

**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO MORAES  
RESIDÊNCIA MÉDICA DE MASTOLOGIA**

**LAÍS DOS SANTOS GUEIROS**

**CARCINOMA OCULTO DE MAMA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE  
LITERATURA**

**VITÓRIA**

**2022**

**LAÍS DOS SANTOS GUEIROS**

**CARCINOMA OCULTO DE MAMA: RELATO DE CASO E REVISÃO  
DE LITERATURA**

Projeto de pesquisa apresentado ao curso de Mastologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes a ser utilizado como diretrizes para manufatura do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC).

Orientadora: Prof. Janine Martins Machado

**VITÓRIA**

**2022**

**LAÍS DOS SANTOS GUEIROS**

**CARCINOMA OCULTO DE MAMA: RELATO DE CASO E REVISÃO  
DE LITERATURA**

Relatório final, apresentado a  
Universidade Federal do Espírito Santo,  
como parte das exigências para a  
obtenção do título de Mastologista.

Local, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. Janine Martins Machado**

Médica, mestrado em Medicina (Ginecologia) pela Universidade Federal de São Paulo  
(2008). Coordenadora da residência médica de Mastologia do Hospital Universitário  
Cassiano Antônio Moraes (HUCAM)

---

**Prof. Cleverson Gomes do Carmo Junior**

Médico, preceptor das residências médicas de Ginecologia e Obstetrícia e  
Mastologia do HUCAM

---

**Prof. Elias Barcelos de Souza**

Médico, preceptor da residência médica de Mastologia do HUCAM

Dedico a minha família que sempre me apoiou e incentivou ao longo desta gratificante jornada. A todos os pacientes que fizeram parte desse aprendizado. A todos os professores, especialmente a minha orientadora de TCC, Dr<sup>a</sup> Janine. Obrigada mestres por exigirem mais do que eu acreditava que seria capaz de realizar. Declaro aqui minha eterna gratidão pelo compartilhamento de seus conhecimentos e tempo, bem como sua amizade. Espero contribuir para uma melhor assistência, suporte e conhecimento.

Agradeço a minha mãe, Rosa, por sempre estar presente e me apoiar no desenvolvimento do meu TCC, sem ela com certeza a tarefa teria sido muito mais árdua.

## **Resumo**

O carcinoma oculto de mama (OBC) é descrito como um carcinoma metastático axilar sem detecção de lesão primária da mama. É uma doença incomum e sua incidência é baixa, de 0,3 a 1% de todas as pacientes com câncer de mama operável, e dependendo da avaliação criteriosa dos exames de imagem de alta resolução, sua ocorrência pode ser ainda menos incidente. Devido a essa apresentação ser atípica, não são encontradas condutas padronizadas em grandes centros de pesquisas. Sendo assim, neste trabalho será realizada revisão bibliográfica a respeito de carcinoma oculto de mama e será apresentado um caso do serviço de Mastologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM).

Palavras- chaves: Neoplasias da mama. Excisão de linfonodo. Mastectomia. Radioterapia.

## **Abstract**

Occult breast carcinoma (OBC) is described as a metastatic axillary carcinoma without detection of a primary breast lesion. It is an uncommon disease and its incidence is low, from 0.3 to 1% of all patients with operable breast cancer, and depending on the careful evaluation of high-resolution imaging tests, its occurrence may be even less incident. Because this presentation is atypical, standardized conducts are not found in large research centers. Therefore, in this study, a bibliographic review will be carried out about occult breast carcinoma and a case of the Mastology service of the Cassiano Antônio Moraes University Hospital (HUCAM) will be presented.

**Keywords:** Breast neoplasms. Lymph node excision. Mastectomy. Radiotherapy.

## **Lista de Tabelas**

Tabela 1: fatores de risco para o câncer de mama

Tabela 2 – Marcadores imunohistoquímicos para diagnóstico diferencial de linfadenopatia axilar neoplásica

Tabela 3 - Detecção do carcinoma oculto de mama através de RM

Tabela 4 – Achados patológicos após mastectomia

Tabela 5 – Resultados de tratamento conservador da mama

Tabela 6 - Taxa de mortalidade para esvaziamento axilar versus esvaziamento axilar + mastectomia em relação ao status linfonodal



## **Lista de Abreviaturas**

Instituto Nacional de Câncer (INCA)

Centro de Referência da Saúde da Mulher (CRSM)

American College of Radiology (ACR)

Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS®)

Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM)

neoplasias de sítio primário desconhecido (NSPD)

Ressonância magnética (RM)

