



CÂNCER DE MAMA
Um guia baseado em evidências científicas para pacientes

SABAS CARLOS VIEIRA





Agradecimentos

A todas às minhas pacientes com câncer de mama que se entregaram de corpo e alma aos meus cuidados. Foi cuidando delas que aprendi muito do que sei hoje sobre esta doença. E à Ana Lúcia pela revisão em primeira mão desta obra, contribuindo de forma decisiva para que tornasse a leitura mais agradável e compreensível.







Introdução

O câncer de mama é um problema de saúde importante no Brasil. Houve avanços fantásticos nos últimos 20 anos no manejo das pacientes com esta doença. A disseminação da mamografia levou a um aumento do número de casos iniciais da doença com maiores chances de cura. Porém, também vivemos um dilema, sabemos que existem casos que não precisariam ser tratados, pois a doença apresenta um curso indolente, que não evolui para metástase. Infelizmente, no estado atual do conhecimento científico não conseguimos ainda selecionar quem deve ou não ser tratada. Alguns epidemiologistas estimam que em torno de 30% das pacientes com diagnóstico de câncer de mama não necessitariam de nenhum tratamento, talvez este número seja um pouco menos ou um pouco mais.

Não conseguimos ainda selecionar quem deve ou não ser tratada como já acontece em casos selecionados de câncer de próstata. Alguns estudos com tumores iniciais de mama (carcinoma *in situ*) já estão em andamento quanto a esta questão, um grupo está sendo tratado e outro mantido em acompanhamento. Os resultados destas pesquisas serão conhecidos nos próximos anos.

O surgimento dos perfis moleculares, que são exames que estimam o risco da doença recidivar, contribuíram para diminuir a indicação de quimioterapia em torno de 40% em pacientes de alto risco clínico para recidiva (o que é fantástico), poupando as mulheres dos efeitos deletérios dos quimioterápicos. O surgimento dos anticorpos monoclonais, como o Trastuzumab, modificou a história natural das pacientes com câncer de mama HER-2 positivo¹. A fantástica luta do Dr. Danis Slamon na busca pela cura das pacientes com tumor HER-2 positivo está muito bem retratada no filme "Uma chance para viver"². Este filme mostra o empenho dos cientistas na busca



pela cura ou controle do câncer.

Ainda temos que avançar, mas estamos no caminho certo. A finalidade deste livro é contribuir com informações científicas qualificadas para que as pacientes possam tomar uma decisão que represente um tratamento menos agressivo, menos sofrido e com maiores chances de cura.

Durante quase 100 anos a mastectomia radical³ representou o principal tratamento do câncer de mama e isto contribui ainda para que mastectomias ainda sejam realizadas sem critério científico e sim pelo medo da paciente em ter uma recaída da doença. A retirada completa da mama juntamente com os músculos peitorais e todos os linfonodos da axila foi idealizada pelo cirurgião William Stewart Halsted no final do século XIX nos Estados Unidos. Naquela época o conhecimento da biologia da doença era muito pequeno e não existia quimioterapia, hormonioterapia nem radioterapia. As pacientes apresentavam sobrevida em cinco anos em torno de 25%, longe dos 80-90% de sobrevida por câncer de mama do século XXI.

O tratamento com preservação da mama está estabelecido desde 1981 após a publicação do brilhante estudo do Professor Umberto Veronesi do Instituto Europeu de Oncologia em Milão na Itália, que demonstrou de forma incontestável a segurança da preservação da mama no tratamento do câncer de mama.

As informações científicas estão embasadas em referências bibliográficas que podem ser consultadas. Este livro não é um manual de tratamento e nenhuma paciente deve se guiar pelo mesmo para orientar qualquer tipo de conduta e o autor não aconselha usar as informações presentes neste livro para orientar tratamentos, pois o tratamento de uma paciente com câncer é muito complexo e envolve uma discussão ampla entre equipes multidisciplinares, sem deixar de considerar os desejos da paciente em relação às expectativas de cura versus qualidade de vida. O autor espera contribuir com este livro para um melhor conhecimento sobre o câncer de mama pela população brasileira.



Sumário

1. NOÇÕES BÁSICAS DOS ESTUDOS CIENTÍFICOS
2. COMO SURGE O CÂNCER DE MAMA
3. CÂNCER DE MAMA NO BRASIL
4. COMO SE PREVENIR DO CÂNCER DE MAMA
5. COMO ENCONTRAR A DOENÇA EM ESTADIO INICIAL
6. COMO SE REALIZA O DIAGNÓSTICO
7. CÂNCER DE MAMA IN SITU
8. CÂNCER DE MAMA INVASIVO
9. OPÇÕES DE TRATAMENTO CIRÚRGICO
10. QUIMIOTERAPIA
11. RADIOTERAPIA
12. HORMONIOTERAPIA
13. IMUNOTERAPIA
14. CÂNCER DE MAMA GENÉTICO
15. QUEM DEVE REALIZAR MASTECTOMIA PROFILÁTICA?
16. QUEM DEVE REALIZAR SALPINGOOFORRECTOMIA PROFILÁTICA?
17. QUEM DEVE UTILIZAR QUIMIOPREVENÇÃO?
18. QUAIS AS OPÇÕES DE RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA?
19. MUDANÇAS QUE DEVEM SER REALIZADAS APÓS O TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA
20. QUAIS OS EXAMES QUE DEVEM SER FEITOS APÓS O TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA?
21. A VOLTA DA DOENÇA NA MAMA
22. A VOLTA DA DOENÇA EM OUTROS ÓRGÃOS (METÁSTASE)
23. CÂNCER DE MAMA NO HOMEM



24. CÂNCER DE MAMA DURANTE A GRAVIDEZ
25. DOENÇA DE PAGET
26. SARCOMAS DA MAMA
27. TUMORES FILODES
28. EVITANDO OS EXCESSOS DE EXAMES E CIRURGIAS
29. TERMINALIDADE DA VIDA: MUDE ANTES DA MORTE BATER À SUA PORTA
30. FUTURO DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA





Noções básicas sobre os estudos científicos

Entendendo os estudos científicos

A partir das décadas de 70 e 80, começaram os grandes estudos científicos randomizados que culminaram com as principais conquistas médicas do século 20. Antes disso as condutas adotadas pelos médicos eram baseadas no que estava escrito nos tratados de medicina e eram a tradução da experiência, principalmente dos professores catedráticos.

Hoje nós praticamos, na medida do possível, uma medicina baseada em evidências científicas oriundas de grandes estudos médicos. Essa medicina baseada em evidências é praticada de acordo com diretrizes que são elaboradas pelas sociedades de especialidades médicas e que são fruto da junção dos resultados dos melhores trabalhos sobre um determinado assunto. Na atualidade, a pesquisa médica obedece a uma série de preceitos legais e apresenta legislação específica que coíbe os absurdos que foram praticados no passado.

Um exemplo desses absurdos foi o estudo realizado no Estado do Alabama (Estados Unidos da América) em que centenas de negros com sífilis foram selecionados para ser tratados ou não. O estudo começou antes da descoberta da penicilina e mesmo após a descoberta, estes pacientes continuaram a não receber nenhum tratamento. No ano de 1969, a imprensa denunciou que já havia ocorrido 28 óbitos pela sífilis nesse estudo.

Em 1972, após uma reportagem no New York Times, o estudo foi finalmente encerrado. Durante todo o projeto 13 artigos científicos foram publicados e os próprios títulos dos artigos continham a informação de que o objetivo do estudo era o não tratamento dos pacientes com sífilis. No término do projeto apenas 74 pacientes sobreviveram, sendo que 28 morreram diretamente da sífilis. Esses ne-



gros que participaram do estudo recebiam somente uma sopa quente durante a realização dos exames e a garantia de um funeral, caso viessem a falecer. Em 1997 o presidente americano Bill Clinton pediu desculpas formais aos cinco sobreviventes do estudo que compareceram a uma solenidade na Casa Branca^{4,5}.

Também durante a segunda guerra mundial, experiências envolvendo os judeus nos campos de concentração nazistas estão bem documentadas na literatura mundial. Nesses campos de concentração experimentos grotescos foram realizados com milhares de judeus. Vários tipos de experimentos foram realizados pelos cientistas alemães. Um dos médicos mais conhecidos foi Josef Mengele que utilizou gêmeos, crianças e adultos, de forma atroz, para estudar aspectos raciais. Outros experimentos envolviam resistência a baixas temperaturas em que muitos não aguentavam e morriam de hipotermia. Outros eram submetidos a elevadas altitudes sem pressurização e também sucumbiam aos experimentos.

Após o término da guerra a comunidade internacional elaborou normas para a pesquisa envolvendo seres humanos. Em 1947, o código de Nuremberg⁶ foi o primeiro documento elaborado para regulamentar a pesquisa. Estabeleceu as seguintes regras:

"O consentimento voluntário do ser humano é absolutamente essencial. Isso significa que as pessoas que serão submetidas ao experimento devem ser legalmente capazes de dar consentimento; essas pessoas devem exercer o livre direito de escolha sem qualquer intervenção de elementos de força, fraude, mentira, coação, astúcia ou outra forma de restrição posterior; devem ter conhecimento suficiente do assunto em estudo para tomarem uma decisão. Esse último aspecto exige que sejam explicados às pessoas a natureza, a duração e o propósito do experimento; os métodos segundo os quais será conduzido; as inconveniências e os riscos esperados; os efeitos sobre a saúde ou sobre a pessoa do participante, que eventualmente possam ocorrer, devido à sua participação no experimento. O dever e a responsabilidade de garantir a qualidade do consentimento re-



pousam sobre o pesquisador que inicia ou dirige um experimento ou se compromete nele. São deveres e responsabilidades pessoais que não podem ser delegados a outrem impunemente.

O experimento deve ser tal que produza resultados vantajosos para a sociedade, que não possam ser buscados por outros métodos de estudo, mas não podem ser feitos de maneira casuística ou desnecessariamente.

O experimento deve ser baseado em resultados de experimentação em animais e no conhecimento da evolução da doença ou outros problemas em estudo; dessa maneira, os resultados já conhecidos justificam a condição do experimento.

O experimento deve ser conduzido de maneira a evitar todo sofrimento e danos desnecessários, quer físicos, quer materiais.

Não deve ser conduzido qualquer experimento quando existirem razões para acreditar que pode ocorrer morte ou invalidez permanente; exceto, talvez, quando o próprio médico pesquisador se submeter ao experimento.

O grau de risco aceitável deve ser limitado pela importância do problema que o pesquisador se propõe a resolver.

Devem ser tomados cuidados especiais para proteger o participante do experimento de qualquer possibilidade de dano, invalidez ou morte, mesmo que remota.

O experimento deve ser conduzido apenas por pessoas cientificamente qualificadas.

O participante do experimento deve ter a liberdade de se retirar no decorrer do experimento.

O pesquisador deve estar preparado para suspender os procedimentos experimentais em qualquer estágio, se ele tiver motivos razoáveis para acreditar que a continuação do experimento provavelmente causará dano, invalidez ou morte para os participantes."

Depois foi elaborada a Declaração de Helsinque que ratificou o Código de Nuremberg e acrescentou mais algumas premissas regulamentando a pesquisa envolvendo seres humanos, protegendo ainda mais as pessoas e pacientes que participam de pesquisas médicas⁷.

No Brasil, a Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde⁸ regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos. É uma resolu-



ção que contempla de forma clara, a necessidade de um consentimento por parte do sujeito da pesquisa que deverá estar apto a tomar essa decisão. O sujeito da pesquisa jamais pode ser constrangido nem excluído de tratamento por não aceitar participar de um estudo em uma instituição.

O pesquisador tem que obedecer a todos os protocolos para execução do projeto, deixando bem claro para o participante quais os riscos da pesquisa. O sujeito da pesquisa tem amplo acesso aos dados do estudo em que está participando e deverá ter um canal aberto com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) para obter informações, tirar dúvidas ou denunciar eventuais irregularidades. Os CEPs têm por obrigação acompanhar e fiscalizar os projetos que foram aprovados, bem como receber relatórios de efeitos adversos e os resultados finais da pesquisa.

Um consentimento deve ser oferecido ao paciente. Após a leitura do mesmo, se concordar em participar, o participante assinará o documento e ficará com uma cópia. O sujeito da pesquisa pode sair da pesquisa a qualquer momento, sem que seu tratamento ou acompanhamento sofra qualquer alteração em função dessa decisão. Também tem direito a recorrer a indenizações por danos morais e físicos que porventura ocorram devido à sua participação no estudo.

Concluindo, temos uma legislação bem estabelecida no Brasil que protege o sujeito participante de uma pesquisa clínica. No entanto, é importante que a população participe desses CEPs. Na constituição dos CEPs deve sempre haver advogados, filósofos e representantes dos pacientes e não somente cientistas. Isto diminui a possibilidade de existirem conflitos de interesse que influenciem na aprovação de projetos eticamente inaceitáveis.

Como são realizados os estudos atualmente? Hoje, os estudos randomizados duplos-cegos são os principais tipos de estudos para se decidir sobre a eficácia de uma nova medicação ou método diagnósti-



co. O que isso significa? Para um melhor entendimento, suponha que uma nova droga precisa ser testada no tratamento da pressão alta. Essa droga precisa ser comparada às existentes no mercado. Inicialmente precisa ser testada em animais de experimentação e se se mostrar tão boa ou superior às melhores existentes no mercado e com efeitos colaterais menores ou iguais são então realizados testes em voluntários. O estudo só pode ser iniciado após aprovação do CEP.

A fase inicial consiste em recrutar pacientes, que geralmente são pacientes atendidos nos hospitais universitários ou instituições privadas. Os recrutados assinam um consentimento informado e entra no estudo. Cada paciente será sorteado para receber ou não a nova droga. Nem paciente nem o pesquisador que administra o tratamento sabem que medicação os pacientes do estudo estão tomando, nem se medicação é a nova ou a já existente, por isso o estudo chama-se duplo cego. Mas existe um grupo de pesquisadores, "não cegos", que acompanham os resultados e sabem qual medicação cada paciente está recebendo, pois se porventura a medicação testada se mostrar muito melhor do que a já existente, o estudo poderá ser encerrado antes do término previsto para não prejudicar o grupo de pacientes que estão tomando a medicação já existente no mercado. O estudo também poderá ser interrompido se ocorrerem eventos adversos sérios com a nova droga. Os remédios são idênticos na caixa, no formato e no gosto para que não possam ser identificados pelo paciente ou pelo pesquisador. Isso é fundamental para diminuir as interferências, ou seja, os vieses da pesquisa, que são por exemplo, a maior colaboração de um grupo que do outro, como quando o paciente sabe que está tomando a nova medicação e por isso colabora mais, tomando-a sempre no horário, e assim por diante. Outro viés é o de seleção, quando um pesquisador sabe que a droga testada é muito promissora e favorece algum amigo para que entre no grupo que tomará a nova medicação, por exemplo. Esses são os principais estudos



que determinam a melhor conduta ou exame ou cirurgia para determinada situação. Infelizmente, boa parte do que praticamos hoje não são condutas embasadas nesse tipo de estudo. E, quanto mais rara a doença, é mais difícil, e muitas vezes é até impossível se realizar esse tipo de estudo pelo limitado número de casos.

Outro problema nos estudos científicos são as fraudes, que às vezes demoram a ser descobertas. Entretanto, as fraudes que poderiam levar a grandes problemas geralmente são descobertas rapidamente, pois a ciência se baseia na repetição, e como temos pesquisadores distribuídos por todo o globo, quando a repetição de determinado experimento não ocorre, soa o alarme e a fraude é rapidamente descoberta. Fraudes em estudos sem grande importância são frequentes, pois os pesquisadores dependem dos seus resultados para manterem as linhas de financiamento e este é um dos principais motivos que justificam as fraudes.

Numa pesquisa realizada nos Estados Unidos envolvendo 2.012 cientistas de 605 instituições, quase 9% admitiram que testemunharam algum evento fraudulento nos últimos três anos. Em 2005, tornou-se famoso o caso do sul-coreano Hwang Woo Suk, que admitiu ter fabricado os dados que lhe permitiram publicar que havia clonado com sucesso células-tronco humanas. O estudo foi publicado na prestigiada revista científica Science. Outro caso famoso foi o do físico Jan Hendrik Schon, que teve vários trabalhos publicados em revistas prestigiadas como a Nature e a Science. Em 2002, suas fraudes foram descobertas, ele perdeu seu doutorado e teve que fazer várias retratações nas mesmas revistas em que publicou seus trabalhos fraudulentos⁹.

Os estudos com novas drogas quimioterápicas em pacientes com câncer metastático devem também ser avaliados com um olhar crítico. À luz do conhecimento atual, a maioria dos pacientes que apresentam disseminação do câncer são incuráveis, no entanto a



quimioterapia pode prolongar a vida de parte desses pacientes. O problema desses estudos é a confusão que se faz quando se obtêm resultados estatisticamente significantes, porém clinicamente irrelevantes. Explicando melhor: como o estudo às vezes envolve um grande número de pacientes, é possível detectar pequenas diferenças entre dois tipos de tratamento para o câncer e essa pequena diferença será estatisticamente significativa, ou seja, o novo tratamento será considerado melhor. Porém, às vezes isso representa um ganho na quantidade de vida de 2 a 4 semanas ou meses, mas na maioria desses estudos não se avalia a qualidade de vida dos pacientes. Então, viver esses 2 a 4 meses a mais é melhor do que morrer antes? A princípio qualquer um responderia sim, mas devemos lembrar que esses pacientes que recebem a quimioterapia geralmente ficam mais tempo no hospital, recebem mais hemotransfusão, ficam mais tempo internados na UTI, têm mais náuseas e vômitos e também têm mais infecções e dores. E a qualidade de vida nesse tempo a mais (4 a 6 semanas ou meses, geralmente) não é avaliada nesses estudos de sobrevida. O tempo a mais de vida, mas também a qualidade deste tempo a mais de vida devem ser considerados quando se decide tratar um paciente com uma nova droga que traz um ganho absoluto pequeno.

Existe uma ferramenta na internet chamada *Adjuvant! Online*¹⁰ que permite calcular o ganho de sobrevida a adição conseguido com a quimioterapia para tratar determinado tipo de câncer. Por exemplo, numa mulher de 65 anos de idade que tem um carcinoma ductal invasivo da mama, medindo 1.5 cm, grau 1 (G1), receptor de estrogênio (RE) positivo, receptor HER-2 negativo e com axila sem metástase, o ganho de vida com adição de quimioterapia é somente de 0,2%. A chance de ela estar viva em 10 anos é de 84.7%, o risco de morrer pelo câncer é de 2.8% e o risco de morrer por outras causas é de 12.5%. A adição de uma medicação chamada tamoxifeno que ela usaria diariamente durante cinco anos, na forma de comprimido, diminui o risco



de morte em 0.8%, portanto mais do que com a quimioterapia. Então é preciso decidir se nesse caso, com tão pouco benefício, é realmente necessário fazer a quimioterapia e enfrentar os efeitos colaterais causados pelo tratamento.

É claro que para se decidir sobre a utilização ou não da quimioterapia existem outros fatores a ser considerados e só o médico especialista, utilizando-se de outras ferramentas laboratoriais, como o estudo do perfil molecular do tumor, idade da paciente e presença de outras doenças associadas, poderá tomar a decisão final com a anuência da paciente. Por outro lado, em uma paciente de 45 anos de idade com câncer de mama, medindo 3.5 cm, indiferenciado, RE positivo e apresentando três linfonodos metastáticos na axila, o benefício da realização da quimioterapia é de 10,6%, justificando plenamente o uso da quimioterapia, mesmo com todos os seus riscos. Nessa mesma paciente, a administração de hormonioterapia (tamoxifeno) traz um benefício de 11.4%, e juntando as duas terapias, o ganho aumentará para 19,7%. Isso altera significativamente o risco dela morrer de câncer de mama, que é de 44.5% em 10 anos, se nenhum tratamento adicional à cirurgia for realizado.

Felizmente, boa parte dos oncologistas com quem convivo são judiciosos na indicação ou não de quimioterapia. Atualmente, com os perfis gênicos disponíveis no mercado (Oncotype DX e Mammaprint), sobretudo para câncer de mama, nos quais se avaliam vários genes, a indicação da quimioterapia tem sido mais precisa, evitando-se realizá-la em pacientes que não necessitam e indicando-a a pacientes que a princípio não a receberiam. A limitação da utilização dos perfis gênicos é o alto custo destes exames.

Em agosto de 2016 o resultado de um grande estudo europeu chamado MINDACT foi publicado¹¹. Este resultado era aguardado há vários anos pela comunidade médica envolvida no tratamento do câncer, pois já havia uma convicção, pelos resultados iniciais, que have-



ria um benefício fabuloso para as pacientes acometidas de câncer de mama. Os resultados encontrados neste estudo foram fantásticos. Em 42% das pacientes a quimioterapia não teve nenhum benefício quando o perfil gênico foi de baixo risco pelo Mammaprint. O Mammaprint é uma análise de 70 genes relacionados ao câncer de mama e o exame é realizado no material que foi retirado durante a biópsia, ou seja, não é necessário nenhuma intervenção adicional sobre a paciente. Evitar quimioterapia em cerca de 40% das pacientes que apresentam um perfil de baixo risco é importante. A quimioterapia está associada a vários efeitos colaterais que interferem de forma significativa na qualidade de vida da paciente. Este exame seguramente representa uma divisor de águas na oncologia mamária e já está sendo realizado de forma rotineira nas pacientes com indicação do exame. A limitação da realização do exame neste momento é o custo que ainda é muito elevado, cerca de 14 mil reais(2016).

No site da Associação Médica Brasileira existem várias diretrizes já consolidadas para muitas doenças. Vale a pena ler, especialmente se você tiver uma doença que já tenha sua diretriz publicada, para poder discutir a conduta com seu médico. Embora os termos sejam técnicos, com ajuda de um bom dicionário é possível entender o conteúdo e com isso ter mais informações de fonte segura sobre a doença específica e o tratamento recomendado.

As pesquisas realizadas pelos paciente na internet ("consulta com o doutor Google") sobre sintomas ou doenças trazem mais dúvidas do que certezas. São poucas as pessoas que sabem selecionar conteúdos confiáveis e como existem muitos conteúdos sem credibilidade, é muito difícil para o leigo selecionar a informação correta. Ou seja, o médico ainda é fundamental e indispensável no atendimento ao paciente para estabelecer o diagnóstico e realizar o tratamento, seja clínico ou cirúrgico. Indico alguns sites confiáveis sobre saúde que você pode consultar sobre câncer: Instituto Nacional do Câncer dos Estados



Unidos¹²; Instituto Nacional do Câncer do Brasil¹³; National Comprehensive Cancer Networ¹⁴. Nesses sites existem informações voltadas aos pacientes e aos profissionais de saúde que são constantemente atualizados.

