado no Setor de Mastologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP HC/ICES) – São Paulo (SP), Brasil.

¹Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP HC/ICES) – São Paulo (SP), Brasil. Endereço para correspondência: Máira Teixeira Dória – Avenida Doutor Enéas Carvalho de Aguiar, 255, 10º andar, ICHC – CEP: 05403-000 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: maira_doria@yahoo.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 29/06/2015. **Aceito em:** 14/03/2016

Introdução

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) é descrito como lesão precursora do câncer invasivo, em que as células neoplásicas, apesar de não ultrapassarem a membrana basal, possuem a inerente tendência à progressão para a forma invasiva¹. Atualmente, o CDIS corresponde a cerca de 20% do total de novos casos diagnosticados de carcinomas mamários²⁻⁴.

O tratamento do CDIS é basicamente cirúrgico: mastectomia ou cirurgia conservadora. A cirurgia conservadora, geralmente seguida de radioterapia e hormonioterapia, continua sendo o tratamento preferencial^{5,6}. A mortalidade absoluta associada ao CDIS é bastante baixa, ficando em torno de 2% nos 10 anos seguintes ao diagnóstico^{4,7}, e está associada aos casos que evoluíram para, ou recidivaram como, um carcinoma invasor. Portanto, o principal objetivo do tratamento dessas pacientes é a prevenção da recorrência local, tanto por um novo CDIS quanto por um carcinoma invasor⁷. Aproximadamente 40–50% das recidivas após a cirurgia conservadora são por carcinomas invasores³, expondo o paciente aos riscos inerentes do câncer invasor⁸⁻¹¹.

Diversos estudos já foram publicados com o objetivo de tentar elucidar quais são os fatores associados a maior risco de recidiva. Wapnir et al.⁶ realizaram uma análise das pacientes incluídas em estudos do National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) — NSABP B-17 e NSABP B-24 — e identificaram como fatores de risco para recidiva: paciente jovens, detecção clínica do tumor, e margens incertas ou comprometidas. Em meta-análise publicada em 2011, Wang et al.¹² analisaram os resultados de 44 estudos randomizados controlados e 36 estudos observacionais, encontrando os seguintes fatores de risco para recorrência: presença de comedonecrose, multifocalidade, margens positivas, tumores detectados por sintomas, tumores pouco diferenciados e lesões acima de 20 mm. O status das margens cirúrgicas é, portanto, de suma importância, pois parece afetar diretamente o risco de recorrência.

Diante das perspectivas científicas recentes, que valorizam as margens cirúrgicas no controle local da doença, há relevância nos estudos que buscam identificar fatores associados ao comprometimento dessas margens, contribuindo, assim, para diminuir taxas de reoperações por recorrência local. Há poucos dados disponíveis na literatura sobre quais são os grupos considerados de maior risco para margens comprometidas. Essas informações poderiam ajudar na formulação de diretrizes sobre quais pacientes seriam mais adequadas para o tratamento conservador e definir quais pacientes estão mais propensas a falhas cirúrgicas.

O objetivo deste estudo foi determinar, através de revisão da literatura, possíveis fatores que possam estar associados às margens cirúrgicas comprometidas em portadoras de CDIS.

Até o momento, não foi encontrada nenhuma revisão publicada sobre o assunto.

Métodos

Foi empregado o banco de dados do Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE®), utilizando as expressões: “Ductal carcinoma *in situ*”, “*in situ breast cancer*” e “DCIS”. Os termos adicionais incluídos foram “surgery” e “margin”. O período de referência desses estudos foi de fevereiro de 2000 a fevereiro de 2015. Foram encontrados 438 trabalhos, restritos à publicação em inglês. Dentre esses, foram excluídos os seguintes tipos de estudos: envolvendo animais, relatos de caso, e pacientes com carcinoma invasivo ou outras patologias benignas da mama. Foram incluídos na análise aqueles trabalhos que analisaram os desfechos cirúrgicos, reabordagens cirúrgicas e margens comprometidas por CDIS. Seguindo esses critérios de inclusão, foram selecionados cinco artigos¹³⁻¹⁷. Um estudo publicado em 1997 foi adicionado à revisão por ter sido usado como referência em outros trabalhos e ter apresentado resultado significativo⁵. O presente estudo avaliou, portanto, 6 trabalhos, correspondendo, assim, a 1.222 pacientes no total.

Resultados

Todos os estudos são retrospectivos e analisaram, objetivamente, a relação entre CDIS e margem cirúrgica. As variáveis utilizadas encontram-se distribuídas na Tabela 1. Apenas um trabalho não tinha como desfecho primário a análise dos fatores preditores de margens comprometidas. No entanto, na avaliação secundária os autores evidenciaram relação entre multifocalidade e grau histológico com o comprometimento das margens.

O número de pacientes analisadas em cada um desses estudos variou de 100 a 562. O diagnóstico do CDIS foi realizado através de biópsia percutânea por agulha grossa (core biopsy ou mamotomia) ou por biópsia cirúrgica. A definição de margens cirúrgicas comprometidas não foi homogênea, conforme apresentado na Tabela 2. Mokbel et al.¹⁴ e Melstrom et al.¹⁷ definiram margem comprometida como ausência de lesão na tinta; outros dois estudos^{5,13} definiram como menor ou igual a um milímetro, e Dillon et al.¹⁶ como menor ou igual a dois milímetros. A taxa de margens comprometidas nos estudos variou de 29 a 72%.

Todos os estudos apresentaram valor p significativo, porém apenas três calcularam o risco relativo, conforme demonstrado na Tabela 3. As principais variáveis relacionadas com margem comprometida foram o grau histológico e o tamanho final da lesão na parafina (três estudos), multifocalidade (um estudo) e volume da peça cirúrgica ressecada (um estudo).

Tabela 1. Estudos que avaliaram as margens cirúrgicas no carcinoma ductal *in situ*.

Primeiro autor e referência	Ano	Variáveis analisadas	Variáveis que tiveram associação com margens comprometidas*
Cheng ⁵	1997	Tamanho da lesão na parafina	Tamanho da lesão na parafina
Mai ¹³	2000	Multifocalidade Grau histológico	Multifocalidade Grau histológico
Mokbel ¹⁴	2001	Aspecto radiológico Peso da peça cirúrgica Grau histológico Presença de comedonecrose Presença de foco invasivo	Grau histológico
De Roos ¹⁵	2006	Tamanho mamográfico Aspecto radiológico Tamanho da peça cirúrgica Grau histológico	Grau histológico
Dillon ¹⁶	2007	Idade Grau histológico Tamanho da lesão na parafina Presença de comedonecrose Subtipo de CDIS** Achado de microinvasão Tamanho mamográfico Achado radiológico de massa ou calcificações	Tamanho da lesão na parafina
Melstrom ¹⁷	2010	Idade Grau histológico Tamanho da lesão na parafina Volume da lesão na parafina Volume da peça cirúrgica Presença de comedonecrose Subtipo de CDIS** Receptor de estrógeno Receptor de progesterona	Tamanho da lesão na parafina Volume da peça cirúrgica

*Excluídas as variáveis que não tiveram associação quando realizada análise multivariada; **os subtipos identificados foram: cribriforme, micropapilar, papilar e sólido.
CDIS: carcinoma ductal *in situ*.

Tabela 2. Taxas de margens comprometidas por carcinoma ductal *in situ*.

Primeiro autor e referência	Critérios de margens cirúrgicas comprometida*	Taxa de margens comprometidas (%)
Cheng ⁵	Distância ≤ 1 mm	65
Mai ¹³	Distância ≤ 1 mm	29
Mokbel ¹⁴	Ausência de células neoplásicas na tinta	55
De Roos ¹⁵	Critério não definido no estudo	51
Dillon ¹⁶	Distância ≤ 2 mm	72
Melstrom ¹⁷	Ausência de células neoplásicas na tinta	34

*Excluídas as variáveis que não tiveram associação na análise multivariada; **dados não apresentados pelo estudo.

Discussão

Após a introdução da mamografia e a implementação dos programas de rastreamento, houve considerável incremento nos diagnósticos das neoplasias mamárias em estádios iniciais, sobretudo do carcinoma ductal *in situ* (CDIS)¹⁸. Por se tratar de uma neoplasia intraductal com potencial precursor para carcinoma invasivo, o sucesso no controle locoregional é fundamental no seu tratamento. O papel das margens cirúrgicas nesse contexto está bem definido na literatura como um dos principais fatores que interferem no risco de recidiva ipsilateral. Estudos como o NSABP B-17 e o European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) demonstraram, em análises multivariadas, aumento das recidivas quando as margens não eram adequadas^{8,19}. Diversos outros estudos também obtiveram resultados semelhantes^{6,12,20,21}.

A extensão das margens é outro item de extenso debate que, ainda hoje, não apresenta unanimidade. No entanto, alguns estudos concluíram que quanto maior a margem menor a taxa de recorrência²². Uma ampla pesquisa mostrou que 34% dos mastologistas aceitavam 1 mm ou menos como margem livre de CDIS, 52% a partir de 2 mm e 4% com 10 mm ou mais²³. Os trabalhos selecionados nessa revisão sistemática não foram homogêneos na definição das margens cirúrgicas. As taxas de margens comprometidas também apresentaram considerável variação: de 29 a 72%. Esses valores estão em concordância com as taxas de reoperações descritas na literatura, que variam entre 10,6 e 60,5%^{18,22}.

As margens comprometidas representam maiores custos, afetam o aspecto emocional e aumentam o risco cirúrgico-anestésico inerentes a um segundo procedimento. Portanto, o reconhecimento dos fatores preditivos de margens cirúrgicas comprometidas permite a elaboração de estratégias que possam diminuir o risco de uma reabordagem cirúrgica.

Após análise multivariada, o grau histológico foi associado a maior risco de margens positivas em três dos seis estudos. Um deles mostrou associação do baixo grau histológico como único fator preditor de margem comprometida¹⁴. Nesse estudo, a maior parte dos CDIS de alto grau foi diagnosticada através de biópsia percutânea, enquanto os de baixo grau foram diagnosticados, em sua maioria, através de ressecção segmentar. Dessa forma, um diagnóstico através de biópsia prévia à cirurgia preparou os cirurgiões para uma ressecção oncológica mais apropriada no primeiro momento, diminuindo as taxas de margens comprometidas¹⁴. Portanto, a conclusão desse estudo é limitada ao viés do tipo de diagnóstico realizado. Em contrapartida, os demais estudos mostraram que o alto grau histológico

apresenta maior associação com margens cirúrgicas comprometidas. O trabalho de Mai et al.¹³ demonstrou que, além do comprometimento das margens cirúrgicas, o alto grau histológico esteve relacionado com lesões maiores na mamografia e componente intraductal extenso.

O tamanho final do CDIS nas peças ressecadas foi também um fator preditor frequentemente associado ao comprometimento das margens, relatado em três estudos. O trabalho de Cheng et al.⁵, publicado em 1997, é o mais antigo da revisão, apresentando um risco relativo de 2,2 de margens comprometidas, quando o CDIS era maior ou igual a 2,5 cm (IC95% 1,02–4,55; p=0,001). O estudo de Dillon et al.¹⁶ mostrou um risco relativo de 12,2 para margens comprometidas quando o CDIS media mais do que 3,0 cm (IC95% 3,6–41,1; p=0,0001), fato que os autores acreditam estar relacionado à subestimação da imagem na mamografia. Melstrom et al.¹⁷ encontraram um risco relativo de 2,4 quando o tumor era maior que 2,1 cm (IC95% 1,71–3,30; p=0,0001). Esse último estudo também mostrou que volumes maiores obtidos nas peças cirúrgicas estiveram menos associados a margens cirúrgicas comprometidas. Esses três trabalhos mostram, após análise multivariada, que essas variáveis foram fatores de risco independentes para a ocorrência de margens comprometidas.

Margens cirúrgicas representam, indubitavelmente, um dos mais importantes fatores de recorrência local no tratamento do CDIS. Os seus principais preditores, encontrados nesta revisão, foram o alto grau histológico e o tamanho do CDIS, seguidos de multifocalidade e volume da peça cirúrgica ressecada. No entanto, são necessários estudos mais amplos e com metodologias adequadas para se estratificar com segurança os fatores de risco associados ao comprometimento das margens cirúrgicas.

Tabela 3. Fatores preditivos associados com margens cirúrgicas comprometidas no carcinoma ductal *in situ*.

Primeiro autor e referência	n	Variáveis que tiveram associação com margens comprometidas*	RR (IC95%)	Valor p
Cheng ⁵	232	Tamanho da lesão na parafina	2,2 (1,02–4,55)	0,001
Mai ¹³	104	Multifocalidade/Grau histológico (Alto grau histológico com pelo menos 2 focos ou Baixo grau histológico com pelo menos 3 focos)	**	0,025
Mokbel ¹⁴	100	Grau histológico (Baixo grau histológico)	**	0,003
De Roos ¹⁵	105	Grau histológico (Alto grau histológico)	**	0,01
Dillon ¹⁶	135	Tamanho da lesão na parafina (Lesão >3,0 cm)	12,2 (3,63–41,11)	0,0001
Melstrom ¹⁷	546	Tamanho da lesão na parafina Volume da peça cirúrgica	2,38 (1,71–3,30) 0,48 (0,32–0,73)	0,0006 0,0001

*Excluídas as variáveis que não tiveram associação na análise multivariada; **dados não apresentados pelo estudo. RR: razão de risco; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Referências

- World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. 2003. [Internet]. [cited 2015 fev 20]. Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/patgen/bb4/>
- Estévez LG, Alvarez I, Seguí MÁ, Muñoz M, Margelí M, Miró C, et al. Current perspectives of treatment of ductal carcinoma in situ. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(7):507-17.
- Schulz S, Sinn P, Golatta M, Rauch G, Junkermann H, Schuetz F, et al. Prediction of underestimated invasiveness in patients with ductal carcinoma in situ of the breast on percutaneous biopsy as rationale for recommending concurrent sentinel lymph node biopsy. *Breast.* 2013;22(4):537-42.
- Allegra CJ, Aberle DR, Ganschow P, Hahn SM, Lee CN, Millon-Underwood S, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: Diagnosis and Management of Ductal Carcinoma In Situ September 22-24, 2009. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(3):161-9.
- Cheng L, Al-Kaisi NK, Gordon NH, Liu AY, Gebrail F, Shenk RR. Relationship between the size and margin status of ductal carcinoma in situ of the breast and residual disease. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(18):1356-60.
- Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(6):478-88.
- Boxer MM, Delaney GP, Chua BH. A review of the management of ductal carcinoma in situ following breast conserving surgery. *Breast.* 2013;22(6):1019-25.
- Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med.* 1999;340(19):1455-61.
- Solin LJ, Recht A, Fourquet A, Kurtz J, Kuske R, McNeese M, et al. Ten-year results of breast-conserving surgery and definitive irradiation for intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ) of the breast. *Cancer.* 1991;68(11):2337-44.
- Douglas-Jones AG, Logan J, Morgan JM, Johnson R, Williams R. Effect of margins of excision on recurrence after local excision of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Pathol.* 2002;55(8):581-6.
- Rudloff U, Brogi E, Reiner AS, Goldberg JJ, Brockway JP, Wynveen CA, et al. The influence of margin width and volume of disease near margin on benefit of radiation therapy for women with DCIS treated with breast-conserving therapy. *Ann Surg.* 2010;251(4):583-591.
- Wang SY, Shamliyan T, Virnig BA, Kane R. Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127(1):1-14.
- Mai KT, Yazdi HM, Ford JC, Matzinger FR. Predictive value of extent and grade of ductal carcinoma in situ in radiologically guided core biopsy for the status of margins in lumpectomy specimens. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26(7):646-51.
- Mokbel K, Choy C, Leris C, Akbar M, Vinnicombe S, Kessar P, et al. Predictors of positive margins after local excision of ductal carcinoma in situ. *Am J Surg.* 2001;181(2):91-5.
- de Roos MA, Groote AD, Pijnappel RM, Post WJ, de Vries J, Baas PC. Small size ductal carcinoma in situ of the breast: predictors of positive margins after local excision. *Int Surg.* 2006;91(2):100-6.
- Dillon MF, Mc Dermott EW, O'Doherty A, Quinn CM, Hill AD, O'Higgins N. Factors affecting successful breast conservation for ductal carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(5):1618-28.
- Melstrom LG, Melstrom KA, Wang EC, Pilewskie M, Winchester DJ. Ductal carcinoma in situ: size and resection volume predict margin status. *Am J Clin Oncol.* 2010;33(5):438-42.
- Verbeek AL, Hendriks JH, Holland R, Mravunac M, Sturmans F, Day NE. Reduction of breast cancer mortality through mass screening with modern mammography. First results of the Nijmegen project, 1975-1981. *Lancet.* 1984;1(8388):1222-4.
- Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien JP, Fentiman IS, Duval C, et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol.* 2001;19(8):2263-71.
- Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS, Baglan KL, Pettinga JE, Martinez AA. Relationship between excision volume, margin status, and tumor size with the development of local recurrence in patients with ductal carcinoma-in-situ treated with breast-conserving therapy. *J Surg Oncol.* 2001;76(4):245-54.
- Sahoo S, Recant WM, Jaskowiak N, Tong L, Heimann R. Defining negative margins in DCIS patients treated with breast conservation therapy: The University of Chicago experience. *Breast J.* 2005;11(4):242-7.
- Wang SY, Chu H, Shamliyan T, Jalal H, Kuntz KM, Kane RL, et al. Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(7):507-16.
- Blair SL, Thompson K, Rococco J, Malcarne V, Beitsch PD, Ollila DW. Attaining negative margins in breast-conservation operations: is there a consensus among breast surgeons? *J Am Coll Surg.* 2009;209(5):608-13.

RELATO DE CASO

Angiossarcoma primário de mama: desafio diagnóstico

Primary breast angiosarcoma: a diagnostic challenge

Fernanda Freire¹, Filipe Ramos Barra¹, Rosimara Eva Ferreira Almeida Camelo¹,
Andrea Campos de Oliveira Ribeiro¹, Luciano Farage², Lara Fonseca Andrade¹

Descritores

Angiossarcoma
Mama
Imagem por ressonância magnética
Tomografia por Emissão de Pósitrons
Mamografia
Ultrassom

Keywords

Angiosarcoma
Breast
Magnetic Resonance Imaging
Positron-Emission Tomography
Mammography
Ultrasound

RESUMO

Os autores expõem um caso de uma mulher de 57 anos que apresentou uma massa palpável na mama direita. Na mamografia, foi identificada uma assimetria focal com gordura de permeio, sem achado suspeito à ultrassonografia. A ressonância magnética das mamas, com meio de contraste, demonstrou um nódulo irregular e mal definido, com baixo sinal em T1 sem supressão de gordura e alto sinal em T2 com supressão de gordura. Apresentou também realce heterogêneo irregular com septos espessos realçantes medindo 5,3 cm, cinética inicial rápida e curva do tipo persistente. Uma nova ultrassonografia dirigida foi realizada, sendo observado um nódulo hipocóico de 1,2 cm, associado à alteração da ecogenicidade do parênquima mamário adjacente. Realizou-se biópsia a vácuo do nódulo hipocóico e do parênquima adjacente, guiada por ultrassom. O estudo histopatológico demonstrou angiossarcoma primário da mama de baixo grau. O PET-CT, realizado 6 meses após a cirurgia, não evidenciou recidiva ou metástases.

ABSTRACT

The authors display a case of a woman aged 57 years who presented a palpable mass in the right breast. The mammography revealed a focal asymmetry, with no suspicious findings on ultrasound. Breast MRI showed an irregular and undefined mass with low signal intensity on T1 without fat suppression and high signal on T2-weighted fat-suppressed, with irregular heterogeneous enhancement with thick enhancement septa, fast initial kinetic enhancement and persistent type curve, measuring 5.3 cm. A new ultrasound exam was performed, observing hypoechoic nodule of 1.2 cm associated with changes in echogenicity of the adjacent breast parenchyma. Ultrasound-guided vacuum biopsy of the hypoechoic nodule and the adjacent parenchyma was performed. Histopathological study showed primary breast angiosarcoma of low-grade. The PET-CT performed six months after surgery showed no recurrence or metastasis.

Trabalho realizado no Departamento de Mama da Imagens Médicas de Brasília (IMEB) – Brasília (DF), Brasil.

¹Departamento de Mama da IMEB – Brasília (DF), Brasil.

²Universidade de Brasília – Brasília (DF), Brasil.

Endereço para correspondência: Fernanda Freire – Imagens Médicas de Brasília (IMEB) – SMHN, quadra O2, conjunto C, sobreloja 18 –

CEP: 70710-100 – Brasília (DF), Brasil – E-mail: fertrem@hotmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 14/02/2016. **Aceito em:** 09/03/2016

Introdução

Angiossarcoma de mama é uma neoplasia endotelial rara, que pode ocorrer como lesão primária, como uma complicação da radioterapia, ou mesmo secundária a linfedema crônico após linfadenectomia para carcinoma mamário, representando cerca de 0,04–1% de todas as neoplasias da mama¹⁻³. Angiossarcoma primário da mama tipicamente se apresenta em mulheres na terceira e ou quarta década de vida, abaixo da idade recomendada para rastreamento mamográfico, possivelmente explicando por que a maioria das pacientes estão sintomáticas quando diagnosticadas^{1,2,4,5}. Os achados clínicos e radiológicos costumam ser inespecíficos⁵⁻⁷. O estudo atual fornece mais evidências desta superação dos métodos de imagem com um importante desafio diagnóstico solucionado e bem documentado.

Relato do caso

Mulher de 57 anos sem história de cirurgia, radio ou quimioterapia prévias, apresentou-se com massa palpável na mama direita. Na mamografia, foi evidenciada uma assimetria focal com gordura de permeio na união dos quadrantes mediais da mama direita com ultrassonografia normal (Figura 1). Em face das alterações no exame físico e da ultrassonografia negativa, um exame de ressonância magnética (RM) das mamas, com meio de contraste, foi solicitado.

A RM das mamas demonstrou um nódulo irregular, com hipossinal nas imagens ponderadas em T1 e hipersinal nas imagens ponderadas em T2 com supressão de gordura, associado a edema da pele e do tecido celular subcutâneo (Figura 2). Após a administração do meio de contraste, observou-se um nódulo complexo de 5,3 cm com tênue realce, apresentando realce nodular espiculado, heterogêneo de permeio e septos com realce. A análise cinética mostrou realce inicial rápido e curva cinética do tipo persistente (Figura 3). O valor de coeficiente de difusão aparente (ADC), obtido a partir de imagens ponderadas de difusão (valores b de 750 e 1500), foi $0,83 \times 10^{-3}$.

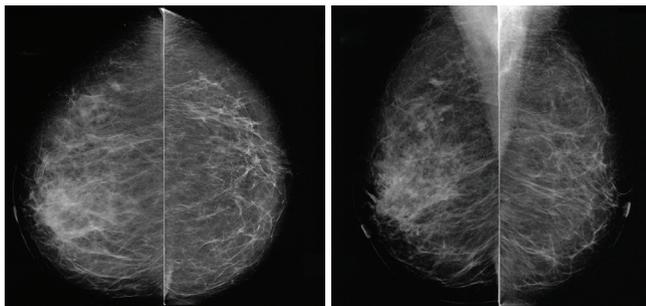


Figura 1. Mamografia bilateral nas incidências crânio-caudal e médio-lateral oblíqua. Observa-se assimetria focal na união dos quadrantes mediais da mama direita, terços anterior e médio, com gordura de permeio.