Endoscopia digestiva alta (EDA)

tomografia com emissão de pósitrons (PET-CT)

$\beta$ -gonadotropina coriônica ( $\beta$ -hCG)

$\alpha$ -fetoproteína (AFP)

Antígeno prostático específico (PSA)

Câncer de mama oculto (OBC)

Surveillance Epidemiological and End Results (SEER)

mamografia espectral com contraste (CEM)

RM por difusão (DW)

Mamografia por emissão de pósitron (PEM)

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Ultrassonografia (US)

Esvaziamento axilar (EA)

Banco de Dados Nacional do Câncer (NCDB)

Radioterapia (RT)

Riscos a longo prazo (LRR)

## Sumário

<b>1. Introdução.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Desenvolvimento.....</b>	<b>17</b>
<b>3. Relato de Caso .....</b>	<b>25</b>
<b>4. Discussão .....</b>	<b>28</b>
<b>5. Conclusão .....</b>	<b>36</b>
<b>6. Referências bibliográficas .....</b>	<b>38</b>
<b>7. Anexos .....</b>	<b>37</b>

## Introdução

As glândulas mamárias têm origem ectodérmica e situam-se na topografia da linha mamária que, no período embrionário, se estende da axila à região inguinal.

Habitualmente ocorre o desenvolvimento de um par de mamas na região peitoral e atrofia do restante da linha láctea ainda intraútero.

As mamas situam-se na face anterior da parede torácica, sendo envoltas pela fáscia superficial e se estendem das segunda ou terceira até a sexta ou sétima costelas, e da borda do esterno à linha média da região axilar, em um eixo horizontal. A cauda axilar de Spence corresponde a sua extensão em direção à borda lateral do músculo grande peitoral, pela fáscia axilar.

As mamas são compostas por 15 a 20 lobos de tecido glandular do tipo tubuloalveolar, divididos por tecido conjuntivo fibroso e tecido adiposo. Para cada lobo, há um ducto lactífero correspondente, que se estende até o mamilo.

A mama apresenta uma extensa rede linfática que drena em direção aos linfonodos regionais, axilares e cadeia mamária interna. A via de drenagem linfática da mama é unidirecional, sempre da superfície para a profundidade, em função do sistema valvular presente nos canais linfáticos principais. Os linfonodos axilares representam a primeira e principal rota de drenagem linfática da mama.

A divisão dos linfonodos, em função da sua relação com o músculo pequeno peitoral é nomeada de classificação de Berg, sendo a mais utilizada pelos cirurgiões, e corresponde a seguinte:

Nível 1: linfonodos que se situam abaixo da borda lateral do pequeno peitoral. Inclui os grupos da mamária externa, da veia axilar e os escapulares.

Nível 2: compreende os linfonodos que se situam atrás ou posteriores ao pequeno peitoral e envolve o grupo central e alguns gânglios do grupo subclavicular.

Nível 3: inclui os linfonodos que se situam medialmente, ou acima da borda medial do pequeno peitoral, correspondendo aos gânglios do grupo subclavicular ou apical (BIAZÚS, 2012).

Câncer é o termo utilizado para discriminar um conjunto de mais de 100 doenças relacionadas à fatores genéticos, em que progressivas mutações no DNA levam à

interrupção das funções celulares normais e à expressão descontrolada de genes ligados à regulação e a proliferação celular. Evidências experimentais e clínicas reforçam o conceito de que a maioria das neoplasias se origina a partir de uma única célula transformada e sugere que as trocas genéticas iniciais desencadeiam a instabilidade de todo genoma levando a uma cascata de novas alterações (INCA, 2011).

Este fenômeno lento de sucessivas alterações genéticas onde células normais progressivamente adquirem um fenótipo neoplásico é denominado carcinogênese, e geralmente envolve fatores exógenos, como a exposição a carcinógenos, e fatores próprios da célula, como falhas na reparação de erros ao azar que ocorrem durante a duplicação do DNA. A carcinogênese pode ser dividida conceitualmente em quatro etapas: iniciação, promoção, conversão e progressão, e é o resultado de mutações em genes específicos relacionados ao controle da multiplicação e diferenciação celular e à sobrevivência celular (INCA, 2011).

Essas mutações levam os oncogenes a expressar em excesso sua proteína estimuladora do crescimento ou a produzir uma forma mais ativa. Os genes supressores de tumores têm a função de codificar proteínas que inibem a formação de tumores. A inativação destes genes supressores funcionais contribui para o desenvolvimento de câncer, pois priva a célula de controles fundamentais para a inibição de crescimento inapropriado (INCA, 2011).