Quando se fala em diagnóstico precoce não se tem a dimensão exata dos benefícios e riscos dos exames. Por exemplo, qual o benefício absoluto da utilização da mamografia na diminuição do risco de morte por câncer de mama? A análise realizada pela Dra. Kerianne Quanstrum e o Dr. Rodney Hayward¹⁴, publicada na prestigiada revista *New England Journal of Medicine* em 2010, sobre o benefício da mamografia na diminuição da mortalidade é muito interessante. Quando a mídia informa que a diminuição do risco de mortalidade por câncer de mama devido ao rastreamento (exames rotineiros realizados em pacientes sem sintomas para buscar diagnosticar precocemente uma determinada doença) é da ordem de 20 a 30%, esse dado refere-se a valores relativos. Quando analisamos os dados absolutos ficamos surpresos porque o ganho é muito menor e isso a mídia médica e jornalística não divulga, e até os médicos não especialistas têm dificuldade em entender esses dados. A Dra. Kerianne e o Dr. Rodney calcularam que para salvar uma mulher na faixa etária de 40 a 49 anos, precisaríamos realizar mamografias em 1.900 mulheres durante um período de 11 anos. Isso geraria 2000 resultados falsos-positivos, ou seja, mamografias suspeitas para câncer que no entanto o diagnóstico de câncer não foi confirmado pela biópsia e isso gera um sofrimento muito grande. Todavia, quando pacientes de 60 a 69 anos realizam mamografia para diagnóstico precoce do câncer de mama, para salvar uma vida é necessário realizar mamografia em 400 mulheres durante o mesmo período de 11 anos e ocorrem 400 falsos-positivos, portanto um cenário melhor do que para as pacientes mais jovens. Por isso, alguns países recomendam a realização da mamografia somente a partir dos 50 anos de idade com a intenção de diminuir a taxa de falso-



positivo. Na verdade, a mamografia diminui a mortalidade, mas o ganho absoluto não é uma panaceia. Apesar destas considerações não restam dúvidas de que a melhora das ferramentas terapêuticas como a quimioterapia, hormonioterapia, drogas-alvo e radioterapia desempenharam e desempenham um papel fundamental na melhora da sobrevida de pacientes com câncer de mama.

Os valores absolutos de ganho em sobrevida ao se realizar rastreamento para os cânceres de próstata, tireóide, endométrio, ovário e outros são muitos discutíveis, pois esses incrementos são pequenos. É necessária uma educação continuada da comunidade médica e dos profissionais de saúde, baseada em evidências científicas, para que o entendimento dos riscos e benefícios da realização de exames para rastreamento do câncer resulte em indicações criteriosas que possam trazer ganhos para a população como um todo e evitar sofrimentos desnecessários do ponto de vista físico, psicológico e/ou financeiro.





Como surfe o câncer de mama

O câncer é uma doença genética, ou seja, é necessário que ocorra um defeito no DNA (ácido desoxiribunocléico) que leve a célula a se multiplicar de forma desordenada. Genético não é sinônimo de hereditário. Cerca de 70% dos cânceres de mama são esporádicos. Já os casos hereditários representam menos de 10% dos casos de câncer de mama. E em torno de 10-20% dos casos são chamados de câncer familiar, que atinge vários membros de uma família mas não se consegue caracterizar como hereditário,

O câncer esporádico é aquele em que não se consegue caracterizar uma transmissão dos pais para os filhos ao contrário do que ocorre no câncer de mama hereditário onde há uma transmissão dos genes defeituosos dos pais para os filhos.

Nosso organismo tem dois tipos básicos de células: germinativas e somáticas. As células germinativas são responsáveis pela transmissão da carga genética dos pais para os filhos, incluindo as doenças e outras características. Quando em uma família ocorre o câncer de mama hereditário até metade dos descendentes serão portadores das mutações, dependendo do grau de penetrância destas mutações e estes descendentes podem desenvolver a doença dependendo dos genes defeituosos herdados. Como os descendentes já nascem com estes genes defeituosos, eles desenvolvem o câncer em uma idade mais precoce, geralmente antes dos 45 anos de idade¹⁵.

Já no câncer esporádico, como o defeito genético não é herdado, mas adquirido ao longo da vida pela exposição a agentes mutagênicos, o câncer costuma ocorrer em uma idade mais avançada, geralmente após os 45 anos de idade.

No câncer familiar ocorrem vários casos em uma determinada família, mas não se consegue estabelecer uma transmissão do pai para



os filhos e não se caracterizam os genes defeituosos com as técnicas atualmente disponíveis. Este é um campo em constante evolução e novas mutações serão identificadas. Algumas deverão ser incluídas nos novos painéis genéticos e poderão ser caracterizadas como patológicas, aumentando o percentual de câncer hereditário.

De maneira simplificada, dentro do núcleo de nossas células existem genes que atuam protegendo-as contra mutações (genes supressores tumorais) que podem danificar as células tumorais levando-a à morte. Dentre estes genes o mais importante é o p53, chamado guardião do genoma humano, ele é o soldado que protege o DNA dos danos decorrentes das substâncias que causam o câncer. Por outro lado, existe no núcleo das células os proto-oncogenes que podem ser ativados por substâncias carcinogênicas em oncogenes que são os genes defeituosos. Estes oncogenes determinam a formação de proteínas alteradas que levam a uma proliferação celular desordenada. Estas proteínas alteradas, se não forem anuladas, levarão a célula a se replicar de forma descontrolada e torná-la imortal (célula maligna). Esta célula imortal se divide e chega um momento em que começa a produzir fatores locais que aumentam a formação de vasos sanguíneos e isto aumenta a quantidade de sangue que chega ao local onde começou o tumor. Este fenômeno, chamado de angiogênese, consiste na formação de novos vasos em torno do tumor. À medida que aumenta a quantidade de vasos em torno destas células tumorais, elas conseguem atingir a corrente sanguínea e se disseminam para todo o corpo. As células neoplásicas circulantes podem se implantar em outros órgãos e formar novos tumores (metástases). Estas metástases podem se desenvolver principalmente nos ossos, pulmão, fígado e cérebro. Este mecanismo ocorrerá se nosso soldado (gene supressor de tumor) não for capaz de deter esta rebelião interna do controle celular, ou seja, se ele estiver com defeito. No entanto, se ele estiver ativo, irá combater esta rebelião de duas formas: consertando o defei-



to e levando a célula a se dividir novamente de forma ordenada ou destruindo-a, num processo chamado apoptose. A apoptose é a morte celular programada pelo gene supressor de tumor (principalmente o gene p53), impedindo o surgimento do câncer. O tempo todo nossas células estão sofrendo mutações, porém o guardião do nosso genoma é capaz de deter a maioria destas mutações levando a célula a se dividir normalmente ou, se ela continuar rebelde, destruindo-a (apoptose).

Para as pacientes com mutações nestes genes que foram herdadas dos pais (câncer hereditário), existem estratégias que podem diminuir o risco de desenvolver a doença, como: mudanças comportamentais, medicações ou cirurgias redutoras de risco como por exemplo, as mastectomias e as salpingooforectomias profiláticas).

Para as pacientes com mutações esporádicas, mudanças comportamentais como alimentação menos industrializada, prática regular de atividades físicas, não fumar, não ingerir bebidas alcoólicas, e manutenção do peso são fundamentais para diminuir os riscos.





Câncer de mama no Brasil

Em 2016 foram diagnosticados 57.960 casos novos de câncer no Brasil. Em 2013 ocorreram 14.388 mortes por câncer de mama, sendo 181 em homens¹². Portanto é um problema importante de saúde, representando 28% dos cânceres na mulher. No entanto a saúde tem que ser vista de forma integral, onde todos os agravos à mesma devem ser conhecidas pelas pessoas para que intervenções preventivas possam ser assumidas por cada um. Para citar somente um exemplo, a osteoporose que é uma doença silenciosa, mata cerca de 200mil mulheres por ano no Brasil, e tem menos apelo midiático do que o câncer de mama.

A incidência de câncer de mama no Brasil é diferente entre as regiões. Nas regiões Sul e Sudeste as incidências são maiores e no Norte e Nordeste a incidência é menor, enquanto o Centro-oeste apresenta uma incidência intermediária¹². Em Porto Alegre, capital do Rio Grande do Sul, a incidência é de 130 casos por 100mil, enquanto na capital do estado do Acre a incidência é de 27 casos por 100mil¹². Porque isso ocorre? Estas incidências díspares não são atribuídas às diferenças genéticas entre as mulheres do Acre e do Rio Grande do Sul e sim às diferenças no estilo de vida. Quanto mais industrializada uma região, maior o risco de câncer, especialmente câncer de mama, de endométrio, de próstata e colorretal, demonstrando de forma inquestionável a influência do consumo de produtos industrializados na carcinogênese. Estudos epidemiológicos têm demonstrando esta associação de forma muito clara. Por exemplo, quando populações migram de uma região onde a incidência de determinado tipo de câncer é baixa, para outra região onde a incidência deste mesmo câncer é maior, já na segunda geração, os migrantes apresentam as mesmas taxas incidências de câncer, semelhante aos nativos da região para onde



migraram. Isso comprova quanto o estilo de vida e o ambiente contribuem para o surgimento do câncer.





Fatores de risco e prevenção do câncer de mama

Este é o capítulo mais importante deste livro, na minha opinião. Vivemos atualmente um turbilhão de problemas da modernidade. Falta tempo para tudo. Correria 24 horas por dia não é suficiente para resolver todas as demandas da agenda como: trabalhar, levar as crianças para a escola, ajudar nas atividades complementares das crianças, cumprir agenda social, estar ligado ao Facebook, WhatsApp e muito mais. Não sobra tempo para o lazer, contemplação, tempo para ficar só, meditar ou simplesmente não fazer nada. Tentar mudar o estilo de vida é fundamental e cada um deve tentar encontrar seu próprio caminho. Estamos aqui de passagem e dependendo da crença de cada um, a espiritualidade deve ser desenvolvida para se ter uma qualidade de vida melhor. Conviver com nossas famílias, amigos e enfrentar a vida com serenidade é um objetivo que todos devemos almejar. Nossa finitude e a incerteza do porvir geram uma ansiedade muito grande. É muito difícil medir e comprovar cientificamente o impacto da ansiedade causada pela correria do dia a dia na gênese do câncer, mas sabemos que nosso organismo não foi feito para viver estressado 24 horas por dia.

O que se pode recomendar baseado em evidências científicas para a diminuição da incidência de câncer de mama?

O câncer de mama é uma doença crônica, portanto as medidas de prevenção devem ser tomadas desde a infância, de preferência. No entanto, se você não tomou as medidas que deveriam ter sido tomadas no passado, ainda é possível mudar de atitude e incorporar hábitos que diminuem não só o câncer de mama, mas todas as doenças crônicas degenerativas como infarto do miocárdio, diabetes, acidente vascular cerebral e obesidade, dentre outras.



Para quem nasceram com os genes relacionados ao câncer de mama hereditário (BRCA) defeituosos, dedicaremos um capítulo específico sobre este tema.

Para as pessoas com risco para câncer esporádico, devemos oferecer todas as estratégias relacionadas ao estilo de vida que possam diminuir o risco de câncer de mama.

Alimentação e atividade física

O impacto de uma alimentação adequada e atividade física regular estão claramente associadas à diminuição de incidência de vários tipos de câncer, inclusive o câncer de mama. É fundamental ter uma alimentação saudável na qual se inclui ingerir cinco ou mais porções de frutas, verduras ou legumes por dia; consumir carnes brancas (peixe e frango), cereais integrais, chá verde, curcumina, etc.

É fundamental consumir produtos orgânicos, sem agrotóxicos e sempre que possível levar frutas para o trabalho ou escola e assim evitar o consumo de lanches industrializados como: frituras, sucos de caixinha, sanduíches com embutidos, refrigerantes, tortas, chocolates, biscoitos, etc.

Deve-se eliminar ou limitar severamente o consumo de açúcar refinado ou mascavo, mel, rapadura, doces, tortas, pão, massas em geral, refrigerantes, biscoitos, etc. O açúcar é considerado o veneno branco, que causa reação inflamatória no organismo e aumenta o risco de várias doenças crônicas, inclusive o câncer.

O consumo de carnes vermelhas está associado ao aumento de câncer de mama, intestino, próstata e outros. Quanto maior o consumo de alimentos processados e embutidos, maior o risco de câncer. Evite-os ao máximo.

Se optar por utilizar adoçantes, consuma os adoçantes à base de esteviosídeo, facilmente encontrados nas farmácias e supermercados.

A atividade física regular compreende frequência de pelo menos



cinco vezes por semana com intensidade variando de moderada à intensa. Encontre tempo para fazer atividade física porque se você não encontrar este tempo, a doença encontrará você. Faça atividades que aumentem de forma significativa sua frequência cardíaca (aeróbica) e musculação, de preferência sob supervisão de um profissional de educação física. Uma avaliação cardiológica é importante em pacientes que apresentem diabetes, pressão alta ou outras doenças, especialmente em pessoas após os 40-50 anos de idade. Vários estudos têm abordado este tema na literatura médica. Em 2016 foi publicada uma revisão sistemática demonstrando que pacientes que têm a alimentação saudável e praticam atividade física regular apresentam uma diminuição da mortalidade e incidência global de câncer de 19 a 61%. A incidência de câncer de mama diminuiu de 19 a 60% nas pacientes que praticavam atividade física regular e consumiam alimentos saudáveis. Isto é ciência, não é mito ou ficção, portanto utilize estas informações para adotar uma alimentação saudável e atividade física e assim diminuir suas chances de desenvolver câncer de mama ou outros cânceres¹⁶. Vá ao trabalho andando, estacione longe do trabalho e caminhe um pouco, suba escadas, movimente-se, não fique parada.

Reposição Hormonal

Este é um tema que assusta muito as mulheres. "Doutor, eu não quero tomar hormônio, tenho medo de câncer"; "Doutor, tem certeza que posso tomar este hormônio, pois tenho um nódulo na mama"; "Doutor, minha mãe teve câncer de mama, posso tomar hormônio" são questionamentos frequentes no consultório médico.

O câncer de mama é hormônio dependente, o seu crescimento é determinado pelo estrogênio, hormônio produzido principalmente pelos ovários. Qual o risco real da terapia de reposição hormonal, então?


Na menopausa muitas mulheres apresentam sintomas que comprometem de forma significativa sua qualidade de vida: ondas de ca-



lor, sudorese, insônia, irritação, diminuição da libido, vagina seca, queimação na uretra e alterações na pele. Além disso, começam a perder gradativamente a massa óssea até chegar à osteoporose, que se caracteriza por descalcificação e fragilidade dos ossos predispondo a fraturas, principalmente na coluna, quadril e fêmur. Estas fraturas podem causar complicações que levam ao óbito. A osteoporose determina mais morte que o próprio câncer de mama. Estes sintomas são todos decorrentes da falta de estrogênio.

Existem pacientes que não apresentam sintomas ou os apresentam de forma leve o que não interfere na qualidade de vida. Se a paciente é assintomática não há indicação para se realizar reposição hormonal com a intenção de prevenir doenças crônicas, como era preconizado antes de 2003. A menopausa da mulher brasileira ocorre geralmente entre 48 e 52 anos e é nesta época que deve ser considerada a terapia de reposição hormonal.

Em 2003 as coisas mudaram em relação à reposição hormonal no mundo todo após a publicação de um grande estudo americano chamado WHI (Women's Health Initiative Randomized Trial). Este estudo demonstrou que a reposição hormonal aumentava o risco de câncer de mama. As manchetes dos jornais da época destacavam que era de 26% o aumento do risco de câncer de mama entre as pacientes que usaram a reposição hormonal. No entanto, este número se referia ao aumento do risco relativo que é diferente do número absoluto de casos de câncer de mama encontrados no estudo. Então, o que significa estes 26% em números absolutos? Significa que um caso a mais de câncer de mama ocorreu por ano para cada mil usuárias do hormônio em relação às mulheres que não usaram o hormônio, portanto um risco absoluto pequeno. Este é o número que você deve guardar e não os 26%. Por causa desta dificuldade em compreender o risco absoluto de ocorrer câncer de mama em pacientes que fazem reposição hormonal, o número de usuárias no mundo todo diminuiu¹⁷.



Em 2013, uma década após a publicação inicial, o estudo foi atualizado. Nesta atualização, após 13 anos de seguimento, das pacientes que utilizaram somente estrogênio (eram hysterectomizadas), 104 desenvolveram câncer de mama e entre as que não usaram o hormônio, 135 desenvolveram câncer de mama, portanto houve 31 casos a menos de câncer de mama no grupo que usou o estrogênio como reposição hormonal. Também houve proteção para a doença coronariana (isquemia do coração). No grupo que usou hormônio, ocorreram 204 casos contra 222 casos ocorridos no grupo que não usou o hormônio, portanto 18 casos a menos ocorreram nas pacientes que usaram o hormônio. Neste estudo foram incluídas 10.739 mulheres. O mais importante é que a mortalidade por todas as causas foi igual nos dois grupos, ou seja, a utilização do hormônio não aumentou o risco de morte. Portanto, nas pacientes que receberam estrogênio e que já haviam sido hysterectomizadas, o risco de câncer de mama e doença coronariana foi menor, ou seja, houve proteção, embora não tenha havido diminuição da mortalidade geral. Baseado nestes dados, a reposição estrogênica pode e deve ser realizada na paciente que apresenta sintomas menopausais.

Por outro lado, as mulheres que tinham útero e tomaram estrogênio e progesterona (8.506 mulheres) apresentaram mais câncer de mama e doença coronariana do que as mulheres que não receberam hormônio (8.102 mulheres). E quais foram estes valores absolutos? Entre as pacientes que usaram hormônio, houve 40 casos a mais de câncer de mama (196 versus 156) e 51 casos a mais de doença coronariana (206 versus 155) num período de 13 anos. Repare-se que o número absoluto é pequeno se levarmos em conta que participaram do estudo 16.608 mulheres. Estes são os números que você deve guardar quando pensar em reposição hormonal¹⁸ e decidir se quer ou não fazer reposição hormonal.

Em 2015, uma revisão sistemática de todos os estudos publicados



sobre reposição hormonal não demonstrou aumento de mortalidade por câncer, doença cardiovascular ou derrame cerebral nas pacientes que fizeram reposição hormonal. Mais um estudo que corrobora os dados do WHI¹⁹.

Atualmente recomendo a reposição hormonal se a paciente apresentar sintomas da menopausa que interfiram na sua qualidade de vida, sempre pesando riscos e benefícios. A manutenção deve ser continuada enquanto durarem os sintomas. E encorajo todas a adotarem um estilo de vida saudável (alimentação, atividade física, lazer e cultivo de bons relacionamentos) para terem mais qualidade de vida.

E para pacientes que apresentam mutação do BRCA e se submeteram à salpingooforectomia profilática é seguro oferecer reposição hormonal para controle dos sintomas da menopausa? Geralmente a retirada dos ovários nestas pacientes é indicada por volta dos 40 anos o que acarreta sintomas importantes decorrentes da menopausa cirúrgica, pois quando os ovários são retirados cirurgicamente ocorre uma queda abrupta do nível de estrogênio causando fogachos, sudorese, queda da libido, perda da massa óssea, vagina seca, dor durante a relação sexual, insônia, depressão e outros sintomas que comprometem a qualidade de vida de forma significativa. Em uma revisão recente de todos os estudos publicados parece que não há um aumento significativo no número de casos de câncer nestas pacientes, devendo-se discutir com elas os riscos e benefícios da reposição hormonal²⁰.

Nas pacientes que já tiveram câncer de mama a reposição hormonal é contraindicada. Para o controle dos sintomas vaginais podem ser utilizados pomadas e hidratantes sem hormônio. O promestrieno é um hormônio usado localmente na vagina e na vulva, tem pouca absorção sistêmica e pode ser utilizado para controle de sintomas graves, após uma conversa franca com a paciente sobre os riscos e benefícios, embora a bula contraindique. Às vezes a qualidade de vida está tão comprometida que a utilização de estrogênio local é a única solu-



ção. As evidências sobre a segurança do promestrieno em pacientes com câncer de mama são poucas, no entanto parece não afetar a recidiva da doença. Atualmente recomendamos usar a menor dose efetiva possível no controle dos sintomas e pelo menor tempo possível²¹.

Acompanho uma senhora menopausada tratada de câncer de mama há sete anos que apresenta sintomas vaginais intensos que não melhoraram com terapêutica local, ela então utiliza hormônio oral quando os sintomas pioram muito. Ela não conseguia dormir com ardência e queimação na vagina dia e noite e pediu que eu indicasse um hormônio, pois daquela maneira não tinha mais motivos para viver. Ela está muito bem e sem evidência de doença em atividade, mas seu caso é exceção. Ela tem consciência que as evidências disponíveis no momento mostram que a reposição hormonal aumenta o risco de recidiva de câncer de mama²².

Etilismo

O consumo de álcool está associado ao aumento de vários tipos de câncer, incluindo câncer de mama. Muitos estudos têm demonstrado isso. Uma meta-análise encontrou um aumento de 28% do risco de câncer de mama entre as usuárias de álcool. Quanto maior o consumo de álcool, maior o risco²³.

Um estudo que incluiu 21.149 mulheres encontrou que o alto consumo de vinho aumentou em 36% a incidência de câncer de mama, no entanto o consumo de 5g/dia de álcool do vinho teve um efeito protetor na incidência de câncer de mama. Isso corresponde a uma taça por dia²⁴. Concluindo, devemos evitar o consumo de álcool, porém quem decidir beber, deve tomar no máximo uma taça de vinho tinto ao dia, que é rico em resveratrol, pois além deste efeito protetor contra o câncer também protege o coração. O vinho deve ser tinto seco, os vinhos suaves não apresentam este benefício^{25, 26, 27}.

Tabagismo

A associação entre tabagismo ativo e câncer de mama não está totalmente esclarecida, no entanto as evidências apontam para um aumento na incidência de câncer de mama nas fumantes passivas.

No tabaco existem mais de 7000 substâncias tóxicas, destas 69 são carcinogênicas, ou seja, induzem à formação de câncer e 20 induzem ao desenvolvimento do câncer de mama.

Na China, em 2005 o tabaco provocou 700.000 mortes em fumantes ativos e em 2002 provocou 100.000 mortes em fumantes passivos. Em 2014 pesquisadores chineses publicaram um grande estudo mostrando que o tabagismo passivo estava associado ao aumento da incidência do câncer de mama e recomendaram que as chinesas evitassem o tabagismo passivo e ativo²⁸.

O tabaco aumenta o risco de vários cânceres: pulmão, faringe, laringe, esôfago, pâncreas, bexiga e colo do útero. É sabido que somente cerca de 30% das pessoas que fumam conseguem parar mesmo com a ajuda de um profissional de saúde. Em virtude desta baixa taxa de cessação do tabaco entre os fumantes, é fundamental que as autoridades de saúde e educação implementem programas efetivos no ensino fundamental, médio e nas universidades alertando aos jovens para os malefícios do tabaco.

No Brasil 80% das pessoas começam a fumar por volta dos 18 anos de idade. Com o aumento dos impostos e leis de restrição ao fumo em espaços públicos e ambientes fechados, em 2015 se demonstrou que houve diminuição em 30.7% dos fumantes no Brasil num período de nove anos, porém neste mesmo ano, 10.8% dos brasileiros ainda fumavam²⁹.

Na rede de atenção básica do SUS existem serviços formados por equipes multidisciplinares voltados para cessação do tabagismo e tem contribuído para diminuir o número de fumantes.

Se você fuma, procure ajuda de uma equipe de saúde, pois sua



vida vai melhorar em qualidade e quantidade. Frequentemente ouço comentarem que determinada pessoa não deixa de fumar porque é fraca, não tem determinação, mas o que existe é uma dependência física e química ao tabaco, portanto se é o seu caso, não tenha vergonha em procurar ajuda, pois existem medicações e reposição de nicotina que podem ajudá-lo. Lembre-se de que o tabaco não causa somente câncer, causa também uma série de outras doenças graves como a doença pulmonar obstrutiva crônica, que pode levar a uma morte sofrida com falta de ar, infarto agudo do miocárdio, obliteração dos vasos dos membros inferiores (levando à amputação de pé ou perna), além do mau hálito causado pelo tabaco.

Soja

Paciente com diagnóstico de câncer de mama pode ingerir substâncias derivadas da soja?