Uma nova ultrassonografia, dirigida para os achados da ressonância, mostrou um nódulo hipoeico de 1,2 cm, junto à pele, associado ao aumento da densidade do tecido mamário adjacente (Figura 4). Foi realizada uma biópsia a vácuo deste nódulo, guiada por ultrassom, com uma agulha de calibre 9G. A análise histopatológica demonstrou angiossarcoma primário de mama de baixo grau.

Foi realizada mastectomia total com quimioterapia adjuvante. Seis meses após a cirurgia, foi realizado estudo de PET-CT, sem evidências de recidiva ou metástases.

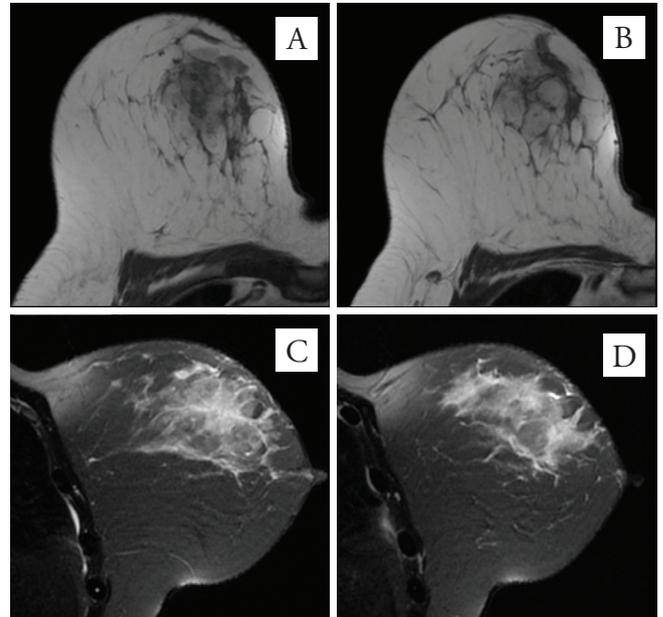


Figura 2. Imagens de ressonância magnética das mamas no plano axial T1 sem supressão de gordura (A e B) e sagital T2 com supressão de gordura (C e D). Observa-se nódulo heterogêneo, irregular, com hipossinal em T1 e hipersinal em T2.

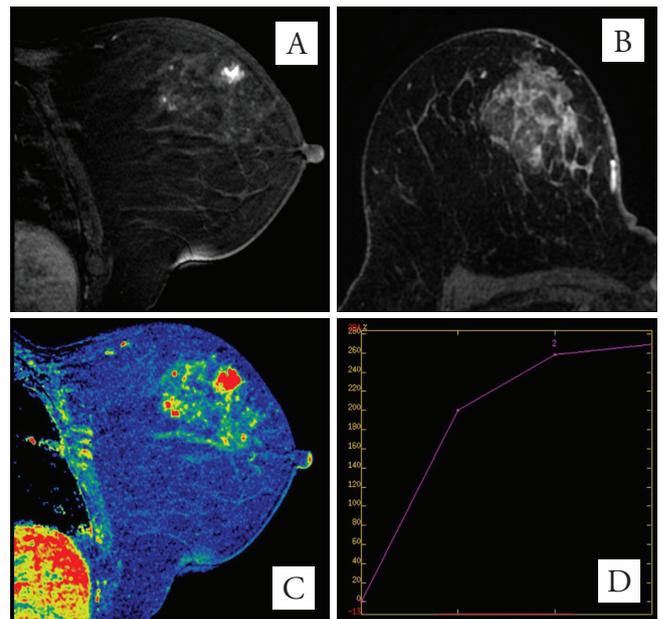


Figura 3. Sagital *Vibrant*, fase inicial (A) e mapa de cores com realce máximo (C), onde se observa realce nodular irregular com tênue realce aglutinado do parênquima adjacente. Nas imagens no plano axial tardio (B), nota-se realce nodular irregular, heterogêneo, com septos realçantes no quadrante superomedial da mama esquerda. A análise cinética (D) mostrou realce inicial rápido e curva cinética do tipo persistente.

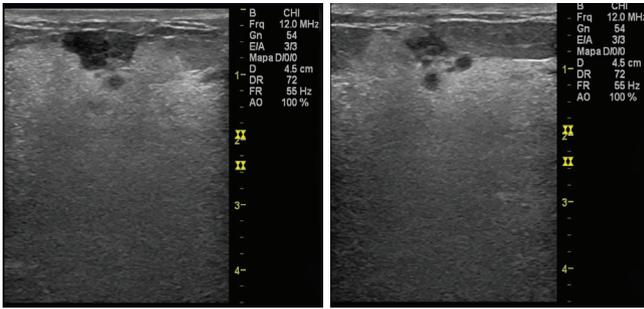


Figura 4. Imagens de ultrassonografia dirigida. Nódulo irregular, hipoeicoico, associado a aumento da ecogenicidade do parênquima mamário adjacente.

Discussão

Sarcomas representam menos de um por cento dos tumores malignos mamários, com incidência de cerca de cinco casos por milhão nos Estados Unidos da América³. A disseminação do angiossarcoma é por via hematogênica, sendo rara a ocorrência de linfonodopatia axilar⁴. A apresentação clínica mais comum é de uma massa palpável, podendo também se manifestar como aumento progressivo do volume mamário ou mesmo ser assintomática⁵. A avaliação por imagem de angiossarcoma de mama pode ser difícil, com achados inespecíficos na mamografia e ultrassonografia. A ressonância magnética pode ser mais sensível e específica e tem sido frequentemente utilizada, especialmente nas lesões ocultas à mamografia e/ou ultrassonografia^{2,5,6,8}.

Na mamografia, a aparência é inespecífica. O achado mais comum é de nódulo não calcificado, mal definido⁵⁻⁷. No entanto, o diagnóstico mamográfico é geralmente difícil, pois muitas pacientes com angiossarcoma são jovens e têm mamas densas⁶. A presença de gordura em alterações mamográficas tem sido relatado, o que inclui o diagnóstico diferencial de hemangioma e angioliipoma⁹. A ultrassonografia é útil para confirmação da avaliação de massa palpável⁹. O angiossarcoma se apresenta, principalmente, como lesões solitárias, circunscritas, hipervasculares com padrões mistos de eco (áreas hiper e hipocogênicas) e sem fenômenos acústicos posteriores^{5,7}. Margens angulares, sombra acústica posterior e hiperecogenicidade são incomuns¹⁰.

Há poucos relatos na literatura a respeito dos achados de imagem do angiossarcoma de mama na RM^{7,11}. A apresentação mais comum é de um nódulo heterogêneo com baixa intensidade de sinal nas imagens ponderadas em T1 e alta intensidade de sinal nas imagens ponderadas em T2, com áreas de ausência de sinal em razão de vasos no interior da lesão^{5,7,9,11,12}. A presença de cinética do tipo *washout* e de áreas de hemorragia favorecem tumores de alto grau^{6,13}.

O PET com 18F-FDG pode ser utilizado para o estadiamento de angiossarcoma, para identificar metástases ósseas osteoblásticas que não foram detectadas na tomografia computadorizada^{13,14}. Há poucos relatos de uso de PET em angiossarcoma de mama publicados anteriormente. Em nosso estudo, foi realizado apenas no seguimento, não sendo observada doença metastática.

Conclusão

O estudo do presente caso, em razão de sua rara incidência e apresentação complexa, tem valor singular para o radiologista. O conhecimento dos aspectos mais comuns da apresentação clínica e imagiológica do angiossarcoma mamário é de extrema relevância no diagnóstico diferencial de nódulos volumosos, mistos e mal delimitados nas mamas.

Referências

- Zemanova M, Rauova K, Boljesikova E, Machalekova K, Krajcovicova I, Lehotska V, et al. Analysis of radiation-induced angiosarcoma of the breast. *Bratisl Lek Listy*. 2014;115(5):307-10.
- Arora TK, Terracina KP, Soong J, Idowu MO, Takabe K. Primary and secondary angiosarcoma of the breast. *Gland Surg*. 2014;3(1):28-34. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2013.12.03.
- Zelek L, Llombart-Cussac A, Terrier P, Pivot X, Guinebretiere JM, Le Pechoux C, et al. Prognostic factors in primary breast sarcomas: a series of patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol*. 2003;21(13):2583-8.
- Sher T, Hennessy BT, Valero V, Broglio K, Woodward WA, Trent J, et al. Primary angiosarcomas of the breast. *Cancer*. 2007;110(1):173-8.
- Yang WT, Hennessy BT, Dryden MJ, Valero V, Hunt KK, Krishnamurthy S. Mammary angiosarcomas: imaging findings in 24 patients. *Radiology*. 2007;242(3):725-34.
- Kikawa Y, Konishi Y, Nakamoto Y, Harada T, Takeo M, Ogata M, et al. Angiosarcoma of the breast - specific findings of MRI. *Breast Cancer*. 2006;13(4):369-73.
- Liberman L, Dershaw DD, Kaufman RJ, Rosen PP. Angiosarcoma of the breast. *Radiology*. 1992;183(3):649-54.
- Biswas T, Tang P, Muhs A, Ling M. Angiosarcoma of the breast: a rare clinicopathological entity. *Am J of Clin Oncol*. 2009;32(6):582-6. doi: 10.1097/COC.0b013e3181967f09.
- Glazebrook KN, Magut MJ, Reynolds C. Angiosarcoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(2):533-8. doi: 10.2214/AJR.07.2909.
- Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology*. 1995;196(1):123-34.
- Murakami S, Nagano H, Okubo K, Sakata H, Tsuji Y, Ishiguro T, et al. Angiosarcoma of the breast: report of a case and its findings of MRI. *Breast Cancer*. 2001;8(3):254-8.
- Bhosale SJ, Kshirsagar AY, Patil MV, Wader JV, Nangare N, Patil PP. Primary angiosarcoma of breast: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2013;4(4):362-4. doi: 10.1016/j.ijscr.2013.01.016.
- Cucci E, Ciuffreda M, Tambaro R, Aquilani L, Barrassi M, Sallustio G. MRI findings of large low-grade angiosarcoma of the breast with subsequent bone metastases: a case report. *J Breast Cancer*. 2012;15(2):255-7. doi: 10.4048/jbc.2012.15.2.255.
- Glazebrook KN, Morton MJ, Reynolds C. Vascular tumors of the breast: mammographic, sonographic, and MRI appearances. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(1):331-8.

RELATO DE CASO

Carcinoma de mama bilateral sincrônico com diferentes comportamentos biológicos: relato de caso

Synchronous bilateral breast carcinoma with different biological behaviors: case report

Luciana Alves Bolfarini¹, Ana Carolina Rondinelli de Paula¹, João Estevam Abelha Januário¹, Helio Rubens de Oliveira²

Descritores

Neoplasias da mama
 Triplo Negativas
 Mastectomia
 Relatos de casos
 Promoção da Saúde

RESUMO

Define-se carcinoma de mama bilateral sincrônico (CMBS) pelo diagnóstico de dois tumores primários simultâneos. Relata-se o caso de uma paciente do sexo feminino, 55 anos, caucasiana, que procurou o mastologista por uma lesão na mama direita (MD). Ao exame físico na MD, notou-se um abaulamento no quadrante superior externo (QSE), retração e ulceração de pele e palpou-se massa de 5 cm no QSE, endurecida, irregular, com expressão mamilar negativa e linfonodo axilar suspeito e com estágio clínico III (T4b N1 Mx). A mama esquerda (ME) apresentou-se normal. A mamografia mostrou nódulo suspeito no QSE da MD (BI-RADS V) e ME com calcificações monomórficas (BI-RADS II). A ressonância magnética revelou nódulo sólido, heterogêneo (3 cm) no QSE da MD (BI-RADS V) e também nódulo sólido, irregular (7 mm) no quadrante inferior externo (QIE) da ME (BI-RADS V). Os demais exames não demonstraram metástases. A biópsia revelou carcinoma ductal invasivo (CDI) na MD e carcinoma ductal *in situ* na ME, compatível com CMBS. Na ME, a imuno-histoquímica demonstrou receptores de estrogênio e progesterona positivos, CERB-B2 negativos e Ki-67 com expressão nuclear positiva em 5% das células neoplásicas. Na MD, receptores triplo-negativos e Ki-67 positivo em 10%. Após quimioterapia neoadjuvante, a paciente foi submetida a mastectomia direita com linfadenectomia axilar e quadrantectomia esquerda com linfonodo sentinela. O anatomopatológico da MD evidenciou carcinoma ductal invasor residual, margens cirúrgicas e linfonodos livres. Na ME, linfonodo sentinela livre e resposta patológica completa. Prosseguiu-se o tratamento com radioterapia e Tamoxifeno. Atualmente, a literatura médica sobre o CMBS é escassa, dificultando o manejo terapêutico nos casos em que cada tumor exibe características biológicas diferentes.

Keywords

Breast Neoplasms
 Triple Negative Breast Neoplasms
 Mastectomy
 Case reports
 Health Promotion

ABSTRACT

Bilateral synchronous breast carcinoma (BSBC) is defined by the simultaneous presence of two primary tumors at diagnosis. This is a case report of a female patient, aged 55 years, Caucasian, who sought a mastology service because of a lesion in the right breast (RB). In physical examination, a lump in the RB was noticed in the superolateral quadrant (SLQ), as well as retraction and skin ulceration, with a palpable irregular mass of 5 cm, without nipple discharge, abnormal axillary lymph node, and stage III (T4b N1 Mx). Left breast (LB) was normal. Mammography showed suspicious lump in SLQ of

Trabalho realizado no Departamento de Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba – Curitiba (PR), Brasil.

¹Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR) – Curitiba (PR), Brasil.

²Setor de Mastologia do Departamento de Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, Aliança Saúde PUC-PR – Curitiba (PR), Brasil.

Endereço para correspondência: Luciana Alves Bolfarini – Departamento de Ginecologia da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade

Católica do Paraná (PUC-PR) – Rua Imaculada Conceição, 1155 – Prado Velho – CEP: 80215-901 – Curitiba (PR), Brasil – E-mail: lbolfa@ig.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 03/10/2015. Aceito em: 09/03/2016

RB (BI-RADS V), LB with monomorphic calcifications (BI-RADS II). MRI revealed a solid heterogeneous nodule (3 cm) in SLQ of RB (BI-RADS V) and an irregular solid nodule (7 mm) in inferolateral quadrant (ILQ) of LB (BI-RADS V). Metastasis was not found on other tests. Biopsy revealed invasive ductal carcinoma in RB and ductal carcinoma in situ in LB, compatible with BSBC. On LB, the immunohistochemistry showed positive estrogen and progesterone receptors, negative for CERB-B2 and Ki-67 positive nuclear expression in 5% of tumor cells. RB presented triple-negative receptors and Ki-67 positive in 10%. After neoadjuvant chemotherapy, a right mastectomy with axillary lymphadenectomy and left quadrantectomy with sentinel lymph node was performed. Anatomopathological exam of RB showed residual ductal carcinoma, free surgical margins and lymph nodes. In LB, sentinel lymph node was disease free and there was a complete pathological response. Treatment was continued with radiotherapy and Tamoxifen. Currently, the medical literature on the BSBC is scarce, thus hampering the therapeutic management in cases where each tumor displays different biological characteristics.

Introdução

O carcinoma de mama bilateral sincrônico (CMBS) é definido como a presença simultânea de dois tumores primários ao diagnóstico¹. Também podem ser considerados sincrônicos os que são detectados até os primeiros 12 meses do diagnóstico do primeiro tumor; são chamados metacrônicos aqueles descobertos após esse período². Há controvérsia no tocante ao prognóstico dessa apresentação tumoral; alguns estudos retrospectivos mostraram que pacientes com CMBS tiveram sobrevida menor quando comparados a pacientes com lesões malignas unilaterais, enquanto em outros esse pior desfecho não pôde ser demonstrado^{2,3}.

Não há consenso acerca da origem de uma neoplasia mamária sincrônica, podendo a mesma ser metástase de uma lesão primária ou um segundo tumor totalmente independente^{4,5}. Defensores da primeira hipótese mostraram correlações positivas no subtipo histológico e status dos receptores hormonais⁴. Baseado nesses resultados, foi proposta uma única origem celular para ambos os tumores com metástase secundária para a mama oposta ou para um local adjacente à lesão primária⁴. Proponentes da segunda teoria, por sua vez, demonstraram diferentes características histopatológicas em carcinomas bilaterais⁵.

Desse modo, o presente trabalho tem como objetivo relatar o raro caso de uma paciente com carcinoma de mama bilateral sincrônico, com características biológicas diferentes.

Relato do caso

Paciente do sexo feminino, 55 anos de idade, caucasiana, procurou atendimento no Serviço de Mastologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, em novembro de 2010, devido a uma lesão palpável na mama direita com evolução de 6 meses. Como antecedentes ginecológicos, apresentava menarca aos 13 anos, três gestações com dois partos cesarianos, sendo a primeira aos 27 anos, e um aborto; amamentou todos os filhos. Relatava menopausa aos 45 anos, sem uso de terapia de reposição hormonal. Quanto a comorbidades, referia hipotireoidismo em

tratamento com Levotiroxina; negava tabagismo e etilismo. No tocante aos antecedentes mórbidos familiares, negava câncer de mama, mas relatava que pai e irmã tiveram neoplasia de cólon.

Ao exame físico, em mama direita apresentava à inspeção um abaulamento no quadrante superior externo (QSE) com retração e ulceração de pele adjacente. À palpação notava-se uma tumoração de 5 cm, endurecida, irregular e que ocupava o QSE, com expressão mamilar negativa; em axila direita, palpava-se linfonodo de aspecto suspeito, e as fossas supraclaviculares e infraclaviculares estavam livres. A paciente foi classificada como estágio clínico III (T4b N1 Mx). Em mama esquerda, não existiam alterações ao exame físico.

Solicitou-se mamografia simples bilateral, que mostrou presença de nódulo com contornos irregulares e microlobulado, isodensos no terço posterior que ocupava o QSE da mama direita, associado à retração e ao espessamento cutâneo, microcalcificações agrupadas pleomórficas (BI-RADS V). Em mama esquerda, evidenciou-se calcificações monomórficas, sem nódulo dominante (BI-RADS II).

A paciente foi submetida a ecografia bilateral de mama, que mostrou um nódulo sólido, irregular, no QSE da mama direita, com sombra acústica posterior, verticalizado e tendo no seu maior diâmetro 5 cm. Na mama esquerda, notou-se um nódulo sólido, no quadrante inferior externo (QIE), cujas medidas foram de 0,8x0,5x0,8 cm, classificado como BI-RADS IV. Desse modo, solicitou-se a realização de ressonância magnética, a qual revelou: nódulo sólido, heterogêneo, medindo 3 cm x 2,6 cm x 2,6 cm no QSE da mama direita (BI-RADS V); nódulo sólido, irregular, medindo 7 mm no QIE da mama esquerda (BI-RADS V) (Figuras 1 e 2). Realizou-se estadiamento clínico da paciente com ecografia de abdome total, radiografia de tórax e cintilografia óssea, as quais não evidenciaram doença metastática.

Foi indicada *core-biopsy* de ambas as lesões, cujo laudo confirmou CDI em mama direita e carcinoma ductal *in situ* em mama esquerda, sendo compatível com os achados de imagem de tumor bilateral sincrônico. A imuno-histoquímica demonstrou: na mama direita, receptores de estrogênio (RE) e receptores de progesterona (RP) negativos, marcador

CERB-B2 negativo à análise (triplo negativo) e Ki-67 com expressão nuclear positiva, em torno de 10% das células neoplásicas; na mama esquerda, RE e RP positivos, marcador HER2 negativo e Ki-67 positivo, em torno de 5% das células neoplásicas. A Tabela 1 resume as principais características biológicas de cada tumor.

Em virtude do quadro exposto acima, após 6 meses de quimioterapia neoadjuvante (FEC-D em 4 ciclos), a paciente foi submetida a mastectomia direita, em abril de 2011, do tipo Madden, com linfadenectomia axilar níveis 1 e 2. Depois, em junho de 2011, foi submetida a quadrantectomia esquerda mais linfonodo sentinela (ROLL e SNOLL). A cirurgia ocorreu sem intercorrências, com boa recuperação clínica da paciente.



Figura 1. Ressonância nuclear magnética das mamas demonstrando lesões bilateralmente.

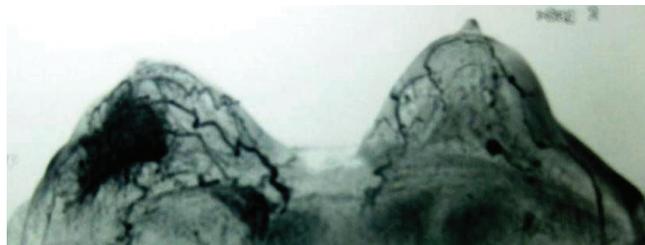


Figura 2. Ressonância nuclear magnética das mamas demonstrando lesões bilateralmente.

Tabela 1. Características das lesões tumorais.

Características	Mama direita	Mama esquerda
Tamanho na RNM	30x26x26 mm	7 mm
Localização	QSL	QIL
RE	negativo	positivo
RP	negativo	positivo
HER2	negativo	negativo
Ki-67	10%	
Estadiamento clínico pré-operatório	T4 N1 M0	T1 N0 M0

RNM: ressonância nuclear magnética; QSL: quadrante superior lateral; QIL: quadrante inferior lateral; RE: receptor de estrogênio; RP: receptor de progesterona.

Na mama direita, o exame anatomopatológico das peças evidenciou CDI grau nuclear 2 e grau histológico 1 (Nottingham), com lesão tumoral medindo 5,5 cm no maior eixo, componente de carcinoma ductal *in situ* em menos de 25% da neoplasia, invasão perineural e vascular presentes, com embolização angiolímfática. Pele comprometida pela neoplasia e mamilo livre de doença. Margens cirúrgicas livres e sete linfonodos axilares, todos livres de comprometimento. Na mama esquerda, a peça cirúrgica demonstrou ausência de neoplasia residual com área retroareolar e parênquima mamário negativo para malignidade e linfonodo sentinela livre de comprometimento neoplásico, compatível com resposta patológica completa. (Tabela 2).

Dois meses após a intervenção cirúrgica, a paciente realizou terapia adjuvante com radioterapia por 36 sessões. Após o término do tratamento, ela seguiu sob cuidados médicos com consultas periódicas e em terapia medicamentosa com Tamoxifeno. Atualmente, apresenta-se com 48 meses de sobrevida livre de doença (Figura 3). A mesma não demonstrou interesse em realizar reconstrução mamária.

Discussão

A primeira série de casos de CMBS foi publicada por Kilgore em 1921, que o definiu como a presença simultânea, ao diagnóstico, de dois tumores de mama primários¹. Depois, introduziu-se o conceito de intervalo de tempo entre o aparecimento das neoplasias

Tabela 2. Estadiamento tumoral pré e pós-cirúrgico.

Pré-cirúrgico	Pós-cirúrgico	Resposta Patológica	
Mama Direita	T4b N1 M0	PT4B PN0 Mx	Parcial
Mama Esquerda	Tis N0 M0	PT0 PN0 Mx	Completa



Figura 3. Pós-operatório de mastectomia direita e quadrantectomia esquerda.

síncronas, o qual foi estabelecido de modo arbitrário por diferentes autores². Uriburu definiu como sincrônico aquele diagnosticado nos primeiros 12 meses subsequentes ao diagnóstico do primeiro tumor². A incidência de CMBS oscila entre 0,3 e 12%; essa ampla variação deve-se, em parte, às diferentes definições de tempo utilizadas para descrever o carcinoma de mama bilateral sincrônico⁶.