A terceira classe de genes envolvida no surgimento do câncer é constituída pelos genes reparadores de DNA, cuja função é codificar proteínas que devem corrigir os erros que podem ocorrer quando as células duplicam seu material genético, antes de se dividirem. As mutações nestes genes conduzem ao fracasso da reparação de erros no DNA permitindo que esses erros se perpetuem ao passar para as células filhas. A falta de reparação das lesões que ocorrem nos oncogenes ou genes supressores de tumor favorece a acumulação de outras mutações e acelera a progressão tumoral. Os genes mais conhecidos envolvidos no câncer mamário, como oncogenes são c-myc, c-erb-b2, ciclina D1 (CCND), como genes supressores Rb-1, TP53, p16 (CDKN2A) e caderina E (CDH1). (INCA, 2011).

O câncer de mama é a neoplasia mais frequente no sexo feminino, segundo dados estatísticos do ano de 2020 do Instituto Nacional de Câncer (INCA), foram 66.280

novos casos de câncer de mama em mulheres, correspondendo a 29,7% de todas as neoplasias no sexo feminino. Devido ao tamanho e à desigualdade socioeconômica entre as regiões do Brasil, existe uma disparidade no número de mortes por câncer de mama, que se mostra menor ou estável em estados mais desenvolvidos do país, porém com crescimento em estados menos desenvolvidos. No Brasil, o estudo “Amazona” de 2009, mostra que 30% dos cânceres de mama são diagnosticados nos estádios III e IV. A detecção em estádios avançados é significativamente menor nas regiões Sul e Sudeste, com cerca de 25%, enquanto em outras regiões, como o Norte, supera 46%<sup>13</sup>. O Centro de Referência da Saúde da Mulher (CRSM) – Hospital Pérola Byington, na cidade de São Paulo, mostra dados recentes coletados de 3.566 pacientes tratadas no período de 2012 a 2014, sendo 8,1% de pacientes com tumores in situ, 17,2% no estágio I, 43,1% no II, 28,6% no III, e apenas 3% no estágio IV. (INCA, 2021), (BAGNOLI, 2017).

O câncer de mama é uma das neoplasias malignas mais frequentemente diagnosticadas. É a principal causa de morte relacionada ao câncer entre mulheres em todo o mundo, com 1,7 milhão de casos e 521.900 mortes em 2012. As taxas de mortalidade têm diminuído em países desenvolvidos, os quais são responsáveis por apenas 38% das mortes, números já ultrapassados pelo câncer de pulmão. Devido a fatores ainda não completamente entendidos, tanto a incidência quanto a mortalidade por câncer mamário vêm aumentando em países da América Latina, Ásia, África e Europa Oriental (BAGNOLI, 2017).

Assim como a maioria dos tumores epiteliais, sua incidência cresce rapidamente com o aumento da idade do paciente. Sua etiologia é multifatorial, compreendendo fatores relacionados com a vida reprodutiva, hormonais, genéticos, dieta e estilo de vida.

Três classes de fatores de predisposição, categorizados pela sua associação com o risco de câncer de mama são atualmente conhecidos: alta, intermediária e baixa. BRCA1 e BRCA2 - têm alta associação com a predisposição desta doença - identificados no genoma. Outros genes relacionados funcionalmente com BRCA1 e/ou BRCA2 são os 4 seguintes genes: CHEK2, ATM, BRIP1 e PALB2; mutações nesses genes são raras e conferem um risco intermediário para o câncer de mama. Outros estudos identificam outras 8 variantes associadas com baixa associação com risco de câncer de mama. Apesar dessas descobertas, a maioria dos riscos de câncer de mama familiar continuam sem uma explicação contundente (BAGNOLI, 2017).

Tabela 1: fatores de risco para o câncer de mama (BAGNOLI, 2017).