Os derivados da soja, sobretudo isoflavonas, têm sido contraindicadas para pacientes com câncer de mama por alguns profissionais de saúde, no entanto não existem evidências científicas para este temor. Esta recomendação é baseada em estudos experimentais envolvendo mulheres com câncer de mama, mas que ainda não foram confirmados³⁰. Até existem estudos que demonstram um efeito protetor da soja. Num desses estudos, realizado nos Estados Unidos e China e que incluiu mais de 11.000 pacientes com câncer de mama, o consumo de derivados da soja esteve associado à melhora da sobrevida e diminuição da recidiva do câncer. Estudos asiáticos também têm demonstrando a redução do risco de câncer de mama em torno de 30% em pacientes com alto consumo de derivados da soja, sobretudo se o consumo foi iniciado na infância ou na adolescência.

Portanto, à luz do conhecimento atual não há contraindicação ao consumo de derivados soja por pacientes com câncer de mama. En-



tretanto, esta falta de evidência pode ser decorrente de falhas metodológicas nos estudos disponíveis³¹.

Eu consumo produtos da soja, porém se surgirem evidências que mostrem o contrário, com certeza deixarei de consumir. Estas incertezas fazem parte da evolução do conhecimento científico, temos que escolher uma opção. Todos conhecemos a história do ovo, no passado foi massacrado por ser responsável pelo aumento do colesterol e atualmente tem sido recomendado o seu consumo.

Vitamina D e o Sol

A deficiência de vitamina D (na verdade é um hormônio e não vitamina) é uma realidade em praticamente todo o mundo, mesmo em países em que o sol brilha o ano todo como no Brasil.

Com as campanhas contra a exposição solar e a mudança da população para áreas urbanas, as pessoas estão se expondo cada vez menos ao sol. A exposição solar entre 10 e 15 horas é a principal determinante da produção de vitamina D nos seres humanos. No geral é necessária uma exposição de 10 a 15 minutos para a maioria das pessoas, três vezes por semana, sendo recomendado o uso de protetor solar (contra UVA e UVB) na face. A exposição deve incluir o tronco e os membros.

Vale lembrar que a exposição ao sol através do vidro do carro não produz vitamina D. Dependendo do tipo de pele e da sensibilidade dela, a exposição solar pode requerer um tempo maior ou menor, discuta com seu médico. Esta exposição solar provavelmente tem pouco ou nenhum impacto sobre o câncer de pele mais letal, que é o melanoma. No entanto, a exposição deve ser moderada, que cause um rosado na pele, mas que não cause queimadura. Após ter tomado seu banho de sol, se deseja continuar com atividades ao ar livre, você deve aplicar o protetor solar. Pense seriamente sobre a importância da vitamina D, pois vários estudos têm mostrado que a deficiência de vitami-



na D aumenta o risco de osteoporose, diabetes, hipertensão arterial, dores ósseas (osteomálacia), doenças autoimunes, enxaquecas, psoríase, esclerose múltipla, desordem afetiva sazonal e câncer.

Embora as pesquisas continuem em andamento com grande número de publicações a cada mês, é evidente que uma postura pró-ativa deve ser adotada por todos. A vitamina D pode ser obtida de forma gratuita pela exposição solar. A deficiência de vitamina D tem sido observada em crianças, jovens, adultos e idosos. Portanto devemos estimular a exposição solar adequada e com moderação.

Especificamente em relação ao câncer de mama, um estudo que avaliou todas as publicações acerca do tema encontrou que um alto nível de vitamina D em pacientes com câncer de mama diminuiu a mortalidade global em 39% e diminuiu a mortalidade específica por câncer de mama em 42%. Neste estudo o alto nível de vitamina D não diminuiu a incidência do câncer de mama³².

Às pacientes com câncer de mama indico a dosagem da vitamina D e, se estiver anormal, começo a reposição. Se elas não se expuserem ao sol, mantenho a reposição por toda a vida. É importante manter a reposição por tempo indeterminado. O que observo na prática é que muitas pacientes deixam de tomar a medicação e também não se expõem ao sol.

Para as pacientes que não têm câncer de mama recomendo a reposição de vitamina D, se ela não se expõe ao sol, e faço a dosagem para avaliar se a dose está adequada. Não há necessidade de dosagem da vitamina D em curtos períodos de tempo, geralmente tenho solicitado uma ou duas dosagens em dois anos e depois mantenho a reposição por tempo indeterminado.

A discussão científica sobre a dosagem e reposição hormonal é acalorada entre os defensores e os detratores. As evidências mostram que é uma ferramenta a mais para se promover saúde, mas o mais importante é mudarmos a cultura antissolar que foi implantada nestes últimos 40 anos. O sol está aí gratuitamente, vamos aproveitá-lo.



Sutiã com aro

As pacientes com frequência perguntam sobre o risco que o sutiã com aro representa para o aumento da incidência do câncer de mama. Não há evidências científicas desta associação, portanto não tem contra-indicação a utilização de sutiã com aro em relação ao risco de aumento do câncer de mama.

Desodorante e antitranspirante

Não existem evidências de que o uso de desodorante ou antitranspirante contendo alumínio ou não, aumente o risco de câncer de mama. A pele pode absorver substâncias que entram em contato com ela, inclusive vários medicamentos são administrados aplicando-se na pele, é a via de administração transdérmica. Elas são absorvidas e causam seus efeitos na corrente sanguínea e órgãos específicos. O estradiol, que é utilizado para reposição hormonal em pacientes na menopausa, é uma destas substâncias que pode ser administrada na pele.

A ocorrência de câncer de mama principalmente no quadrante superior externo da mama ocorre porque esta é a parte da mama que mais tem tecido mamário e não pelo uso de desodorante.

Inclusive o uso de desodorante contendo alumínio ou não pode ser feito durante a realização de radioterapia para câncer de mama, pois um estudo randomizado controlado não demonstrou aumento da toxicidade na pele em pacientes que utilizaram desodorante durante a realização da radioterapia^{33,34}.

Risco da radiação durante a mamografia

Não existe evidência científica de que a irradiação utilizada durante a realização da mamografia aumente o risco de câncer de mama, pulmão ou tireoide. Inclusive não há recomendação do Colégio Brasileiro de Radiologia para utilização de protetor da tireoide durante a realização da mamografia³⁵.

Anticocepcional oral

O uso de anticoncepcional oral (ACO) aumenta pouco o risco de câncer de mama, por outro lado diminui o risco de câncer colorretal, do endométrio e do ovário. A decisão de tomar ou não anticoncepcional deve ter a participação da mulher, pois o ACO aumenta também o risco de trombose, problemas hepáticos e aumento do peso da paciente, embora os ACO de última geração tenham minimizado estes efeitos colaterais³⁶.

No entanto, um outro estudo mostrou que a mortalidade por câncer não foi alterada pelo uso de anticoncepcional oral³⁷.

Mesmo em pacientes com alto risco para o desenvolvimento de câncer de mama e de ovário, como as pacientes com o gene BRCA mutado e com história familiar, uma meta-análise publicada em uma das revistas de câncer mais importantes do mundo não demonstrou um aumento no risco de câncer de mama e de ovário naquelas que usaram anticoncepcional oral³⁸.

DIU de levonorgestrel (MIRENA®)

O uso do DIU de Levonorgestrel está indicado principalmente para anticoncepção, sangramento uterino anormal e endometriose. Também tem sido utilizado em pacientes com câncer de mama para tentar controlar as alterações endometriais decorrentes do uso de Tamoxifeno. Alguns estudos têm demonstrado que o Levonorgestrel pode ser absorvido pela circulação sistêmica e aumentar o risco de câncer de mama. Um grande estudo finlandês publicado em 2016 encontrou um aumento na incidência de câncer de mama nas usuárias deste tipo de DIU. O risco foi maior nas mulheres que colocaram um DIU por mais de uma vez. Embora este estudo seja retrospectivo e tenha todos os vieses deste tipo de pesquisa, ele deve ser considerado e esta informação deve ser repassada para as pacientes³⁹.



Casos na família

Pacientes que têm casos de câncer de mama na família apresentam um maior risco de desenvolvê-lo. Após uma avaliação de todos os casos, podemos decidir sobre a necessidade de testes genéticos após uma consulta com um geneticista. Os casos que mais preocupam são os que ocorrem em pacientes jovens, tumores bilaterais, câncer de ovário e câncer de mama em homens. Quando ocorrem muitos casos em uma mesma família uma avaliação detalhada tem que ser realizada e testes genéticos devem ser considerados a depender dos tipos de câncer que ocorreram.

Hiperplasia atípica

A hiperplasia atípica é uma alteração nas células que leva a um aumento do risco de câncer de mama. O diagnóstico geralmente é realizado após uma biópsia ou cirurgia para retirar alguma alteração da com mama suspeita de câncer nos exames de imagem. Após este diagnóstico, está indicado o uso de Tamoxifeno por cinco anos, após a avaliação dos riscos e benefícios e se não houver contraindicação para esta medicação⁴⁰.

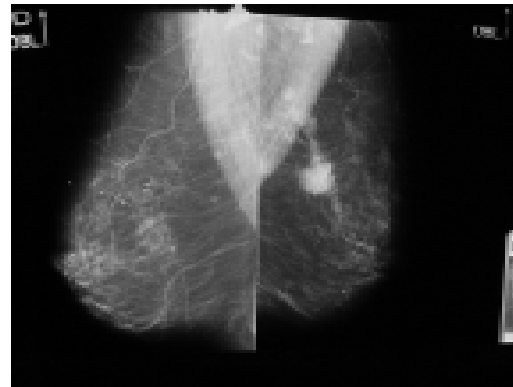
Carcinoma lobular *in situ*

É considerado um marcador que aumenta o risco de câncer de mama a longo prazo. Não há indicação para radioterapia e o uso de Tamoxifeno deve ser discutido com a paciente⁴⁰.



Como se realiza o diagnóstico precoce do câncer de mama

O principal exame para o diagnóstico do câncer de mama inicial é a mamografia. Embora seja um exame que incomoda a maioria das pacientes, não existe ainda um exame que o substitua. A ultrassonografia que é um exame complementar à mamografia é realizada principalmente para tirar dúvidas. Por exemplo, quando se detecta um nódulo na mamografia, às vezes não é possível dizer se o nódulo é sólido ou cístico (líquido), nestes casos a ultrassonografia diferencia com facilidade e deve ser realizada. Outra indicação da ultrassonografia é no caso nódulos palpáveis em paciente jovens para caracterizá-los e classificá-los de acordo com o sistema BI RADS.



A lesão típica de câncer na mamografia aparece como um nódulo com aumento de densidade (mais branco) e limites imprecisos. A mamografia é o exame mais importante para o diagnóstico precoce do câncer, antes que seja percebido pela paciente e pelo médico. Este diagnóstico precoce diminui o risco de realizar mastectomia e quimioterapia.

Existe muita polêmica sobre a indicação da mamografia, discute-se em qual a idade se deve começar a fazê-la, com que frequência deve ser realizada e em que idade deve-se deixar de fazê-la. O Ministério da Saúde do Brasil recomenda que seja realizada a cada dois anos a partir dos 50 anos, até os 69 anos de idade. Já a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) recomenda que seja realizada anualmente a partir dos 40 anos e mantida até a idade em que a paciente esteja bem, sem limite de idade cronológica. Para uma paciente de 75 anos de idade, por exemplo, que esteja com boa saúde e não tenha outras doenças, a



SBM recomenda que ela continue a ser rastreada para câncer de mama (realizar mamografia mesmo sem apresentar sintomas). Quando se estima que a estimativa de vida que a paciente tem pela frente é de menos cinco anos, deve-se parar o rastreamento (não realizar mais a mamografia). Ou seja, após os 70 anos de idade deve-se individualizar a indicação da realização anual da mamografia em mulheres assintomáticas quanto às mamas.

É importante compreender e aceitar que todos os exames apresentam limitação, e com a mamografia não é diferente. A principal dificuldade da mamografia em encontrar o câncer em fase inicial ocorre em pacientes que apresentam a mama muito densa. À medida que aumenta a idade da mulher, principalmente após os 40 anos de idade, a mama começa a ser substituída por gordura. É por isso que a mama fica mais "pendente". Outro fator que contribui para esta substituição do tecido mamário por gordura é o fato de a mulher ter tido filhos e amamentado. Quanto maior a quantidade desse tecido glandular ("mamas densas"), maior o risco de câncer. A dificuldade da mamografia em diagnosticar um tumor na mama densa é porque ela não consegue visualizar as alterações precoces do câncer, pois a mamografia fica praticamente toda "branca". Nesses casos de mamas densas, a mamografia pode não diagnosticar o câncer de mama em até 10-15% dos casos, mas isso não é motivo para pânico nem para não fazer o exame. É por isso que é fundamental que o exame das mamas seja feito pelo médico capacitado para isso, pois diante de uma mamografia normal, mas com alguma anormalidade no exame físico realizado pelo próprio médico, o mesmo fará o procedimento mais adequado, que nestes casos pode incluir a realização de uma biópsia ou de outros exames complementares.

A maioria dos estudos demonstra uma redução do risco de morte por câncer de mama da ordem de 30% nas mulheres que realizam mamografia anualmente após os 50 anos de idade. Nas mulheres que



realizam a mamografia a partir dos 40 anos a diminuição do risco de morte por câncer de mama é em torno de 10-15%¹⁴.

No entanto, mesmo com o avanço da mamografia digital, que é melhor que a mamografia convencional (analógica), principalmente para as pacientes com mamas densas, é necessária a realização de cerca de 20 mil mamografias em 1.900 mulheres com idade entre 40-49 anos, durante um período de onze anos, para prevenir uma morte por câncer de mama. Nessa faixa etária e nesse período, são realizadas cerca de 2 mil biópsias de mama por achados suspeitos que não são câncer no resultado final do exame histológico. Esses exames também geraram desconforto físico e psicológico desnecessário nas 1.999 mulheres que tiveram resultados negativos, embora tenham descoberto, tratado e prevenido uma morte. Quando a mamografia é realizada em mulheres dos 50 aos 69 anos de idade, para prevenir uma morte por câncer de mama em um período de treze anos, é necessário realizar 5 mil mamografias em 400 mulheres, gerando 400 biópsias desnecessárias, mas nesta faixa etária foi número muito menor do que nas mulheres abaixo de 50 anos de idade¹⁴.

Apesar das dificuldades inerentes ao método, a mamografia é o melhor método de rastreamento disponível no momento. Outros métodos estão sendo desenvolvidos, como a tomossíntese, mas ainda não foram validados cientificamente em grandes estudos.

O diagnóstico precoce do câncer de mama também gera tratamentos desnecessários, ou seja, seriam tumores indolentes que não evoluiriam e não levariam a paciente ao óbito se não fossem tratados. Este tema é muito polêmico, por exemplo um dos questionamentos é qual seria a paciente com câncer de mama que precisariam ser tratados? Não existe uma resposta definitiva, mas existe sim excesso de diagnóstico (overdiagnosis) e a ciência provavelmente irá responder esta pergunta em pouco tempo.

Não temos hoje como prever que câncer terá uma evolução lenta



ou agressiva, por isso temos que tratar todas as pacientes que recebem um diagnóstico de câncer de mama. É importante que você saiba dessas informações. A mamografia diminui a mortalidade por câncer de mama, mas traz sofrimentos para as mulheres que nunca precisariam ser tratadas. É o preço a ser pago pela nossa ignorância científica neste início de século 21. A mamografia não é um exame perfeito, e cabe à paciente decidir se quer realizá-la ou não, por isso não deve ser imposta como uma obrigação. O ideal é que todas as mulheres discutam riscos e benefícios com seus médicos e tomem uma decisão consciente, para diminuir sua ansiedade e sofrimento.

É necessário que entendamos que todos os métodos disponíveis de diagnóstico apresentam falhas, pois são inerentes a esse tipo de tecnologia e também há erros de interpretação (não intencionais) pelo médico. Ao analisar uma mamografia, o médico deverá estar em um ambiente confortável, ter um exame de qualidade, fazer as complementações que se façam necessárias, ter as mamografias anteriormente realizadas pela paciente para comparação, tudo isso para minimizar as possibilidades de erro. Para minimizar esses "erros", é fundamental uma avaliação criteriosa por parte do especialista. Por isso é fundamental guardar as radiografias da mama e não somente os laudos, pois esse simples ato pode evitar biópsias desnecessárias ou diminuir o risco de não detecção de um tumor em fase inicial.

Já presenciei várias mulheres argumentarem que não levam os filmes anteriores ou mudam de clínica para realização do exame no ano seguinte para certificar-se de que a clínica estava correta ou não na realização do exame e emissão do laudo da mamografia. Essa conduta deve ser desaconselhada para que possamos melhorar as chances de diagnóstico precoce e diminuir procedimentos desnecessários como biópsias.

A comparação dos exames facilita o acompanhamento da substituição do tecido glandular da mama por gordura. Quando essa substi-



tuição vai ocorrendo com o aumento da idade da mulher, pequenas áreas de tecido glandular podem simular tumor, e a comparação com o filme da mamografia anterior, na maioria das vezes, é esclarecedora, evitando-se biópsias desnecessárias. A segurança da mamografia já está bem estabelecida na literatura médica em relação à quantidade de irradiação que a paciente recebe, não aumentando o risco de câncer pela irradiação liberada durante a realização da mamografia. Boatos que circulam na internet não têm respaldo científico quanto ao aumento do risco de câncer de tireoide, por isso a Sociedade Brasileira de Radiologia não recomenda o uso de protetor para tireoide durante a realização da mamografia⁴¹.

Atualmente no Brasil, utilizamos um sistema para classificação final dos laudos mamográficos chamado BIRADS (do inglês: Breast Imaging Reporting and DataSystem). Essa classificação é obtida através da análise das características da mama e das lesões encontradas na mamografia e também na US quando necessária, que orientam o médico a tomar a melhor decisão para cada paciente. O BIRADS tem algumas vantagens, como sistematizar os laudos e, com isso, facilitar comparações entre serviços médicos diferentes. No entanto, como todo método, está sujeito a erros de interpretação, pois depende de um ser humano (falível por natureza) para emitir os laudos. Esses erros podem ocorrer desde a interpretação, qualidade do exame, digitação e comparação ou não comparação com exames anteriores. Existem estudos que mostram que a taxa de concordância para determinados laudos de mamografia é variável, dependendo de diversos fatores. Essa taxa de concordância pode aumentar quando os exames são realizados e interpretados por especialistas em estudo das doenças das mamas.

Para diminuir a possibilidade de se deixar passar uma lesão que pode ser um câncer, é recomendável que toda mamografia deva ser interpretada por dois médicos e, em caso de discordância, os dois devem ver o exame juntos e emitir um laudo final.

Um estudo realizado na Espanha envolvendo 21 médicos radiologistas especialistas em mama observou que a taxa de concordância na emissão dos laudos de mamografia foi apenas "moderada" quan-



do realizados por diferentes radiologistas. O estudo consistiu na avaliação de 100 mamografias em tempos diferentes, com intervalo de seis meses entre a observação inicial e a final, diminuindo a possibilidade de o médico lembrar o laudo anterior. Concluíram os autores que é necessário continuar qualificando os médicos envolvidos no diagnóstico do câncer de mama⁴². É fundamental que todas as mulheres guardem os filmes das mamografias anteriores. Essa informação deve ser passada para toda a família, pois com frequência ouvimos no consultório: "Doutor, minha filha fez uma limpeza em casa e jogou todos os exames velhos no lixo!" ou "Doutor, me mudei e perdi minhas mamografias!", guardá-las é importantíssimo. Inclusive utilize isso para selecionar a clínica onde você faz os exames e o médico que a atende. Se não forem solicitados os exames anteriores, fuja dessa clínica, pois a comparação é fundamental. Uma exceção a essa regra é se a clínica de imagem já possui os filmes anteriores armazenados digitalmente, neste caso torna-se desnecessário levar os filmes anteriores. A mesma regra vale para os médicos. Hoje ainda, a maioria dos mastologistas não têm acesso on line a essas imagens anteriores. Portanto, é fundamental levar a mamografia anterior, não somente o laudo, e sim os filmes (radiografias). E por que guardar a mamografia anterior é tão importante? À medida que a mulher envelhece, a glândula mamária (tecido mamário) é substituída por gordura, o que deixa as mamas mais flácidas. A velocidade dessa substituição é muito individual e dependerá de alguns fatores como ter tido ou não filhos, ter amamentado ou não e também da genética. À medida que essa substituição por gordura ocorre, ilhas de tecido mamário podem simular tumores, o que chamamos de densidade assimétrica, e uma comparação com o exame anterior é fundamental para dirimir essas dúvidas. Isso evita biópsias e exames desnecessários.

A classificação atual demarca as seguintes categorias de BIRADS: 0 quando um exame adicional é necessário, geralmente US; I quando é normal; II quando é benigno; III quando é provavelmente benigno, risco de câncer menos de 2%; IV (IVA,IVB,IVC) quando o risco de câncer varia de 5 a 95%; V quando o risco de câncer é maior que 95%; VI quando já se tem um diagnóstico de câncer confirmado por biópsia. Quando se tem por exemplo uma mamografia com CLASSE O, ver o exame anterior é fundamental. Se tivermos os filmes da



mamografia anterior, na maioria dos casos não será necessário nenhum exame adicional, poupando tempo, dinheiro e aborrecimentos desnecessários para a paciente. Quando o diagnóstico é de uma lesão classe III, o risco de câncer é em torno de 2%, e a recomendação atual é repetir o exame após seis meses e reavaliar. Por que não fazer logo uma biópsia nesses casos? Porque teríamos que realizar 98 biópsias para beneficiar duas pacientes. Mas você pode dizer: "Mas essas duas pacientes são seres humanos que também merecem respeito e um diagnóstico precoce". É verdade, entretanto não existem estudos provando que essa demora de 4 a 6 meses até que se faça o novo exame de controle determine uma piora na sobrevida das pacientes. E, mais ainda, essas 98% fariam uma biópsia desnecessária, que geralmente é dolorosa e consome tempo e dinheiro. Mas os defensores poderiam argumentar que nesses casos poderia ser realizada somente uma aspiração com agulha fina, que retira somente células, ao invés de um pedaço da lesão (biópsia de fragmento), pois essa punção é mais simples que a biópsia, mas mesmo assim, também faríamos muitos procedimentos desnecessários com seus riscos inerentes.

Não existe, portanto, motivo para pânico diante de um laudo de mamografia classe III. Para as lesões classe IVa, o risco de câncer também é baixo, é inferior a 10%. Na minha prática, um percentual significativo dessas lesões BIRADS IVa já estava presente na mamografia anterior e, na verdade, tratava-se de uma lesão BI-RADS III, portanto apenas com indicação de seguimento. Mais uma vez é importante guardar os filmes das mamografias anteriores.

Para as lesões corretamente classificadas com IVb, IVc e V, a biópsia se impõe, pois nesses casos o risco de câncer é alto. Para diminuir o sofrimento dessas mulheres, é uma boa conduta ter um acesso direto ao patologista e, assim que sair o resultado, ligar para as pacientes informando o resultado, pois retirará um peso de seus ombros, uma vez que sofrem terrivelmente até receberem o resultado definitivo. Também costumo prescrever, nesses dois a três dias até o resultado da biópsia, um ansiolítico, pois um percentual significativo dessas



mulheres não consegue ter um sono adequado, além de ficarem muito ansiosas. Não se admite em pleno século 21 que o resultado de uma biópsia demore um mês para ser liberado, como ocorre frequentemente no serviço público brasileiro.





Câncer de mama *in situ*

O carcinoma *in situ* da mama é definido quando as células tumorais não invadiram a membrana basal. A membrana basal representa uma barreira para a disseminação das células cancerosas. Quando ocorre invasão desta membrana o carcinoma é chamado de invasivo, e aumenta o risco das células se disseminarem para o corpo, o que leva a formação de metástases. No carcinoma *in situ* o tumor não se dissemina, portanto não forma metástase. Existem dois tipos de carcinoma *in situ*, um chamado ductal (CDIS) e o outro lobular (CLIS).