Recente estudo, conduzido por Chen et al., investigou fatores de risco para CMBS⁷. Realizou-se uma análise retrospectiva de casos-controle com 11.247 pacientes diagnosticadas com câncer de mama bilateral sincrônico comparando-as com pacientes com carcinoma unilateral. Tiveram significância estatística para CMBS os seguintes fatores de risco: idade, carcinoma lobular, adenose esclerosante e parentes de primeiro grau com câncer de mama. Não foi encontrada diferença significativa na sobrevivência entre os pacientes com CMBS e grupo-controle⁷.

Há controvérsia acerca da gênese de uma neoplasia mamária sincrônica, podendo a mesma ser metástase de uma lesão primária ou um segundo tumor independente^{4,5}. No presente relato, a imuno-histoquímica demonstrou que a paciente, na mama direita, apresentava RE e RP negativos e marcador HER-2 negativo. Entretanto, na mama esquerda, ela apresentava RE e RP positivos e HER-2 negativo. Essas diferentes características biológicas sugerem origens neoplásicas independentes, corroborando, desse modo, a segunda hipótese supracitada.

Pacientes com câncer de mama têm risco aumentado de desenvolver tumor na mama contralateral, seja ele sincrônico ou metacrônico (0,5–0,8% ao ano)⁶. Ao momento do diagnóstico de CMBS, o tumor diagnosticado primeiro, em geral, tem tamanho maior comparado ao contralateral. A neoplasia inicial é geralmente diagnosticada por palpação, enquanto a contralateral é, na maior parte dos casos, diagnosticada por exames de imagem como mamografia, ultrassonografia ou ressonância magnética, sendo o primeiro método o mais comum na detecção do tumor contralateral^{6,8}. Esse fato destaca a importância da triagem da mama contralateral e do acompanhamento de todos os pacientes diagnosticados com câncer de mama.

São chamados marcadores tumorais (ou biológicos) substâncias presentes no tumor, ou em outros materiais biológicos, produzidas primariamente por ele ou secundariamente pelo paciente, em decorrência da neoplasia. Esses marcadores ajudam a estabelecer a conduta terapêutica e podem ser preditores de prognóstico⁹. No presente caso, foram testados os receptores hormonais (RH), o indicador de proliferação celular Ki-67 e o marcador genético HER 2 (também chamado de CERB-B2).

Cerca de dois terços dos cânceres de mama são positivos para receptores hormonais, sendo a positividade dos tumores maior para RE (60–81%) do que para RP (44–61%)⁹. Os RH têm forte correlação positiva com a idade da paciente, sendo mais positivos em tumores de mulheres pós-menopausa. Além disso, não possuem relação com os fatores de risco para câncer de mama, como paridade, idade da menarca e história

familiar da doença. A literatura mostra que há uma associação positiva entre a presença de RH e um prognóstico mais favorável, já que a taxa de resposta positiva à terapia hormonal chega a 77% nos casos em que há RE e RP positivos⁹.

O Ki-67 é um antígeno marcador de proliferação celular (atividade mitótica), quantificado durante a análise microscópica de material congelado, que se relaciona diretamente a tumores de baixa diferenciação celular e inversamente ao número de RE, representando um pior prognóstico. No entanto, os tumores com maior índice de proliferação celular costumam apresentar melhor resposta às drogas antineoplásicas⁹.

O HER 2 é um proto-oncogene presente em aproximadamente 20% de todos os cânceres de mama e em 25% dos CDI⁹. Gong et al. mostraram que o excesso de expressão da proteína CERB-B2 é mais comum no carcinoma ductal *in situ* do que no CDI, sugerindo que a amplificação do gene HER 2 pode ser um evento precoce no desenvolvimento do câncer de mama¹⁰. A mortalidade aumentada e o pior prognóstico dos pacientes com CMBS podem estar associados a um maior índice de amplificação desse gene^{9,10}.

Estudos apontaram não haver relação de superioridade dos tratamentos quimioterápicos neoadjuvantes sobre as terapias adjuvantes, ou vice-versa¹¹. No entanto, a adoção da terapia neoadjuvante mostrou-se capaz de garantir cirurgias menos agressivas aos pacientes. A sua escolha está indicada para pacientes com carcinoma de mama localmente avançados (estádios IIIA – IIIB) com o objetivo de reduzir o tamanho do tumor e permitir tratamentos cirúrgicos mais conservadores¹¹.

O esquema FEC-D, proposto à paciente, é constituído por dois grupos de quimioterápicos: Taxanos (Fluorouracil, Ciclofosfamida, Docetaxel) e Antraciclina (Epirrubicina). Tal escolha é destinada a tumores de alto risco com receptores hormonais negativos ou HER-2 positivos de acordo com o seguinte esquema: Fluorouracil 500mg/m² + Epirrubicina 100mg/m² + Ciclofosfamida 500 mg/m² + Docetaxel 75mg/m², a cada 21 dias¹¹. O mecanismo de ação das Antraciclina se dá pelo bloqueio da síntese de DNA e RNA, por inibição da topoisomerase II, ao passo que o mecanismo de ação dos Taxanos se dá ao exercerem efeitos citotóxicos nos microtúbulos e nas suas subunidades proteicas — os dímeros de tubulina —, promovendo a estabilização dos microtúbulos e inibindo o desmonte. Ao estabilizar os microtúbulos, a mitose é inibida, e a proliferação neoplásica é controlada¹¹.

Seis meses após o tratamento neoadjuvante, a paciente foi submetida a mastectomia direita, do tipo Madden, com linfadenectomia axilar níveis 1 e 2, ou seja, lateral e abaixo do músculo peitoral menor, respectivamente. A técnica de Madden consiste na retirada completa da glândula mamária, fásia do músculo peitoral maior subjacente, incluindo pele, aréola e mamilo, com a preservação de um ou ambos os músculos peitorais, além do esvaziamento axilar¹¹. Após esse procedimento, a paciente realizou quadrantectomia esquerda com linfonodo sentinela pela técnica

de ROLL e SNOLL. Tal técnica é determinada pela introdução, guiada por ultrassom, de pequena quantidade de partículas marcadas com Tecnécio-99m dentro de um grupo de microcalcificações ou lesão não palpável. Com o auxílio do gama probe, o cirurgião é capaz de detectar não somente a lesão, mas também o linfonodo sentinela, pois uma pequena parte das partículas que marcam a lesão é drenada pela via linfática mamária, marcando também o linfonodo¹¹.

Tradicionalmente, a maioria dos médicos tem abordado o câncer de mama bilateral de forma mais agressiva do que a doença unilateral e com maior incidência de mastectomia bilateral em CMBS⁶. Esse modelo agressivo de abordagem foi empregado para tratar o que se pensava ser uma doença com pior prognóstico e desfecho quando comparada a tumores unilaterais. No entanto, diversos estudos demonstraram que o prognóstico de pacientes com câncer bilateral de mama parece semelhante ao dos pacientes com doença unilateral⁶.

Gollamudi et al., retrospectivamente, revisaram pacientes com CMBS e demonstraram que eles não possuem pior prognóstico, podendo ser tratados de forma segura com conservação da mama bilateral¹². O resultado estético foi comparável ao dos pacientes que se submeteram à conservação da mama unilateral. Heron et al. também demonstraram que o tratamento conservador da mama bilateral não comprometeu a sobrevida global desse grupo de pacientes¹³. Atualmente, há consenso sobre o fato de que, nas doenças bilaterais, é possível realizar o tratamento conservador na mama contralateral sem comprometer a sobrevida dos pacientes⁶.

Conclusão

O CMBS é um evento raro que, no entanto, demanda atenção médica e rastreamento da mama contralateral em pacientes com câncer de mama unilateral. Em geral, a neoplasia contralateral é diagnosticada por exame de imagem, como mamografia ou ressonância nuclear magnética. Sua etiologia permanece incerta, porém, a maioria das evidências suporta origens tumorais independentes, em vez de disseminação metastática do tumor primário. Considerava-se o prognóstico do CMBS pior quando comparado ao de tumores unilaterais, o que explica a alta taxa de mastectomias bilaterais como forma de tratamento. No entanto, dados recentes demonstram sobrevida semelhante entre pacientes com neoplasias unilaterais e pacientes com tumores de mama bilaterais quando tratadas com cirurgia conservadora da mama juntamente com quimioterapia

e radioterapia, o que pode ser demonstrado no presente relato de caso. Portanto, a conservação da mama contralateral pode ser oferecida como opção de tratamento viável para pacientes com CMBS, sem comprometimento da sobrevida.

Referências

1. Kilgore AR. The incidence of cancer in the second breast: after radical removal of one breast for cancer. *JAMA*. 1921;77(6):454-7. doi: 10.1001/jama.1921.02630320038011
2. Vuoto HD, Garcia AM, Candás GB, Zimmermann AG, Uriburu JL, Isetta JA, et al. Bilateral breast carcinoma: clinical characteristics and its impact on survival. *Breast J*. 2010;16(6):625-32. doi: 10.1111/j.1524-4741.2010.00976.x.
3. Carmichael AR, Bendall S, Lockerbie L, Prescott R, Bates T. The long-term outcome of synchronous bilateral breast cancer is worse than metachronous or unilateral tumours. *Eur J Surg Oncol*. 2002;28(4):388-91.
4. Stems EE, Fletcher WA. Bilateral cancer of the breast: a review of clinical, histologic and immunohistologic characteristics. *Surgery*. 1991;110(4):617-22.
5. Dawson PJ, Maloney T, Gimotty P, Juneau P, Ownby H, Wolman SR. Bilateral breast cancer: one disease or two? *Breast Cancer Res Treat*. 1991;19(3):233-44.
6. Tousimis E. Synchronous bilateral invasive breast cancer. *Breast Cancer Online*. 2005;8(4):e20. doi:10.1017/S1470903105002075.
7. Chen JJ, Wang Y, Xue JY, Chen Y, Chen YL, Xiao Q, et al. A clinicopathological study of early-stage synchronous bilateral breast cancer: a retrospective evaluation and prospective validation of potential risk factors. *PLoS One*. 2014;9(4):e95185. doi: 10.1371/journal.pone.0095185. eCollection 2014.
8. Hungness ES, Safa M, Shaughnessy EA, Aron BS, Gazder PA, Hawkins HH, et al. Bilateral synchronous breast cancer: mode of detection and comparison of histologic features between the 2 breasts. *Surgery*. 2000;128(4):702-7.
9. Eisenberg ALA, Koifman S. Câncer de mama: marcadores tumorais (Revisão de literatura). *Rev Bras Cancerol*. 2001;47(4):377-88.
10. Gong SJ, Rha SY, Jeung HC, Roh JK, Yang WI, Chung HC. Bilateral breast cancer: differential diagnosis using histological and biological parameters. *Jpn J Clin Oncol*. 2007;37(7):487-92. Epub 2007 Aug 1.
11. Amorim WC, Ramires LC. Guia de bolso de Mastologia – Série Guias de Bolso em Ginecologia e Obstetrícia. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte: Atheneu, 2012.
12. Gollamudi SV, Gelman RS, Peiro G, Schneider LJ, Schnitt SJ, Recht A, et al. Breast-conserving therapy for stage I-II synchronous bilateral breast carcinoma. *Cancer*. 1997;79(7):1362-9.
13. Heron D, Komarnicky L, Hyslop T, Schwartz G, Mansfield C. Bilateral breast carcinoma: risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease. *Cancer*. 2000;88(12):2739-50.

Carcinoma metaplásico de mama com diferenciação osteossarcomatosa: um relato de caso

Metaplastic breast carcinoma with osteosarcomatoid differentiation: a case report

Ariosto Rodrigues Ribeiro Filho¹, Aline Fortes Machado¹, Sabas Carlos Vieira², Rafael de Deus Moura³

RESUMO

Relato de caso de um osteossarcoma metaplásico da mama em um hospital de Teresina, com resumo e discussão de literatura. O carcinoma metaplásico da mama é mais comum em mulheres entre 55 e 60 anos. Apresenta-se em forma de uma massa palpável sem preferência por quadrante, com rápido crescimento e geralmente é mais largo do que outros tipos de tumores mamários. Os carcinomas têm poucos receptores para hormônios sexuais. No caso de carcinoma metaplásico com diferenciação osteossarcomatosa, sua apresentação é bem agressiva. A decisão sobre o tratamento apresenta dificuldades em função do baixo número de casos relatados na literatura. Neste relato, apresenta-se uma paciente com carcinoma metaplásico e diferenciação osteossarcomatosa no quadrante superior da mama direita. Foi realizada uma mastectomia com ressecção da pele do quadrante e do segmento do músculo peitoral infiltrado pelo tumor, com preservação do restante da pele e do complexo papiloareolar. Serão discutidas as descobertas patológicas. Devido às diversas opções de tratamento disponíveis para a paciente, conclui-se que mais estudos devem ser realizados sobre qual terapêutica possui maior impacto no prognóstico do paciente, bem como o papel da radioterapia/quimioterapia no paciente.

ABSTRACT

This is a case report of an osteosarcomatoid metaplastic breast carcinoma in a hospital in Teresina, Brazil, with review and discussion on the theme. Breast metaplastic carcinoma is more common in women aged 55 and 60 years old. It is usually in the form of a palpable mass with no predilection for any quadrant and rapid growth and is generally larger than other types of breast tumors. These tumors have few receptors for sex hormones. In the case of metaplastic carcinoma with osteosarcomatoid differentiation, its presentation is quite aggressive. A decision on the treatment procedure presents difficulties due to the low number of cases reported in the literature. In this report, we present a patient with metaplastic carcinoma and sarcomatoid differentiation in the right upper quadrant of the right breast. It was performed a mastectomy with quadrant skin resection and segment of the pectoral muscle infiltration by the tumor with preservation of the rest of the skin and papiloareolar complex. It will be discussed the pathological findings. Due to the several treatment options available to the patient, it can be concluded that more studies must be done on what kind of treatment has the greatest impact on patient prognosis, as well as the role of radiotherapy/chemotherapy on patient.

Descritores

Carcinoma
Carcinoma de células escamosas
Sarcoma
Osteossarcoma
Imunoistoquímica
Metaplasia

Keywords

Carcinoma
Carcinoma, squamous cell
Sarcoma
Osteossarcoma
Immunohistochemistry
Metaplasia

Trabalho realizado no Hospital MED IMAGEM – Teresina (PI), Brasil.

¹Centro Universitário UNINOVAFAP1 – Teresina (PI), Brasil

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

³MED IMAGEM – Beneficência Portuguesa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Ariosto Rodrigues – Rua Honório Parente – Edifício Vintage – Bairro Jóquei – CEP: 64049-506 – Teresina (PI), Brasil – E-mail: ariostorodrigues@hotmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 26/01/2016. **Aceito em:** 28/01/2016

Introdução

Carcinoma metaplásico de mama é um tipo de neoplasia maligna infrequente, que representa apenas 5% dos tumores malignos de mama. Ele inclui um grupo de entidades malignas que se caracteriza por mesclar um componente epitelial e um componente escamoso ou sarcomatoide, podendo adotar um fenótipo variável com matriz óssea, condroide ou fusiforme¹. Segundo Kurian e Al-Nafusi², o termo carcinoma metaplásico é reservado para os casos em que o tumor possui mais de 50% de fenótipo mesenquimal maligno. Ademais, os investigadores ressaltam que, apesar de existirem dois componentes celulares, ambos provêm de uma mesma fonte: células mioepiteliais pluripotentes. A imunoistoquímica é fundamental para diferenciar essa neoplasia do pseudosarcoma³.

É apresentado o caso de uma mulher com carcinoma metaplásico com diferenciação sarcomatoide, por meio da discussão dos aspectos de diagnóstico e respectivo tratamento. O estudo foi realizado com o objetivo de auxiliar na avaliação diagnóstica dessa rara patologia.

Relato de Caso

Paciente do sexo feminino, 43 anos, referia há um ano nódulo na mama direita que, ao exame ultrassonográfico, revelou-se um cisto simples. Com o aumento progressivo da lesão, uma reavaliação mostrou um nódulo palpável medindo 6,0x6,0 cm no quadrante superolateral (QSL) da mama direita, móvel e fibroelástico. Sua axila se mostrava clinicamente negativa. A mamografia revelou um nódulo na mama direita de contornos definidos, sem calcificações, medindo 8,0x6,0 cm no QSL da mama direita e linfonodos axilares de aspecto normal.

A paciente foi submetida a uma biópsia por agulha grossa do nódulo, apresentando resultado compatível com tumor filóide maligno com diferenciação heteróloga de osteossarcoma.

Quanto aos antecedentes familiares, a mulher informou ter duas tias e uma avó materna com câncer de mama.

A radiografia de tórax e a ultrassonografia de abdome se mostravam normais; hemograma, bioquímica e provas de função hepática tampouco apresentaram anormalidades.

A paciente foi submetida à mastectomia com ressecção de pele do QSL e segmento do músculo peitoral infiltrado pela neoplasia, com preservação do restante da pele e complexo papiloareolar. Ressecou-se um linfonodo sentinela marcado com azul patente pela indefinição de certeza do diagnóstico no pré-operatório. A reconstrução foi realizada com a colocação de prótese submuscular e retalho do músculo grande dorsal. A participante evoluiu no pós-operatório sem complicações.

A paciente passou por quimioterapia adjuvante de seis ciclos, com intervalos de 21 dias entre os ciclos, fazendo o uso do Cytoxan[®].

O exame histopatológico do espécime cirúrgico revelou neoplasia de alto grau com diferenciação osteossarcomatosa, que infiltrava superficialmente no músculo peitoral maior. O tumor media 6,5x5,0 cm, apresentava 22 mitoses por 10 CGA e necrose presente em 20% da neoplasia, margens livres e ausência de metástase no linfonodo sentinela.

A imunoistoquímica revelou pancitoqueratina AE1/AE3/PCK26 negativa, proteína p63 focalmente positiva, proteína S-100 negativa, receptor de estrogênio (RE) negativo, receptor de progesterona (RP) negativo e HER-2 negativo (Quadro 1).

Após o término da quimioterapia, a mulher recebeu radioterapia adjuvante na mama.

Dez meses após a cirurgia, a paciente se encontra sem evidências de doença e com bom resultado cosmético, com discreta contratura capsular da prótese e em programação para simetrização da mama oposta.

Discussão

Carcinoma metaplásico da mama corresponde a um grupo heterogêneo de neoplasias que exibem padrões variáveis de neoplasia e diferenciação ao longo de suas múltiplas linhas celulares⁴.

Baseando-se na definição de metaplasia como a transformação de um tecido em outro, o termo carcinoma metaplásico engloba todos os tumores com diferenciações distintas das esperadas para um carcinoma ductal ou lobular, dividindo-se em: carcinoma produtor de matriz (tanto óssea como cartilaginosa), carcinoma de células fusiformes (monofásico), carcinosarcoma (com padrão bifásico epitelial e estromal), carcinoma de células escamosas e carcinoma metaplásico com células gigantes osteoclasticas⁵.

Carcinoma metaplásico de mama é mais comum em mulheres entre 55 e 60 anos⁶. Apresenta-se sob a forma de massa palpável e com rápido crescimento. Não apresenta nenhuma peculiaridade na mamografia e ultrassonografia. É geralmente maior do que os outros tipos de tumores mamários⁷.

A histologia do tumor ainda é motivo de discussão. Uma única célula totipotente com diferenciação bifásica foi comprovada como causa para origem do carcinosarcoma. Células mioepiteliais e metaplasia fibroblástica também foram consideradas como responsáveis pela origem desse tipo de carcinoma. Por outro lado, outros casos que surgiram de fibroadenomas preexistentes ou de tumores filóides já foram relatados⁸. No presente caso, o diagnóstico provável inicial era de um tumor filóide maligno, mas, ao se analisar a peça cirúrgica, o diagnóstico final foi de carcinoma metaplásico com diferenciação osteossarcomatosa no exame anatomopatológico.

Apesar do escasso número de estudos sobre essas condições — idade maior que 50 anos, sexo feminino e presença de macrometástases nos linfonodos —, são considerados fatores prognósticos adversos, sendo o mais importante um tumor maior que 4,0 cm⁹.

Quadro 1. Imunoistoquímica da paciente.

Anticorpos	Clone	Resultado
Pancitoqueratina	AE1/AE3/PCK26	Negativo
Proteína p63	4A4	Focalmente positivo
Desmina	DE-R-11	Negativo
Proteína S-100	4C4-9	Negativo
Receptor de estrógeno	SP1	Negativo (controle externo +)
Receptor de progesterona	1E2	Negativo (controle externo +)
HER2	4B5	Escore 0

Material recebido: um bloco de parafina identificado como “B- 7584/14-R” (Med Imagem).

Laudos Descritivos: Estudo imunoistoquímico realizado de forma automatizada no equipamento BENCHMARK GX (Ventana Medical Systems), de acordo com o protocolo: desparafinização de cortes histológicos; tratamento dos tecidos em soluções apropriadas para recuperação antigênica; incubação com painel de anticorpos selecionados e detecção com kit Ultra View DAB Detection (Ventana Medical Systems). Controles positivos e negativos foram testados para confirmar a fidelidade das reações. Resultados individuais para os marcadores estudados estão relacionados no quadro.

O carcinoma metaplásico com diferenciação osteossarcomatosa é bastante agressivo. Isso foi corroborado pelo estudo feito em 44 pacientes, realizado por Lester et al.⁹, no qual demonstrou a menor taxa em 53% de sobrevida desse tumor em relação ao carcinoma ductal invasivo.

Logo, é possível concluir que o carcinoma metaplásico possui a pior taxa de sobrevivência em relação às neoplasias mamárias. Entretanto, a maioria dos pacientes com essa “doença” é diagnosticado já em estágio T2, ou ainda mais avançado. Isso poderia explicar a menor taxa de sobrevida¹⁰.

Esses tumores geralmente são receptores hormonais negativos e não respondem ao tratamento clínico¹¹.

Contudo, apesar do grande tamanho, têm pouco envolvimento linfonodal. Um estudo com 90 pacientes mostrou menor acometimento dos linfonodos axilares (20,8%) em relação aos carcinomas não metaplásicos, ainda que esse acometimento seja maior em relação aos sarcomas mamários. Todavia, estes tumores possuem alta probabilidade de metástase, mesmo com pouco acometimento linfonodal¹¹.

O estudo imunoistoquímico é fundamental para o estabelecimento do diagnóstico. No caso relatado, revelou-se expressão focal de proteína p63, com negatividade para os demais marcadores testados. Tal fato é condizente com o diagnóstico de carcinoma metaplásico de mama com diferenciação osteossarcomatosa.

A decisão quanto ao tratamento a ser instituído apresenta dificuldades devido ao reduzido número de casos relatados na literatura, e ao fato de não haver estudos comparativos que demonstrem o benefício de cada um dos tipos de terapêutica. No entanto, há um consenso geral de que o tratamento inicial deve ser cirúrgico, com preferência pela mastectomia radical¹². Apesar de o acometimento ganglionar ser mais raro nessa afecção, ele é maior em 10 a 20% em relação aos sarcomas, conforme mencionado, sendo a pesquisa do linfonodo sentinela uma opção para diminuir a morbidade da linfodectomia axilar⁵.