Mamografia demonstrando microcalcificações agrupadas, na biopsia carcinoma *in situ*. Chance de cura superior a 90%. Como estas lesões são muito pequenas para podermos retirá-las durante a cirurgia é necessário realizar uma marcação do local das mesmas através da mamografia antes da cirurgia.

O carcinoma lobular *in situ* é considerado um marcador de risco para o desenvolvimento de carcinoma invasivo. Quando este é o diagnóstico a conduta é um acompanhamento com maior frequência e também pode-se oferecer uma medicação durante cinco anos a fim de diminuir o risco de evolução para carcinoma invasivo. A medicação é o tamoxifeno, a mesma que é utilizada para o tratamento de pacientes com carcinoma invasivo.

Esses tumores geralmente são assintomáticos e o diagnóstico é suspeitado por alterações na mamografia realizada de rotina. As principais alterações na mamografia são as microcalcificações que não podem ser palpadas nem pela paciente nem pelo médico.

Quando há suspeita na mamografia de carcinoma ductal *in situ*,



realiza-se a biópsia guiada por mamografia. Após a confirmação do diagnóstico, realiza-se a cirurgia que consiste na retirada da lesão. Como essas lesões não são palpáveis, é necessário que elas sejam marcadas no dia da cirurgia ou na véspera, dependendo do método utilizado para a marcação. A marcação pode ser realizada através de injeção do corante azul patente, do tecnécio (substância radioativa) ou pela colocação de um fio metálico no interior da lesão. A escolha da técnica vai depender da disponibilidade do mesmo, da experiência do cirurgião com determinado método e da preferência da paciente, se todos os métodos estiverem disponíveis. Os três métodos são eficazes para a marcação da lesão a ser retirada. Pacientes alérgicas não devem receber o corante azul patente.

Após a marcação, a paciente é encaminhada ao centro cirúrgico para que o cirurgião retire as calcificações. Após a retirada, realiza-se uma radiografia da peça (tecido com calcificação) que foi retirada para se ter certeza de que as calcificações saíram. Não se consegue palpá-las, pois são muito pequenas. Confirmando que as mesmas foram retiradas, o patologista vai examinar as bordas para ter certeza de que a lesão foi totalmente retirada. Confirmada a retirada completa das calcificações, encerra-se a cirurgia e a paciente pode receber alta no mesmo dia ou no dia seguinte, dependendo da avaliação do médico. É importante lembrar que o exame realizado pelo patologista durante a cirurgia (exame de congelação) pode apresentar resultado falso negativo. Por isso outro exame que também é feito, mas cujo resultado é mais demorado, pode vir com a margem comprometida e se isto acontecer, uma reoperação será necessária. Este falso negativo é inerente ao método, não é um erro médico. Geralmente ocorre em menos de 10% dos casos.

Outro exame realizado é a imunoistoquímica para receptores de estrogênio e progesterona que sendo positivo, a paciente precisará receber Tamoxifeno por cinco anos. A utilização de Tamoxifeno por



10 anos ainda não é o padrão para carcinoma ductal *in situ* da mama.

Outra situação que pode ocorrer após a avaliação patológica completa é a identificação de focos de carcinoma invasor. Se isto ocorrer geralmente será necessário um procedimento adicional que é a pesquisa do linfonodo sentinela na axila ^{43,44}.

Hoje sabemos que alguns carcinomas ductais *in situ* não precisariam ser tratados, no entanto com os métodos de diagnóstico e prognóstico que dispomos no momento, não há como identificar quem precisa ou não ser tratada, portanto todas as pacientes terminam sendo operadas. Estima-se que até 30% dos carcinomas ductais *in situ* não precisariam ser tratados e já existe um estudo em andamento para tentar selecionar o quem precisa ou não ser tratada. Os resultados são esperados para os próximos anos.

Num estudo publicado em 2015 por pesquisadores americanos em que foi avaliada a evolução do CDIS de baixo grau em 45 mulheres que realizaram somente a biópsia e não se submeteram a cirurgia, foi observado que 17 (36%) destas pacientes desenvolveram carcinoma invasor e sete morreram, num período de avaliação de até 42 anos depois da realização da biópsia inicial que diagnosticou o CDIS. Todos os tumores invasivos ocorreram na mesma mama e no mesmo quadrante da realização da biópsia prévia⁴⁵. Portanto, é um tumor que pode evoluir muito lentamente sendo necessário identificar marcadores que possam prever o risco de evolução para carcinoma invasor ou não. Quando estes marcadores de prognóstico estiverem disponíveis, poderemos selecionar que deve ou não ser tratado.

A radioterapia está indicada para quase todas as pacientes com carcinoma ductal *in situ* que foram tratadas com preservação da mama. Em situações muito especiais pode ser discutida a não realização da radioterapia: pacientes muito idosas e carcinoma *in situ* de baixo grau. Esta decisão será tomada após uma ampla discussão com a paciente, pesados os riscos e benefícios da radioterapia.



Também tem se tentado identificar pacientes que não se beneficiam da radioterapia poupando-as dos efeitos colaterais. Num estudo⁴⁶ que incluiu 686 pacientes com CDIS de baixo, que possuíam tumores menores que 2 cm e que foram ressecados com uma margem maior que 3 mm, os autores observaram que a radioterapia na mama levou a uma taxa de recidiva local de 0.9% e as que não a receberam radioterapia tiveram taxa de recidiva de 6.7%. A diferença do ponto de vista percentual é enorme, porém os valores absolutos são muito pequenos, no entanto estas pacientes foram acompanhadas somente por sete anos, tempo muito curto em se tratando de carcinoma *in situ*. O estudo foi planejado para incluir 1.790 pacientes, mas os pesquisadores não conseguiram recrutar pacientes suficientes, seguramente pelo medo das pacientes do risco de volta da doença, se não recebessem radioterapia.

Para as pacientes que apresentam microcalcificações extensas da mama o tratamento é a mastectomia com reconstrução mamária imediata, exceto se houver contraindicações clínicas ou se a paciente não desejar a reconstrução. Quando se realiza mastectomia, deve-se realizar a pesquisa do linfonodo sentinela, pois se na avaliação final do patologista vier um carcinoma invasor, a pesquisa do linfonodo sentinela fica inviável tendo havido uma mastectomia previamente. Quando se realiza mastectomia, a chance de se encontrar um carcinoma invasor na avaliação final é maior, pois a mastectomia é indicada quando existem extensas áreas com microcalcificações.

As taxas de cura do carcinoma ductal *in situ* são altas (superiores a 90%), quer seja tratado com mastectomia quer seja com preservação da mama.

Não há indicação para se administrar quimioterapia em pacientes com carcinoma ductal *in situ*.



Câncer de mama invasivo

O câncer invasivo de mama é aquele em que as células cancerosas ultrapassaram a membrana basal das células e invadiram o estroma, tecido que fica além da membrana basal. O fato de ser chamado de invasivo não é sinônimo de metástase, a invasão se refere somente ao fato das células cancerosas terem avançado além da membrana basal. Quando ocorre esta invasão, as células tumorais induzem a formação de novos vasos a partir de capilares pré-existentes na área de invasão. A produção destes novos vasos é chamada de angiogênese, e quanto maior for a capacidade do tumor de induzir a formação destes novos vasos, maior será o risco de ocorrer metástase, pois através destes novos vasos as células atingem a corrente sanguínea e começam a circular pelo corpo do paciente, podendo ser implantadas em órgãos à distância (metástase), como os ossos, pulmão, fígado, cérebro e outros.

Existem vários tipos de carcinoma invasivo de mama, sendo os principais o carcinoma ductal, o carcinoma lobular, o carcinoma medular, o carcinoma papilífero e o carcinoma mucinoso. Estes tumores se disseminam inicialmente para a axila, comprometendo os linfonodos axilares. Quanto maior for o tamanho do tumor e mais indiferenciado (aquele cujas células se dividem mais rápido), maiores as chances de comprometimento dos linfonodos axilares. Por exemplo, em tumores menores que um centímetro, a chance de acometimento linfonodal axilar é inferior a 10%. Quanto maior o número de linfonodos axilares comprometidos, pior será o prognóstico.


No entanto, atualmente existem outros fatores que podem ser utilizados para predizer os riscos de recorrência da doença. Os testes genéticos, chamados de assinaturas genéticas, podem diferenciar pacientes com tumores do mesmo tamanho, mas que têm comportamento biológico diferente, ou seja, mesmo tendo o mesmo tamanho




um pode ser mais agressivo ou pode ter um prognóstico melhor que o outro. Este é um conhecimento em evolução, mas já permite que pacientes que antes eram candidatas à quimioterapia, possam realizar estes exames e os mesmos revelarem que a paciente terá pouco benefício com a quimioterapia. A indicação destes testes é específica para os casos de pacientes em que exista dúvida quanto à necessidade ou não de quimioterapia.

Quando se realiza o diagnóstico de um carcinoma invasivo de mama, um laudo detalhado do médico patologista é fundamental para um tratamento bem feito. Hoje este laudo contém várias informações como o tamanho do tumor, o grau de diferenciação, se tem ou não invasão dos vasos linfáticos ou sanguíneos, invasão neural, grau nuclear, se as margens de ressecção do tumor estão livres, número de linfonodos axilares avaliados e se estão comprometidos ou não. Além disso, o exame de imunohistoquímica é fundamental para decidirmos sobre o tratamento. Este exame é realizado no material(tumor) que já se encontra no laboratório e consiste na análise na presença de antígenos através de reação antígeno-anticorpo. O patologista avalia no microscópio estas reações que se coram de marrom quando são positivas. Na imunohistoquímica avalia-se o receptor de estrogênio(RE), o receptor de progesterona(RP), o receptor HER-2 e o Ki-67.

Quando os receptores de estrogênio e progesterona são positivos, as pacientes recebem tratamento para bloquear a ação do hormônio feminino(estrogênio). Este bloqueio é realizado com o Tamoxifeno que geralmente é utilizado pelas pacientes que ainda estão menstruando e para aquelas que pararam de menstruar(menopausa natural ou que realizaram a retirada dos ovários) utilizam-se os inibidores daaromatase(Anastrozol, Letrozol ou Examestane). Estas medicações geralmente são utilizadas por cinco anos, sendo que o Tamoxifeno pode ser utilizado por 10 anos, pois um estudo demonstrou que prolongar o uso por mais cinco anos acrescenta um ganho absoluto de



sobrevida em torno de 2.8%. Este estudo, do qual mulheres piauienses participaram, teve a participação de vários centros brasileiros. A mortalidade no grupo que utilizou o Tamoxifeno por mais cinco anos foi de 12.5% e no grupo que não utilizou foi de 15%. A taxa de recidiva foi de 21.4% no grupo que utilizou a medicação versus 25.1% no grupo que não recebeu a medicação. É sabido que o Tamoxifeno aumenta o risco de câncer de endométrio. Neste estudo, as usuárias do Tamoxifeno tiveram um aumento da mortalidade de 0.2% quando comparadas às pacientes que não receberam a medicação⁴⁷.







Opções de tratamento cirúrgico

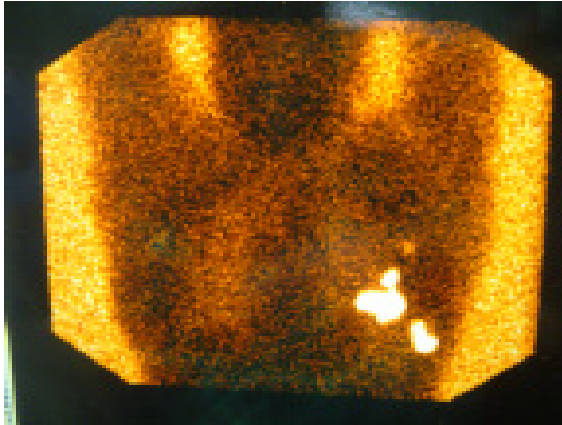
Até a década de 80 do século XX, as pacientes com câncer de mama eram tratadas com a retirada completa da mama, dos linfonodos da axila e dos dois músculos que ficam abaixo da mama (músculo peitoral maior e menor), este procedimento é chamado de mastectomia radical à Halsted, em homenagem ao cirurgião que a idealizou.



Linfedema no braço direito após mastectomia radical com esvaziamento axilar (linfonodectomia). A qualidade de vida da paciente é comprometida com esta complicação. Pode ocorrer em até 60% das pacientes à longo prazo após esvaziamento axilar

William Stuart Halsted nasceu em Nova York em 1852 e morreu aos 70 anos de idade (1922) devido a complicações de uma cirurgia para a retirada de cálculos na vesícula biliar. Os princípios da cirurgia mamária de Halsted eram baseados na crença de que o câncer de mama era uma doença loco-regional, portanto se fosse realizada uma cirurgia que retirasse todo o órgão e a drenagem linfática, a paciente poderia ser curada. A primeira mastectomia radical realizada por Halsted ocorreu em 1894. Este conceito levou inclusive a cirurgias maiores do que as preconizadas por Halsted. No Brasil, o professor Antônio Prudente (que dá nome à fundação Antônio Prudente, vinculada ao Hospital do Câncer de São Paulo AC Camargo) chegou a realizar a cirurgia que leva seu nome "mastectomia suprarradical de Prudente", que consistia em associar à mastectomia radical uma amputação interescapuloumeral do membro superior homolateral ao tumor de mama⁴⁸.


No início dos anos 70, no mesmo hospital AC Camargo onde atuou o professor Antônio Prudente, o cirurgião oncológico Fernando



Linfocintigrafia mamária mostrando na axila o linfonodo sentinela. No dia ou na véspera da cirurgia é injetada uma substância (tecnésio na aréola) e depois realizado este exame. Esta técnica diminuiu de forma significativa o linfedema no braço para menos de 10% a longo prazo. Antes de realizar o procedimento pode ser colocado uma pomada anestésica uma hora antes para diminuir o desconforto.

Gentil (1920-1989) ousou desafiar os princípios halstedianos. Fernando Gentil teve sua formação oncológica durante a segunda guerra mundial (1942), no prestigiado Memorial Sloan Kettering de Nova York, um dos hospitais mais importantes do mundo no tratamento do câncer. Gentil propôs a realização de mastectomia com preservação do complexo papilo-areolar e esvaziamento axilar do lado do câncer. Tam-

bém propôs uma mastectomia contralateral com colocação de prótese mamária para simetrização. Foi muito criticado por grandes nomes da mastologia mundial da época. Este procedimento é realizado hoje rotineiramente, no entanto ficou esquecido por muito tempo. Recordo-me que quando fui residente no Hospital AC Camargo, por três anos (1995-1998), esta cirurgia não era nem lembrada pelos preceptores do hospital, ficou praticamente no esquecimento, mesmo dentro da instituição onde foi idealizada. Naquela época tive a oportunidade de conviver no Hospital AC Camargo com o Dr. Arthur de Sousa e Sá, que já estava com idade avançada, mas ainda operava câncer de mama e foi um dos autores do artigo junto com o professor Gentil, mas não me lembro dele falando da cirurgia de Gentil para câncer de mama. Só fui conhecer o trabalho do professor Gentil após assistir a uma aula do professor Ademar Lopes, atual diretor do departamento de cirurgia pélvica do Hospital AC Camargo, que foi assistente do Dr.



Gentil. Os primeiros casos foram publicados em 1980, mas é um trabalho que poucos conhecem por um detalhe no título do artigo, porque ao invés de ter colocado "breast cancer", Gentil colocou "mammary carcinoma"⁴⁹, um termo pouco utilizado nas pesquisas por quem estuda o assunto.

Em depoimento sobre o Dr. Gentil, assim se manifestou o Professor Ademar Lopes: "Ele trouxe técnicas cirúrgicas novas feitas nos países de primeiro mundo para um país de terceiro mundo, sendo fundamental para a formação dos primeiros cirurgiões oncologistas do Brasil. Tive o privilégio de participar da maioria das cirurgias por ele realizadas, durante quatorze anos, como seu assistente e foi motivo de grande honra após sua morte em 1989, assumir a direção da Cirurgia Pélvica do AC Camargo"⁵⁰,

A cirurgia de Halsted começou a ser questionada por vários cirurgiões que começaram a diminuir sua radicalidade. Patey propôs não retirar mais o músculo peitoral maior e Madden foi além preservando também o músculo peitoral menor.

No final da década de 60 do século XX, começaram a surgir trabalhos mostrando que o câncer de mama era uma doença sistêmica, pois alguns pacientes operados pela técnica de Halsted, em que todos os linfonodos axilares eram negativos, apresentavam recidiva em órgãos à distância. Portanto, haveria outro mecanismo de disseminação da doença que não passaria pelos linfáticos. Hoje sabemos que pacientes com câncer de mama inicial apresentam células neoplásicas na medula óssea, mesmo sem evidência de doença metastática mensurável em outros órgãos. O significado prático deste achado continua sob investigação. No entanto, ainda é um campo para pesquisas, e não fazemos na prática clínica diária a pesquisa de metástase na medula óssea^{51,52}.

Os preceitos Halstedianos para o tratamento do câncer de mama só foram suplantados em 1981, quando o professor Umberto Veronesi



publicou um estudo randomizado comparando a mastectomia radical à Halted com a quadrantectomia e esvaziamento axilar associado à radioterapia na mama. A quadractectomia consiste em retirar o quadrante da mama onde está o tumor incluindo a pele até o músculo peitoral maior. Foram avaliadas 701 pacientes que foram distribuídas em dois grupos de forma aleatorizada (sorteio). Ao término do estudo a sobrevida foi igual nos dois grupos, ou seja, as pacientes que se submeteram ao tratamento com preservação da mama apresentaram as mesmas taxas de cura daquelas que se submeteram à mastectomia a Halsted. Este foi o estudo que mudou a maneira como era encarado o tratamento do câncer de mama, e a partir de então a cirurgia para tratar o câncer de mama tem diminuído em extensão, sendo a maioria das pacientes tratadas com a preservação da mama⁵³.

As pacientes que recebem o diagnóstico sempre questionam se não seria mais seguro e melhor tirar toda a mama do que retirar somente uma parte da mama. Desde 1981 o tratamento do câncer de mama com cirurgia menos mutilante é o padrão. As taxas de cura com a realização de mastectomia ou tratamento conservador são iguais. Portanto, não há indicação para retirada de toda a mama com a intenção de se aumentar as chances de cura.

A complicação mais importante da mastectomia radical é o edema do braço que é decorrente da retirada dos linfonodos axilares. Os linfonodos da axila são importantes para a drenagem da linfa do membro superior, e a remoção cirúrgica dos mesmos dificulta a retorno desta linfa, levando ao edema do braço. Este edema pode ser incapacitante e comprometer de forma significativa a vida da mulher, além de aumentar os riscos de infecção no braço acometido, levando a paciente a ter febre, calafrios e vermelhidão do braço que é a doença chamada de Erisipela.

Por isso é recomendado às pacientes que se submetem à retirada de todos os linfonodos axilares que evitem traumas no membro supe-



rior do lado operado. Elas são orientadas a utilizar luvas protetoras durante as atividades laborativas, a usar repelente para evitar picada de insetos e a evitar sempre qualquer tipo de trauma no membro do lado operado. O linfedema não tem cura e o controle é muito penoso para a paciente, pois ela terá que fazer pelo resto da vida drenagens linfáticas, fisioterapia e utilização de meia compressiva no braço. Este tratamento é realizado por fisioterapeutas especializados, nem sempre disponíveis.

A ocorrência de linfedema pode atingir mais de 50% das mulheres que se submeteram à retirada de todos os linfonodos axilares. E mesmo utilizando-se técnicas menos agressivas atualmente, como a técnica do linfonodo sentinela, o linfedema ocorre em até 30% das mulheres após dois anos da cirurgia^{54,55}.

Na cirurgia conservadora da mama temos menos sofrimento associado a autoimagem da paciente, pois geralmente o complexo papilo-areolar pode ser preservado e, com técnicas de cirurgia plástica, pode-se oferecer resultados estéticos bons para a maioria das pacientes. Hoje só se deve realizar a mastectomia quando não for possível a realização de tratamento conservador.

Atualmente quais seriam as indicações para a realização da mastectomia? As principais seriam: presença de microcalcificações patológicas em toda a mama, tumores grandes que não responderam à quimioterapia antes da cirurgia, tumores grandes em mamas pequenas, tumores múltiplos na mesma mama, e quando a paciente não deseja tratamento conservador. O carcinoma inflamatório que era uma indicação clássica para mastectomia, também já pode ser tratado com cirurgia conservadora em situações específicas. No entanto, na minha experiência pessoal, raramente uma paciente opta por mastectomia após um esclarecimento sobre as mesmas chances de cura com a mastectomia ou com o tratamento conservador. Muitas chegam ao consultório certas de que amastectomia é a melhor



solução, acham que corta o mal pela raiz, mas após um esclarecimento feito com calma e baseado em evidências científicas, quase todas entendem e aceitam o tratamento com preservação da mama.

Outro avanço no tratamento do câncer de mama foi a mastectomia com preservação de pele e/ou do complexo papilo-areolar. Trata-se de retirar a glândula mamária e preservar a pele e às vezes o complexo papilo-areolar e isto permite uma reconstrução com resultados estéticos melhores. Embora não tenhamos estudos randomizados que comparem esta técnica com a mastectomia radical, a maioria dos autores a defendem para casos especiais. As principais indicações são quando o tumor não atinge o complexo papilo-areolar, quando o tumor está situado a mais de dois cm do complexo papilo-areolar e quando não há comprometimento da pele e se pode obter margens livres. Geralmente nestes casos a reconstrução é realizada colocando-se prótese de silicone abaixo do músculo peitoral maior.

As complicações da retirada dos gânglios da axila diminuíram drasticamente a partir do final da década de 90 do século XX, quando surgiu a técnica do linfonodo sentinela. Esta técnica consiste em se aplicar um corante na mama na hora da cirurgia ou uma substância radioativa chamada Tecnécio. Após a injeção destas substâncias elas migram para os gânglios axilares (geralmente) e pode ser identificado o linfonodo mais provável de conter metástase e este é retirado e avaliado. Geralmente estas substâncias drenam para um ou dois linfonodos. Quando estes linfonodos são negativos os demais também são. A taxa de falso-negativo, ou seja, o linfonodo sentinela ser negativo e ter outro linfonodo positivo além do sentinela é inferior a 10%.

Esta técnica é realizada atualmente em todas as pacientes com carcinoma invasivo de mama que não apresentam linfonodos comprometidos por câncer na axila. Este comprometimento é determinado clinicamente, pela ultrassonografia e às vezes por punção do



linfonodo guiada por ultrassonografia. A grande vantagem da técnica do linfonodo sentinela foi diminuir as taxas de linfedema.

Quando este linfonodo sentinela é negativo tanto no tratamento conservador quanto na mastectomia, não se realiza mais a retirada de todos os gânglios da axila e com esta conduta a taxa de linfedema diminuiu de forma significativa. Porém quando o linfonodo sentinela é positivo, após a mastectomia ainda se recomenda o esvaziamento completo da axila. Embora este seja um conhecimento em evolução, num futuro próximo, provavelmente também deixaremos de fazer esvaziamento axilar.

No entanto, quando se realiza o tratamento com conservação da mama, mesmo na presença de até três linfonodos sentinela positivos, não se realiza mais o esvaziamento axilar, desde que o paciente receba radioterapia pós-operatória e geralmente também quimioterapia. Esta conduta está respaldada por dois grandes estudos internacionais de alto nível de qualidade⁵⁶⁻⁵⁹.

O tratamento cirúrgico do câncer de mama continua em evolução. Hoje aceitamos retirar o tumor com margem pequena de tecido saudável em torno dele, pois os estudos têm mostrado que não precisamos fazer margens amplas como se fazia até pouco tempo atrás. O conceito aceito mundialmente é o de margem livre microscópica definida por consensos internacionais. Toda vez que o patologista nos informa que não há células na margem de ressecção do tumor, a margem é considerada negativa e nenhuma cirurgia adicional é necessária. Quando a margem é positiva, uma reoperação para ampliar aquela margem é fundamental. Outra recomendação é que nos casos de tratamento com preservação da mama sejam colocados clips cirúrgicos no leito do tumor para orientação do reforçada radioterapia. Este reforço é chamado "boost". Quando os clips são colocados aumenta-se a precisão do tratamento e diminui-se a área irradiada.

Quando a paciente chega com um tumor que não permite preser-



var a mama, propomos quase sempre a realização da quimioterapia antes da cirurgia com a finalidade de diminuir o tamanho do tumor ou de eliminá-lo e permitir um tratamento conservador. Existem chances de desaparecimento completo do tumor com os atuais esquemas de quimioterapia e terapia alvo disponíveis. Preconiza-se antes de se iniciar a quimioterapia a colocação de um clip dentro do tumor, pois se houver resposta completa, ou seja, se o tumor desaparecer, teremos a orientação do clipe para a realização da cirurgia. Nestes casos retira-se a área em que está o clipe e envia-se para o patologista avaliar se existe ou não doença.

O próximo passo é não realizar cirurgia nas pacientes que tiveram resposta completa à quimioterapia antes da cirurgia. Se o tumor desaparecer completamente no exame físico e nos exames de imagem, seria realizada uma biópsia e, se não forem encontradas mais células cancerosas viáveis, estaria indicado realizar somente radioterapia. Esta conduta ainda é experimental e está liberada somente como protocolo de pesquisa, mas não tenho nenhuma dúvida de que será uma conduta padrão em poucos anos.



Quimioterapia

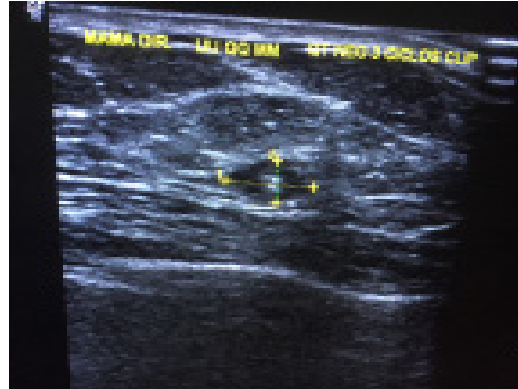
A quimioterapia é uma parte fundamental no manejo das pacientes com câncer de mama, e consiste na administração de remédios através das veias.

Pode ser utilizada uma veia periférica como as do braço para os tratamentos mais curtos e com quimioterápicos chamados não vesicantes, ou seja, que não irritam a parte interna da veia.

Quando são utilizados quimioterápicos que causam irritação das veias (vesicantes), a administração é realizada atra-

vés de uma veia profunda e nestes casos um cateter totalmente implantável é necessário.

A quimioterapia é o tratamento mais temido pelas mulheres com câncer de mama, principalmente pelo medo dos efeitos colaterais, e o que causa mais ansiedade é a perda de cabelos e as náuseas e vômitos associados à quimioterapia. Os principais quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer de mama causam a queda dos cabelos (alopecia). Existem vários tipos de quimioterápicos e o esquema a ser utilizado depende das características do tumor e da condição clínica da paciente. Porém muitas pacientes com câncer de mama não precisam receber quimioterapia. Por exemplo, os tumores diagnosticados como in situ não precisam ser tratados com quimioterapia, estes geral-



Ultrasom mostrando um clip que foi colocado no tumor antes da quimioterapia, o tumor inicialmente media 5 cm, e após a quimioterapia diminuiu para 1 cm permitindo a preservação da mama e uma cirurgia mais simples. Esta é grande vantagem da quimioterapia sobretudo para pacientes com tumores triplo negativos ou HER 2 positivos.



mente são diagnosticados pela mamografia de rotina porque são muito pequenos.

Para os carcinomas invasivos são utilizadas várias informações do tumor primário e do linfonodo sentinela, se este tiver sido retirado. As características analisadas são: o tamanho do tumor, o grau de diferenciação histológica e nuclear, se tem ou não invasão dos vasos linfáticos ou venosos, se o linfonodo sentinela está comprometido ou não. Além disso, o estudo imunoistoquímico também é fundamental. Além destes dados podem ser utilizadas as assinaturas genéticas, que são exames genéticos que avaliam o risco da doença voltar e classifica os tumores em: baixo risco, risco intermediário e de alto risco. Estas assinaturas genéticas são utilizadas quando se tem dúvida na indicação da quimioterapia pelos parâmetros patológicos e de imunoistoquímica. Com a utilização destas assinaturas, atualmente se faz menos quimioterapia que no passado, sem alterar as taxas de cura, ou seja, não se administra quimioterapia para quem não precisa. As duas principais assinaturas genéticas utilizadas no Brasil são o Onctype DX e o Mammaprint. Estes exames são realizados a partir do material da biópsia ou da cirurgia de ressecção tumoral da mama que fica armazenado no laboratório de patologia. Tem indicação específica, ou seja, para as pacientes nas quais temos dúvidas quanto ao benefício da quimioterapia. A grande limitação do uso das assinaturas genéticas é o custo muito alto, em 2016 esse custo é cerca de 14 mil reais.

Existem também ferramentas na internet que podem ser utilizadas para prever o risco de recidiva como o Adjuvantonline, que é uma plataforma digital que estratifica o risco de recidiva do câncer de mama após a inserção de algumas informações sobre a paciente e as características do tumor. Há um esforço dos pesquisadores em todo o mundo para diminuir a indicação de quimioterapia, oferecendo-a para quem realmente precisa.

A quimioterapia geralmente é administrada ambulatorialmente sem



a necessidade de internação hospitalar, ou seja, a paciente recebe o tratamento e após o término vai para casa. Antes do início da quimioterapia várias medicações são administradas para diminuir os efeitos colaterais.

A quimioterapia pode ser administrada antes de realizar a cirurgia e neste caso é chamada neoadjuvante. A finalidade da quimioterapia antes da cirurgia é diminuir o tamanho do tumor para permitir um tratamento conservador, ou seja, preservar a mama. Outra indicação é quando o tumor é muito grande e uma cirurgia não é possível inicialmente, nestes casos a quimioterapia pode diminuir o tamanho do tumor e tornar a cirurgia possível. Atualmente se indica cada vez mais quimioterapia neoadjuvante com a intenção também de avaliar a resposta in vivo do tumor ao quimioterápico, pois, quando se administra a quimioterapia após a cirurgia não temos como avaliar a resposta, porque o tumor já não existe mais. Por exemplo, se for indicada quimioterapia para uma paciente com tumor de mama de 5 cm de diâmetro e este tumor desaparecer completamente com a quimioterapia, sabe-se que o prognóstico desta paciente é melhor do que o daquela em que o tumor não teve nenhuma resposta à quimioterapia. E se não ocorrer resposta, pode-se tentar outros esquemas de quimioterápicos.

A quimioterapia que é administrada após a cirurgia é chamada de adjuvante. Os critérios utilizados para se indicar ou não estão relacionados às condições da paciente e às características do tumor (patologia, imunoistoquímica ou assinaturas genéticas). Geralmente a quimioterapia adjuvante dura de quatro a seis meses.

Quando realizada em pacientes que apresentam metástase a quimioterapia é denominada paliativa, pois não tem a intenção de curar a paciente. Os pesquisadores do mundo todo estão estudando dia e noite mecanismos que possam tornar a doença metastática mamária curável. É possível que a cura da doença metastática possa ocorrer no



futuro. Graças às novas drogas que surgem todos os anos, as pacientes com doença metastática têm vivido mais e com certa qualidade de vida, permitindo que sonhos sejam concretizados.

É recomendável que se utilizem quimioterápicos de alta qualidade, de marca ou os genéricos que possuam teste de bioequivalência comprovada pela ANVISA.

Durante a realização da quimioterapia a imunidade pode cair muito, por isso não é recomendável frequentar ambientes com muitas pessoas pois há risco de contrair infecções e atrasar o tratamento ou mesmo vir a precisar de uma internação de urgência, inclusive em terapia intensiva. Existem medicações que são utilizadas para fortalecer a imunidade de paciente durante a quimioterapia.

A administração dos quimioterápicos vesicantes é realizada através de um cateter totalmente implantável. Este cateter consiste de um reservatório que é implantado em ambiente cirúrgico, geralmente na região infraclavicular do lado contrário ao tumor de mama. Ele fica totalmente debaixo da pele e a paciente pode exercer suas atividades normalmente, movimentar os braços, dormir em qualquer posição que o cateter não sai do local. É um dispositivo seguro com taxas de complicações importantes em somente 5 a 10% dos pacientes. As duas principais complicações são infecção e trombose. A infecção pode ser no local do implante e manifesta-se por vermelhidão e dor no local do cateter, sendo tratada com antibióticos, drenagem e retirada do cateter quando o tratamento clínico da infecção não surte efeito.

A trombose se caracteriza por inchaço no pescoço, face, dor local e aumento do calibre das veias na região torácica e cervical. Geralmente é necessária a retirada do cateter e o uso de anticoagulantes por até seis meses. O surgimento destes dispositivos na década de 80 do século XX foi um grande avanço para a administração dos quimioterápicos, pois aumentou o conforto das pacientes em quimioterapia. Quando quimioterápicos vesicantes extravasavam nas



veias periféricas, ocorriam necroses cutâneas extensas que demandavam várias cirurgias corretivas.

A queda do cabelo pode ser minimizada pelo uso de capacetes especiais com gelo. Não há evidências até o momento de que estes dispositivos aumentem o risco de metástase para o couro cabeludo⁶⁰.







Terapia alvo

O conceito de terapia alvo é a administração de uma substância que vai agir em um sítio específico da cascata da carcinogênese, determinando a interrupção do processo neoplásico.

Os tumores quando aumentam de tamanho começam a produzir novos vasos na vizinhança, comunicam-se com a rede venosa sistêmica, enviam células para a circulação sanguínea e podem se implantar em órgãos distantes (metástase). A identificação de remédios que pudessem inibir este processo foi iniciada pelo professor Judah Folkman⁶¹⁻⁶³, na década de 70 do século passado. A fantástica história do professor Folkman está narrada no livro a "Guerra contra o câncer". Ele foi o principal pesquisador que desvendou os conceitos iniciais da angiogênese e acreditava que se poderia bloqueá-la e matar o tumor por falta de alimento (sangue). Se não chega sangue ao tumor, ele sucumbe por inanição. Os sonhos do professor Folkman se concretizaram em 1998 quando a primeira droga antiangiogênica foi aprovada para uso em câncer de mama, o Trastuzumab. Atualmente esta droga é rotineiramente utilizada no tratamento do câncer de mama que possui o receptor HER-2 positivo. As pacientes com este tipo de tumor têm um prognóstico pior e esta droga aumentou a chance de cura destas pacientes de forma significativa.

A odisséia que culminou com a aprovação do Trastuzumab para tratar o câncer de mama foi retratada no filme "Uma chance para viver (Living proof)". Este filme mostra a verdadeira saga do Dr. Dennis Slamon, da Universidade da Califórnia, principal responsável pelos estudos iniciais com esta droga no câncer de mama, para conseguir testá-la e aprová-la. Em 1998, o FDA aprovou o uso do Trastuzumab para pacientes com câncer de mama. O trabalho de mais de uma década do professor Slamon, apresentado na reunião anual da Sociedade



Americana de oncologia em 18 de maio de 1998 em Los Angeles, que demonstra a atividade da droga em pacientes com o marcador HER 2 positivo e aumenta a sobrevivência de pacientes com câncer de mama metastático foi o determinante para aprovação pelo FDA. Desde então vários estudos foram conduzidos e novas drogas surgiram (Pertuzumab e T-DM1) ⁶⁴ aumentando o número de pacientes que se beneficiam destas novas terapias e incrementando suas chances de cura. Infelizmente os estudos clínicos em oncologia são muito demorados e não se pode aprovar uma droga antes dela passar por todas as fases dos estudos clínicos. Nenhum tratamento do câncer surgirá como um milagre, mas será o resultado de anos de pesquisas envolvendo vários cientistas abnegados na busca da cura do "Imperador de todos os males" (Siddhartha Mukherjee). Estes estudos são muito onerosos e envolvem centenas a milhares e mulheres com câncer para que se possa ter certeza da efetividade de determinado tratamento.

No Brasil, por exemplo, surgiu uma polêmica em 2015-2016 sobre a "pílula do câncer" (Fosfoetanolamina sintética) que gerou um debate nacional, inclusive com envolvimento da Suprema Corte Brasileira, que emitiu liminares permitindo a distribuição da "pílula do câncer", droga sem registro na ANVISA. Todos os estudos iniciais com esta droga foram negativos, mostrando mais uma vez que as decisões em ciência devem ser técnicas, não há espaço para amadorismo e exploração política como no caso da "pílula do câncer" aqui no Brasil. Todas as sociedades médicas foram contra a decisão da Suprema Corte Brasileira, porém alguns políticos oportunistas aproveitaram o desespero de pacientes com câncer e pressionaram para a liberação do uso da pílula do câncer, mesmo sem comprovação científica de sua efetividade. O próprio pesquisador foi envolvido em uma sindicância movida pela Universidade de São Paulo, que considerou que ele violou aspectos éticos envolvendo pesquisa em seres humanos, pois o mesmo distribuía a droga aos pacientes no interior do



estado de São Paulo. Se você tiver mais interesse neste assunto pode acessar as páginas das referências que tratam dele. Inclusive testes realizados em animais de laboratório mostram a ineficácia da droga no tratamento do câncer⁶⁵.







Radioterapia

A radioterapia é um tratamento localizado para o câncer de mama, que pode ser utilizada na mama, na cicatriz da mama, nas cadeias linfáticas e em metástases. Acredita-se atualmente que a radioterapia pode aumentar a sobrevivência de algumas pacientes com câncer de mama. Mas a principal indicação é diminuir o risco da doença recidivar na mama, na cicatriz da mastectomia e nos linfonodos regionais.

No caso das metástases, a principal indicação é para tratar metástase óssea com dor ou risco de fratura. A indicação depende de uma avaliação criteriosa do oncologista clínico com o radioterapeuta. Às vezes uma cirurgia é necessária para evitar uma fratura patológica e nestes casos um cirurgião ortopédico oncológico pode realizar a cirurgia.

Quando se preserva a mama, sempre se indica radioterapia para diminuir o risco de recidiva. Para pacientes idosas com tumores luminais A, com baixo risco no Oncotype DX, a radioterapia pode ser suprimida após tratamento conservador se uma boa margem livre tiver sido obtida na cirurgia, mas esta conduta no momento é exceção.

Um estudo Italiano que avaliou 749 mulheres com câncer de mama que foram tratadas com conservação da mama as sorteou em dois grupos. Um grupo recebeu radioterapia e o outro não. O objetivo da pesquisa era avaliar as taxas de recidiva do câncer na mama operada. Nas pacientes que não receberam radioterapia após um seguimento de cinco anos, a taxa de recidiva do câncer na mama foi de 2.5% e nas que receberam radioterapia foi de 0.7%. Notem que a diferença absoluta é pequena (1.8%), mas relativamente as que não receberam radioterapia tiveram três vezes mais recidiva do que as que receberam radioterapia. Observem a importância novamente em se analisarem os dados absolutos e não os relativos. Embora um seguimento de cinco anos seja pequeno para se avaliar recidivas tardias que costumam ocorrer



rer em tumores de bom prognóstico, com certeza em breve teremos como selecionar melhor quem devem ou não receber radioterapia após a cirurgia com conservação da mama⁶⁶.

Outra indicação para radioterapia é quando os linfonodos axilares estão comprometidos.

A radioterapia pode ser realizada no momento da cirurgia (radioterapia intra-operatória) em pacientes selecionadas após o tratamento conservador. Infelizmente ainda é pouco disponível no Brasil pelo alto custo do procedimento.

Normalmente a radioterapia é realizada após o término da quimioterapia e se a quimioterapia não estiver indicada, será realizada 4 a 8 semanas após a cirurgia. Geralmente quando o tratamento é conservador são colocados cliques cirúrgicos no local onde estava o tumor para aumentar a precisão da radioterapia.

As principais complicações da radioterapia são a dermatite, inflamação na pele que pode causar dor e desconforto significativo e longo prazo pode deixar a pele da mama mais escura, e inflamações no pulmão ou alterações cardíacas, sobretudo quando a radioterapia é feita em tumores da mama esquerda, estas são complicações a longo prazo. Com os novos aparelhos de radioterapia estas complicações diminuíram, principalmente com o uso da técnica chamada IMRT, a qual determina um tratamento com mais precisão e diminui a toxicidade nos órgãos adjacentes.

O tratamento se inicia com uma consulta ao médico radioterapeuta que irá calcular as doses da radiação e fazer o planejamento com o físico da equipe. Uma tomografia do tórax é realizada para o planejamento da radioterapia. No dia da radioterapia a paciente é colocada em uma mesa semelhante a de um tomógrafo e o aparelho emite as radiações.

Pacientes que se submeteram à reconstrução mamária com prótese apresentam maior risco de contraturada prótese. Se isto ocorrer, de-



pendendo do grau de contratura, a remoção da prótese pode ser necessária, Nas contraturas de maior grau a paciente geralmente sente a mama mais endurecida e pode apresentar dor local.

A radioterapia intraoperatória é aplicada em uma dose única durante a cirurgia, não sendo necessário receber nenhuma dose adicional.

Começam a surgir trabalhos que mostram que a radioterapia pode inclusive diminuir a mortalidade global, embora estudos com tempo mais prolongado sejam necessários para conclusões definitivas⁶⁷.

Já a duração da radioterapia pós-operatória varia de 3 a 6 semanas, dependendo da dose calculada e do protocolo adotado. Não se deve atrasar o início do tratamento, pois existe evidência de que o retardo no início do tratamento aumenta o risco de recidiva local. Atualmente um novo protocolo mais curto já vem sendo utilizado em casos especiais⁶⁸.

QUEM DEVE REALIZAR MASTECTOMIA PROFILÁTICA CONTRA-LATERAL?

A mastectomia profilática contralateral é a retirada da outra mama sem tumor, no mesmo momento da realização da mastectomia pelo tumor. O racional para a realização dessa cirurgia é a paciente ter alto risco de desenvolver um tumor na outra mama. Esse risco é menos de 1% ao ano após o tratamento do câncer inicial. A utilização do tamoxifeno para as pacientes que apresentam receptores de hormônio positivo diminui em 50% esse risco de desenvolver doença na outra mama. Quando é feita a mastectomia profilática, se faz a reconstrução bilateral das mamas no mesmo ato cirúrgico.

Houve um aumento na realização de mastectomia profilática contralateral no mundo todo, apesar de ser um procedimento "agressivo", de alto custo e grande morbidade. No entanto, isto não tem se traduzido no aumento de sobrevida das pacientes. Um benefício aparente seria somente para as pacientes abaixo de 49 anos de idade no momento do diagnóstico do câncer de mama, nos cânceres em estágio I e II e com tumor receptor de estrogênio negativo, portanto um grupo específico de mulheres. Mesmo nesse grupo, os dados não são conclusivos. Portanto, essa decisão deve ser discutida amplamente com a paciente para se evitarem cirurgias e morbidades desnecessárias.



rias associadas a um procedimento em que não há evidência científica sólida ainda. Na verdade a mastectomia profilática contra-lateral diminui a incidência de câncer na outra mama, mas não altera a mortalidade⁶⁹.

No Brasil houve um aumento desse procedimento e, na minha opinião, um dos motivos é a crença infundada tanto por parte do médico quanto da paciente, de que essa conduta é mais segura. Esta crença tem sido reforçada pela mídia, o que chamo de "a indústria do medo".

Outro aspecto a ser considerado pela mulher com câncer de mama é que cerca de 80% das pacientes que realizaram reconstrução mamária utilizando prótese mamária irão necessitar de um procedimento adicional. Deve-se considerar também que o resultado a longo prazo é sempre inferior ao da preservação da mama. A preservação da mama é uma meta a ser perseguida, pois tirar ou deixar a mama não altera a quantidade de vida da mulher com câncer de mama. Se a opção for a mastectomia, por causa do tamanho do tumor, temos ainda a escolha de realizar uma quimioterapia antes da cirurgia, pois hoje sabemos que alguns tipos de tumores de mama desaparecem completamente em mais de 50% dos casos com a quimioterapia realizada antes da cirurgia⁷⁰.



Mastectomia profilática bilateral em pacientes com mutação genética

Nas pacientes que apresentam mutação do oncogene BRCA, que são em torno de 5% das que apresentam câncer de mama, a mastectomia bilateral pode ser benéfica e é aceita como uma conduta a ser discutida com a paciente. Felizmente esses casos, volto a enfatizar, são a minoria. Temos uma dificuldade que é a realização da pesquisa da mutação BRCA nas pacientes que têm indicação de fazê-la, pois o sequenciamento completo é caro.

Em 2014, a Agência Nacional de Saúde (ANS) colocou em seu rol de procedimentos a realização desse teste para as mulheres com risco de apresentar essa mutação? Mulheres no seguinte perfil devem receber aconselhamento genético sobre a pesquisa da mutação de BRCA: aquelas com duas ou mais parentes de primeiro grau com câncer de mama; as com parente de primeiro grau com câncer de mama bilateral; as que tiverem homem na família com câncer de mama; as que tiveram parente de primeiro grau com câncer de ovário; famílias com vários tipos de câncer em parentes de primeiro grau.

É importante um aconselhamento com um geneticista oncológico, pois uma avaliação completa da história familiar bem como as implicações de um teste positivo ou negativo devem ser consideradas antes de realizar um teste genético com o objetivo de prever risco de câncer. Se o teste for positivo para mutação de BRCA não significa que a pessoa terá câncer de mama. E um teste negativo não significa que a paciente não possua com certeza nenhuma mutação, pois esse é um campo em evolução e com certeza novas mutações serão descobertas no futuro. A mutação do gene BRCA aumenta o risco de câncer de mama e de ovário. Cerca de 60 a 80% das pacientes portadoras dessas mutações desenvolverão câncer de mama e 10 a



40% desenvolverão câncer de ovário, além de outros tumores.

Quais então são as estratégias atuais para diminuir esses riscos? A retirada dos ovários diminui pela metade o risco de câncer de mama nessas mulheres e em diminui em quase 100% o risco de câncer de ovário. Portanto é uma estratégia muito interessante, principalmente após os 40 anos de idade e sobretudo para as mulheres que já tiveram filhos ou para aquelas que optaram por não tê-los. A retirada dos ovários pode ser realizada de modo convencional ou por videolaparoscopia, à semelhança da retirada da vesícula biliar (quando contém cálculos). A recuperação é rápida. Do ponto de vista prático, uma mulher que tenha o risco de desenvolver câncer de mama por conta da mutação BRCA é de 60% e a retirada dos ovários diminui esse risco para 30%, ou seja, 70% não irão desenvolver câncer de mama se fizerem a cirurgia profilática de retirada dos ovários. A retirada dos ovários deve ser associada à retirada das trompas, em virtude de evidências de que o câncer de ovário se origina de lesões da tuba uterina.

Outra alternativa para essas pacientes é a retirada das duas mamas associada à reconstrução mamária bilateral com próteses de silicone (mastectomia profilática ou redutora de risco). Essa cirurgia diminui o risco de câncer de mama em torno de 90 a 95%. Por que, mesmo retirando as duas mamas, ainda pode ocorrer câncer de mama em 5 a 10% das pacientes? Porque quando se faz a mastectomia profilática não se consegue retirar toda a glândula mamária, sobrando em torno de 5 a 10% de tecido mamário. Para se retirar completamente a glândula mamária, a mutilação resultante seria muito grande, impedindo uma reconstrução com resultados estéticos aceitáveis em uma paciente que nem câncer possui. Nesse cenário, será que correr todos os riscos da cirurgia de mastectomia profilática (retirada das duas mamas e reconstrução mamária) é razoável? Fazer acompanhamento das mamas para diagnosticar mais precocemente uma doença que possa surgir não seria mais apropriado? Esta decisão deve ser compartilha-



da com a paciente após várias consultas médicas, psicológicas e aconselhamento genético. Jamais deveremos oferecer às nossas pacientes a cirurgia redutora de risco como forma definitiva de prevenção do câncer de mama.