Apesar de a paciente ter realizado quimioterapia e radioterapia adjuvante, não há estudos que comprovem a eficácia destes

tratamentos para carcinoma metaplásico. Embora exista um grande número de casos na literatura que utilizem este tratamento adjuvante, não se pode tirar conclusões em função do escasso número de casos estudados.

Conclusão

O presente relato de caso nos permite inferir que mais estudos devem ser realizados sobre o tema a fim de uma melhor condução da paciente. Também é importante determinar com mais aprimoramento o papel da quimioterapia/radioterapia na terapêutica, bem como a quantidade de ciclos, o quimioterápico utilizado e os intervalos entre os ciclos. Além disso, observa-se que tal tumor representa apenas 5% das neoplasias malignas mamárias. Desse modo, seus mecanismos fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos precisam ser melhor estudados.

Referências

- Manders JB, Gradishar WJ. The evolving role of endocrine therapy for early stage breast cancer. *Breast Cancer*. 2005;12(2):62-72.
- Kurian KM, Al-Nafusi A. Sarcomatoid/metaplastic carcinoma of the breast: a clinicopathological study of 12 cases. *Histopathology*. 2002;40(1):58-64.
- Niño-Hernández LM, García-Tolosa R, Donado F, Pérez J, Arteta-Acosta C, Aroca G. Carcinoma metaplásico de la mama tipo células escamosas: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb de Obstet Ginecol*. 2011;62(3):261-6.
- Luini A, Aguilar M, Gatti G, Fasani R, Botteri E, Brito JA, et al. Metaplastic carcinoma of the breast, an unusual disease with worse prognosis: the experience of the European Institute of Oncology and review of literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;101(3):349-53.
- Párraga KA, Barandiaran KE, Aduriz JA, López AM, Solaun RR, Alcibar AP. Carcinoma metaplásico de mama. Revisión a propósito de un caso. *Oncología*. 2004;27(9):42-6.
- Moreno J, Urquijo E, González-Lopera S, Díez J, Burgos J, Luján S, et al. Carcinoma metaplásico de mama: estudio clínico-histológico de siete casos. *Clin Invest Ginecol Obstetricia*. 2003;30(7):222-31.

7. Tse GM, Tan PH, Putti TC, Lui PC, Chaiwun B, Law BK. Metaplastic carcinoma of the breast: a clinicopathological review. *J Clin Pathol.* 2006;59(10):1079-83.
8. Tian W, Xu D. Diagnosis and Management of Multiple Carcinosarcoma of the Breast in a Young Chinese Patient. *Breast Care.* 2012;7(2):147-9.
9. Lester TR, Hunt KK, Nayeemuddin KM, Bassett-Junior RL, Gonzalez-Angulo AM, Feig BW, et al. Metaplastic sarcomatoid carcinoma of the breast appears more aggressive than other triple receptor-negative breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(1):41-8.
10. Barquet-Muñoz SA, Villarreal-Colin SP, Herrera-Montalvo LA, Soto-Reyes E, Pérez-Plasencia C, Coronel-Martínez J, et al. Metaplastic breast cancer: a comparison between the most common histologies with poor immunohistochemistry factors. *BMC Cancer.* 2015;15(75):1-9.
11. Zhang Y, Lv F, Yang Y, Qian X, Lang R, Fan Y, et al. Clinicopathological Features and Prognosis of Metaplastic Breast Carcinoma: Experience of a Major Chinese Cancer Center. *PLoS One.* 2015;10(6):1-13.
12. Ilhan E, Vardar E, Ozkok G, Sezgin A, Sahin S, Teker K, et al. A Rare Tumour of the Breast: Carcinosarcoma. *J Clin Med Res.* 2010;2(2):96-8.

RELATO DE CASO

Duas técnicas de cirurgia oncoplástica simultaneamente no tratamento de tumor de mama na linha paraesternal direita

Two Oncoplastic techniques for treatment of breast tumor located in the right parasternal line

Luiz Alberto Barcellos Marinho¹, Tayanna Nazario da Cruz²

Descritores

Mama
Neoplasias de Mama
Cirurgia Cosmética
Mamoplastia

Keywords

Breast
Breast Neoplasms
Cosmetic Surgery
Mammaplasty

RESUMO

De maneira geral, a mesma técnica de reconstrução mamária deve ser utilizada nas duas mamas, seguindo os preceitos básicos da oncoplastia. No entanto, o mastologista ou o cirurgião de mamas pode lançar mão de duas técnicas diferentes, em casos de tumores em localizações pouco comuns. O relato de caso se refere a uma mulher com tumor de mama EC: IIIB, localizado na linha paraesternal da mama direita, em uma região chamada, por autores americanos, de “terra de ninguém”. Para conseguir resultado estético satisfatório, os autores deste trabalho usaram duas técnicas de oncoplastia: na mama direita, onde havia tumor, optaram por *Batwing* e, na mama esquerda, sadia, para corrigir a ptose e dar simetria, utilizaram a técnica de *Lejour*. O resultado final motivou a apresentação deste caso clínico.

ABSTRACT

It should be used the same technique of mammary reconstruction in both breasts, in oncoplastic. However, the breast cancer specialist or the breast surgeon can opt for two different surgical techniques, when he/she faced tumor in unusual locations. This case report refers to a woman with breast tumor EC: IIIB, located near sternum bone, in a region called 'no man's land' by American authors. To achieve satisfactory aesthetic result, the authors of this case report used two different oncoplastic techniques. On the right breast, where there was the tumor, they decided for Batwing and, for the other breast, healthy, the choice was Lejour technique. The result led to the publication of this case report.

Introdução

A identificação de tumores malignos na mama pode ocorrer em diferentes locais. Dependendo da localização do tumor, existem diferentes propostas cirúrgicas para se conseguir o melhor resultado estético. Em outras situações, a decisão nem sempre é fácil. Tumores situados em quadrantes superiores e internos, afastados do complexo aréolo-papilar (CAP) e próximos da linha paraesternal, são incomuns e configuram-se como casos cirúrgicos que exigem da equipe cirúrgica maior reflexão quanto à técnica a ser usada. A escolha de uma única técnica cirúrgica de reconstrução mamária, para uma situação especial como esta, pode não ser a melhor opção de abordagem cirúrgica. Quando o mastologista ou o cirurgião da mama se vê diante de

Trabalho realizado no Hospital da Unimed – Chapecó (SC), Brasil.

¹Ambulatório de Mastologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC) – Joaçaba (SC), Brasil.

²Ginecologia da Clínica da Mulher, Prefeitura Municipal de Chapecó – Chapecó (SC), Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Luiz Alberto Barcellos Marinho – Rua São João, 73/302 – Centro – CEP: 89.801-230 – Chapecó (SC), Brasil. E-mail: lbmarinho@uol.com.br

Conflito de Interesses: nada a declarar.

Recebido em: 02/08/2016. Aceito em: 08/09/2016

localização pouco usual do câncer de mama, como o caso que vamos apresentar, deve-se ter em mente a utilização, simultânea, de mais de uma técnica de reconstrução mamária para alcançar o resultado estético desejado. Dessa maneira, o cirurgião realiza a retirada completa do tumor, ao mesmo tempo em que reconstrói a mama afetada e obtém a simetrização da mama oposta. O conhecimento de diferentes técnicas de cirurgia Oncoplástica é fundamental para alcançar êxito em situações pouco usuais que podem acometer a mama com câncer.

Caso clínico

Paciente M.R., 35 anos — duas gestações, dois partos normais, nenhum aborto, nenhuma cesárea — sendo o último parto há dois anos. Ela ainda amamentava a criança com leite materno, quando notou nódulo em mama direita sem sinais inflamatórios. Inicialmente, atribuiu o aparecimento do nódulo ao fato de ainda amamentar. Como o nódulo não desapareceu com o passar do tempo, a paciente decidiu procurar a Unidade Básica de Saúde (UBS) mais próxima, onde foi examinada por médico, mas não soube dizer qual era a especialidade dele. O diagnóstico inicial foi de mastite. A paciente foi medicada com antibiótico (Cefalexina), mas não houve mudança do quadro clínico. Retornou à mesma UBS e foi atendida por outro médico que solicitou o exame de ultrassom das mamas (Figura 1).

O US-Mama mostrou área tumoral irregular que recebeu a classificação BI-RADS 5. Diante desse resultado, a paciente foi encaminhada para a realização de *Core-Biopsy*. O resultado da análise do material colhido da área tumoral foi: carcinoma ductal invasivo. A partir desse resultado, foi agendada uma consulta na Clínica da Mulher — ambulatório médico da Prefeitura Municipal de Chapecó, para avaliação e conduta por um dos mastologistas do serviço.

A avaliação clínica da paciente mostrou que o tumor produzia certo grau de retração da pele local. Era uma área endurecida típica de tumores malignos, medindo aproximadamente 2,5 cm no maior diâmetro. Ao exame clínico da axila direita não foram identificados linfonodos. Inicialmente, o estágio da paciente foi II-A, mas, posteriormente, foi mudado para III-B, quando ficou demonstrado que o tumor atingia a borda anterior do músculo grande peitoral. Os exames pré-operatórios foram normais. O exame de mamografia realizado (Figura 2) teve o objetivo de pesquisar se não havia outros focos de câncer na mama afetada. Finalmente, a paciente compareceu à consulta antes da cirurgia, onde foi estabelecida a melhor estratégia cirúrgica para alcançar o objetivo — tratamento adequado com reconstrução da mama acometida por câncer.

A localização do tumor não era favorável à aplicação de técnicas de reconstrução usuais, como pedículo inferior ou *round-block* (Figura 3).

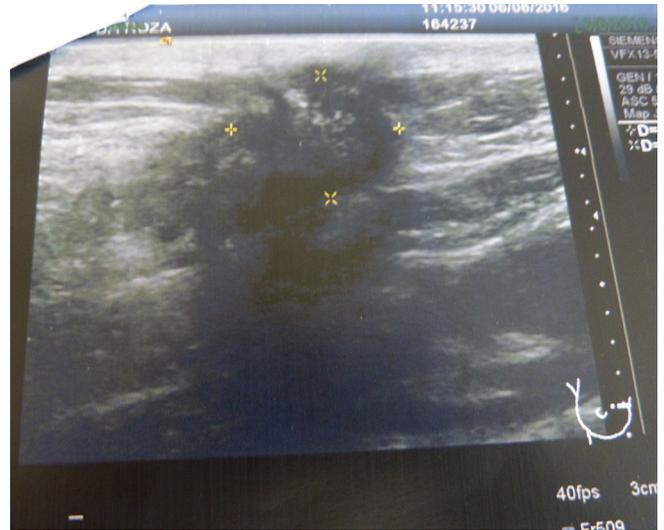


Figura 1. Imagem da área tumoral no exame de Ultrassom de Mama.

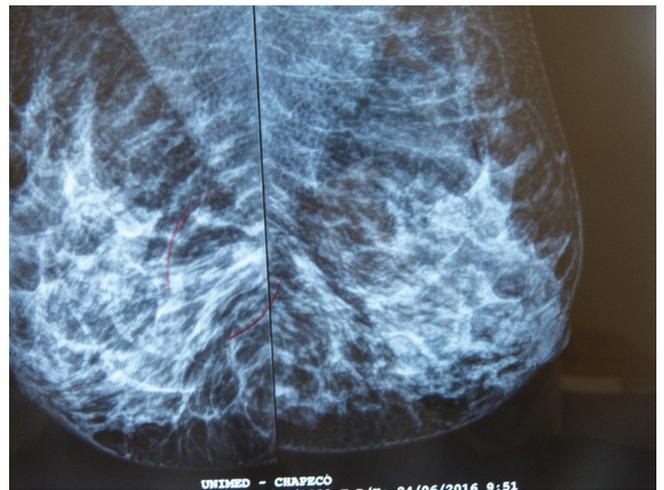


Figura 2. Exame de Mamografia – presença de assimetria correspondendo à área do tumor.



Figura 3. Marcação cirúrgica para as duas técnicas de reconstrução mamária.

Alguns autores consideram que tumores localizados muito próximos à linha paraesternal estariam na chamada “terra de ninguém”¹. Outros autores consideram que essa localização é a de maior dificuldade para se conseguir bom resultado estético na reconstrução mamária².

Após análise do local onde estava o tumor, os autores tiveram como proposta cirúrgica a realização de duas técnicas de Oncoplastia diferentes, para chegar ao melhor resultado possível. A cirurgia realizada foi a que os autores idealizaram como melhor solução para a paciente. A decisão foi apresentada para a paciente para que também pudesse opinar quanto à proposta cirúrgica que os autores tinham escolhido. Na mama direita, foi realizada a marcação na pele da mama para realização da técnica chamada *Batwing* (asa de morcego). E, para a simetria da mama esquerda, eles optaram pela realização da técnica de *Lejour*.

A cirurgia ocorreu como planejada. A avaliação cirúrgica da axila mostrou que não havia nenhum linfonodo comprometido por células neoplásicas e a paciente teve alta hospitalar após dois dias. A paciente retornou para a primeira avaliação após 15 dias da operação. Os drenos de porto-vac já haviam sido retirados no oitavo dia após a cirurgia. Os resultados da cicatriz cirúrgica na mama que tinha lesão neoplásica maligna, e a simetria da mama oposta foram considerados adequadas pelos autores. A paciente também se declarou satisfeita com o resultado final (Figura 4).



Figura 4. Paciente no 15º dia após a cirurgia mamária: *Batwing* na mama direita e *Lejour* na mama esquerda.

Discussão

Atualmente, é quase impossível pensar em tratamento de câncer de mama sem levar em consideração o aspecto estético e a qualidade de vida, em todas as fases do tratamento^{3,4}. Há muito tempo a Oncoplastia deixou de ser uma proposta futurista de tratamento para mulheres com câncer de mama. Inicialmente, a cirurgia era vista com ceticismo por pessoas que acreditavam ser a Oncoplastia um modismo passageiro defendido por uma minoria de especialistas sonhadores. A Oncoplastia ocupa, atualmente, posição de destaque em todos os eventos científicos que tratam da questão do câncer de mama. Desde que Audretsch et al. apresentaram o trabalho de reconstrução mamária, no II Congresso Europeu de Mama, em Viena⁵, em 1994, muitas pesquisas sobre o assunto e resultados têm sido veiculados, tanto em revistas científicas, seminários, simpósios e jornadas de Mastologia. Hoje, a Oncoplastia não é mais uma promessa e sim uma realidade, que conquistou o devido lugar dentro do conceito de saúde, o qual inclui o bem estar físico, mental e social, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Contudo, é necessário mais treinamentos de cirurgiões de mama e mastologistas, em diferentes partes do país, para que mais mulheres sejam beneficiadas por técnicas de reconstrução mamária. Mesmo em países mais desenvolvidos, como o Canadá, a falta de experiência em técnicas de Oncoplastia é a principal barreira para que as mulheres não consigam a reconstrução das mamas⁶.

O conhecimento de diferentes técnicas de cirurgia Oncoplástica se faz necessário para que o cirurgião de mama consiga reverter situações especiais, quando a localização tumoral dificulta a remoção do mesmo, sem deixar um resultado final insatisfatório na superfície da glândula mamária. Defeitos nos quadrantes internos da mama são mais difíceis de serem reparados². Nesta apresentação, os autores optaram pela realização da técnica conhecida como *Batwing* (asa de morcego) para a mama com câncer, uma vez que essa técnica é indicada para a retirada de tumores mais internos da mama. Essa localização foi rotulada como “terra de ninguém” por Sanidas¹.

A paciente tinha um tumor exatamente nesse local da mama direita. A princípio, foi diagnosticado como processo inflamatório da mama. O tumor causava depressão na pele, sem comprometimento da mesma. E na porção posterior, estava muito próximo ao músculo grande peitoral. Com a técnica *Batwing*, foi removido todo o tumor, incluindo parte do músculo peitoral, que tinha sido alcançado pela lesão, de maneira que as margens foram consideradas livres de neoplasia. O retalho da mama, incluindo a lesão, pesou 177,5 g. Como a paciente havia expressado o desejo de corrigir também a outra mama, a qual não tinha tumor, porém era “caída” (sic), ela não quis fazer a correção em outro tempo cirúrgico. Para corrigir a ptose da mama sadia, os autores

decidiram pela utilização da cirurgia de *Lejour*, que poderia ser a solução para o que a paciente desejava. Como não havia necessidade de retirada de muito tecido mamário na mama esquerda, foi apresentada a proposta para a paciente, que concordou com a decisão dos autores por outra técnica cirúrgica, diferente para a mama sadia, na tentativa de chegar à melhor simetria possível.

Os autores sabem que sempre que possível, deve-se usar a mesma técnica de Oncoplastia para as duas mamas. Contudo, como havia uma localização pouco comum do tumor na mama direita, a utilização de duas técnicas diferentes poderia proporcionar o resultado esperado pela paciente. Depois das marcações cirúrgicas, realizadas três horas antes da cirurgia, a paciente foi submetida à operação que havia sido previamente estabelecida.

Conclusão

A busca pela melhor técnica cirúrgica, que possibilite o resultado mais satisfatório para a reconstrução da mama acometida por câncer, deve ser o alvo de todos os médicos que se dedicam à especialidade. Contudo, aquele que se propõe a realizar procedimentos de cirurgia Oncoplástica deve ter conhecimento técnico e versatilidade técnica suficiente para poder resolver os casos pouco comuns referentes à localização do câncer de mama. Aquele que faz reconstrução mamária deve ter conhecimento de diferentes técnicas

cirúrgicas para utilizar em casos onde a lesão atinge áreas da mama pouco usuais.

Referências

1. Sanidas EE. Hemibatwing No Man's Land. *In: Oncoplastic Breast Surgery*. Viena: Springer Verlag Vienna, 2015. p. 27.
2. Iwuchukwu, OC, Harvey, JR, Dordea, M, Critchley, AC, Drew, PJ. The role of oncoplastic therapeutic mammoplasty in breast cancer surgery – A review. *Surgical Oncology*. 2012;21(2):133-41.
3. Grabsch B, Clarke DM, Love A, McKenzie DP, Snyder RD, Bloch S, et al. Psychological morbidity and quality of life in women with advanced breast cancer: a cross-sectional survey. *Palliat Support Care*. 2006;4(1):47-56.
4. Freitas-Silva R, Conde DM, de Freitas-Júnior R, Martinez EZ. Comparison of quality of life, satisfaction with surgery and shoulder-arm morbidity in breast cancer survivors, submitted to breast-conserving therapy or mastectomy followed by immediate breast reconstruction. *Clinics* 2010;65(8):781-7.
5. Audretsch W, Rezaei M, Kolotas C, Zamboglou N, Schnabel TH, Bojar H. Onco-plastic surgery: "Target" volume reduction (BCT-mastopexy), lumpectomy, reconstruction (BCT-reconstruction), and flap-supported operability in breast cancer. *In: Proceedings 2nd European Congress on Senology; 1994 October 2-6; Vienna, Austria; Bologna, Italy*. 1994. p. 139-57.
6. Maxwell, J, Roberts, A, Cil, T, Somogyi, R, Osman, F. Understanding Current Practices and Barriers to the integration of Oncoplastic Breast Surgery: A Canadian Perspective. *In: The American Society of Breast Surgeons: Official Proceedings XVII*, 2016 Abr. 13-17; Dallas, Estados Unidos. Dallas; 2016. p.104..

RELATO DE CASO

Gigantomastia no ciclo gravídico-puerperal: relato de caso

Gigantomastia in pregnancy and puerperal period: case report

Aguiar Farina¹, Heliana Souza Martinho², Wandilson Xavier Alves Junior³

Descritores

Gigantomastia
Gigantomastia gestacional
Doenças mamárias

RESUMO

A gigantomastia gestacional é uma condição rara de crescimento exagerado das mamas durante a gravidez. A etiologia é desconhecida, e a incidência varia de 1/2.800 a 1/100.000 gravidezes. O crescimento excessivo das mamas, com importante aumento do volume e do peso, causa desconforto para a paciente deambular ou permanecer em pé. O peso excessivo sobre o tórax causa desconforto para respirar. Pode ocorrer necrose tecidual, provavelmente devido à insuficiente vascularização da pele, formando ulcerações, além de infecção secundária e hemorragias. Por ter etiologia desconhecida, não há tratamento específico. Deve-se orientar a paciente sobre o crescimento progressivo e as dificuldades que surgirão em decorrência disso, além de oferecer suporte clínico para o tratamento das complicações. Essas gestações geralmente culminam em partos prematuros, porque a paciente apresenta dificuldade para suportar o peso das mamas. A lactação deve ser inibida a fim de evitar infecções e desconforto para a gestante. Como ocorre regressão de volume durante o puerpério, pode ser necessário mamoplastia para remover o excesso de pele. Devido ao aumento vascular e o consequente risco de grandes sangramentos, tratamentos cirúrgicos não são indicados durante a gravidez. Este artigo relata o caso de uma paciente primigesta de 15 anos que apresentou crescimento excessivo e assimétrico da mama esquerda durante a gestação. Admitida em nosso serviço no 12º dia puerperal, ela apresentava mama esquerda volumosa e hiperpigmentada, de coloração acastanhada e consistência aumentada difusamente. O exame ultrassonográfico mostrou aumento difuso do tecido mamário. A lactação foi inibida, e realizou-se seguimento clínico semanal. A paciente apresentou galactocele de aproximadamente 10 cm de extensão, que foi removida cirurgicamente.

Keywords

Gigantomastia
Gestational gigantomastia
Breast diseases

ABSTRACT

Gestational gigantomastia is a rare condition of excessive growth of the breasts during pregnancy. The etiology is unknown, and the incidence ranges from 1/2,800 to 1/100,000 pregnancies. Excessive growth of the breasts, with significant increase in volume and weight, causes discomfort to wander around or stand. Excessive weight on the chest causes discomfort to breathe. Tissue necrosis may occur, probably due to insufficient vascularization of skin, forming ulcerations, as well as secondary infection and bleeding. By having unknown etiology, there is no specific treatment. The patient should be instructed on the progressive growth and the difficulties associated with it, as well as be given clinical support for the treatment of complications. These pregnancies often end in premature births, because the patient has difficulty to support the breasts' weight. Lactation should be inhibited to prevent infections and discomfort for the patient. As it occurs volume regression in the postpartum, it may be required mammoplasty to remove the excess skin. Due to vascular increase and the consequent risk of major bleeding, surgical treatments are not indicated during pregnancy. This article reports the case of a 15 years old primipara who had excessive and asymmetric growth of the left breast during pregnancy. Admitted to our hospital on the 12th day postpartum, she presented massive, hyperpigmented and brownish left breast, with diffusely increased consistency. Ultrasound examination showed diffuse enlargement of breast tissue. Lactation was inhibited, and a weekly follow-up was held. The patient presented galactocele approximately 10 cm long, which was surgically removed

Trabalho realizado no Hospital Geral Universitário (HGU) da Universidade de Cuiabá (UNIC) – Cuiabá (MT), Brasil.

¹Departamento de Ginecologia e Mastologia da UNIC – Cuiabá (MT), Brasil.

²HGU da UNIC – Cuiabá (MT), Brasil.

³Curso de Medicina da UNIC – Cuiabá (MT), Brasil.

Endereço para correspondência: Aguiar Farina – Rua Santa Mônica, 75, casa 11 – Jardim Califórnia – CEP: 78070-355 – Cuiabá (MT), Brasil – E-mail: aguiarfarina@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 03/02/2016. Aceito em: 30/06/2016

Introdução

A gigantomastia gestacional é uma condição rara e pouco conhecida de crescimento excessivo das mamas durante a gravidez. Sua incidência varia de 1/2.800 a 1/100.000 partos¹, e sua etiologia é desconhecida.