Uma alternativa para as pacientes com mutação de BRCA é a realização anual de mamografia, ressonância magnética das mamas e ultrassonografia das mamas. Com essa medida, os dados disponíveis na literatura apontam que o diagnóstico será precoce e geralmente sem metástase na axila, o que determina uma sobrevida longa, poupando as pacientes do sofrimento físico e psicológico da cirurgia profilática⁷¹.

E a retirada das mamas e dos ovários diminui a mortalidade? Esta é a pergunta que interessa ser respondida.

Uma revisão sistemática publicada em 2016 encontrou uma redução de 66% em todas as causas de mortalidade após salpingooforectomia bilateral em pacientes mutadas que ainda não tinham desenvolvido câncer de mama. Nas pacientes que já haviam tido câncer de mama a redução da mortalidade por todas as causas foi de 57%. Nas pacientes que tiveram câncer de mama e se submeteram à retirada da outra mama (contralateral), a diminuição da mortalidade por todas as causas foi de 49%. No entanto, naquelas pacientes mutadas que ainda não tinham desenvolvido câncer, não houve diminuição da mortalidade^{72,73}.

Diante destes dados, é mais importante a retirada dos ovários do que das duas mamas nas pacientes que ainda não desenvolveram câncer de mama. É claro que a decisão final é da paciente, pois no geral estas pacientes sofrem muito pelo fato de terem vivenciado vários casos de câncer em suas famílias, geralmente com mulheres morrendo em uma idade muito precoce. A cirurgia profilática não é uma cirurgia de urgência e devemos dar todo o tempo para que a paciente decida após receber o máximo de informação possível.

Em 2013 a atriz americana Angelina Jolie anunciou que se subme-



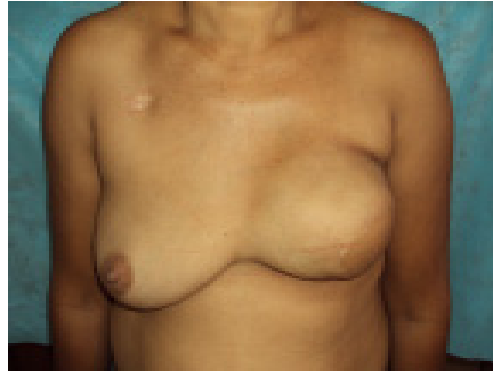
teu a uma mastectomia profilática bilateral e salpingooforectomia por ser portadora de mutação do BRCA. Após este anúncio houve um aumento na procura de testes genéticos por pacientes com história familiar de câncer de mama ou ovário. Ocorreu também um aumento na procura de mastectomia profilática bilateral⁷⁴.

Mas como foi visto anteriormente, é preciso calma para se tomar a melhor decisão, a retirada das mamas tem impacto significativo na qualidade de vida da paciente. E todas as opções devem ser discutidas com a paciente, baseado em evidências científicas, como foi mencionado previamente.





Resultado após tratamento de um câncer na mama direita. A reconstrução foi realizada com um retalho torácico lateral. Paciente satisfeita com o resultado estético. Não deseja fazer mamoplastia redutora.



- Resultado após mastectomia esquerda e reconstrução da mama com retalho do músculo grande dorsal(que fica nas costas) e prótese de silicone. Programado uma mamoplastia redutora direita e tatuagem na mama esquerda para confecção do novo complexo papiloareolar.

Quais as opções de reconstrução mamária?

Todas as pacientes com câncer de mama que irão realizar cirurgia devem ser avaliadas quanto à indicação de reconstrução mamária. Felizmente, com o diagnóstico cada vez mais precoce, os tumores são menores o que permite cirurgias menos radicais. Hoje o tratamento conservador da mama é o padrão e a mastectomia só deve ser realizada quando não for possível obter margens de segurança adequadas como foi visto no capítulo sobre tratamento cirúrgico. Quando o tumor é maior, iniciamos o tratamento com quimioterapia, que determina uma diminuição ou o desaparecimento completo do tumor e permite uma cirurgia menor e preservação da mama. Adotando-se esta conduta de quimioterapia antes da cirurgia muitas pacientes não necessitarão de nenhuma técnica de cirurgia plástica para remodelamento da mama, pois a quantidade de tecido retirado é muito pequena.

O objetivo principal do tratamento do câncer é a cura, no entanto



Resultado tardio de uma reconstrução mamária direita após mastectomia. Foi realizada reconstrução com o músculo retoabdominal. Paciente satisfeita com o resultado e não quis fazer nenhum procedimento adicional. Foto dez anos após a cirurgia.



Tumor na mama esquerda que foi tratado com quimioterapia antes da cirurgia permitindo a preservação da mama. Foi realizado tratamento conservador e simetrização contra-lateral com colação de prótese de silicone

as pacientes que necessitam de uma ressecção maior de tecido da mama podem precisar de uma remodelagem da mama e as que precisam de mastectomia terão a possibilidade da reconstrução mamária. Nestes casos existem várias técnicas que podem ser utilizadas, citaremos as principais. É importante uma discussão ampla com a paciente e que ela entenda todos os prós e contras de uma reconstrução mamária. A reconstrução mamária deve ser realizada no mesmo tempo cirúrgico, salvo raras exceções.

OPÇÕES DE RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA

RETALHO LOCAL DA PRÓPRIA MAMA: quando é retirada somente parte da mama, utiliza-se o próprio retalho da parte remanescente da mesma mama para fechar o defeito.

MAMOPLASTIA REDUTORA: é a utilização das técnicas utilizadas na cirurgia plástica para redução de mamas grandes ou médias. Após a remoção do tumor procede-se a realização da mamoplastia que pode ser realizada também na mama que não tem câncer com o objetivo de se obter uma simetrização das mamas.



Resultado após o término da cirurgia paciente da figura 4

RETALHO GRANDE DORSAL E PRÓTESE DE SILICONE:

quando for realizada a retirada de toda a mama (mastectomia), pode-se utilizar para a reconstrução um músculo que fica nas "costas" (músculo Grande Dorsal) fazendo-se a transposição do mesmo para o local da mama

retirada. Nestes casos coloca-se também uma prótese de silicone para substituir o volume perdido na mastectomia.

PRÓTESE DE SILICONE: pode ser utilizada isoladamente, sobretudo em pacientes jovens que retiraram toda a mama.

EXPANSORES: são pouco utilizados, pois são mais trabalhosos e os resultados com as outras técnicas mais simples são melhores.

TRAM: é uma técnica que utiliza os músculos Retos do Abdome (situados bilateralmente no abdome), que são seccionados e levados para o leito da mama. Pode ser associada ou não ao uso de prótese. Apresentam também bons resultados estéticos, mas trata-se de uma cirurgia de porte maior, maior tempo cirúrgico e uma taxa de complicação maior do que as outras técnicas. Quando se utiliza esta técnica, coloca-se uma tela artificial para o fechamento do defeito da parede abdominal de onde foi retirado o músculo Reto Abdominal.

RETALHOS MICROCI- RÚRGICOS: utiliza-se geralmente o músculo Reto Abdominal, mas

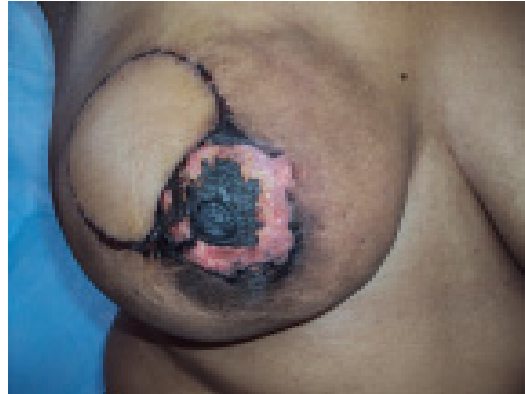


Hematoma na mama direita reconstruída com prótese. O hematoma foi aspirado com punção com um agulha cinco vezes com resolução completa. Toda cirurgia pode ocorrer complicação, sendo importante que a paciente esta ciente destes riscos.



neste caso o músculo é seccionado completamente e os seus vasos são suturados ("costurados") nos vasos da região da mama. Apresenta como principal desvantagem ser muito demorada.

RECONSTRUÇÃO DO COMPLEXO ARELO-PAPILAR: quando for retirado o complexo papilo-areolar ("bico do peito") a reconstrução do mesmo é feita após o término do tratamento. Pode-se retirar pele da região próxima à vulva e fazer enxerto na área do complexo papilo-areolar. Atualmente uma opção mais utilizada é a tatuagem da aréola com resultados muito bons.



Necrose do complexo papiloareolar após reconstrução mamária

LIPOFILLING: é a realização de enxerto de gordura para corrigir defeitos da mama. Geralmente é realizada após o término de todo o tratamento oncológico. Consiste na aspiração de gordura de regiões doadoras, geralmente a região abdominal, e injeção nos locais com depressão, assimetria ou retração na mama. É um procedimento considerado seguro do ponto de vista oncológico, não há evidências de que traga prejuízos para a paciente. É possível inclusive, realizar uma reconstrução mamária total, utilizando somente enxerto de gordura, sendo nestes casos necessárias várias sessões⁷⁵.

COMPLICAÇÕES DA RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA

Toda cirurgia pode ter complicação. A medicina não é uma ciência exata, e sim um misto de ciência e arte. Vários fatores influem na taxa de complicação das cirurgias, como a equipe, o hospital e as condições do paciente. As principais complicações são infecção, sangramento, hematoma, seroma, queloides e necrose de retalhos.



Os sinais de infecção são vermelhidão no local da cirurgia, febre, dor e saída de secreção purulenta.

Hematoma é o acúmulo de sangue na mama operada. Deve-se suspeitar da ocorrência do mesmo quando ocorre aumento do volume da mama operada e pele arroxeadada. Pode também surgir dor. Geralmente o pós-operatório da cirurgia mamária é tranquilo, se uma dor persiste, é necessária uma avaliação pelo médico assistente.

Seroma é o acúmulo de secreções na mama, na axila ou no local de retirada do músculo grande dorsal. Ocorre aumento do volume da mama ou da região do músculo Grande Dorsal (nas costas), geralmente não doloroso e não há outros sinais inflamatórios no local.

A formação de quelóide depende da cicatrização da paciente. O quelóide se caracteriza por uma cicatrização exuberante formando uma elevação nos locais de incisão da cirurgia e pode ser doloroso, além do aspecto estético desagradável. Ocorre mais frequentemente em pacientes da cor negra.

Necrose de retalhos do Grande Dorsal e TRAM podem ocorrer e são complicações graves. Pacientes com diabetes, desnutridas, obesas e fumantes são mais propensas a este tipo de complicação. Quando esta complicação ocorre é necessária uma reoperação para retirada do retalho necrosado. Normalmente a cicatrização leva várias semanas para se concretizar e uma reconstrução num segundo tempo pode ser considerada após o término do tratamento oncológico.

A perda da prótese pode ocorrer e geralmente é secundária à infecção. Se isto ocorrer, a prótese é retirada, e alguns meses depois, outra pode ser colocada.

É muito importante que a paciente tire todas as dúvidas antes de uma reconstrução mamária. Se for possível conversar com uma paciente que já tenha passado pelo tratamento de um câncer de mama é melhor ainda, pois quanto mais informada estiver, melhor será a compreensão acerca dos procedimentos que serão realizados e aceitação do resultado obtido.



É importante deixar bem claro que a finalidade primordial é o tratamento do câncer, que a estética não pode estar na frente deste objetivo. Mas a equipe deve se empenhar ao máximo para que se obtenha a cura e um bom resultado estético, mas nem sempre isto é possível. Pacientes com doenças graves associadas e condição clínica que não permita reconstrução devem ser excluídas desta possibilidade no primeiro momento. Se houver melhora destes parâmetros, a reconstrução pode ser realizada num segundo momento ^{76,77}.





Mudanças no estilo de vida que deve ser realizadas após o tratamento do câncer de mama

Após o tratamento do câncer de mama, o que existe de evidência científica que contribui para a diminuição do risco da doença voltar?

Hoje o tratamento do câncer de mama é muito efetivo para os tumores luminais A, B e Her-2 positivo, mas para os tumores triplo negativos precisamos avançar, pois ainda não temos um tratamento específico dirigido para este tipo de câncer de mama.

Contudo existem mudanças no estilo de vida e comportamento que podem ser adotadas para diminuir o risco da doença voltar.

As principais mudanças devem incluir: atividade física moderada a intensa de forma regular e pelo resto da vida; manter uma alimentação saudável à base de frutas, verduras, legumes, carnes brancas, chá verde, curcumina.

Uma exposição solar por cerca de 10 minutos ao dia, após as 10 horas, é suficiente para manter níveis adequados de vitamina D. Lembre-se que passamos por uma verdadeira pandemia de deficiência de vitamina D, fruto de uma cultura de antissolar nas últimas quatro décadas.

Evitar ou eliminar completamente: açúcar, doces, rapadura, mel, biscoitos, pão branco, arroz branco, massas, pizza, lasanha, refrigerante, enlatados, embutidos, salsicha, presunto, queijos gordos, álcool e fumo.

Tente ao máximo modificar o seu modo de ser. Seja mais leve, faça novas amizades, cultive as antigas, participe da sua comunidade, medite, pratique sua fé e enfrente a vida com mais otimismo. Se não conseguir sozinha, peça ajuda a um psiquiatra ou a um psicólogo. Se for aposentada, mantenha-se ativa, procure uma atividade laborativa ou de lazer. Comece um novo curso universitário, aprenda uma nova língua, faça um curso de informática e assim por diante.

Um grande estudo realizado pela Universidade de Harvard⁷⁸ que



acompanhou 724 homens desde 1938 demonstrou que o principal determinante da felicidade foi a quantidade e a qualidade dos relacionamentos que a pessoa teve na vida. Não fique só e cultive muitos e ótimos relacionamentos.





Quais os exames que devem ser realizados após o tratamento do câncer de mama?

Após o tratamento do câncer de mama a paciente deve retornar para controles periódicos. A finalidade destes retornos é para avaliar possíveis efeitos colaterais do tratamento (quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia) e saber se a paciente está seguindo as recomendações de realizar exames periódicos. A periodicidade destes retornos depende do estadiamento do tumor inicial.

A paciente deve ficar atenta para os sinais e sintomas de recidiva da doença, o que pode ocorrer na mama, axila ou em órgãos distantes como osso, fígado, pulmão e cérebro. Na mama deve-se observar se surgem novos nódulos, se há endurecimento, retração da papila mamária, inchaço e saída sangue pela papila mamária. Outros sinais que devem ser observados são a presença de nódulos na axila e no pescoço. Ao surgir qualquer um destes sintomas a paciente deve procurar o médico imediatamente para uma avaliação e afastar ou confirmar uma recidiva.

Já as recidivas nos órgãos à distância (metástases) podem se manifestar com perda de peso inexplicável, dores ósseas contínuas e progressivas, cefaleias de início recente e persistente, tosse e falta de ar, aumento do volume ou dor abdominal. Na presença de qualquer um destes sintomas, a paciente deve retornar ao consultório do seu médico para uma avaliação apropriada.

Para as pacientes que foram operadas de carcinoma *in situ* e realizaram radioterapia, uma mamografia deve ser realizada seis meses após o término da radioterapia na mama acometida pelo câncer. Se o exame físico realizado pelo médico tiver sido normal e a mamografia não apresentar alterações, a paciente deve realizar uma mamografia anual. Até que idade deve ser realizada a mamografia? Não existe uma idade



para se parar de realizar a mamografia, mas deve-se adotar o bom senso. Enquanto a mulher mantiver boa saúde e uma expectativa de vida de cerca de 5 anos ou mais, acreditamos que a mamografia deve ser realizada. No entanto, se surgirem outras doenças graves que ameacem a vida mais do que o câncer de mama, deve-se ponderar a não indicação da mamografia. Por exemplo, uma paciente de 65 anos de idade que se tratou de um carcinoma *in situ* há 15 anos e apresenta uma insuficiência cardíaca grave irreversível não deve mais fazer mamografia ou qualquer outro exame para rastreamento de outros cânceres.

A ultrassonografia deve ser realizada para complementar da mamografia quando surgirem dúvidas. A ressonância magnética também só está indicada quando houver dúvidas que não foram dirimidas pela ultrassonografia, portanto o esperado é que este exame seja pouco solicitado para pacientes tratadas de carcinoma *in situ*. Nenhum outro exame é necessário para o seguimento das pacientes operadas deste tipo de carcinoma da mama.

As pacientes que foram operadas de carcinoma invasivo, independente da histologia do tumor, devem seguir as mesmas recomendações das operadas de carcinoma *in situ*. Se a mama tiver sido preservada, deve-se realizar uma mamografia na mama operada seis meses após o término da radioterapia e depois anualmente. Nenhum outro exame adicional é necessário se a paciente é assintomática. Na presença de sintomas, após um exame físico minucioso, o médico indicará os exames necessários.

Por que então se fazem tantos exames em pacientes que foram tratadas de câncer de mama e que estão assintomáticas? Vários fatores contribuem para isto. Alguns médicos acreditam genuinamente que estão fazendo o melhor por suas pacientes, pois, se diagnosticar mais precocemente a doença, a paciente terá um tratamento mais precoce e viverá mais. Há uma pressão por parte dos familiares e da própria



paciente que questiona sobre exames complementares. "Doutor, você não vai solicitar nenhum exame"? Baseado em evidências científicas (2016), não há nenhuma indicação para exames adicionais, além da mamografia.

Não há indicação para a realização de tomografias, marcadores tumorais (CEA, CA 15-3), ressonâncias, radiografia de tórax, ultrassonografia de abdome e transvaginal, cintilografia óssea e PET CT. A realização destes exames pode causar sofrimento psicológico desnecessário às pacientes, pois elas sofrerão intensamente até mostrarem seus exames para o médico, além do mais o sono, o trabalho e até mesmo a relação com seus familiares ficam alterados. Este sofrimento pode durar semanas, a depender de quanto tempo leva para fazer os exames e agendar um retorno com o médico assistente.

É importante que todos os médicos envolvidos no tratamento do câncer de mama pratiquem a medicina baseada em evidências científicas e diminuam a quantidade de exames solicitados desnecessariamente, já que isso contribui para o bem-estar das pacientes e diminui o sofrimento psicológico causado pela ansiedade e expectativa relacionadas aos exames.

Mas diagnosticar precocemente a metástase não é melhor? Não existe nenhuma evidência científica de que o diagnóstico precoce da metástase do câncer de mama altere a sobrevida das pacientes. Infelizmente a ocorrência de metástase no câncer de mama é considerada uma condição incurável à luz do conhecimento atual (2016). A melhora da sobrevida das pacientes com câncer de mama ocorreu não porque estamos diagnosticando mais precocemente as metástases, mas sim pelo surgimento de novas drogas quimioterápicas, terapia alvo e hormonioterapia. É importante que as mulheres tenham esta informação qualificada, inclusive esta é a recomendação de todas as sociedades mundiais que representam os médicos envolvidos no tratamento do câncer de mama.



Todas as pacientes que foram tratadas de câncer de mama com intenção curativa devem realizar seus exames de rotina de acordo com a idade e condições clínicas prévias (diabetes, hipertensão arterial, hipotireoidismo, etc). Também deve realizar rastreamento para câncer colorretal após os 50 anos de idade, realizando pesquisa de sangue oculto nas fezes anualmente ou colonoscopia a cada 10 anos, até completar 70 anos de idade.

Para as pacientes que não foram hysterectomizadas e que não sejam virgens, está indicada também a prevenção do câncer do colo do útero. Isso se faz pela realização do exame ginecológico e coleta anual do exame de Papanicolau, mas após dois anos consecutivos do exame de Papanicolau anual ser normal, só precisará realizá-lo a cada 3 anos, se estiver assintomática. O rastreamento do câncer do colo do útero deve ser mantido até os 70 anos, a partir desta idade deve-se individualizar cada caso. Este exame não está indicado para pacientes virgens ou hysterectomizadas por doenças benignas.

É importante lembrar que a colposcopia não é indicada para rastreamento do câncer do colo do útero, devendo ser realizada somente em pacientes que apresentam citologia suspeita ou quando o médico encontra alterações no colo uterino durante a realização do exame ginecológico. Este é um exame também realizado de forma rotineira no Brasil, no entanto esta conduta não está embasada em nenhuma evidência científica e deve ser evitada, pois leva a procedimentos também desnecessários, como biópsias do colo do útero e cauterizações.

As pacientes que utilizam o Tamoxifeno apresentam um risco maior de desenvolver câncer de endométrio. No entanto, as evidências indicam que estas pacientes não apresentam piora da sobrevida, pois geralmente estes tumores são diagnosticados em estádios iniciais. O principal sintoma do câncer de endométrio é o aparecimento de sangramento vaginal após a menopausa. Na presença deste sintoma a ultrasonografia transvaginal deve ser realizada. Para as pacientes que não



apresentam nenhum sintoma ginecológico, a ultrassonografia transvaginal não deve ser solicitada, pois o Tamoxifeno aumenta a espessura do endométrio (normal 4mm na pós-menopausa). Este aumento é esperado e não necessita investigação, pois leva à realização de procedimentos desnecessários, principalmente histeroscopia com biópsia e até mesmo histerectomia. Portanto, pacientes usuárias de Tamoxifeno que estejam assintomáticas do ponto de vista ginecológico, não devem realizar ultrassonografia transvaginal de rotina.

Pacientes que estão usando Tamoxifeno devem evitar tomar Fluoxetina, Paroxetina, Cimetidina, Amiodarona, Ticlopinida e Haloperidol, pois são inibidores da enzima CYP2D6 que é responsável pelo metabolismo do Tamoxifeno, podendo interferir na eficácia do tratamento.

Para as pacientes que realizaram mastectomia bilateral sem reconstrução mamária, nenhum exame se faz necessário. Se houver sido realizada reconstrução mamária com prótese e ou retalhos musculares (grande dorsal ou com o músculo reto abdominal), o benefício da realização da mamografia não está definido na literatura. No entanto, existe um estudo que embora seja retrospectivo, sugere que não há benefícios da realização da mamografia nestas pacientes⁷⁹.

Para as pacientes que são diagnosticadas com doença metastática na apresentação inicial da doença, a realização de exames complementares é necessária. A definição dos exames que devem ser realizados⁸⁰ vai depender da avaliação de cada paciente, pois é necessário identificar a extensão da doença e avaliar periodicamente a resposta aos tratamentos realizados. Felizmente com novas drogas que surgiram nos últimos anos, a sobrevivência das pacientes que apresentam metástase tem aumentado.



A volta da doença na mamam e em outros órgãos

Toda paciente que faz tratamento de câncer de mama fica sempre em estado alerta quanto ao risco da doença. A taxa de cura do câncer de mama é muito alta, em geral em torno de 80 a 90% quando o diagnóstico é realizado em estádios iniciais e em tumores de prognóstico favorável. Quais os locais mais frequentes de volta da doença? Quais os sinais e sintomas que devem alertar a paciente?



Fig 1 : Tomografia do pulmão com nódulos pulmonares metastáticos. Mesmo diante deste diagnóstico podemos oferecer tratamento que podem prolongar a vida com qualidade. Quando a metastase pulmonar é única pode-se indicar cirurgia dependendo do contexto geral da paciente.

A doença pode voltar na mama quando esta estiver sido preservada, na cicatriz da mastectomia, na axila, nos linfonodos da axila, do mediastino e também em órgãos (osso, pulmão, fígado e cérebro principalmente).

Se a mama estiver sido preservada, a paciente deve retornar para avaliação médica caso surjam sinais de recidiva da doença. Os principais são: nódulo na mama, endurecimento progressivo da mama, ferida na pele da mama, aumento do volume da mama e vermelhidão na mama sem febre. É importante lembrar que após a radioterapia, é frequente a pele da mama ficar mais escura e as vezes descamar; à medida que o tempo passa, a pele vai melhorando e ficando mais clara. Nódulos cicatriciais (fibrose e esteatonecrose) podem surgir no local da cirurgia da mama, geralmente próximos à cicatriz cirúrgica.

Nódulos na axila e no pescoço também devem ser observados e



se estes surgirem, o médico assistente deve ser consultado para esclarecimento diagnóstico. Os nódulos neoplásicos geralmente são endurecidos e indolores.

Outros sinais e sintomas que devem ser investigados são: perda de peso não justificada; tosse persistente (mais de 3-4 semanas); dores ósseas inexistentes anteriormente, persistentes e que não têm relação com movimento e posição; dor e aumento do volume abdominal; olhos amarelo-esverdeados (icterícia); dor de cabeça de início súbito e persistente; tonturas sem uma causa aparente e convulsões. É fundamental a paciente relatar seus sintomas.

Como o câncer de mama atinge muitas pacientes após 60 anos de idade, uma parcela destas mulheres já é portadora de artrose, artrite ou hérnia de disco e já sofrem de dores de longa data. Nestes casos elas devem manter seguimento com ortopedista ou reumatologista e evitar exames desnecessários como cintilografia óssea na investigação de metástase óssea. A dor que preocupa em relação ao câncer é a de início súbito e persistente, diferente das dores que a paciente já conhece.

Infelizmente, à luz do conhecimento atual, o câncer de mama com metástase sistêmica (fígado, pulmão e cérebro) é incurável. No entanto, existem milhares de cientistas no mundo todo empenhado sem descobrir novas drogas que possam curar ou estabilizar a doença. Existe esperança.

Hoje existem vários quimioterápicos e drogas-alvos que podem prolongar de forma significativa a sobrevida de pacientes com câncer de mama metastático. Por exemplo, metade das pacientes com tumores metastáticos HER 2 positivo que receberam a combinação de quimioterapia com dois anticorpos monoclonais (Trastuzumab e Pertuzumab) estavam vivas 56,5 meses após o início do tratamento⁸¹. É uma sobrevida significativa para um grupo de pacientes que morriam muito precocemente. E neste exato momento em que você lê este livro,



existem muitos cientistas nas bancadas dos laboratórios e nos hospitais do mundo todo pesquisando a cura do câncer. Você não está só.

As metástases também podem ser operadas em situações especiais, sobretudo quando existe metástase única para o fígado, pulmão, cérebro e osso. Cada caso deve ser individualizado e a conduta deve ser baseada em reuniões multidisciplinares que envolvam os médicos que participam no tratamento do câncer de mama (mastologista, oncologista clínico e radioterapeuta).

Quando a volta da doença ocorre na mama, o tratamento geralmente é a mastectomia com reconstrução. No entanto, existem situações que um novo tratamento conservador pode ser realizado. Esta conduta vai depender de vários fatores. Por exemplo, se a paciente teve uma recidiva de 5 a 10 anos após o tratamento, se a recidiva é pequena, se o tumor for luminal A e a paciente tem mais de 65 anos, podemos considerar somente a ressecção do tumor. Neste cenário, uma reunião multidisciplinar para discutir o caso é essencial.

Na presença de recidiva na axila, o tratamento é cirúrgico sempre que possível. Quando a recidiva ocorre nos linfonodos cervicais ou mediastinais, o tratamento pode incluir radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia.

Volto a enfatizar que é fundamental não realizar exames desnecessários em pacientes após tratamento do câncer de mama, o exame é uma mamografia anual e pronto. Se surgirem sintomas, a solicitação dos exames dependerá de cada caso.

Repito que não há indicação para CA 15-3, CEA, CA 19-9, radiografia de tórax, ultrassonografia de abdome, ultrassonografia transvaginal, cintilografia óssea, tomografias, ultrassonografia de tireóide, PET CT para o seguimento das pacientes após tratamento do câncer de mama se elas se encontram assintomáticas. Viva em paz sem tantos exames e aproveite a vida da melhor maneira possível.





Foto 1 : Carcinoma de mama em homen. Notar a retração do complexo papilo-areolar é um sintoma freqüente além de um nódulo endurecido abaixo do CAP. Pode também apresentar nódulo na axila do mesmo lado.



Figura 2: Linfedema com erisipela no braço esquerdo três anos após tratamento de um câncer de mama com esvaziamento axilar. A técnica do linfonodo sentinela diminuiu esta complicação melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Câncer de mama no homem

O câncer de mama no homem existe, mas é raro. Com certeza você conhece uma mulher com câncer de mama, mas é pouco provável que conheça um homem que tenha tido câncer de mama.

Menos de 1% dos casos de câncer de mama ocorre em homens e a incidência é de um caso para cada 100mil homens, portanto é um câncer infrequente e o pico de incidência é aos 71 anos de idade.

Todo homem diagnosticado com câncer de mama deve ser testado para mutação de BRCA2, pois pode transmitir esta mutação para os descendentes. Se o teste for positivo, é importante um aconselhamento genético para os familiares. A incidência de câncer de mama em homens com mutação de BRCA 2 é 7% aos 70 anos. A mutação do BRCA 2 também aumenta no homem o risco de câncer de pâncreas, estômago, próstata e neoplasias hematológicas. Nestes casos de mutação o rastreamento para estes tumores deve iniciar aos 40 anos de idade, após um aconselhamento genético com o geneticista⁶².



Quais os sintomas do câncer de mama no homem? Geralmente inicia com o surgimento de um nódulo endurecido atrás do bico do peito com retração do mesmo. Habitualmente este nódulo é indolor e não incomoda, fato que contribui para a demora no diagnóstico. Também pode apresentar sangramento pelo bico do peito, secreção clara e ferida. Nos casos mais avançados surgirão linfonodos aumentados na axila do mesmo lado, endurecidos e também indolores. Na presença de qualquer um destes sintomas o paciente deve procurar o serviço médico para o diagnóstico.

Não há indicação para a realização de mamografia rotineira em homens. E mesmo nos pacientes com mutação de BRCA 2, o papel da mamografia não está definido^{83,84}.

O tratamento do câncer de mama no homem segue os mesmos princípios do tratamento do câncer na mulher. Geralmente a cirurgia realizada é a mastectomia total ou ressecção parcial. Existem poucos trabalhos avaliando o tratamento conservador do câncer de mama em homens, mas as evidências existentes apontam para mesma sobrevida quando comparada com a mastectomia.

O tratamento conservador deve ser reservado para tumores que não comprometem o complexo papilo-areolar. Estudos prospectivos não são exequíveis pelo pequeno número de casos. A técnica do linfonodo sentinela já está consagrada em câncer de mama em homem, diminuindo a taxa de linfedema para menos de 5% quando a axila não é esvaziada. Quando o linfonodo sentinela for negativo não se realiza o esvaziamento da axila, se positivo o esvaziamento dos níveis linfonodais axilares I e II deve ser realizado. O esvaziamento radical até o nível III só deve ser realizado se o cirurgião identificar no intra-operatório linfonodos suspeitos, e esta identificação é infrequente atualmente.

Se o tratamento realizado preservar a mama, a presença de linfonodo sentinela positivo não impõe o esvaziamento da axila, pois o



paciente receberá radioterapia e, à semelhança do que ocorre nas mulheres, podemos não esvaziar a axila, decisão que diminui a morbidade do tratamento⁸⁵.

A maioria dos homens com câncer de mama têm receptor de estrogênio positivo e devem receber Tamoxifeno por 5 a 10 anos. Pode-se discutir a indicação para os homens das drogas mais efetivas que existem e que são administradas às mulheres com câncer de mama, como o Anastrozol e Letrozol. A literatura tem demonstrado que os homens com câncer de mama têm recebido menos tratamento sistêmico do que as mulheres. É fundamental que melhorem o tratamento do câncer de mama no homem.

O Tamoxifeno tem sido bem tolerado pelos homens e menos de 5% dos pacientes descontinuam o tratamento, o que ocorre principalmente por problemas cardiovasculares. Lembrar que os pacientes que estão tomando Tamoxifeno não devem ingerir Paroxetina, Venlafaxina e Fluoxetina, pois interferem na biodisponibilidade da droga⁸⁶.

Os pacientes HER-2 positivos devem receber o Trastuzumab por um ano da mesma forma que as mulheres. Dados da literatura também constata que os homens estão recebendo menos Trastuzumab do que as mulheres e isto precisa ser corrigido.

As indicações de quimioterapia são as mesmas das mulheres. O Oncotype DX pode ser indicado para pacientes em que se tenha dúvida do benefício da quimioterapia, à semelhança do que ocorre na mulher. Um estudo Israelense em homens com câncer de mama demonstrou um mesmo perfil de distribuição pelo OncotypeDX, semelhante ao que ocorre na mulher^{87,88}.

Para os pacientes com câncer de mama metastático, a utilização de Letrozol associado ao análogo do GNRH mostrou-se efetivo e deve ser considerado⁸⁹.



Câncer de mama durante a gravidez

O diagnóstico de um câncer de mama durante a gravidez é desafiador para a paciente, para a família da grávida e para a equipe de saúde que irá tratá-la. Há dilemas éticos e religiosos envolvidos que levam a um sofrimento intenso de todos os envolvidos.

O câncer de mama na gravidez, do ponto de vista conceitual é o que ocorre durante a gravidez, amamentação ou até 12 meses após o parto. É uma situação incomum. Uma casuística recente da Califórnia - EUA, relatou uma incidência de 1.3 casos/10.000 nascidos vivos.

Como ocorrem alterações na mama da mulher grávida, o diagnóstico pode ser dificultado, pois a mama encontra-se engurgitada dificultando a palpação pela paciente e pelo médico. À medida que avança a gravidez, mais difícil se torna o diagnóstico. É recomendando um exame físico apropriado antes da gravidez e para mulheres com mais de 40 anos uma avaliação com mamografia.

O principal sintoma é a presença de um nódulo indolor na mama com aumento progressivo de tamanho. No geral, os tumores da grávida tem um prognóstico pior, tendem a ser mais avançados do que das não grávidas, são mais indiferenciados, têm receptores de estrogênio negativo e 30% são HER-2 positivos.

Na presença de nódulos, descarga papilar sanguinolenta, nódulo na axila, vermelhidão e endurecimento da mama uma avaliação com



Fig 1 : Paciente foi diagnosticada com câncer de mama esquerda durante a gestação, observe o aumento do volume da mama. Infelizmente a evolução foi rápida para o óbito em menos de 2 anos. Teve parto cesareana e o filho nasceu saudável.



imagem é necessária. A ultrassonografia para as pacientes com menos de 40 anos representa a abordagem inicial, fazendo o diagnóstico diferencial com abscessos, cistos e câncer. Na presença de suspeita de câncer, uma biópsia deve ser realizada.

No século passado o tratamento do câncer de mama na grávida quase sempre era a mastectomia radical. Porém, sabemos hoje que o tratamento conservador é factível e não altera a sobrevida. Nas pacientes com tumores maiores a preferência é iniciar o tratamento com quimioterapia. Esta só não deve ser empregada no primeiro trimestre.

E qual o risco da quimioterapia durante a gravidez em relação ao feto? Existem estudos com 5-Fluoracil, Doxorubicina e Ciclofosfamida administrados no segundo e terceiro semestre da gestação sem impacto nem mal formação no recém-nascido.

A quimioterapia deve ser administrada até a 35^a semanas gestacional para minimizar as complicações do parto⁹⁰.

A técnica do linfonodo sentinela também pode ser realizada com o Tecnécio, mas não se devem utilizar os corantes azul patente e azul de metileno.

A radioterapia, hormonioterapia e Trastuzumab devem ser administradas após o parto.

Uma equipe multidisciplinar é fundamental para termos sucesso no tratamento. O obstetra deve manter contato com a equipe de oncologia e desta forma teremos melhores resultados para a mãe e para o bebê.

DOENÇA DE PAGET

A doença de Paget é um tipo de câncer de mama que geralmente se inicia com uma lesão na papila mamária. O principal sintoma é um prurido persistente por meses ou anos, com pouca alteração visível no início do quadro. Quando não diagnosticada, a lesão progride para

uma ferida e pode destruir completamente o complexo papilo-areolar. O prurido é limitado ao bico do peito. Pacientes que apresentam prurido em toda a mama não devem ficar assustadas, pois geralmente se trata de uma condição benigna.

A persistência do prurido limitado à papila mamária (bico do peito) associado à descamação

persistente, sangramento ou ulceração deve ser avaliado com a realização de uma biópsia da mama após realização de mamografia. A doença de Paget pode estar associada a um nódulo maligno na mama, daí a importância da avaliação mamográfica.

Realizado o diagnóstico, o tratamento é o mesmo de qualquer câncer de mama, podendo ser preservada a mama ou não, dependendo da extensão da doença e das características anatômicas da mama.

SARCOMAS

Os sarcomas são um grupo especial de tumores da mama e existem vários tipos. São tumores originados da célula mesenquimal primitiva e a grande diferença em termos de comportamento, em relação ao carcinoma de mama, é que a disseminação dos sarcomas ocorre principalmente para o pulmão, enquanto no carcinoma, a disseminação é principalmente para os linfonodos da axila.

Geralmente a paciente sente um nódulo na mama e o diagnóstico é realizado após a biópsia. O tratamento é cirúrgico e a extensão da



figura 1 : Doença de Paget. Geralmente o sintoma inicial é um prurido (coceira) persistente na papila mamária e começar a descamar e forma uma ferida. Prurido persistente mais de um mês que não melhora com uso de pomadas locais deve ser avaliado quanto à necessidade de biópsia .



doença depende do tamanho do tumor, podendo ser mastectomia ou tratamento conservador. Não há indicação de abordagem axilar (esvaziamento ou linfonodo sentinela), pois a taxa de comprometimento axilar é baixa. Deve-se avaliar antes da cirurgia a presença de metástase pulmonar.

Estes tumores apresentam pouca resposta à quimioterapia e à radioterapia, mas estas são indicadas em situações muito específicas. Felizmente a incidência destes tumores é baixa.

TUMORES FILOIDES

Os tumores filóides podem ser benignos, bordelines e malignos. Os benignos não causam metástase, portanto não levam ao óbito. No entanto, apresentam possibilidade de recidiva após a cirurgia.

Já os malignos apresentam risco de metástase principalmente para o pulmão, sendo rara a metástase para axila. Os bordeline são tumores de diagnóstico difícil que o patologista não consegue enquadrar como benigno ou maligno por apresentarem um comportamento incerto.

O diagnóstico pode ser realizado durante o exame de rastreamento quando a paciente é assintomática. Nos casos sintomáticos a paciente sente um nódulo da mama, geralmente indolor. O que chama atenção é o crescimento que pode ser rápido.

Nos casos dos tumores filóides benignos o diagnóstico só é estabelecido após a biópsia ou retirada do nódulo, pois a apresentação clínica é igual a do fibroadenoma; enquanto os tumores filóides malignos podem apresentar sinais sugestivos, como áreas císticas no interior do tumor e aumento da vascularização, mas o diagnóstico definitivo só é estabelecido após a realização da biópsia ou cirurgia.

O tratamento dos tumores filóides é essencialmente cirúrgico, e a extensão da doença depende do tamanho do tumor. O importante é ressecar o tumor com margens. O papel da radioterapia e da quimioterapia é pequeno e raramente são indicadas.



Complicações no tratamento do câncer de mama

O tratamento de qualquer doença envolve riscos e benefícios e devemos optar por tratar uma paciente quando claramente existe um benefício e após uma conversa franca com a paciente e seus familiares, pois quando se dá o diagnóstico de câncer, toda a família adocece emocionalmente.

Numa paciente de 90 anos com doença degenerativa avançada, cardiopata grave, dependente de oxigênio e acamada em que o cuidador encontrou um nódulo maligno na mama durante o banho, mas que não está ulcerado, a conduta deve ser expectante e sem a realização de cirurgia. Isto porque é uma paciente com expectativa de vida baixa pelos outros problemas de saúde e pela idade avançada e nestes casos os riscos relacionados ao tratamento não compensam.

A complicação mais devastadora de qualquer tratamento é o óbito ou sequelas irreparáveis que comprometam a qualidade de vida do paciente. Nós médicos e as equipes dos hospitais, temos recebido treinamento para que o tratamento cirúrgico se torne mais seguro, adotando-se um "checklist" para serem evitadas as complicações. Identificação correta do paciente, lado correto a ser operado, órgão a ser operado, relato de alergias, tromboprolifaxias, antibiótico na hora certa, identificação de fatores, no pré-operatório, que possam complicar o procedimento cirúrgico devem ser verificados. Identificação de pacientes sob risco de sangramento, providenciar reserva de sangue no pré-operatório, reservar de vaga em UTI para pacientes com doenças associadas também devem ser garantidos.

Apesar de todas essas medidas de segurança, ainda temos complicações e erros que infelizmente não podem ser eliminados completamente, pois a falibilidade é um atributo humano que mesmo sendo



combatido todos os dias nunca será completamente eliminado. Há cirurgiões pelo mundo afora que defendem até a existência de caixas-pretas dentro do centro cirúrgico, à semelhança dos aviões. Estas poderiam ser examinada sem casos onde um erro tenha ocorrido para melhorar os protocolos de segurança. Hoje os voos estão mais seguros, mas nenhuma companhia aérea pode garantir que você chegará ao seu destino. O caso da queda do avião da Air France (de última geração) que ocorreu quando se dirigia do Rio de Janeiro para Paris em junho de 2009, foi decorrente de erro humano segundo a investigação. Os copilotos não conseguiram controlar o avião após uma perda momentânea dos indicadores de velocidade e quando o comandante foi chamado e identificou o problema, não havia mais nada a fazer e assim todos os 228 passageiros e a tripulação morreram. Em cirurgia é a mesma coisa, sou testemunha há 30 anos da tentativa de se eliminarem os erros em medicina, o que resultou em muitos avanços, mas o processo de buscar a segurança não pode parar. O renomado cirurgião brasileiro Ben-Hur Ferraz Neto é um dos defensores das caixas-pretas em centro cirúrgico, a entrevista completa pode ser acessada na internet⁹¹.

A mortalidade após cirurgia para câncer de mama é baixa, mas existe. Todas as medidas para minimizar estes riscos devem ser adotadas. Um pré-operatório bem feito e uma consulta com o anestesista antes da cirurgia são fundamentais. Um pré-operatório bem feito não é sinônimo de muitos exames. Por exemplo, uma paciente de 35 anos com carcinoma in situ de mama, totalmente assintomática e com exame clínico normal, peso normal, sem diabetes ou doenças da tiróide não precisa fazer radiografia de tórax, eletrocardiograma, coagulograma e avaliação com cardiologista. Por outro lado, uma paciente de 55 anos, fumante, hipertensa e obesa precisa de uma avaliação pré-operatória que inclua uma consulta com um cardiologista e fisioterapia pré-operatória.



Complicações diversas podem ocorrer, citaremos as mais comuns. A infecção do local da cirurgia ocorre em torno de 5% das pacientes operadas de câncer de mama e são tratadas geralmente com drenagem da secreção purulenta e curativo, às vezes pode ser necessário usar antibiótico, mas não está indicado o uso de antibiótico em pacientes operadas de câncer de mama após a alta hospitalar. O uso indiscriminado de antibióticos leva ao aumento da resistência das bactérias, sendo este um dos grandes desafios enfrentados pela medicina atualmente. Têm sido observadas bactérias cada vez mais resistentes aos antibióticos de última geração.

O acúmulo de líquido na mama, axila ou no dorso (quando é retirado o músculo grande dorsal para reconstrução mamária) é outra complicação muito frequente que ocorre em até 2/3 das pacientes. O manejo é fácil e consiste em aspirações sucessivas do líquido acumulado com uma agulha. Isso é feito no consultório.

Nas pacientes que se submeteram à reconstrução e foi colocada prótese, pode ocorrer perda da prótese por infecção. Nestes casos quase sempre a prótese tem que ser retirada. Outra cirurgia para reimplante de prótese pode ser feita após o término do tratamento do câncer de mama.

Complicações menos frequentes são trombose de membros inferiores, pneumonia, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar e outras.

A quimioterapia pode determinar complicações precoces e tardias. As precoces são principalmente anemia, baixa dos leucócitos, baixa das plaquetas, e infecções.

Alongo prazo podem ocorrer complicações neurológicas, cardíacas, perda da fertilidade e desenvolvimento de outras neoplasias.

A perda da fertilidade deve ser considerada nas mulheres que ainda não tiveram filhos. Existem estratégias para preservar a fertilidade como o uso de análogos do GNRH e congelamento de embriões.





Evitando os excessos de exames e cirurgias

Em geral os pacientes acreditam que quanto mais exames realizarem melhor, pois encontrando as doenças antes que os sintomas e sinais apareçam as chances de cura seriam maiores. Este raciocínio é verdadeiro para algumas doenças. No entanto, para muitas outras o diagnóstico precoce traz somente sofrimento para a paciente, pois não altera sua quantidade de vida, leva a tratamentos desnecessários como cirurgia, radioterapia, quimioterapia, outros exames, muitas vezes invasivos, e sofrimento psicológico com interferência na qualidade de vida e desempenho laboral.

Infelizmente a ciência ainda não tem respostas para tudo, mas caminha nesta busca. Enquanto a certeza não chega, o que podemos fazer na segunda década do século XXI?

Temos convicção, baseados nos estudos científicos disponíveis, que a realização de muitos exames para pacientes totalmente assintomáticas, com exame físico normal (exame realizado pelo médico) não traz benefício para a paciente. Se a paciente apresenta sintomas ou sinais de alguma doença, o cenário muda completamente e o médico vai decidir que exames solicitar baseado na sua hipótese diagnóstica.

Não há indicação para realizar os seguintes exames em pacientes assintomáticas: ultrassonografia de tiróide; ultrassonografia de mamas; ultrassonografia transvaginal; colposcopia; histeroscopia; radiografia de tórax; marcadores tumorais (Ca 125, Ca 15-3, CEA, CA 19-9, CA72-4); densitometria óssea anual; PET-CT; tomografias; ressonância magnética; exame ginecológico de seis em seis meses; ultrassonografia de abdome; mamografia em pacientes com menos de 40 anos; colonoscopia em pacientes com menos de 50 anos; citologia oncológica (Papanicolau) de seis em seis meses. É necessário que nos



eduquemos para diminuirmos o sofrimento das pessoas diminuindo a solicitação de exames.

Por que não solicitar, por exemplo, ultrassonografia de tireóide em pacientes assintomáticas, já que no Brasil são registrados cerca de 7 mil casos por ano?

Porque não existe nenhuma evidência científica de que descobrir o câncer de tireóide com 1 cm ou com 3 cm de diâmetro, altera a sobrevida, ou seja, se for diagnosticado com 1cm ou 3 cm a paciente terá a mesma quantidade de vida. Mais de 50% das mulheres têm nódulos na tireóide quando realizam ultrassonografia e muitas irão realizar punção pois, às vezes existe suspeita de neoplasia e, se a punção for inconclusiva, a paciente será operada para remoção do nódulo. Se o resultado final for benigno, gerou-se uma cirurgia desnecessária com todos os riscos envolvidos, num procedimento cirúrgico sem nenhum benefício para a paciente.