O quadro clínico é de crescimento exagerado das mamas, geralmente bilateral, com aumento difuso do tecido e da consistência. Nota-se que os lóbulos mamários apresentam saliências semelhantes a nódulos na superfície, mas o processo é difuso por toda a mama. Observa-se também o aumento progressivo da vascularização das mamas, com veias salientes atingindo até 2 cm de diâmetro.

Com o crescimento excessivo e o conseqüente aumento do peso das mamas, a paciente pode apresentar dificuldades para deambular e permanecer em pé ou deitada. A compressão das mamas sobre o tórax pode dificultar a respiração².

O crescimento exagerado das mamas não altera diretamente o desenvolvimento fetal³, mas o extremo desconforto materno e as morbidades a ele associadas podem provocar a antecipação do parto.

O tratamento da gigantomastia deve incluir suporte clínico adequado no decorrer da gestação e do puerpério, inibição da lactação e, para os casos selecionados, cirurgia. A cirurgia, quando necessária, será realizada sempre depois da regressão das mamas, no puerpério tardio⁴.

Relato do caso

A paciente V.M.S, de 15 anos, puérpera primípara e com história prévia de crescimento assimétrico da mama esquerda durante a gestação, foi admitida no 12º dia puerperal queixando-se de crescimento progressivo e excessivo da mama esquerda.

No exame físico, evidenciou-se assimetria significativa das mamas (Figura 1), com crescimento importante da mama esquerda, associado a hiperpigmentação, endurecimento e mastodinia difusa



Figura 1. Gigantomastia esquerda: nota-se crescimento exagerado e hiperpigmentação na mama esquerda.

da pele. Não foram observados pontos de drenagem, sinais flogísticos cutâneos ou nódulos isolados.

Também não se notou adenomegalia ou febre.

A ecografia mamária revelou áreas de crescimento tecidual maciço, sem identificação de nódulos ou cistos.

Prescreveu-se interrupção da lactação com cabergolina e seguimento ambulatorial.

A paciente apresentou melhora progressiva, com diminuição do tecido mamário e da vascularização da mama. Houve formação de área nodular de aproximadamente 8 cm de extensão na mama, com conteúdo sólido e cístico. Foi feito exérese da estrutura e constatado galactocele.

Discussão

O crescimento fisiológico das mamas femininas tem início na puberdade e termina após o estabelecimento da lactação³. A telarca inicia o estabelecimento dos caracteres sexuais secundários, dependentes da maturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovário e, principalmente, da produção de estrogênios, com crescimento gradual do parênquima e do estroma até aproximadamente os 18 anos de idade^{5,6}. Apesar das alterações do período puberal, o desenvolvimento total das glândulas mamárias só ocorre durante a gestação, quando a produção hormonal de estrógenos e progesterona pela placenta, de prolactina pela hipófise, e demais hormônios envolvidos, promove os fenômenos necessários para a completa diferenciação e o estabelecimento da amamentação.

O termo gigantomastia é usado para descrever o crescimento uni ou bilateral do tecido mamário em dimensões extremas e desproporcionais ao crescimento do restante do corpo⁷. O problema pode se associar a morbidades importantes, como hemorragias e infecções, além de comprometer emocionalmente as pacientes acometidas^{8,9}.

Não há consenso sobre a definição de gigantomastia, sendo o diagnóstico muitas vezes retrospectivo, com peças cirúrgicas que variam de 800 a 2.000 g. Tal situação acontece durante a puberdade ou gestação^{10,11}, mas uma terceira entidade, sem causa identificada, acomete mulheres adultas¹² e pode estar associada a doenças autoimunes, ao uso de drogas como penicilamina e ciclosporinas e à corticoterapia¹³.

A doença é chamada de gigantomastia gestacional quando ocorre durante a gestação. Sua etiologia não foi elucidada, sendo considerados importantes os fatores hormonais, como excesso de produção hormonal e sensibilidade anormal do tecido mamário, sem explicação para os mecanismos envolvidos⁴. Estão geralmente envolvidos o hormônio lactogênico placentário, os estrogênios e a progesterona, a gonadotrofina coriônica humana, a prolactina e a sensibilidade a ela². A doença pode não acontecer logo na primeira gestação, mas, quando ocorre, tende a se repetir nas seguintes.

O quadro clínico é caracterizado pelo crescimento desproporcional das mamas uni ou bilateralmente. Ocorre distensão excessiva da pele sobrejacente, ingurgitamento do plexo venoso das mamas, anormalidades cutâneas, como aspecto de casca de laranja, e complicações como hemorragias e necrose^{2,4}.

Outras características clínicas referidas são o rubor e o calor localizados, graus variáveis de dorsalgias e limitações dos movimentos respiratórios. O desenvolvimento fetal geralmente não apresenta alterações².

As principais complicações decorrentes são as úlceras cutâneas — portas de entrada para infecções e/ou hemorragias². A necrose geralmente é consequência do crescimento desproporcional entre as glândulas mamárias e a angiogênese. Pode ocorrer anemia, com necessidade de transfusão sanguínea, comprometendo o estado geral. Dificuldades para deambular, respirar e exercer as atividades diárias² devido ao peso excessivo são frequentes, levando ao comprometimento materno, à interrupção da gestação e à prematuridade.

A ultrassonografia mamária revela anormalidades difusas predominantes no parênquima mamário, como aumento de densidade e hipertrofia, além de áreas de hipervascularização. Na análise histopatológica, as células epiteliais têm aspecto quase normal, com tecido conjuntivo estromal interposto a células adiposas; há alta incidência de hiperplasia estromal pseudoangiomatosa. Entretanto, como os achados histológicos e ultrassonográficos não são específicos, o diagnóstico é feito clinicamente e por exclusão de outras patologias^{4,11}.

Os diagnósticos diferenciais para a gigantomastia gestacional envolvem patologias como tumor filóide, fibroadenomas e linfoma das mamas³.

O tratamento ainda é controverso. Medidas de suporte, como limpeza, mudanças de decúbito e cuidados com a pele — a fim de evitar ulcerações durante a gestação e o puerpério — são fundamentais, assim com uma abordagem multidisciplinar visando o bem-estar da paciente.

Terapias clínicas medicamentosas com progesterona, testosterona ou tamoxifen⁴ são citadas na literatura, mas não apresentaram resultados consistentes. Contudo, é necessária a terapia de inibição da lactação com bromocriptina ou cabergolina⁴.

Em geral, as mamas diminuem espontaneamente após a gestação, mas a regressão ao estado pré-mórbido é improvável², sendo necessário tratamento cirúrgico por mastoplastia. Contudo, como não existe consenso sobre a melhor modalidade terapêutica, é sugerida a individualização dos casos de acordo com a apresentação clínica e o estado geral da paciente, da vigência de complicações, do desenvolvimento e da maturidade fetal.

Geralmente, a abordagem cirúrgica é o tratamento definitivo e que apresenta melhores resultados físicos e psicológicos, além de reduzir os riscos de complicações como infecções, necrose e hemorragias¹¹. Entretanto, a cirurgia resolutiva está reservada para o pós-parto.

Na maioria dos casos relatados na literatura, foi necessária a terapia cirúrgica para a obtenção de bons resultados. Apesar disso, a

abordagem envolve questões de dificuldade técnica e risco aumentado de hemorragias importantes. Condições clínicas como estado geral, presença de anemia e idade gestacional também podem restringir as possibilidades cirúrgicas².

A mastectomia bilateral é a técnica cirúrgica de mais fácil execução e que apresenta o menor risco de recidivas, mas tem pior resultado estético e compromete a lactação em gestações futuras. A mastoplastia é uma abordagem conservadora que deve ser considerada visando aspectos estéticos e a possibilidade de novas gestações¹⁴.

A adoção de contracepção definitiva, como a laqueadura tubária, também pode ser considerada em conjunto com o procedimento cirúrgico para prevenir recidivas em pacientes com prole definida¹².

Conclusão

A gigantomastia gestacional é uma situação clínica rara e de etiologia desconhecida que compromete fisicamente as gestantes, podendo afetar seu estado emocional e causar várias complicações maternas e neonatais decorrentes da prematuridade. É importante que as pacientes acometidas sejam adequadamente acompanhadas em serviços de referência por obstetra e mastologista, pois a adequada condução dos casos evita as complicações potencialmente graves, oferecendo resultados satisfatórios em médio e longo prazo.

Referências

1. Agarwal N, Kriplani A, Gupta A, Bhatla N. Management of gigantomastia complicating pregnancy. A case report. *J Reprod Med* [Internet]. 2002[cited 2014 Aug 22];47(10):871-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12418075>
2. Bloom SA, Nahabedian MY. Gestational macromastia: a medical and surgical challenge. *Breast J* [Internet]. 2008[cited 2014 Aug 22];14(5):492-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18657144>
3. Ezem BU, Osuagwu CC, Opara KA. Gestational gigantomastia with complete resolution in a Nigerian woman. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2011[cited 2014 Aug 22];2011:1-5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3062818&to=ol=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Antevski BM, Smilevski DA, Stojovski MZ, Filipovski VA, Banev SG. Extreme gigantomastia in pregnancy: case report and review of literature. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2007[cited 2014 Aug 22];275(2):149-53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16770587>
5. Menekşe E, Onel S, Karateke F, Das K, Bali İ, Bozkurt H, et al. Virginal breast hypertrophy and symptomatic treatment: a case report. *J Breast Heal* [Internet]. 2014[cited 2014 Aug 22];10(2):122-4. Available from: <http://www.thejournalofbreasthealth.com/eng/makale/409/35/Full-Text>
6. O'Hare PM, Frieden IJ. Virginal breast hypertrophy. *Pediatr Dermatol* [Internet]. 2000[cited 2014 Aug 22];17(4):277-81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10990575>
7. Sharma K, Nigam S, Khurana N, Chaturvedi KU. Unilateral gestational macromastia – a rare disorder. *Malays J Pathol* [Internet]. 2004[cited 2014 Aug 22];26(2):125-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16329566>

8. Cheung KL, Alagaratnam TT. Pregnancy-related gigantomastia. Case report. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 1997[cited 2014 Aug 22];259(2):87-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9059749>
9. Dancey A, Khan M, Dawson J, Peart F. Gigantomastia – a classification and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. 2008[cited 2014 Aug 22];61(5):493-502. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18054304>
10. Skillman J, Beechey-Newman N, Hamed H. Gigantomastia unrelated to pregnancy or puberty: a case report. *Breast* [Internet]. 2002[cited 2014 Aug 22];11(2):179-80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14965666>
11. Sakai T, Fujimori M, Tominaga Y, Kanai T, Ito K, Shingu K, et al. A case of unilateral gravid macromastia in 23-year-old Japanese woman associated with elevated serum CA19-9. *Breast Cancer*. 2005;12(3):238-43.
12. Zargar AH, Laway BA, Masoodi SR, Chowdri NA, Bashir MI, Wani AI. Unilateral gestational macromastia – an unusual presentation of a rare disorder. *Postgrad Med J* [Internet]. 1999[cited 2014 Aug 22];75(880):101-3. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1741119&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
13. Troccola A, Maruccia M, Dessy LA, Onesti MG. Cortisone-induced gigantomastia during chemotherapy. *G Chir*. 2011;32(5):266-9.
14. Antevski B, Jovkovski O, Filipovski V, Banev S. Extreme gigantomastia in pregnancy: case report – my experience with two cases in last 5 years. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2011[cited 2014 Aug 22];284(3):575-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978777>

CASE REPORT

Non-Hodgkin lymphoma in breast: case report

Linfoma não Hodgkin da mama: relato de caso

Jose Luiz Pedrini¹, Mario Casales Schorr¹, Marina Maruri Munaretto¹, Paula Vendruscolo Tozatti¹

Keywords

Breast
Lymphoma, Non-Hodgkin
Lymphoma
Core-biopsy

ABSTRACT

The primary breast lymphoma is a rare tumor, accounting for up to 0.5% of breast cancers. Most primary breast lymphoma is presented as non-Hodgkin lymphoma, the B-cells lymphoma is the most common, and Burkitt lymphoma is the most aggressive. We report the case of a 24-year-old female patient, with global, progressive and rapid increase of the right breast during 30 days with reaction to insect bite and progressive weight loss, fatigue, fever and nocturne sweating. An echo-guided core biopsy was held with injury and showed an atypical lymphoid proliferation, suggestive of high-grade non-Hodgkin lymphoma. Immunohistochemistry confirmed non-Hodgkin lymphoma, B immunophenotype, Burkitt type. Also, the diagnosis of HIV infection was performed during hospitalization. Patient started with multidrug chemotherapy scheme and antiretroviral therapy. Burkitt lymphoma is an exceptionally aggressive subtype and can affect the central nervous system and gastrointestinal tract, and treatment consists of chemotherapy with multiple agents as soon as possible. Radiotherapy has no function in the Burkitt type cases, even in case of only local disease.

Descritores

Mama
Linfoma não Hodgkin
Linfoma
Biópsia guiada por ultrassonografia

RESUMO

O linfoma primário de mama é um tumor raro que corresponde a cerca de 0,5% de todos os cânceres de mama. A maioria dos linfomas primários de mama apresenta-se como linfoma não Hodgkin, sendo o mais comum o de células B e o mais agressivo o linfoma de Burkitt. Relatamos o caso de uma paciente feminina, 24 anos, com aumento global, progressivo e rápido da mama direita observado num período de 30 dias, acompanhado de progressiva perda de peso, fadiga, febre e sudorese noturna. Foi realizada biópsia guiada por agulhamento, que identificou proliferação linfoide atípica, sugestiva de linfoma não Hodgkin de alto grau. A avaliação imuno-histoquímica confirmou o diagnóstico de linfoma não Hodgkin, imunofenótipo B, do tipo Burkitt. O diagnóstico de infecção pelo HIV também foi feito durante a hospitalização. Foi iniciado tratamento com esquema quimioterápico de múltiplas drogas e terapia antirretroviral. O linfoma de Burkitt é um subtipo bastante agressivo e pode afetar o sistema nervoso central e o trato gastrointestinal, e o tratamento consiste em quimioterapia com múltiplos agentes, devendo ser iniciado o mais brevemente possível. A radioterapia não tem papel no tratamento do linfoma de Burkitt, mesmo nos casos de doença localizada.

Case report performed at Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC) – Porto Alegre (RS), Brazil.

¹Hospital Nossa Senhora da Conceição – Porto Alegre, RS, Brazil.

Address for correspondence: Paula Vendruscolo Tozatti – Rua Leopoldo Schmidt, 168 – José Bonifácio – CEP: 99701-692 – Erechim (RS),

Brazil – E-mail: paula.tozatti@gmail.com

Conflict of interests: nothing to declare.

Received in: 03/10/2016. **Accepted in:** 04/14/2016

Introduction

Lymphomas are a group of malignant lymphoid neoplasms that originate in the lymph nodes or any extra nodal lymphoid tissue. They are heterogeneous cancers according to the histopathological, clinical and therapeutical point of view. The two main groups of lymphomas include Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas disease¹. The primary breast lymphoma is extremely rare, about 0.04 to 0.5% of breast cancers², most presented as non-Hodgkin lymphoma and B-cell types³. Sexually transmitted diseases, including human immunodeficiency virus (HIV), should be considered on the increase of any lymph node and excluded in differential diagnosis¹. The objective of this study was to report a case of non-Hodgkin lymphoma in breast.

Case report

Patient, female, 24 years old, referred to the service in July 2014 by sudden increase of the right breast during a period of 30 days. Family reported the possibility of reaction to spider/insect bite, lesion appearance in forehead (Figure 1), near the scalp, concomitantly with breast swelling. She presented appetite loss, night sweats, fever and weight loss. Patient denied comorbidities or allergies, as well as family history of cancer. The patient history did not show risk factors for breast cancer.

Physical examination identified a large mass occupying the entire right breast, infiltrated with the presence of neovascularization all over the right breast and ipsilateral lymphadenopathy (Figure 2). Ultrasonography was performed and visualized a solid and heterogeneous mass occupying the whole right breast; it was not possible to measure the lesion (Figure 3). The right breast was submitted to core needle biopsy in two topographies: superoexternal and inferoexternal quadrant. They were divided in six fragments with anatomopathological results: "Atypical lymphoid proliferation composed of immature lymphocytes, monotone, numerous mitotic figures and apoptotic cells, suggestive of high grade non-Hodgkin lymphoma. Conclusion of an immunohistochemical study: non-Hodgkin lymphoma, immunophenotype B, Burkitt lymphoma type".

Patient was admitted for staging and early urgent chemotherapy. A bone marrow biopsy was performed: no evidence of lymphoma infiltration was shown. Abdominal computed tomography (CT) scan showed dilatation of the pancreatic duct to the pancreatic body level. A large hypodense mass lobulated involving the structures of the epigastric region was seen in apparent continuity with the gastric body, which was probably related to lymph node enlargement fused, measuring 13x7 cm in its largest diameter.

The conclusion was right breast increased volume, probably a lymphadenopathy mass in the epigastric region and commitment of the pancreas and stomach by the underlying disease. CT scan, neck and chest, respectively, showed no changes, lymphadenopathy level II and V, bilaterally, with the largest 1.5x1 cm. Multiple axillary lymph nodes bilaterally with up 2x1 cm, besides serology with positive result for HIV diagnosis during hospitalization.



Figure 1. The ulcer lesion appearance on her right forehead near the scalp concomitant with breast swelling.



Figure 2. Note the marked breast asymmetry and the whole right breast disease involvement, including the skin in a frontal view.



Figure 3. Ultrasonography shows a solid mass heterogeneous occupying the whole of right breast, it was not possible to measure the lesion.

Immediately chemotherapy was started with doxorubicin + vincristine + etoposide + filgrastim (EPOCH) plus prophylactic MADIT (a combination of methotrexate, cytosine arabinoside, and dexamethasone intrathecal) on central nervous system (CNS). Antiretroviral therapy (tenofovir + lamivudine + efavirenz) was started. Disease rating: stage IVa (stomach and pancreas), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 1. Patient underwent chemotherapy, performing five chemo cycles, with abdominal mass regression. New scans made showed significant regression of abdominal lymphadenomegaly compared to a previous study. Main pancreatic duct dilated resolution and almost complete intrahepatic bile ducts.

Discussion

The non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is the most common breast lymphoma, accounting for approximately 1–2% of all extra nodal lymphomas, and tends to be much more likely to present with disease in advanced stage². The most common histological type is the large cell phenotype B, corresponding to 50% of all primary breast lymphomas⁴. Other less common are the follicular type, mucosa-associated lymphoid tumors lymphoma (MALT), Burkitt's lymphoma and Burkitt like. The clinical frame is painless nodule appearance and rapid and widespread increase (about 60% of cases)^{5,6}. For uncertain reasons, right breast is more often involved. The ipsilateral axillary lymph node is present in 30 to 40% of cases. In young patients, the disease presents bilaterally and may clinically mimic inflammatory breast cancer. Most are highly aggressive, as in Burkitt type^{2,7}.

The clinical presentation may also be associated with systemic B symptoms: fever, weight loss and night sweats. Reactions to insect bites are less common⁸. In mammography, lymphomas are presented as nodules, usually irregular and poorly defined images. Mammography findings, ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI) are nonspecific. It can be carried core-biopsy for diagnosis or excisional biopsy.

It will be required supplementation with immunohistochemistry to classify the type of lymphoma⁶. Disease staging is based on Ann Arbor criteria, which use the involvement of lymph nodes above the diaphragm and solid organs to establish gravity. Stages I and II correspond to localized disease, and stages III and IV to advanced systemic disease. The Non-Hodgkin Lymphoma that occurs in extra nodal sites such as the CNS and gastrointestinal (GI) tract is common in HIV-infected patients. Burkitt lymphoma is a highly aggressive B-cell neoplasm, and treatment requires intensive multiagent therapy with CNS prophylaxis⁹.

NHL treatment in general does not have a universal standard, consisting, in most cases, of the combined use of local radiotherapy and polychemotherapy based on the histological subtype and the extent of disease of each patient¹⁰. The stages III and IV are treated with chemotherapy, and paradoxically high-grade lymphomas tend to be treatable and potentially curable with aggressive chemotherapy, compared to low-grade lymphomas,

which are generally treatable, but not curable. Chemotherapy is usually made by six cycles every 14 days in young patients, with rituximab maintenance performed during two years. In Burkitt's lymphoma, radiotherapy has no function even if it's local disease. Patients with high-grade lymphomas that were refractory or relapsed after initial treatment should be considered for bone marrow transplantation¹¹.

Conclusion

The NHL are rare tumors, with progressive growth and clinical characteristics similar to other breast carcinomas, potentially aggressive in young and immunocompromised patients, whose diagnosis should be made as soon as possible by core biopsy or excisional biopsy and immunohistochemical study, to define the lymphoma type and undertake the differential diagnosis with other malignant breast diseases. The treatment is systemic polichemotherapy specific to each histological type and disease extent. Due to aggressive presentation, extra nodal extension for CNS and gastrointestinal tract, it is important early diagnosis to start systemic treatment as soon as possible.

References

1. Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CCJ, Plum F, Smith Jr. LH. Cecil essentials of medicine. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1997. p. 358-61.
2. Barista I, Baltali E, Tekuzman G, Kars A, Ruacan S, Ozişik Y, et al. Primary breast lymphomas: a retrospective analysis of twelve cases. *Acta Oncol.* 2000;39(2):135-9.
3. Julen O, Dellacasa I, Pelte MF, Borish B, Bouchardy C, Capanna F, et al. Primary breast lymphomas. *Rare Tumors.* 2009;1(1):e14.
4. Brogi E, Harris NL. Lymphomas of the breast: pathology and clinical behavior. *Semin Oncol.* 1999;26(3):357-64.
5. Aozasa K, Ohsawa M, Saeki K, Horiuchi K, Kawano K, Taguchi T. Malignant lymphoma of the breast. Immunologic type and association with lymphocytic mastopathy. *Am J Clin Pathol.* 1992;97(5):699-704.
6. Joks M, Mysliwiec K, Lewandowski K. Primary breast lymphoma: a review of the literature and report of three cases. *Arch Med Sci.* 2011;7(1):27-33.
7. Schouten JT, Weese JL, Carbone PP. Lymphoma of the breast. *Ann Surg.* 1981;194(6):749-53.
8. Giardini R, Piccolo C, Rilke F. Primary non-Hodgkins lymphoma of the female breast. *Cancer.* 1992;69(3):725-35.
9. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2008.
10. Jennings WC, Baker RS, Murray SS, Howard CA, Parker DE, Peabody LF, et al. Primary breast lymphoma: the role of mastectomy and the importance of lymph node status. *Ann Surg.* 2007;245(5):784-9.
11. Jeanneret-Sozzi W, Taghian A, Epelbaum R, Poortmans P, Zwahlen D, Amsler B, et al. Primary breast lymphoma: patient profile, outcome and prognostic factors. A multicentre rare cancer network study. *BMC Cancer.* 2008;8:86.

RELATO DE CASO

Linfoma secundário da mama com apresentação clínica diferenciada

Secondary breast lymphoma with differentiated clinical presentation

Juliana Carvalho Penha Pereira¹, Juvenal Mottola Junior¹,
Jorge Yoshinori Shida¹, Raquel Civolani Marques Fernandes², Luiz Henrique Gebrim³

Descritores

Linfoma não Hodgkin
Mama
Mastite

Keywords

Lymphoma, non-Hodgkin
Breast
Mastitis

RESUMO

Linfomas são doenças sistêmicas e podem ser classificados como nodais ou extranodais, dependendo do sítio de origem. A estimativa da taxa de incidência, pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Brasil, para 2014, dos linfomas não Hodgkin (LNH) e dos linfomas de Hodgkin (LH) foi de 4.850 e 880 casos em mulheres, respectivamente. Linfomas da mama são tipos raros de linfoma extranodal, constituindo em 0,4 a 0,7% dos cânceres de mama e aproximadamente 1,0 a 2,0% de todos os linfomas. Relatou-se caso de paciente com linfoma secundário de mama, de apresentação clínica diferenciada, com edema difuso, dor e hiperemia de pele da mama acometida simulando mastite. O diagnóstico foi feito por meio de estudo imuno-histoquímico do fragmento obtido por intermédio de *core biopsy* da mama. A paciente foi encaminhada para tratamento em centro especializado em onco-hematologia. O intuito do relato deste caso foi ressaltar a importância do diagnóstico dessa patologia rara, com apresentação clínica incomum, evitando-se tratamentos inadequados que possam piorar o prognóstico da doença.

ABSTRACT

Lymphomas are considered systemic diseases, and may be classified as nodal or extranodal, depending on their origin. The estimated incidence rate by José Alencar Gomes da Silva National Cancer Institute (INCA), Brazil, in 2014 of non-Hodgkin lymphomas (NHL) and Hodgkin lymphomas (HL) was 4,850 cases and 880 cases in women, respectively. Breast lymphomas are rare types of extranodal lymphoma, constituting 0.4 to 0.7% of breast cancers and approximately 1.0 to 2.0% of all lymphomas. A case of a 32-year-old patient with secondary breast lymphoma with differentiated clinical presentation was reported. Examination showed diffuse swelling, pain and hyperemia of the breast skin simulating mastitis. The diagnosis was made through immunohistochemical study of fragment obtained through core biopsy. The patient was referred to specialized treatment center in oncology and hematology. The aim of this report was to highlight the importance of diagnosing this rare pathology, with unusual clinical presentation, in order to avoid inappropriate treatments that may worsen the prognosis of the disease.

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

¹Serviço de Mastologia do Hospital Pérola Byington – São Paulo (SP), Brasil.

²Núcleo de Patologia do Hospital Pérola Byington – São Paulo (SP), Brasil.

³Departamento de Saúde do Hospital Pérola Byington – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Juliana Carvalho Penha Pereira – Rua Rio Grande do Norte, 1.813, apto 310, bloco 3, – Nossa Senhora das Graças – CEP: 38402-016 – Uberlândia (MG), Brasil – E-mail: penhajuliana@yahoo.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 03/08/2016. **Aceito em:** 22/09/2016

Introdução

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Brasil, a estimativa da taxa de incidência para 2014 dos linfomas não Hodgkin (LNH) e dos linfomas de Hodgkin (LH) foi de 4.850 e 880 casos em mulheres, respectivamente. Esses números correspondem ao risco estimado de 5,04 casos novos de LNH para cada 100 mil mulheres

LNH é o nono câncer mais prevalente no sexo feminino e corresponde a 1,8% dos casos em comparação com o câncer de mama, que corresponde a 20,8% de todos os cânceres na distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes, exceto pele não melanoma¹.

Os autores tiveram por objetivo relatar um caso de linfoma secundário da mama com comprometimento linfonodal e apresentação clínica diferenciada como mastite infecciosa.

Relato do caso

Paciente E. M. G. C., 32 anos, sexo feminino, gerente administrativa, menarca aos 14 anos, sexarca aos 17 anos, com cesariana prévia. Negava antecedentes pessoais e familiares. Assistida em outro serviço com história de aparecimento de nódulo mamário de 3 cm na mama direita de início havia dois meses, que progrediu com hiperemia de toda a mama. Após um mês de tratamento com antibióticos, houve regressão espontânea, possibilitando a realização de mamografia categorizada, como *Breast Image Reporting and Data System* (BI-RADS®) IV. Foi realizada citologia por meio de punção aspirativa por agulha fina (PBAF), que foi inconclusiva.

Paciente encaminhada ao Centro de Alta Resolutividade em Mastologia (CARE), do Centro de Referência da Saúde da Mulher (CRSM), Hospital Pérola Byington (HPB), Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo (SES-SP), com quadro clínico de nova progressão de hiperemia difusa, edema, dor e endurecimento de toda a mama direita, além de dor torácica, que dificultava a respiração. Negava febre ou perda de peso.

Ao exame físico, apresentava mama direita difusamente edemaciada, hiperemiada e dolorosa à palpação, linfonodos axilares à direita e à esquerda endurecidos palpáveis com 5 e 3 cm, respectivamente (Figura 1). Paciente foi internada para antibioticoterapia sistêmica sob orientação da comissão de controle de infecção hospitalar do CRSM/HPB/SES-SP. Não houve melhora do quadro clínico após 14 dias de antibioticoterapia com clindamicina endovenosa 2.400 mg/dia.

Aventou-se a hipótese de mastite infecciosa não responsiva ao tratamento antibiótico ou carcinoma inflamatório. Procedeu-se ao rastreamento sistêmico com exames de imagem. A tomografia de tórax demonstrou linfonodomegalia supraclavicular e retropeitoral à direita, axilar bilateral, mediastinal, hilar e cardiofrênica, com derrame pleural moderado à direita (Figura 2).

Estudo histológico de fragmento mamário obtido por *core biopsy*, realizado com pistola Bard®, agulha número 14, mostrou linfoma difuso de grandes células B com infiltração de tecido mamário (Figura 3); e o estudo imuno-histoquímico exibiu os marcadores positivos BcL-2, CD20, oncogene de mieloma múltiplo 1 (MUM-1) (Figura 4) e Ki-67 90%, sendo, portanto, confirmado o diagnóstico de LNH difuso de grandes células B, estágio clínico IV.

Com esse diagnóstico, a paciente foi encaminhada para centro especializado em onco-hematologia da SES-SP.

Discussão

Nos últimos 50 anos, muitas classificações de linfoma têm sido propostas. Linfoma é caracterizado como uma doença sistêmica diferentemente dos tumores sólidos, como os de mama e de estômago. A maioria dos linfomas origina-se nos linfonodos ou no tecido linfático, quando são denominados de linfomas nodais, podendo também se originar de células linfáticas de alguns órgãos como estômago ou intestino. Já os linfomas que ocorrem em sítios específicos são chamados de extranodais ou extralinfáticos².

O LNH mamário é definido como o linfoma que envolve as mamas e classificado como linfoma primário da mama (LPM) e linfoma secundário da mama (LSM). O critério para essa classificação tem sido controverso, como o que ocorre com outros linfomas extranodais (LEN). Wiseman e Liao foram os primeiros autores a propor um critério — nomeado como critério estrito — para classificação de LPM, caracterizado por: adequado espécime patológico, presença de tecido mamário e infiltrado linfocitário, não existência de diagnóstico prévio de linfoma extramamário (LEM) e não existência concomitante de LNH (exceto em linfonodos axilares do lado correspondente à mama comprometida). De acordo com esses autores, não sendo encontrados todos esses



Figura 1. Aspecto clínico da mama direita difusamente edemaciada e hiperemiada. Linfonodomegalia axilar direita evidente.

critérios, é diagnosticado LSM. Os LPM, portanto, são todos aqueles que se enquadram nos critérios mencionados, com ou sem envolvimento regional dos linfonodos³.

Esse estrito critério de categorização para definir LPM, além de controverso, foi criticado por não refletir o comportamento

biológico da doença, por representar uma manifestação localizada de um diferente linfoma primário extranodal (LPEN) e ainda pela falta de pesquisas científicas investigando critérios que reflitam resultados de tratamento e prognóstico em pacientes com LNH e o comprometimento da glândula mamária.

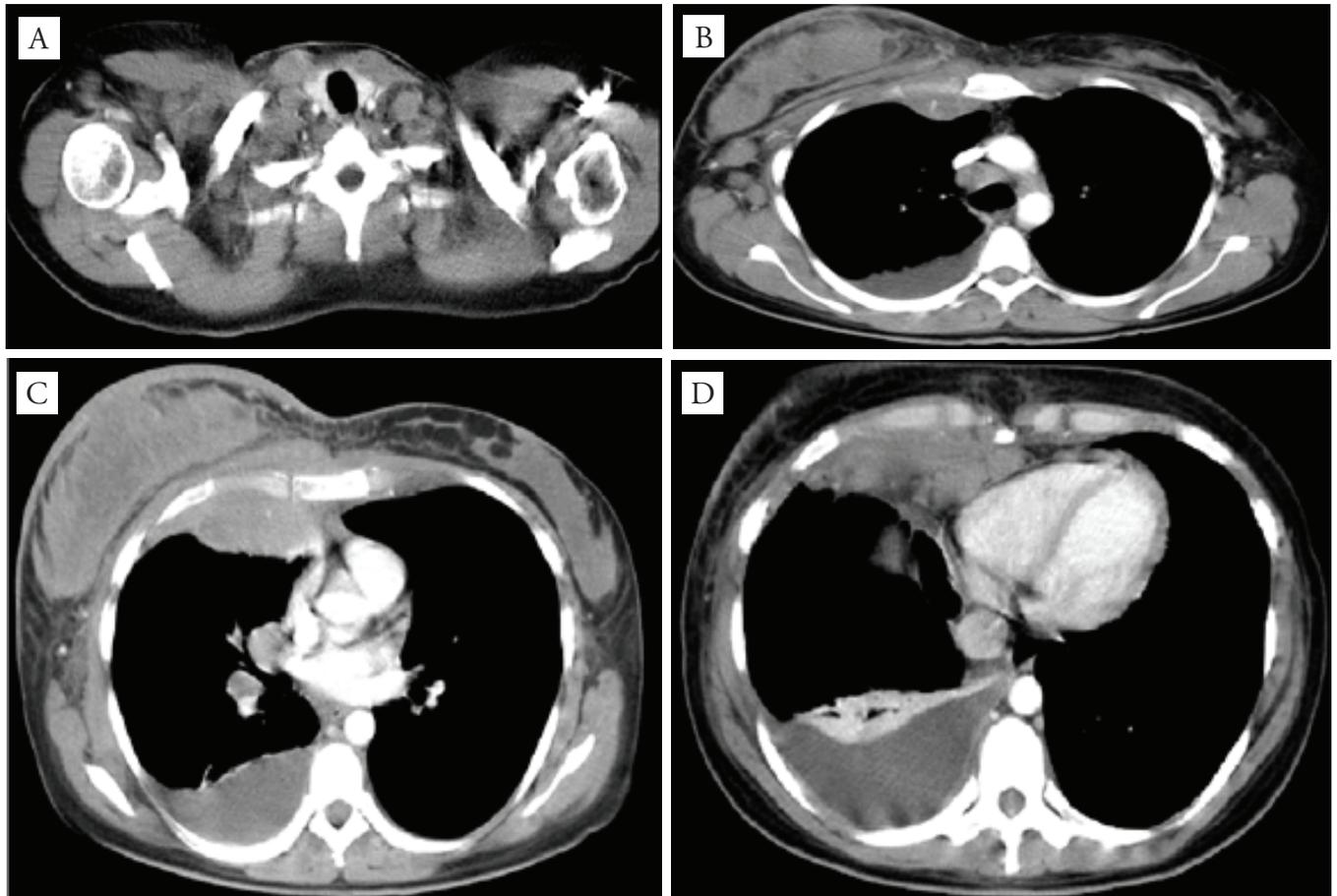


Figura 2. Tomografia de tórax com cortes axiais e técnica helicoidal. (A) Linfonodomegalia supraclavicular à direita; (B) linfonodomegalia mediastinal em cadeia pré-traqueal direita e axilar bilateral; (C) densificação e realce heterogêneo difuso do parênquima mamário à direita, linfonodomegalia hilar e derrame pleural à direita; (D) derrame pleural direito com atelectasia pulmonar restritiva.

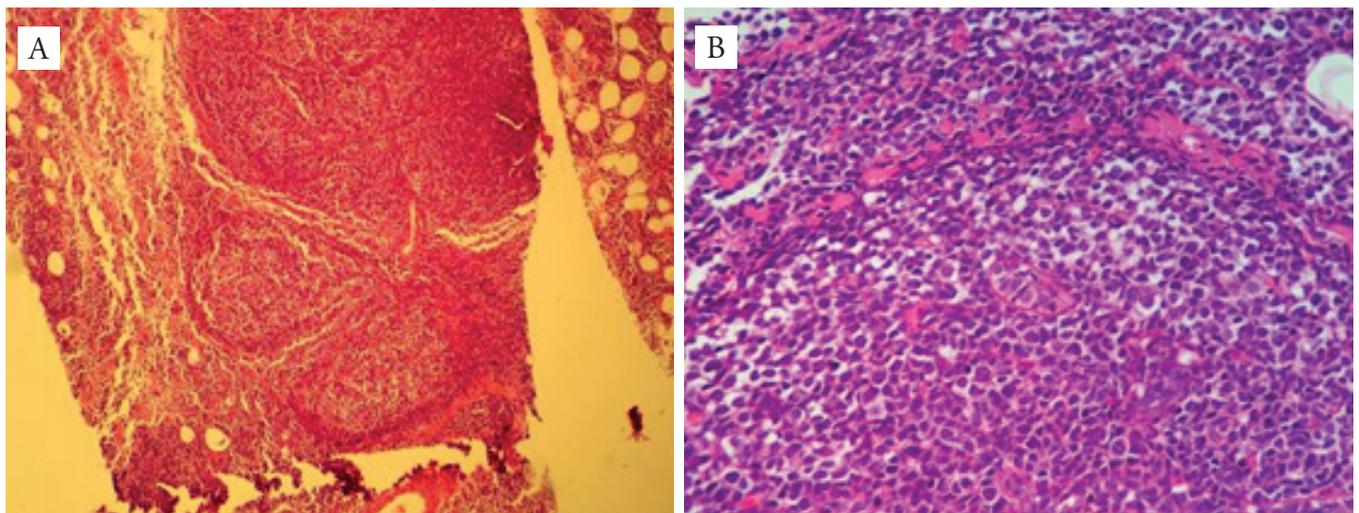


Figura 3. Aspecto histológico da biópsia de fragmento da mama. (A) Proliferação folicular linfóide em parênquima mamário (H+E x 10); (B) atipias, cariomegalia e monotonia celular (H+E x 40).

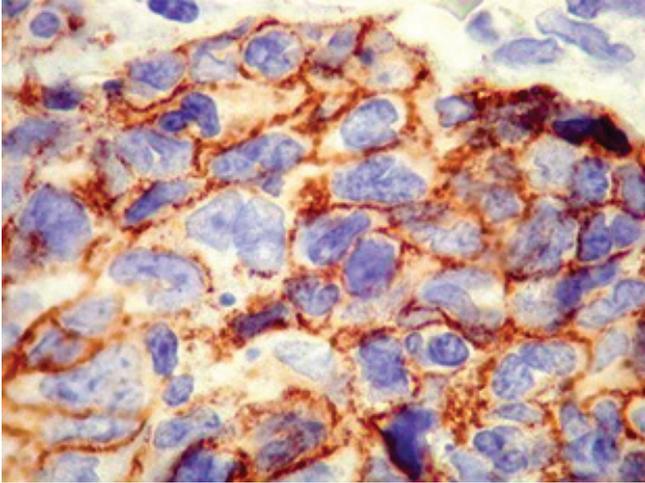


Figura 4. Estudo imuno-histoquímico apresentando CD20 difuso nas células neoplásicas.

A definição de LPEN também é controversa, especialmente em pacientes com doença linfonodal e em sítios extralinfonodais^{4,5}.

Este relato de caso apresenta paciente com um tipo raro de linfoma extranodal cujo sítio específico foi a mama, porém é difícil prever se o órgão foi sítio primário ou secundário da doença, já que a definição de LPEN é controversa segundo a literatura^{4,5}. Atualmente, não há critérios confiáveis para distinguir linfoma primário da mama de metástase⁶. Como a paciente apresentou evidências de envolvimento extramamário por linfoma, é mais provável que a doença seja sistêmica com comprometimento secundário da mama, mas existe uma chance de que possa ter surgido na mama com subsequente disseminação.

De acordo com o sistema de classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) para tumores de mama, os linfomas da mama são subdivididos em linfoma difuso de grandes células B, linfoma de Burkitt, linfoma de células B marginal tipo MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) e linfoma folicular. Os linfomas de mama constituem 0,4 a 0,7% dos cânceres de mama e aproximadamente 1,0 a 2,0% de todos os linfomas. Eles podem ocorrer em qualquer idade, no entanto são mais frequentes na pós-menopausa⁷⁻⁹.

Além de relatar uma doença rara e fora da faixa etária mais comum, a apresentação clínica deste caso foi diferenciada, com características clínicas de mastite difusa ou carcinoma inflamatório mamário com edema difuso, dor e hiperemia de pele da mama, diferentemente das apresentações clínicas descritas na literatura, as quais descrevem que os sintomas mais comuns são tumores mamários volumosos e indolores com dor em 4 a 25% dos casos. Outros sinais locais como retração de mamilo, fluxo papilar ou alterações de pele são raros, assim como sintomas sistêmicos como perda de peso, sudorese e febre¹⁰.

Esta apresentação clínica rara gera um desafio à diferenciação entre linfoma mamário e outras doenças inflamatórias, como mastite ou carcinoma inflamatório, especialmente para pacientes com mama dolorosa, eritema e espessamento de pele⁶.

Quanto ao diagnóstico anatomopatológico, a biópsia de fragmento por agulha grossa (*core biopsy*) é superior à punção por agulha fina e semelhante à biópsia excisional ou por mamotomia para diagnosticar os subtipos de linfoma⁹.

No que se refere aos exames de imagem, usualmente os aspectos mamográficos dos linfomas de mama se apresentam como tumores ovoides, esféricos, circunscritos ou com margens indistintas e não calcificadas, podendo incluir áreas de várias densidades. Achados ultrassonográficos típicos são tumores hipocogênicos, ovais, circunscritos e microlobulados. Imagens de rotina, em geral não ajudam a diferenciar tumores primários de secundários^{10,11}.

O valor da ressonância magnética das mamas para avaliação de linfomas de mama ainda não está bem estabelecido. A combinação tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) é realizada para estadiamento inicial e para avaliar a recorrência da doença¹¹.

Hoje em dia ainda não existe tratamento padrão para o linfoma de mama, porque a raridade da doença dificulta a realização de estudos randomizados. O tratamento mais importante para pacientes com linfoma mamário são ciclos completos de quimioterapia com antraciclina, sobretudo o esquema com ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona (CHOP)⁵. Linfomas agressivos recidivados geralmente são tratados com quimioterapia baseada em platina, seguido de transplante autólogo de medula. A taxa de resposta à quimioterapia é de 60%, e os pacientes não responsivos têm prognóstico reservado¹².

O tratamento radioterápico pode ser individualizado, de maneira especial nos casos de linfoma agressivo localizado, e o tratamento cirúrgico como a mastectomia deve ser evitado, pois tem sido associado a piora na sobrevida global, provavelmente por atrasar o início da quimioterapia^{9,13}.

Análise multivariada demonstrou que a mama contralateral é o principal sítio de recorrência para pacientes com linfoma mamário e que pacientes jovens com estágio clínico maior que estágio II estão significativamente associados a pior prognóstico. A maior análise clínico-patológica descrita com 106 casos de linfoma de mama não demonstrou diferença significativa na sobrevida global entre pacientes com doença localizada ou disseminada, sendo apenas o tempo livre de doença maior naqueles com linfoma restrito à mama^{14,15}.

Conclusão

Este relato mostra que LPM é uma doença rara, constituindo 0,4 a 0,7% dos cânceres de mama e aproximadamente 1 a 2% de todos os linfomas. A apresentação clínica do caso é atípica, podendo levar a falsos diagnósticos e, por conseguinte, a tratamentos inadequados. O principal tratamento do LM é a quimioterapia com antraciclina. Cirurgias radicais podem ser bastante prejudiciais, não são indicadas e devem ser evitadas por meio da diferenciação suspeita clínica e do diagnóstico correto.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância [Internet]. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2014 [cited 2014 Nov. 15]. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/>
2. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, et al., Editors. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. International classification of diseases for oncology (ICD-O) [Internet]. 3rd edition, 1st revision. Geneva: WHO; 2012 [cited 2014 Nov. 18]. Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/adaptations/oncology/en/>
3. Wiseman C, Liao KT. Primary lymphoma of the breast. *Cancer*. 1972;29(6):1705-12.
4. Rol AD, le Cessie, Snjder S, Kluin-Nelemans JC, Kluin PM, Noordijk EM. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry. *Ann Oncol*. 2003;14(1):131-9. DOI: 10.1093/annonc/mdg004
5. Ho-Young Y, Hye Jk, Yoon HC, Seok JK, Won SK, Yee SC, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with breast diffuse B cell lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) study. *BMC Cancer*. 2010;10:321-32. DOI: 10.1186/1471-2407-10-321
6. Surov A, Houzhausen HJ, Wienke A, Schmidt J, Thomssen C, Arnold D, et al. Primary and secondary breast lymphoma: prevalence, clinical signs and radiological features. *Br J Radiol*. 2012;85:e195-e205. DOI: 10.1259/bjr/78413721
7. Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of the breast. In: World Health Organization classification of tumours, editor. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. Lyon, France: IARC; 2003. 9-112.
8. Irshad A, Ackerman SJ, Pope TL, Christopher K, Moses CK, Rumboldt T, et al. Rare breast lesions: correlation of imaging and histologic features with WHO classification. *Radiographics*. 2008;28(5):1399-414. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/rg.285075743>
9. Ryan G, Martinelli G, Kupper-Hommel M, Tsang R, Pruneri G, Roos D, et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: prognostic factors and outcomes of a study by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Ann Oncol*. 2008;19(2):233-41. DOI: 10.1093/annonc/mdm471
10. Lyou CY, Yang SK, Choe DH, Lee BH, Kim KH. Mammographic and sonographic findings of primary breast lymphoma. *Clin Imaging*. 2007;31(4):234-38. DOI: 10.1016/j.clinimag.2007.02.028
11. Shim E, Song SE, Seo BK, Kim YS, Son GS. Lymphoma affecting the breast: a pictorial review of multimodal imaging findings. *J Breast Cancer*. 2013;16(3):254-65. DOI: 10.4048/jbc.2013.16.3.254
12. Récher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 2011;378(9806):1858-67. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61040-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61040-4)
13. Andrea KN, Peter MM, Farber D. Role of radiation therapy in localized aggressive lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(7):757-9.
14. Lin YC, Tsai CH, Wu JS, Huang CS, Kuo SH, Lin CW, et al. Clinicopathologic features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma of the breast: a review of 42 primary and secondary cases in Taiwanese patients. *Leukemia & Lymphoma*. 2009;50(6):918-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/10428190902777475>
15. Sameer ST, Miranda RN, Valbuena JR, Routbort MJ, Martin AW, Medeiros LJ. Lymphomas involving the breast: a study of 106 cases comparing localized and disseminated neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(9):1299-309. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318165eb50

CASE REPORT

Multiple bilateral fibroadenoma of the breast and axillary accessory breast: case report

Múltiplos fibroadenomas de mama bilateral e de mama acessória axilar: relato de caso

Délio Marques Conde¹, Larissa Cunha Morais¹, Cristiane Fagundes Pacheco¹, Rogério Bizinoto Ferreira¹, Érika Pereira de Sousa-e-Silva¹, Paulo Sérgio Peres Fonseca², Sebastião Alves Pinto³

ABSTRACT

This article has presented a rare case of multiple fibroadenomas of the breasts and axillary accessory breast. In the light of current knowledge, the most proper management is discussed. A 37-year-old woman was referred to our Breast Service due to complaint of a right axillary accessory breast nodule. On physical examination, there were no palpable breast nodules. Bilateral axillary accessory breast was observed with a right breast nodule and no alterations in the left breast. Mammography and ultrasonography demonstrated multiple bilateral breast nodules with benign characteristics and a possible malignancy in the right axillary nodule. The patient underwent a fine needle aspiration biopsy guided by ultrasonography of the largest nodule in each breast and of the nodule in the right axillary accessory breast. Cytologically, all nodules had benign characteristics. A diagnostic hypothesis of fibroadenoma was formulated. The patient underwent surgical removal of the right axillary nodule. The histopathological examination demonstrated fibroadenoma. Conservative management was chosen for the axillary accessory breasts and multiple breast fibroadenomas. At 11-month follow-up, there was neither recurrence of the right axillary nodule nor changes in the fibroadenomas. Conservative management of axillary accessory breast is possible. However, axillary accessory breast tissue may be affected by neoplasia. In cases of possible malignancy, the investigation should be carried out through the same clinical work-up used for normally-positioned breasts. In the presence of multiple bilateral fibroadenomas in the breasts, conservative management can be safely adopted.