Felizmente o câncer da tireóide é um tumor indolente, e todas as evidências científicas apontam para um excesso de diagnóstico, ou seja, está ocorrendo um aumento na incidência por excesso de procura e isto não altera a mortalidade pelo câncer de tireóide²².

Corroborando estes dados, um estudo publicado em 2016, pela revista JAMA⁹³, reclassificou uma variante do câncer papilífero da tireóide, chamada folicular encapsulante, como uma condição benigna, ou seja, deixou de ser câncer. Em torno de 46 mil pacientes ao ano submetiam-se à retirada da tireóide e às vezes à iodoterapia para este tipo de tumor. A partir de agora, um esforço está sendo realizado para que todos os patologistas adotem este conceito e estes pacientes sejam poupados de tireoidectomia, iodoterapia e todo o sofrimento decorrente destes tratamentos. O Brasil participou deste estudo com o Prof. Venâncio Alves. E por que ocorreu esta reclassificação? Porque se observou que os pacientes com este diagnóstico apresentam um curso de evolução benigna sem recidiva ou metástase, portanto não



necessitam cirurgia para retirada da tiróide ou iodoterapia. Hoje há um esforço tremendo da comunidade científica internacional para aplicar este tipo de conhecimento em câncer de mama e próstata, pois temos certeza de que muitos pacientes que tratamos hoje poderiam ser poupados. Esperamos novos estudos especificamente em relação a estes tumores para podermos praticar uma medicina cada vez melhor e com menos tratamentos desnecessários.







Futuro do tratamento do câncer de mama

É provável que a maneira como tratamos o câncer de mama mude radicalmente. À medida que compreendemos melhor a biologia do tumor de mama o tratamento se torna melhor e mais efetivo.

O câncer é uma doença genética, ou seja, tem que ocorrer um defeito nos genes, para que ele se desenvolva. Sendo assim, o racional para o controle do câncer seria a correção dos defeitos nos genes para que eles voltassem a funcionar normalmente e o ciclo celular não fosse alterado. Enquanto não chegamos a este conhecimento, o câncer de mama deverá ser tratado principalmente por quimioterapia, anticorpos monoclonais e hormonioterapia. A cirurgia ficará reservada para situações em que a quimioterapia não elimina o tumor como nos Luminais A em que a cirurgia e hormonioterapia curam a doença e sequer necessitam de quimioterapia. É a terapia cada vez mais personalizada de acordo a biologia do tumor.

A primeira cirurgia a desaparecer em breve será a abordagem da axila para retirar o linfonodo sentinela. O NCCN já permite esta possibilidade. Por exemplo, numa paciente com um carcinoma de mama de 2 cm, triplo negativo, em que a quimioterapia já está indicada, a retirada do linfonodo sentinela não vai acrescentar nenhuma vantagem à paciente, e neste cenário não se indicaria a abordagem axilar.

Quando tivermos quimioterapia que destrua completamente os tumores HER-2 positivo e triplo negativos, a cirurgia também não será necessária na mama e nem na axila. Após o término da quimioterapia, talvez uma radioterapia guiada para o local onde se situava o tumor será suficiente ou, em casos selecionados com biologia favorável, nem radioterapia será necessária.

É para onde caminhamos: menos cirurgia, menos quimioterapia, menos radioterapia e mais vidas salvas com menos sofrimento associado ao tratamento.



Referências bibliográficas

1. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt R, Ilegbodu D, Loesch D, Raju R, Valentine E, Sayre R, Cobleigh M, Albain K, McCullough C, Fuchs L, Slamon D Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006, 20;24(18):2786-92.
2. <https://www.youtube.com/watch?v=yBzbPhVB46s> (acesso em 18/09/2016)
3. HALSTED WS. Treatment of cancer of the breast-discussion. *Maryland Med. Jour.*, 1888, XIX, 29
4. Jones JH. Bad blood: the Tuskegee syphilis experiment. New York: Free, 1993:1-11.
5. Vieira S, Hossne WS. Experimentação com seres humanos. São Paulo: Moderna, 1987:47.
6. <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/nuremberg.html>
7. <http://www.ufrgs.br/bioetica/helsin1.htm>
8. http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_96.htm
9. Schön JH, Kloc Ch, Bucher E, et al. Retraction: Efficient organic photovoltaic diodes based on doped pentacene. *Nature.* 2003, 6;422(6927):93
10. www.adjuvantonline.com
11. Cardoso F, van'tVeer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, Pierga JY, Brain E, Causeret S, DeLorenzi M, Glas AM, Golfinoopoulos V, Goulioti T, Knox S, Matos E, Meulemans B, Neijenhuis PA, Nitz U, Passalacqua R, Ravdin P, Rubio IT, Saghatchian M, Smilde TJ, Sotiriou C, Stork L, Straehle C, Thomas G, Thompson AM, van der



Hoeven JM, Vuylsteke P, Bernards R, Tryfonidis K, Rutgers E, Piccart M; MINDACT Investigators. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016, 25;375(8):717-29.

11. www.nci.gov

12. www.inca.gov

13. www.nccn.gov

14. Quanstrum KH1, Hayward RA. Lessons from the mammography wars. *N Engl J Med*. 2010, 9;363(11):1076-9.

15. Danforth DN Jr. Genomic Changes in Normal Breast Tissue in Women at Normal Risk or at High Risk for Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl)*. 2016, 17;10:109-46

16. Kohler LN, Garcia DO, Harris RB, Oren E, Roe DJ, Jacobs ET Adherence to Diet and Physical Activity Cancer Prevention Guidelines and Cancer Outcomes: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016, 25(7):1018-28.

17. JChlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003, 25;289(24):3243-53.

18. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, Anderson G, Howard BV, Thomson CA, LaCroix AZ, Wactawski-Wende J, Jackson RD, Limacher M, Margolis KL, Wassertheil-Smoller S, Beresford SA, Cauley JA, Eaton CB, Gass M, Hsia J, Johnson KC, Kooperberg C, Kuller LH, Lewis CE, Liu S, Martin LW, Ockene JK, O'Sullivan MJ, Powell LH, Simon MS, Van Horn L, Vitolins MZ, Wallace RB Menopausal hormone therapy and health

outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013, 2;310(13):1353-68.

19. Benkhadra K, Mohammed K, Al Nofal A, Carranza Leon BG, Alahdab F, Faubion S, Montori VM, Abu Dabrh AM, Zúñiga Hernández JA, Prokop LJ, Murad MH. Menopausal Hormone Therapy and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100(11):4021-8.

20. Birrer N, Chinchilla C, Del Carmen M, Dizon DS. Is Hormone Replacement Therapy Safe in Women With a BRCA Mutation?: A Systematic Review of the Contemporary Literature. *Am J Clin Oncol*. 2016, 2.

21. Del Pup L, Di Francia R, Cavaliere C, Facchini G, Giorda G, De Paoli P, Berretta M. Anticancer Drugs. Promestriene, a specific topic estrogen. Review of 40 years of vaginal atrophy treatment: is it safe even in cancer patients? *Anticancer Drugs*. 2013, 24(10):989-98

22. Lupo M, Dains JE, Madsen LT. Hormone Replacement Therapy: An Increased Risk of Recurrence and Mortality for Breast Cancer Patients? *J Adv Pract Oncol*. 2015, 6(4):322-30.

23. Jayasekara H, MacInnis RJ, Room R, English DR. Long-Term Alcohol Consumption and Breast, Upper Aero-Digestive Tract and Colorectal Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Alcohol*. 2016, 51(3):315-30.

24. Chen JY, Zhu HC, Guo Q, Shu Z, Bao XH, Sun F, Qin Q, Yang X, Zhang C, Cheng HY, Sun XC. Dose-Dependent Associations between Wine Drinking and Breast Cancer Risk - Meta-Analysis Findings. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016; 17(3):1221-33.

25. Cleophas TJ. Wine, beer and spirits and the risk of myocardial infarction: a systematic review. *Biomed Pharmacother*. 1999, 53(9):417-



23.

26. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases: where do we stand today? *J Intern Med.* 2015 ,278(3):238-50. doi: 10.1111/ joim.12390. Epub 2015 Jul 8.

27. Saleem TS, Basha SD. Red wine: A drink to your heart. *J Cardiovasc Dis Res.* 2010,1(4):171-6.

28. Chen C, Huang YB, Liu XO, Gao Y, Dai HJ, Song FJ, Li WQ, Wang J, Yan Y, Wang PS, Wang YG, Chen KX Active and passive smoking with breast cancer risk for Chinese females: a systematic review and meta-analysis. *Chin J Cancer.* 2014,33(6):306-16.

29. http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2015/numero_fumantes_cai_30_virgula_sete_por_cento_em_nove_anos (acesso em 4.9.2016)

30. Nielsen TS, Purup S, Wærri A, Godschalk RW, Hilakivi-Clarke L Effects of maternal exposure to cow's milk high or low in isoflavones on carcinogen-induced mammary tumorigenesis among rat offspring. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011.4(5):694-701.

31. Messina M. Impact of Soy Foods on the Development of Breast Cancer and the Prognosis of Breast Cancer Patients. *Forsch Komplementmed.* 2016;23(2):75-80.

32. Kim Y, JeY. Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2014 ,27;110(11):2772-84.

33. Lewis L, Carson S, Bydder S, Athifa M, Williams AM, Bremner A. Evaluating the effects of aluminum-containing and non-aluminum containing deodorants on axillary skin toxicity during radiation therapy for breast cancer: a 3-armed randomized controlled trial. Lewis L, Carson S, Bydder S, Athifa M, Williams AM, Bremner A. *Int J Radiat*



Oncol Biol Phys. 2014, 15;90(4):765-71

34. Namer M, Luporsi E, Gligorov J, Lokiec F, Spielmann M. The use of deodorants/antiperspirants does not constitute a risk factor for breast cancer]. *Bull Cancer*. 2008;95(9):871-80.

35. <http://cbr.org.br/esclarecimento-do-uso-do-protetor-de-tireoide-durante-a-mamografia/> (acesso 10/09/2016)

36. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, Dinan M, McBroom AJ, Hasselblad V, Sanders GD, Myers ER Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 ,22(11):1931-43.

37. Zhong GC, Cheng JH, Xu XL, Wang K. Meta-analysis of oral contraceptive use and risks of all-cause and cause-specific death. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015,131(3):228-33.

38. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Lowery WJ, Peragallo Urrutia R, Dinan M, McBroom AJ, Hasselblad V, Sanders GD, Myers ER Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2013 ,20;31(33):4188-98.

39. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, Paavonen J, Joensuu H, Pukkala E, Levonorgestrel-releasing intrauterine system and the risk of breast cancer: A nationwide cohort study. *Acta Oncol*. 2016,55(2):188-92.

40. Coopey SB, Mazzola E, Buckley JM, Sharko J, Belli AK, Kim EM, Polubriaginof F, Parmigiani G, Garber JE, Smith BL, Gadd MA, Specht MC, Guidi AJ, Roche CA, Hughes KS The role of chemoprevention in modifying the risk of breast cancer in women with atypical breast lesions *Breast Cancer Res Treat*. 2012,136(3):627-33.



41. Asbury DL, Barker PG. Radiation dosage to the breast in well-women screening surveys. *Br J Radiol.* 1975;48(576): 963-7.
42. Redondo A, Comas M, Macià F, Ferrer F, Murta-Nascimento C, Maristany MT, Molins E, Sala M, Castells X. Inter- and intraradiologist variability in the BI-RADS assessment and breast density categories for screening mammograms. *Br J Radiol.* 2012,85(1019):1465-70.
43. Morris E, Feig SA, Drexler M, Lehman C. Implications of Overdiagnosis: Impact on Screening Mammography. *Practices. Popul Health Manag.* 2015,18 Suppl1:S3-11.
44. Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L, van Leeuwen-Stok AE, Skinner VP, Dif N, Pijnappel RM, Bijker N, Rutgers EJ, Wesseling J. Feasibility of a prospective, randomised, open-label, international multicentre, phase III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ - The LORD study. *Eur J Cancer.* 2015,51(12):1497-510.
45. Sanders ME, Schuyler PA, Simpson JF, Page DL, Dupont WD. Continued observation of the natural history of low-grade ductal carcinoma in situ reaffirms proclivity for local recurrence even after more than 30 years of follow-up. *Mod Pathol.* 2015 ,28(5):662-9.
46. McCormick B, Winter K, Hudis C, Kuerer HM, Rakovitch E, Smith BL, Sneige N, Moughan J, Shah A, Germain I, Hartford AC, Rashtian A, Walker EM, Yuen A, Strom EA, Wilcox JL, Vallow LA, Small W Jr, Pu AT, Kerlin K, White J. J2RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol.* 2015 ,1;33(7):709-15.
47. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M, Medeiros Alencar VH, Badran A, Bonfill X, Bradbury J, Clarke M, Collins R, Davis SR, Delmestri A, Forbes JF, Haddad P, Hou MF, Inbar M, Khaled H, Kielanowska J, Kwan WH, Mathew BS, Mittra I,

Müller B, Nicolucci A, Peralta O, Pernas F, Petruzella L, Pienkowski T, Radhika R, Rajan B, Rubach MT, Tort S, Urrútia G, Valentini M, Wang Y, Peto R; Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):805-16. Erratum in: *Lancet*. 2013 ,9;381(9869):804.

48. <http://www.elsevier.es/es-revista-cirurgia-espanola-36-articulo-cancer-mama-mastectomia-estado-actual-15264>(acesso em 3.6.2016)

49. Fernando Gentil, William Callia, Arthur De Souza e Sá, Silvio Cavalcanti, Elme Garcia, Oswaldo Giannotti Filho and Antonio Drauzio Varella. Mammary carcinoma - multidisciplinary treatment with bilateral mastectomy and immediate reconstruction. *J Surg Oncol* 1980,14;2:173-193.

50. http://www.simesp.com.br/agenda_eventos.php?dia=6&mes=11&ano=2014&tipo=(acesso dia 3.6.2016)

51. Mansi J, Morden J, Bliss JM, Neville M, Coombes RC Bone marrow micrometastases in early breast cancer-30-year outcome. *Br J Cancer*. 2016 , 2;114(3):243-7.

52. Falck AK, Bendahl PO, Ingvar C, Isola J, Jönsson PE, Lindblom P, Lövgren K, Rennstam K, Fernö M, Rydén L Analysis of and prognostic information from disseminated tumour cells in bone marrow in primary breast cancer: a prospective observational study. *BMC Cancer*.2012,11;12:403.

53. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, Gallus G, Greco M, Luini A, Marubini E, Muscolino G, Rilke F, Salvadori B, Zecchini A, Zucali R. Comparing radical mastectomy



with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med.* 1981,2;305(1):6-11.

54. Shah C, Arthur DW, Wazer D, Khan A, Ridner S, Vicini F. The impact of early detection and intervention of breast cancer-related lymphedema: a systematic review. *Cancer Med.* 2016,5(6):1154-62.

55. Miller C. L., Specht M. C., Skolny M. N., Horick N., Jammallo L. S., O'Toole J., et al. Risk of lymphedema after mastectomy: potential benefit of applying ACOSOG Z0011 protocol to mastectomy patients. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014,144:71-77

56. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, Saha S, Morrow M, Hunt KK. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOGZ0011 Randomized Trial. *Ann Surg.* 2016,264(3):413-20.

57. Jagsi R, Chadha M, Moni J, Ballman K, Laurie F, Buchholz TA, Giuliano A, Haffty BG. Radiation field design in the ACOSOGZ0011 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol.* 2014,10;32(32):3600-6.

58. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011,9;305(6):569-75.

59. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, Cataliotti L, Westenberg AH, Klinkenbijn JH, Orzalesi L, Bouma WH, van der Mijle HC, Nieuwenhuijzen GA, Veltkamp SC, Slaets L, Duez NJ, de Graaf PW, van Dalen T, Marinelli A, Rijna H, Snoj M, Bundred NJ, Merkus JW, Belkacemi Y, Petignat P, Schinagel



DA, Coens C, Messina CG, Bogaerts J, Rutgers EJ. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014,15(12):1303-10.

60. Young A, Arif A. The use of scalp cooling for chemotherapy-induced hair loss. *Br J Nurs.* 2016 ,8;25(10):S22, S24-7.

61. Hlatky L, Hahnfeldt P, Folkman J. Clinical application of antiangiogenic therapy: microvessel density, what it does and doesn't tell us. *J Natl Cancer Inst.* 2002 ,19;94(12):883-93.

62. FOLKMAN, J. How is blood vessel growth regulated in normal and neoplastic tissue? *Cancer Res* ,1986,46:467-473.

63. FOLKMAN, J. Tumor angiogenesis. *Adv Cancer Res.* 1985,43:175-203.

64. Wu J, Qiu K, Zhu J, Li J, Lin Y, He Z, Li G. Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with breast cancer treated with HER2 blockade. *Breast.* 2015 ,24(6):699-704.

65. <http://www.mcti.gov.br/relatorios-fosfoetanolamina> (acesso 11/09/2016)

66. Tinterri C, Gatzemeier W, Zanini V, Regolo L, Pedrazzoli C, Rondini E, Amanti C, Gentile G, Taffurelli M, Fenaroli P, Tondini C, Sacchetto G, Sismondi P, Murgo R, Orlandi M, Cianchetti E, Andreoli C. Conservative surgery with and without radiotherapy in elderly patients with early-stage breast cancer: a prospective randomised multicentre trial. *Breast.* 2009,18(6):373-7.

67. Vaidya JS, Bulsara M, Wenz F, Coombs N, Singer J, Ebbs S, Massarut S, Saunders C, Douek M, Williams NR, Joseph D, Tobias JS, Baum M. Reduced Mortality With Partial-Breast Irradiation for Early Breast

Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 ,1;96(2):259-65.

68. Gupta S, King WD, Korzeniowski M, Wallace DL, Mackillop W . The Effect of Waiting Times for Postoperative Radiotherapy on Outcomes for Women Receiving Partial Mastectomy for Breast Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis *J Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2016, 3. pii: S0936-6555(16)30188-1.

69. Fayanju OM, Stoll CR, Fowler S, Colditz GA, Margenthaler JA. Contralateral prophylactic mastectomy after unilateral breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2014 ,260(6):1000-10.

70. Earl H, Provenzano E, Abraham J8, Dunn J, Vallier AL, Gounaris I, Hiller L. Neoadjuvant trials in early breast cancer: pathological response at surgery and correlation to longer term outcomes - what does it all mean?. *BMC Med.* 2015 ,22;13:234.

71. Passaperuma K, Warner E, Causer PA, Hill KA, Messner S, Wong JW, Jong RA, Wright FC, Yaffe MJ, Ramsay EA, Balasingham S, Verity L, Eisen A, Curpen B, Shumak R, Plewes DB, Narod SA. Long-term results of screening with magnetic resonance imaging in women with BRCA mutations. *Br J Cancer.* 2012 ,26;107(1):24-30

72. Li X, You R, Wang X, Liu C, Xu Z, Zhou J, Yu B, Xu T, Cai H, Zou Q. Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Cancer Res.* 2016, 1;22(15):3971-81.

73. Glassey R, Ives A, Saunders C, Musiello T. Decision making, psychological wellbeing and psychosocial outcomes for high risk women who choose to undergo bilateral prophylactic mastectomy - A review of the literature. *Breast.* 2016 ;28:130-5.

74. Evans DG, Wisely J, Clancy T, Lalloo F, Wilson M, Johnson R,



Duncan J, Barr L, Gandhi A, Howell A. Longer term effects of the AngelinaJolieeffect: increased risk-reducing mastectomy rates in BRCA carriers and other high-risk women. *Breast Cancer Res.* 2015, 25;17:143.

75. Ho Quoc C, Carrabin N, Meruta A, Piat JM, Delay E, Faure C. Lipofilling and breast cancer: Literature review in 2015. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2015,44(9):812-7.

76. Oh DD, Flitcroft K, Brennan ME, Spillane AJ. Patterns and outcomes of breast reconstruction in older women - A systematic review of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2016,42(5):604-15.

77. Beecher SM, O'Leary DP, McLaughlin R, Sweeney KJ, KerinMJ. Influence of complications following immediate breast reconstruction on breast cancer recurrence rates. *Br J Surg*. 2016,103(4):391-8.

78. [https://robertwaldinger.us12.list-manage.com/subscribe/confirm-captcha\(aceso 07/09/2016\)](https://robertwaldinger.us12.list-manage.com/subscribe/confirm-captcha(aceso 07/09/2016))

79. Freyvogel M, Padia S, Larson K, Dietz J, Grobmyer S, O'Rourke C, Valente S Screening mammography following autologous breast reconstruction: an unnecessary effort. *Ann Surg Oncol*. 2014,21(10):3256-60.

80. Moschetti I, Cinquini M, Lambertini M, Levaggi A, Liberati A. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016, 27;(5):CD001768.

81. Santa-Maria CA, Nye L, Mutonga MB, Jain S, Gradishar WJ. Management of Metastatic HER2-Positive Breast Cancer: Where Are We and Where Do We Go From Here? *Oncology (Williston Park)*. 2016,30(2):148-55.

82. Staruch RM, Rouhani MJ, Ellabban M. The surgical management of malebreast cancer: Time for an easy access national reporting database? *Ann Med Surg (Lond)*. 2016 ,21;9:41-9.



83. Freedman BC, Keto J, Rosenbaum Smith SM Screening mammography in men with BRCA mutations: is there a role? *Breast J*. 2012,18(1):73-5.
84. Mohamad HB, Apffelstaedt JP. Counseling for male BRCA mutation carriers: a review. *Breast*. 2008,17(5):441-50.
85. Zaenger D, Rabatic BM, Dasher B, Mourad WF. Is Breast Conserving Therapy a Safe Modality for Early-Stage Male Breast Cancer? *Clin Breast Cancer*. 2016,16(2):101-4.
86. Wibowo E, Pollock PA, Hollis N, Wassersug RJ. Tamoxifen in men: a review of adverse events. *Andrology*. 2016,4(5):776-88.
87. Grenader T, Yerushalmi R, Tokar M, Fried G, Kaufman B, Peretz T, Geffen DB. The 21-gene recurrence score assay (OncotypeDX™) in estrogen receptor-positive male breast cancer: experience in an Israeli cohort. *Oncology*. 2014;87(1):1-6.
88. Hong JH, Ha KS, Jung YH, Won HS, An HJ, Lee GJ, Kang D, Park JC, Park S, Byun JH, Suh YJ, Kim JS, Park WC, Jung SS, Park IY, Chung SM, Woo IS. Clinical Features of Male Breast Cancer: Experiences from Seven Institutions Over 20 Years. *Cancer Res Treat*. 2016, 11.
89. Di Lauro L, Vici P, Del Medico P, Laudadio L, Tomao S, Giannarelli D, Pizzuti L, Sergi D, Barba M, Maugeri-Saccà M. Letrozole combined with gonadotropin-releasing hormone analog for metastatic male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013,141(1):119-23.
90. Murthy RK, Theriault RL, Barnett CM, Hodge S, Ramirez MM5, Milbourne A, Rimes SA, Hortobagyi GN, Valero V, Litton JK. Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2014, 30;16(6):500.
91. /<http://veja.abril.com.br/saude/caixa-preta-da-cirurgia/> (acesso 4/9/2016)



92. Hoang JK, Nguyen XV, Davies L. Overdiagnosis of thyroid cancer: answers to five key questions. *Acad Radiol.* 2015,22(8):1024-9.

93. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, Barletta JA, Wenig BM, Al Ghuzlan A, Kakudo K, Giordano TJ, Alves VA, Khanafshar E, Asa SL, El-Naggar AK, Gooding WE, Hodak SP, Lloyd RV, Maytal G, Mete O, Nikiforova MN, Nosé V, Papotti M, Poller DN, Sadow PM, Tischler AS, Tuttle RM, Wall KB, LiVolsi VA, Randolph GW, Ghossein RA. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol.* 2016,1;2(8):1023-9.