RESUMO

Apresentamos um caso raro de múltiplos fibroadenomas envolvendo as mamas e a mama acessória axilar. À luz do conhecimento atual, a conduta mais adequada é discutida. Uma mulher de 37 anos foi encaminhada ao Serviço de Mastologia em função da queixa de nódulo em mama acessória axilar direita. No exame físico, não havia nódulos palpáveis nas mamas. Observou-se mama acessória axilar bilateral com nódulo à direita e sem alterações à esquerda. Mamografia e ultrassonografia demonstraram múltiplos nódulos de mama bilateral com características benignas e um nódulo suspeito de malignidade na axila direita. A paciente submeteu-se à punção aspirativa com agulha fina guiada por ultrassonografia do maior nódulo de cada mama e do nódulo na mama acessória axilar direita. Citologicamente, todos os nódulos apresentaram características benignas. Formulou-se a hipótese diagnóstica

Keywords

Fibroadenoma
Cytology
Ultrasonography
Mammography

Descritores

Fibroadenoma
Citologia
Ultrassonografia mamária
Mamografia

Trabalho realizado no Serviço de Mastologia, Hospital Materno Infantil – Goiânia (GO), Brasil.

¹Serviço de Mastologia, Hospital Materno Infantil – Goiânia (GO), Brasil.

²Serviço de Patologia, Hospital Materno Infantil – Goiânia (GO), Brasil.

³Serviço de Patologia, Instituto Goiano de Oncologia e Hematologia (INGOH) – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Délio Marques Conde – Hospital Materno Infantil – Rua R-7, esquina com Avenida Perimetral, s/n – Setor Oeste – CEP: 74530-020 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: delioconde@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 18/10/2015. Aceito em: 06/01/2016

de fibroadenoma. Paciente submeteu-se à remoção cirúrgica do nódulo na axila direita. O exame histopatológico demonstrou fibroadenoma. Decidiu-se por uma conduta conservadora para as mamas acessórias axilares e múltiplos fibroadenomas mamários. Após 11 meses de seguimento, não houve recidiva do nódulo na axila direita nem alterações dos fibroadenomas. A conduta conservadora na mama acessória axilar é possível, porém o tecido mamário acessório pode ser afetado por neoplasia. Nos casos suspeitos de malignidade, a investigação deve ser conduzida com os mesmos recursos propedêuticos utilizados nas mamas normalmente posicionadas. Na presença de múltiplos fibroadenomas nas mamas, a conduta conservadora pode ser adotada com segurança.

Introduction

Between the fifth and sixth week of embryonic development, thickened strips of epidermal ectoderm form the mammary ridges or embryonic milk lines¹. Normally-positioned breasts are derived from primordial ectoderm that generally persists in the pectoral region. However, persistence of ectodermal mammary streaks elsewhere along the milk line outside the pectoral region, resulting in the development of ectopic breast tissue (EBT)¹.

Anomalies of breast development affect between 1 and 5% of women and men². Supernumerary nipples (polythelia) and supernumerary breasts (polymastia) are examples of some anomalies, and polythelia is more common^{2,3}. Despite the low frequency, EBT can be found outside the milk lines. Polythelia and polymastia usually occur sporadically, but familial cases have been described³⁻⁵. Lactation, fibrocystic changes, abscesses, mastitis and benign and malignant neoplasias have been related in EBT⁶⁻⁸.

There have been reports of associations between EBT, most commonly polythelia, and cardiac arrhythmia, pyloric stenosis, epilepsy, hypertension⁹, dental anomalies⁵, and urinary tract malformations⁴⁻⁹. However, other authors have failed to identify any relationship between polythelia and urinary tract malformations³. Despite these reports, EBT is only a cosmetic problem for the majority of patients.

Data available in the literature indicate that EBT deserves special attention, due to cosmetic issues and its association with malformations. EBT may also be affected by diverse conditions. Therefore, considering that neoplasias rarely arise from EBT, this article presents a case of multiple fibroadenomas of the breasts and axillary accessory breast. In the light of current knowledge, the most proper management is discussed.

Case report

A 37-year-old woman was referred to our Breast Service after complaint of a right axillary accessory breast nodule. The patient

had a history of accessory breasts in both axillae for 15 years, noticed after her second pregnancy. Her other complaint was a painless nodule in the right axilla for three years, which had increased in size. The patient reported menstrual-related swelling, pain and discomfort in her normally-positioned breasts and in the axillary accessory breasts.

Gynecologic and obstetric history included: age at the-larche (12 years), age at menarche (13 years), age at first childbirth (16 years), two pregnancies and two full-term deliveries. Oral contraceptives were used for six years until the patient underwent tubal ligation. She denied any use of psychotropic medication, immunosuppressants or any other type of drugs. There was neither personal nor family history of breast cancer and ovarian cancer. Her family history of polymastia and polythelia was negative.

On clinical examination, normally-positioned breasts without palpable nodules or papillary discharge were observed. Axillary accessory breasts, without nipples and areola, were noted. A mobile, well-defined and palpable mass was identified, measuring 2.4 cm in the right axillary accessory breast. No palpable nodules were identified in the left axillary accessory breast. Alterations such as nipples or accessory breasts were not found in other parts of the body.

Mammography demonstrated multiple round or oval, isodense masses with partially obscured margins involving both normally-positioned breasts. Bilateral axillary accessory breast was present (Figure 1). An isodense, circumscribed mass with microcalcifications was viewed in the right axilla (Figure 2). No mass was identified in the left axilla. Ultrasonography revealed multiple, round or oval, solid, homogeneous, hypoechoic, circumscribed masses, without posterior acoustic features in the breasts. In the right breast, 11 nodules were found and 9 were observed in the left breast, ranging in size from 0.45 to 1.94 cm. A solid, oval, homogeneous, hypoechoic circumscribed mass was identified, parallel to the skin, with discrete posterior acoustic shadowing in the right axillary accessory breast. In this mass, hyperechoic punctiform foci were identified compatible with intratumoral microcalcifications (Figure 3). No masses were identified in the left axillary accessory breast.

Electrocardiography, chest x-ray, complete blood count and total abdominal ultrasound were normal. Fine needle aspiration biopsy guided by ultrasonography of the largest nodule in each breast and of the nodule in the right axillary accessory breast was performed. Cytology revealed benign findings with solid tridimensional cell blocks with a double population and loose bipolar cells. Cell atypia was not identified. The nodules had similar cytologic characteristics. A diagnosis of fibroadenomas was made, although the mass in the axillary accessory breast had exhibited some imaging features of possible malignancy.

The patient underwent surgical excision of the right axillary accessory breast mass. Grossly, the cut surface of

the tumor was white and fibroelastic. The largest axis of the tumor measured 2 cm. Microscopy showed that the tumor had a biphasic growth pattern with epithelial and stromal proliferation, and intraductal microcalcifications. Cell atypia or malignancy was not identified in the epithelial and stromal components. On immunohistochemical study, there was p63-positive staining in myoepithelial cells, and tumor cells were estrogen-receptor-positive and progesterone-receptor positive. The Ki-67 index was 1%. Histopathology demonstrated fibroadenoma with microcalcifications (Figure 4). After the diagnosis, conservative treatment of axillary breasts and breast nodules was chosen following discussion with the patient. Mammography and breast ultrasound were performed six months after the initial evaluation. In comparison to previous tests, no change was identified. At 11-month follow-up exam, the patient had no evidences of recurrence.

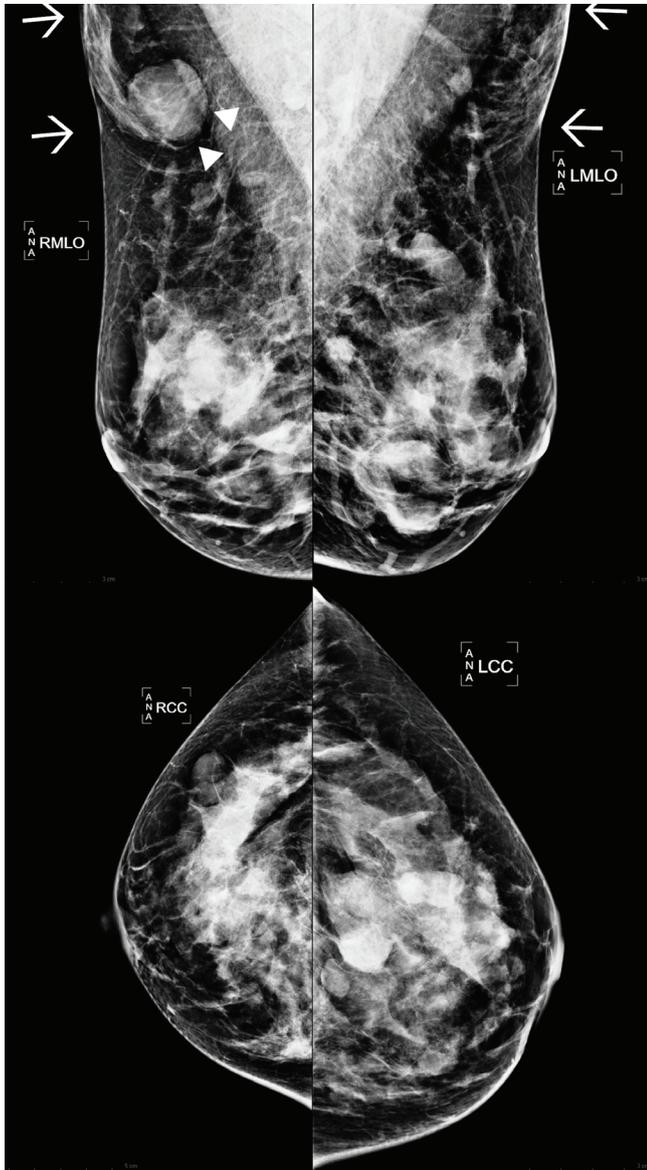


Figure 1. Mammogram showing multiple round and oval, isodense nodules with partially obscured margins, involving both normally-positioned breasts. Presence of bilateral axillary accessory breast (arrows). Circumscribed, isodense mass with microcalcifications in the right axillary accessory breast (arrowheads).

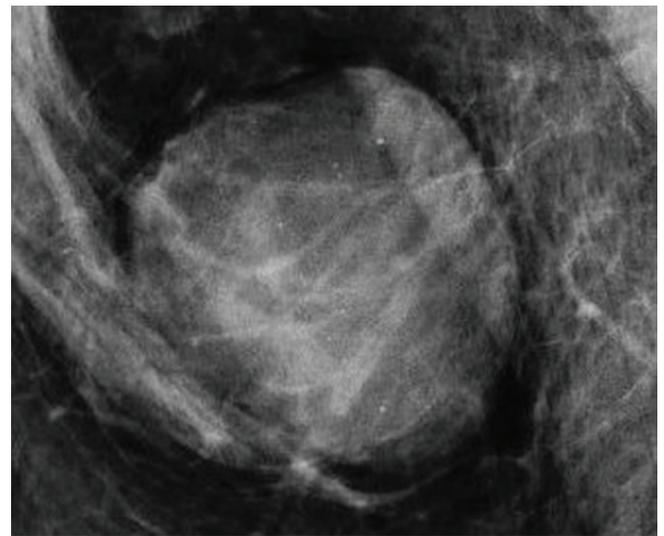


Figure 2. Spot magnification demonstrating circumscribed nodule with microcalcifications in the right axillary accessory breast.

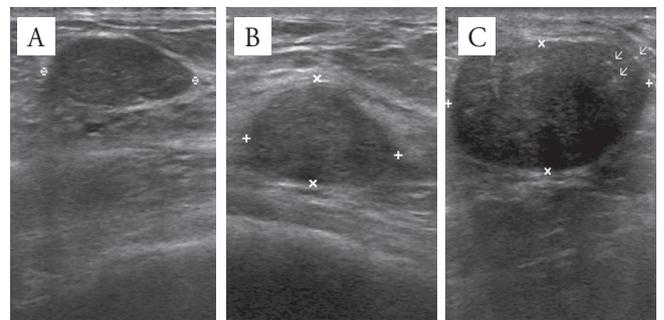


Figure 3. Breast ultrasound: right breast (A); left breast: ultrasonography showing solid, oval, hypoechoic, homogeneous, circumscribed masses, parallel to the skin, in both breasts (B); solid, oval, circumscribed, hypoechoic mass with discrete posterior acoustic shadowing in the right axillary accessory breast (C). Presence of hyperechoic punctiform foci compatible with intratumoral microcalcifications (arrows).

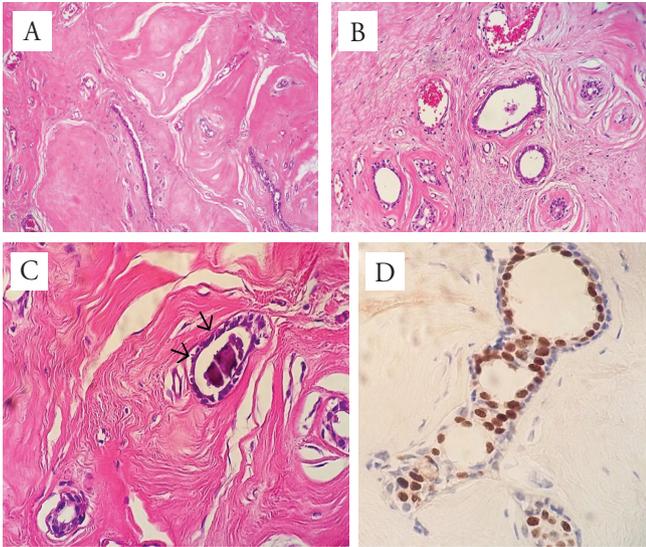


Figure 4. Photomicrographs of fibroadenoma in the right axillary accessory breast: biphasic proliferation with stromal and epithelial components without atypias (A); higher magnification demonstrating benign stromal component and more evident breast ducts (B); intraluminal microcalcification (arrows) (C); immunoreactivity for progesterone receptor (D).

Discussion

EBT is not an uncommon phenomenon and occurs most frequently in women. In the current case, menstrual-related symptoms associated with clinical findings indicated the presence of supernumerary breast in the axillae. The patient had no family history of EBT, and anomalies were not identified. Therefore, this was a sporadic case, without any associated malformation.

There are reports of familial EBT, despite its lower frequency. Genetic transmission of polythelia is more common in autosomal dominant disorders with incomplete penetrance and X-linked dominant disorders⁵. Galli-Tsinopoulou, Krohn and Schmidt³ reported familial polythelia over three generations. Polythelia and polymastia were identified in an 11-year-old girl. Supernumerary nipples were found in her brother, father, aunt (father's sister), aunt's daughter and grandfather. The authors did not identify urinary tract malformations³. However, in another report of familial polythelia spanning three generations, a 59-year-old man with a supernumerary nipple had hypoplastic kidney, bladder diverticulum, and hypotonic bladder. His mother had polythelia and a hypoplastic kidney. One of her children also had a history of hypoplastic kidney⁴. There is conflicting data in the literature regarding this topic. Thus, we believe that the association between EBT and urinary tract malformations or other malformations needs to be further elucidated.

EBT also merits attention due to another aspect, since it may undergo benign and malignant neoplasms similar to normally-positioned breasts. There are few reports of fibroadenoma arising

from the axilla⁷⁻¹⁰. Reports of multiple fibroadenomas involving both breasts and axillary accessory breast are even more unusual¹¹. Fibroadenoma is the most common breast tumor in adolescents and young women. The etiology of multiple fibroadenomas of the breast is not fully understood and 17% of patients may have this condition¹². There are some reports of multiple fibroadenomas associated with the use of immunosuppressants¹¹⁻¹³. Therefore, cyclosporine-induced fibroadenomas should be considered in the differential diagnosis of topical and ectopic breast tumors in users of this kind of medication. Our patient did not use any type of immunosuppressant drug.

Axillary accessory breast nodule may be nonpalpable, identified only by imaging methods¹⁰. They may also be clinically palpable or undetectable by clinical examination or imaging tests⁷. It will be possible to diagnose the mass only after surgical removal of EBT by histopathology. In the present case, excision of the axillary fibroadenoma was indicated, since imaging tests revealed findings that were suggestive of malignancy, i.e., posterior acoustic shadowing and microcalcifications.

To the best of our knowledge, similar features of fibroadenoma in the axillary accessory breast have not been reported in the literature. Ultrasonography has a high sensitivity for the fibroadenoma diagnosis¹². It usually depicts fibroadenoma as a homogenous, hypoechoic, circumscribed mass, without posterior acoustic shadowing, sometimes with a thin hyperechoic pseudocapsule¹⁴, as observed in the breast nodules of our patient. However, previous studies reported the presence of posterior acoustic shadowing in 6% of fibroadenomas, and intratumoral calcifications in 10% of these lesions¹⁵. There may be coarse calcifications or microcalcifications¹⁵. Magnetic resonance imaging may have assisted in the preoperative differential diagnosis of axillary breast nodule¹⁶.

Differential diagnosis of an axillary mass includes hidradenitis suppurative, lymphoma, lymphadenopathy, lipoma, metastatic carcinoma, and axillary breast cancer¹⁷. The most feared diagnosis is breast cancer. Although axillary breast cancer is concerning, it accounted for only 0.3% of all breast cancers¹⁷. Despite the low malignancy rate, this diagnosis should always be ruled out when an axillary mass is present.

An interesting question arises: what is the management regarding breast nodules? In the current case, there were three reasons for conservative treatment. First of all, the similar ultrasound characteristics of the breast masses, i.e., solid, homogeneous, hypoechoic, and circumscribed masses, without posterior acoustic shadowing, suggesting a benign condition. Carty et al.¹² followed 25 fibroadenomas by ultrasonography and clinical examination. At a follow-up of at least 5 years, these authors failed to identify any carcinoma at the site of the presumed fibroadenoma. Previous studies have demonstrated the safety of imaging follow-up in solid breast nodules exhibiting benign characteristics viewed through ultrasonography¹⁸. This approach has a high negative predictive value of 99.8% for breast masses¹⁸. In these cases, biopsy can be

avoided and ultrasonography and follow-up may be an alternative method¹⁸. The second reason for choosing conservative treatment was the benign cytomorphological characteristics of the breast nodules. Cytology has a high sensitivity for the diagnosis of fibroadenoma, which has been reported in 84%¹² and 97%¹⁹ of cases. In the current case, a combination of ultrasonography and cytologic findings suggested a diagnosis of fibroadenoma for the nodules which did not undergo biopsy. In clinical practice, watchful waiting is safer in presumed fibroadenomas¹². The third and not least important reason was to avoid undesirable scarring with breast deformity, resulting from the surgical removal of a large number of masses. This procedure would be of no benefit to the patient.

Another controversial question is whether there is a need for surgical excision of axillary EBT. Some authors suggest surgical removal of the axillary accessory breast. It is worth mentioning that surgery is not devoid of morbidity. In a series of 28 patients undergoing surgical removal of axillary accessory breast tissue, there were complications in 39.3% of cases, including seroma, poor wound healing, incomplete excision of accessory tissue, intercostobrachial nerve injury and infection²⁰. Considering these aspects and maintaining close follow-up care, conservative treatment was chosen after discussion with the patient.

Conclusion

Conservative management of axillary accessory breast is possible, although ectopic breasts may be affected by neoplasms. In cases of suspected malignancy, investigation is carried out through the same clinical work-up used in normally-positioned breasts, observing due indications. This approach prevents a delay in diagnosis. When multiple bilateral presumed fibroadenomas of the breast occur, a watchful waiting approach is safer.

References

- Bland KI, Copeland EM. The breast: comprehensive management of benign and malignant diseases. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2009.
- Dixon JM, Mansel RE. ABC of breast diseases. Congenital problems and aberrations of normal breast development and involution. *BMJ*. 1994;309(6957):797-800.
- Galli-Tsinopoulou A, Krohn C, Schmidt H. Familial polythelia over three generations with polymastia in the youngest girl. *Eur J Pediatr*. 2001;160(6):375-7.
- Brown J, Schwartz RA. Supernumerary nipples and renal malformations: a family study. *J Cutan Med Surg*. 2004;8(3):170-2.
- Fonseca GM, Cantin M. Familial polythelia associated with dental anomalies: a case report. *Colomb Med (Cali)*. 2014;45(1):45-7.
- Osswald SS, Osswald MB, Elston DM. Ectopic breasts: familial functional axillary breasts and breast cancer arising in an axillary breast. *Cutis*. 2011;87(6):300-4.
- Aughsteeen AA, Almasad JK, Al-Muhtaseb MH. Fibroadenoma of the supernumerary breast of the axilla. *Saudi Med J*. 2000;21(6):587-9.
- Shin SJ, Sheikh FS, Allenby PA, Rosen PP. Invasive secretory (juvenile) carcinoma arising in ectopic breast tissue of the axilla. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125(10):1372-4.
- Pellegrini JR, Wagner RF Jr. Polythelia and associated conditions. *Am Fam Physician*. 1983;28(3):129-32.
- Mukhopadhyay M, Saha AK, Sarkar A. Fibroadenoma of the ectopic breast of the axilla. *Indian J Surg*. 2010;72(2):143-5.
- Bulakci M, Gocmez A, Demir AA, Salmaslioglu A, Tukenmez M, Yavuz E, et al. Fibroadenomatosis involving bilateral breasts and axillary accessory breast tissues in a renal transplant recipient given cyclosporin A. *J Clin Ultrasound*. 2014;42(8):495-7.
- Carty NJ, Carter C, Rubin C, Ravichandran D, Royle GT, Taylor I. Management of fibroadenoma of the breast. *Ann R Coll Surg Engl*. 1995;77(2):127-30.
- Yarak S, Floriano M, Decico JE, Konishi CT, Michalany NS, Enokihara MY, et al. First report of a fibro-adenoma in axillary mammary tissue of a renal transplant patient taking cyclosporin. *Int J Dermatol*. 2007;46(4):407-9.
- Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology*. 1995;196(1):123-34.
- Fornage BD, Lorigan JG, Andry E. Fibroadenoma of the breast: sonographic appearance. *Radiology*. 1989;172(3):671-5.
- Yuen S, Uematsu T, Uchida Y, Kasami M, Yukisawa S, Aramaki T, et al. Magnetic resonance imaging findings in an axillary accessory breast fibroadenoma. *Breast J*. 2005;11(6):493-4.
- Cheong JH, Lee BC, Lee KS. Carcinoma of the axillary breast. *Yonsei Med J*. 1999;40(3):290-3.
- Graf O, Helbich TH, Hopf G, Graf C, Sickles EA. Probably benign breast masses at US: is follow-up an acceptable alternative to biopsy? *Radiology*. 2007;244(1):87-93.
- Kollur SM, El Hag IA. FNA of breast fibroadenoma: observer variability and review of cytomorphology with cytohistological correlation. *Cytopathology*. 2006;17(5):239-44.
- Down S, Barr L, Baildam AD, Bundred N. Management of accessory breast tissue in the axilla. *Br J Surg*. 2003;90(10):1213-4.

RELATO DE CASO

Seroma tardio no dorso após reconstrução de mama com retalho de músculo grande dorsal e quimioterapia com docetaxel

Delayed seroma following autologous latissimus flap breast reconstruction and chemotherapy with docetaxel

Milena Braga Soares da Silva¹, Camila Maria Arruda Vilanova², Sabas Carlos Vieira², Ana Lúcia Nascimento Araújo³, Anna Camilla Nascimento Caetano Lima²

Descritores

Mastectomia
Retalho miocutâneo
Mamoplastia
Quimioterapia
Seroma

Keywords

Mastectomy
Myocutaneous flap
Mammaplasty
Drug therapy
Seroma

RESUMO

Relatamos o caso de uma paciente do sexo feminino, 43 anos, que se submeteu a uma mastectomia radical modificada seguida por reconstrução imediata com retalho de músculo grande dorsal e prótese. Recebeu quimioterapia adjuvante com doxorubicina, ciclofosfamida e docetaxel, seguida de radioterapia. Paciente desenvolveu um seroma na área doadora do retalho 14 meses após a cirurgia. A formação de seroma no sítio doador durante o pós-operatório imediato é uma complicação comum após rotação de músculo grande dorsal, contudo, não é usual que a secreção de fluidos se acumule tanto tempo depois da cirurgia.

ABSTRACT

We reported the case of a 43-year-old female patient who underwent a modified radical mastectomy followed by immediate reconstruction with latissimus dorsi flap and prosthesis. After surgery, she was treated with adjuvant chemotherapy including doxorubicin, cyclophosphamide and docetaxel, followed by radiotherapy. Fourteen months after surgery, she developed a delayed seroma at the donor site. Despite the seroma formation in immediate or acute postoperative to be a common complication after latissimus dorsi muscle harvest, it is unusual the accumulation of fluid secretion in the donor-site so long after the surgery procedure.

Introdução

O uso de retalhos musculares e próteses atualmente é a opção mais empregada na reconstrução das mamas após mastectomia sem preservação de pele. O retalho de músculo grande dorsal (RMGD) tornou-se um método popular desde a primeira vez que foi descrito^{1,2}, em 1980, por Maxwell³.

No pós-operatório imediato, o seroma é uma complicação frequente após rotação de retalho do músculo grande dorsal para reconstrução de mama. O espaço morto resultante da rotação do músculo cria um espaço no qual os fluidos corporais podem se acumular⁴, e na maioria das vezes

Trabalho realizado na Clínica Oncocenter – Teresina (PI), Brasil.

¹Centro Universitário UNINOVAFAP – Teresina (PI), Brasil.

²Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Piauí (UFPI) – Teresina (PI), Brasil.

³Fundação Oncocentro de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Milena Braga Soares da Silva – Rua Lucílio Albuquerque, 1.506 – Morada do Sol – CEP: 64056-460 – Teresina (PI), Brasil – E-mail: milenab1@hotmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 16/07/2015. Aceito em: 28/01/2016

o volume de fluido acumulado logo é reabsorvido pelo próprio corpo⁵. Entretanto, podem ser necessárias punções repetidas para esvaziar o seroma, interferindo na qualidade de vida da paciente⁴.

Como uma complicação pós-operatória tardia, a formação de seroma no sítio doador depois de rotação de RMGD é incomum⁶. Na base de dados PubMed, utilizando os termos “*delayed seroma latissimus dorsi*”, encontramos apenas um caso de seroma tardio relatado.

Relato do caso

Paciente de 43 anos de idade, do sexo feminino, submeteu-se a uma mastectomia radical modificada e esvaziamento axilar seguidos de reconstrução imediata com RMGD e prótese. Como antecedentes pessoais, a paciente relatou que possuía artrite reumatoide tratada com hidroxiquina e deflazacorte.

A paciente teve um bom desfecho clínico no pós-operatório, sem seroma no dorso ou na mama. O exame histopatológico do espécime cirúrgico revelou tratar-se de um carcinoma ductal invasivo, medindo 3 cm, grau 3 histológica e, dos 26 linfonodos axilares dissecados, quatro apresentavam metástase. O exame imunoistoquímico revelou que os receptores hormonais de estrogênio e progesterona foram negativos, HER 2 negativo, caracterizando um carcinoma mamário triplo negativo.

Em seguida, a paciente submeteu-se à quimioterapia (seis ciclos de doxorubicina, ciclofosfamida e docetaxel) seguida por radioterapia no plastrão e fossa supraclavicular. Cinco meses após o término da quimioterapia (14 meses após a cirurgia), ela retornou queixando-se de um abaulamento no dorso. Queixava-se ainda de manifestações cutâneas de herpes-zóster, que estava sendo tratada com aciclovir. No exame físico havia um seroma na área doadora do retalho do grande dorsal no dorso (Figuras 1A e B), além de manifestação cutânea de herpes-zóster que se estendia da parede torácica esquerda ao braço esquerdo (Figuras 2A e B).

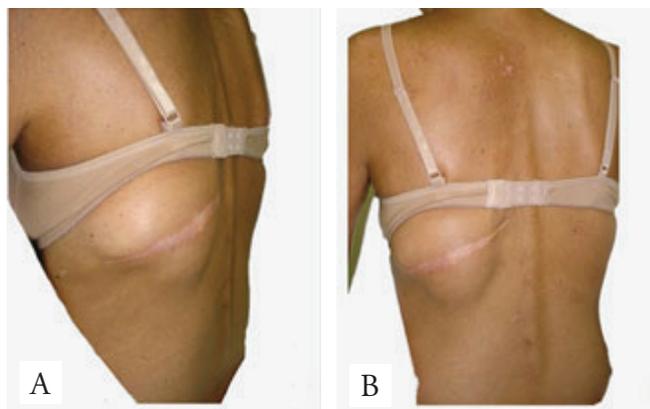


Figura 1. (A e B) Seroma na área doadora do retalho do grande dorsal 14 meses após a cirurgia.

O seroma foi tratado com punção, e 70 mL de líquido citrino foram aspirados. Não se constatou crescimento de microrganismos na cultura da secreção. Uma nova punção foi realizada depois de sete dias da primeira, e 30 mL de líquido foram aspirados. A paciente teve resolução completa do seroma. Um mês depois, ela retornou ao ambulatório e não apresentava evidências de recidiva do seroma. Paciente assinou consentimento informado, e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética local.

Discussão

O RMGD, devido às suas vantagens, surgiu como uma ótima alternativa que promoveu melhorias nos resultados cosméticos das cirurgias conservadoras do câncer de mama. Ele pode ser usado nos procedimentos de reconstrução imediata ou tardia; trata-se de um retalho resistente, com alta viabilidade e de baixa morbidade, podendo ser usado apenas como músculo para aumento de volume ou como retalho miocutâneo para restituição de volume e pele. Além disso, ele pode evitar o uso de próteses e suas potenciais complicações⁷.

Contudo, apesar de todas as vantagens supracitadas, seu uso vem decrescendo, pois a preservação da pele e do complexo papilo-areolar nas mastectomias permite a reconstrução mamária somente com a utilização das próteses de silicone^{8,9}.

Burgic et al.⁵ observaram, por meio de seu estudo retrospectivo, as taxas de complicações pós-operatórias em 20 pacientes submetidas à reconstrução mamária com RMGD autólogo. Neste estudo, encontrou-se que houve formação de seroma em 95% das pacientes, hipertrofia tardia na cicatriz em 15% das pacientes, hematoma no sítio cirúrgico em 15% da amostra e que 10% das pacientes desenvolveram dor crônica no dorso⁵.

Outros autores relatam ocorrência de seroma na área doadora em torno de 70% dos casos¹⁰⁻¹². No entanto, é importante ressaltar que, nesses estudos, observou-se formação de seroma no pós-operatório imediato, e não no tardio¹². No estudo de Burgic et al.⁵ por exemplo, a média de tempo para formação do seroma foi de quatro a cinco dias após a cirurgia.

No caso que apresentamos, o seroma ocorreu no sítio da área doadora do RMGD 14 meses após a cirurgia, como uma complicação

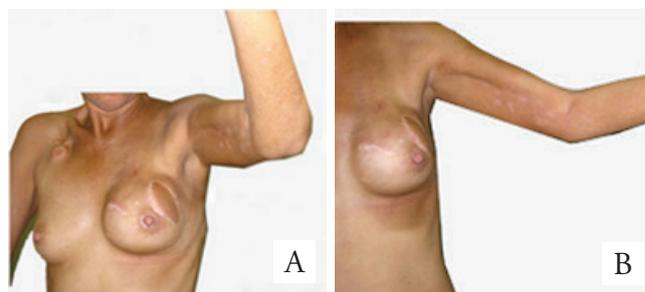


Figura 2. (A e B) Manifestação cutânea de herpes-zóster em seio e braços esquerdos.

tardia. Explicar a formação de um seroma tanto tempo depois do procedimento cirúrgico é muito difícil, e a sua causa permanece não esclarecida¹³.

No entanto, existe um relato da formação de seroma tardio quatro anos após a cirurgia reportado por Sultan e Madhere⁶. O seroma tardio formou-se na área doadora do retalho em uma paciente que foi tratada com docetaxel, assim como no presente caso, em que a paciente também recebeu docetaxel⁶.

O docetaxel é um agente antineoplásico semissintético que exibe ações farmacológicas únicas como inibidor da mitose, diferindo dos alcaloides de vinca e derivados de colchicina por ligar-se a um diferente sítio da β -tubulina e promover a formação de microtúbulos, ao invés de inibi-la⁸, resultando na interrupção da mitose na fase S. Esta droga antineoplásica tem sido usada no tratamento de cânceres de mama metastáticos e aqueles linfonodos positivos. A nossa paciente possuía câncer de mama triplo-negativo, um subtipo de carcinoma muito agressivo devido a sua alta taxa de metástases viscerais e para sistema nervoso central, bem como associado à sobrevida menor do que aqueles com receptores hormonais positivos¹⁴; logo, o docetaxel foi prescrito.

O docetaxel possui como toxicidade clínica a tendência de causar neutropenia severa e de curta duração. Ele pode causar neuropatia periférica e astenia, bem como hipersensibilidade. A retenção de fluidos é uma complicação que pode surgir após múltiplos ciclos de terapia, levando a edema periférico, acúmulo de líquido pleural e peritoneal, bem como edema pulmonar em casos graves. A ocorrência de edema nesses pacientes pode ser evitada com pré-medicação com anti-histamínicos e corticosteroides^{6,8}. Mas a recorrência e o aparecimento de coleções de fluidos vários anos após a cirurgia não têm sido reportados na literatura.

Embora, de fato, Sultan e Madhere⁶ não tenham estabelecido uma causa definitiva que relacione a formação tardia do seroma na área doadora do retalho muscular e o fármaco docetaxel, esses autores acreditam que é importante considerar a possibilidade da ocorrência desta complicação nesse grupo de pacientes tratados com o agente antineoplásico docetaxel.

Referências

1. Bostwick J 3rd, Nahai F, Wallace JG, Vasconez LO. Sixty latissimus dorsi flaps. *Plast Reconstr Surg.* 1979;63(1):31-41.
2. Muhlbaier W, Olbrisch RR. The latissimus dorsi myocutaneous flap for breast reconstruction. *Chir Plast.* 1977;4:27-34.
3. Maxwell GP. Iginio Tansini and the origin of the latissimus dorsi musculocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg.* 1980; 65(5):686-92.
4. Gisquet H, Delay E, Paradol PO, Toussoun G, Delaporte T, Perol D. Prevention of seroma by quilting suture after harvesting latissimus dorsi flap. The "Chippendale" technic. *Ann Chir Plast Esthet.* 2010;55(2):97-103.
5. Burgic M, Bruant-Rodier C, Wilk A, Bodin F, Rifatbegović A, Halilbasic E, et al. Complications following autologous latissimus flap breast reconstruction. *Bosn J Basic Med Sci.* 2010;10(1):65-7.
6. Sultan MR, Madhere SM. Delayed seroma formation secondary to docetaxel. *Ann Plast Surg.* 2003;50(4):429-32.
7. Audretsch W, Rezai M, Kolotas C, Zamboglou N, Schnabel T, Jojar H. Tumor-specific immediate reconstruction (TSIR) in breast cancer patients. *Perspect Plast Surg.* 1998;11:71-106.
8. Bostwick J 3rd, Scheffan M. The latissimus dorsi musculocutaneous flap: a one-stage breast reconstruction. *Clin Plast Surg.* 1980;7(1):71-8.
9. Moore TS, Farrell LD. Latissimus dorsi myocutaneous flap for breast reconstruction: long-term results. *Plast Reconstr Surg.* 1992;89(4):666-72.
10. Delay E, Gounot N, Bouillot A, Zlatoff P, Comparin JP. Reconstruction mammaire par lambeau de grand dorsal sans prothèse, expérience préliminaire à propos de 60 reconstructions. *Ann Chir Plast Esthet.* 1997;42(2):118-30.
11. Rouzier R, Louis-Sylvestre C, Nos C, Fitoussi A, Clough KB. Reconstruction mammaire autologue par lambeau de grand dorsal. *Ann Chir Plast Esthet.* 2000;45(6):583-8.
12. Ogundiran TO, Ayandipo OO, Ademola AF, Adebamowo CA. Mastectomy for management of breast cancer in Ibadan, Nigeria. *BMC Surg.* 2013;13:59. doi: 10.1186/1471-2482-13-59.
13. Pan X, Huan J, Qin X. Potential risk factors for the development of seroma following mastectomy with axillary dissection. *Mol Clin Oncol.* 2015;3(1):222-6.
14. Zieliński J, Jaworski R, Irga N, Kruszewski JW, Jaskiewicz J. Analysis of selected factors influencing seroma formation in breast cancer patients undergoing mastectomy. *Arch Med Sci.* 2013;9(1):86-92.

Em defesa do “Outubro lilás! Em defesa dos direitos humanos das mulheres!”

“October lilac! In defense of the human rights of women!”

Tereza Cristina Ferreira da Silva¹

“O câncer de mama, antes de ser um problema médico, é muito mais um problema da renda e das condições de vida social da mulher; quem vai decidir, em última instância e em grande escala, quem deve morrer ou quem não deve morrer do câncer de mama é a renda e a posição social”.

Gilson Dantas – médico

A campanha “Outubro Rosa” é uma campanha realizada em todo o mundo, que simboliza a luta contra o câncer de mama. O movimento teve início no final do século XX na Califórnia com o objetivo de dar visibilidade à causa do câncer de mama, fortalecendo a importância do diagnóstico precoce e da sua prevenção e tratamento. Inicialmente, o movimento foi marcado pela iluminação de monumentos históricos e tomou proporções mundiais. Atualmente, diversas instituições promovem atividades voltadas para a causa, tais como: debates, seminários, passeatas, eventos culturais e corridas esportivas.

A campanha tem ampliado o seu alcance e adesão. É de forte apelo popular e tem envolvido inclusive os diversos segmentos comerciais. Alguns se orientando pelo viés da responsabilidade social. Outros visando atingir a importante parcela feminina do mercado. Instituições públicas e privadas difundem o conteúdo essencial de promoção à saúde das mulheres.

O câncer de mama é uma patologia que vem tomando proporções alarmantes de incidência. Dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) comprovam que o câncer de mama é o que mais acomete as mulheres brasileiras, respondendo por 22% de todos os novos casos por ano. Estima-se que no Brasil, em 2014, houve 57.120 novos casos. As taxas de mortalidade no Brasil são elevadas, tendo como fator determinante o diagnóstico tardio, quando a doença já se encontra em estágio avançado. Estudos mostram que, se diagnosticado e tratado precocemente, o prognóstico pode ser favorável.

É importante destacar que a campanha, que visa a prevenção e detecção precoce do câncer de mama, não pode se abster de focar o impacto diferenciado que a doença tem sobre as mulheres das classes populares. Dizer que é o tipo que mais mata as mulheres e que vem aumentando em incidência, implica em considerar que são as mulheres com a menor renda e posição social, as que mais morrem. São elas que encontrarão maior demora para realizar o diagnóstico e tratamento adequado, devido ao difícil percurso institucional no Sistema Único de Saúde nos vários níveis de complexidade (consultas ambulatoriais, exames e cirurgias). E, após conseguirem o tratamento, continuarão a encontrar dificuldades para acessar os demais direitos sociais, fundamentais no acompanhamento do mesmo (direitos previdenciários e de assistência social, gratuidade nos transportes, readaptação no trabalho, etc.). Cabe enfatizar que são essas mulheres, em sua maioria, que são vinculadas ao trabalho informal, desprovido de qualquer mecanismo de proteção social. Muitas são chefes de famílias e não contam com uma rede de apoio familiar satisfatória.

O incentivo ao autoexame, atribuído por parte da comunidade científica como importante fator de prevenção, nem sempre reflete a mesma importância ao fato de o mesmo não substituir

¹Curso de Serviço Social, Universidade Veiga de Almeida (UVA) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Tereza Cristina Ferreira da Silva – Rua Neylson Rebouças, 230, Condomínio Parque Gabinal II, bloco 4, apto. 306 – Jacarepaguá – CEP: 22763-060 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: tereza-silva@hotmail.com

Recebido em: 26/09/2015. Aceito em: 09/03/2016

o exame técnico feito pelo profissional de saúde com treinamento adequado, conforme destaca a Sociedade Brasileira de Mastologia. A responsabilização da mulher sobre o autocuidado, sobretudo quando se desconsidera o seu contexto socioeconômico, soa como se a mesma fosse responsável pelo próprio adoecimento.

O abandono pelo Estado, nas suas várias esferas (municipal, estadual e federal), de sua responsabilidade em garantir o direito à saúde, entregando esse papel à iniciativa privada, acentua a dificuldade de acesso ao tratamento e o afasta da perspectiva de implementação de uma política de saúde da mulher, conforme os avanços jurídico-normativos.

As mulheres alcançaram importantes conquistas no decorrer das últimas três décadas. O movimento feminista, marcado por várias vertentes, teve a hegemonia da corrente emancipacionista, envolvendo as reivindicações das mulheres na luta de todos os trabalhadores pela emancipação humana. Os avanços não superaram o papel tradicional da mulher, o qual é exercido com sobrecarga aos atuais papéis sociais. Muito ainda deverá ser conquistado na luta por direitos e pela dignidade da mulher.

A cor rosa tradicionalmente foi atribuída às mulheres desde o seu nascimento, assim como a cor azul foi atribuída ao homem. Curiosamente, a junção das duas cores resulta na cor lilás, exatamente a cor escolhida pelo histórico movimento de mulheres em sua trajetória.

Cabe a reflexão sobre a necessária politização da campanha “Outubro Rosa”, de forma a contemplar o contexto vivenciado pelas mulheres das camadas populares afetadas pelo câncer de mama. Tal problematização converge para a luta pela garantia do acesso adequado à saúde, assim como para a necessária garantia dos demais direitos sociais.

Defender o direito das mulheres à Saúde é defender o seu direito à vida!

Por isso, vamos dizer não à demagogia que responsabiliza as mulheres pelo próprio adoecimento, encobrindo a responsabilidade do Estado pela Saúde, enquanto política pública e de qualidade!

Não à privatização da saúde! Mamografias gratuitas e em tempo hábil!

Pela defesa da vida das mulheres!

Viva o “Outubro Rosa”!

Instruções aos autores

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

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

A Revista não aceitará material editorial com objetivos comerciais.

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

Apresentação e submissão dos manuscritos

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

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

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

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

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

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

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

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

Preparo do Manuscrito:

A) Folha de rosto:

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

- declaração de inexistência de conflitos de interesses.

B) Segunda folha

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

C) Texto

Deverá obedecer rigorosamente a estrutura para cada categoria de manuscrito.

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

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

Apresentação do texto

Usar preferencialmente o processador de texto Microsoft Word®.

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

Resumo

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

Introdução

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

Métodos

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

Resultados

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

Discussão

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

Agradecimentos

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

Referências

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

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

Artigos de Periódicos ou Revistas:

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

Livros:

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

Capítulos de Livro:

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

Com autoria:

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

Dissertações e Teses:

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

Publicações eletrônicas

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

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

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

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

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

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

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

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

Submissão do manuscrito

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

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

Deverão ser enviados ainda:

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



Oncoplastia 2017

Jornada Brasileira de
Oncoplástica

DA RECONSTRUÇÃO À REPARAÇÃO - EVENTO DOS CIRURGIÕES DA MAMA

VI Curso Internacional de Oncoplastia Mamária

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

26 a 28
maio 2017

Hotel Bourbon
Convention Center -
Moema - São Paulo - SP

RESERVE A DATA PARA O MAIOR ENCONTRO
DOS CIRURGIÕES DE MAMAS DO BRASIL

CIRURGIAS AO VIVO COM PARTICIPAÇÃO PRESENCIAL

CIRURGIAS AO VIVO COM TRANSMISSÃO
PARA O AUDITÓRIO

DISCUSSÃO DE CASOS CLÍNICOS

ATUALIZAÇÕES EM ONCOPLASTIA
E RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA

EM BREVE AS INSCRIÇÕES SERÃO ABERTAS

Realização



Sociedade Brasileira de Mastologia

Organização



GEMOM

Patrocinadores Bronze



Oncologia

Apoio



HOSPITAL
SÃO JOSÉ

CENTRO AVANÇADO DE ONCOLOGIA

Apoio Institucional



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE MASTOLOGIA
Regional São Paulo

Planejamento e Produção



EVENTOS & PROJETOS ESPECIAIS



agendia®
mammaPrint®
70-Gene Breast Cancer Recurrence Assay

Mindact



Level 1A evidence

O ESTUDO MINDACT

Evidências clínicas nível 1a mostram que a análise mammaPrint de 70 genes é superior aos exames clínico-patológicos de risco em prever o benefício da Quimioterapia para pacientes com tumores de mama.

A Gencell Pharma está preparada para oferecer a maior conveniência e facilidade para a paciente. Toda a logística, é conduzidos por uma equipe treinada para auxiliar em todo o processo e informar a paciente até que o envio do resultado seja encaminhado para o médico responsável.

Retiramos seu material em todo território nacional, tudo com alto grau de responsabilidade e rapidez.



Gencell Pharma

Jundiaí - SP | Brasil

Tel: (11) **99904.9949** | **96395.3006**

e-mail: sac@gencellpharma.com

brasil1@gncellpharma.com

www.gencellpharma.com