<b>FATOR</b>	<b>RISCO</b>
Idade	RR só aumenta rapidamente até 50 anos e mais lentamente depois
Menarca precoce	RR aumenta 1,05 para cada ano mais precoce
Menopausa tardia	RR aumenta 1,03 para cada ano mais tardio
Nuliparidade/gestação tardia	RR entre 2,2 – 3,7
Alta densidade mamária	RR entre 2,1 – 4,6
Lesões não proliferativas*	RR de 1,3
Lesões proliferativas sem atipias	RR de 1,9
Lesões proliferativas com atipias	RR de 4,2
Fibroadenoma	RR de 1,5 – 1,7
Fibroadenoma complexo	RR próximo de 3,0
Diagnóstico de câncer de mama Se < 40 anos	RR de 1,5 RR de 4,5
Parentes com câncer de mama 1 parente 2 parentes 3 parentes ou mais	RR de 1,8 RR de 2,9 RR de 3,9
RT em tórax Sem QT Com QT	RR de 4,7 RR de 5,6
Ganho de peso na pós menopausa	RR de 1,1 para cada 5kg ganhos
Consumo de álcool	RR de 1,3 (dose dependente)
AHCO em uso 1 – 4 anos após interrupção 5 - 9 anos após interrupção	RR de 1,24 RR de 1,16 RR de 1,07
TH com E+P 5.4 anos > 15 anos	HR de 2,74 HR de 3,27
Mutações em BRCA 1	44 – 78% de chance de apresentar câncer de mama até os 70 anos
Mutações em BRCA 2	31 – 56% de chance de apresentar câncer de mama até os 70 anos

A importância na detecção de um câncer de mama localizado foi reconhecida em meados do século XVIII por Henri François LeDran, que propôs que o câncer de mama se originava como uma doença localizada que subsequentemente se espalhava para

circulação pelos linfáticos. Entretanto, no início do século XX o trabalho experimental com raios X por Solomon et al. demonstrou a detecção da doença de mama oculta, estabelecendo assim o potencial para o diagnóstico antes da detecção mais precoce da massa palpável.

Em 1913, Albert Salomon, um cirurgião alemão, publicou sua monografia sobre a utilidade dos estudos radiológicos dos espécimes de mastectomia, demonstrando a possibilidade de correlação anatomorradiológica e patológica das doenças da mama com diferencial de afecções benignas e malignas. Em 1950, o trabalho desenvolvido pela patologista Helen Ingleby incluía avaliação da mama e suas variações de acordo com a idade e estado menstrual, além da correlação radiológica micro e macroscópica com técnica de cortes histológicos seccionais da mama.

Em 1949, Raul Leborgne trouxe a atenção sobre a necessidade de qualificação técnica para o posicionamento e parâmetros radiológicos utilizados. Ele foi o pioneiro na melhoria da qualidade da imagem, além de dar ênfase especial ao diagnóstico diferencial entre calcificações benignas e malignas. Filmes especiais, desenvolvidos pela Kodak, e a técnica de alta miliamperagem, com baixa quilovoltagem, padronizada por Robert Egan conduziram a uma nova qualidade técnica. Em 1962, esse autor relata os primeiros 53 casos de câncer mamário ocultos, detectados em 2.000 exames mamográficos.

Em 1965, Charles Gross, de Estrasburgo, França, desenvolve a primeira unidade dedicada à mamografia. Engenhosamente, este aparelho tinha um tubo de raios X de molibdênio com 0,7 mm de ponto focal, proporcionando elevado contraste diferencial entre parênquima, gordura e microcalcificações, e um apropriado sistema de compressão constituía complemento importante. Gross trabalha com grande dedicação, sempre chamando a atenção para o grande potencial da mamografia na detecção de câncer oculto.

O sistema de padronização de laudos do American College of Radiology (ACR), conhecido como Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS®), inicialmente desenvolvido em 1993, encontra-se em sua quinta edição (2016), surgiu como uma tentativa de homogeneizar os laudos radiográficos, melhorar a comunicação entre os diferentes profissionais da área de saúde envolvidos com o câncer de mama, ajudar nas pesquisas e facilitar o acompanhamento dos pacientes. Inicialmente foi

desenvolvido apenas para a mamografia e posteriormente foi estendido para o ultrassom e a ressonância magnética.

O rastreamento para o câncer da mama tem o objetivo reduzir a mortalidade por esse tipo de câncer, bem como a morbidade associada a estágios avançados da doença, através da detecção precoce em mulheres assintomáticas. (BAGNOLI, 2017).

Considerada o mais importante método de rastreamento do câncer de mama, a mamografia representa uma ferramenta fundamental para a avaliação e esclarecimento de diversas anormalidades encontradas nas mamas dos pacientes e, sobretudo, para o rastreamento da mesma. (BAGNOLI, 2017).

O câncer oculto de mama é definido como nenhuma lesão detectável no exame físico, mamografia, ultrassom e câncer de mama com patologia oculta inclui ressonância magnética negativa e, se realizada, uma amostra de mastectomia patologicamente negativa (quando examinada em cortes de 5 mm).



## **Desenvolvimento**

As neoplasias de sítio primário desconhecido (NSPD) compõem um grupo de tumores metastáticos, responsável por 3% a 5% de todas as neoplasias malignas, definidas pela incapacidade de identificação do sítio de origem durante a investigação diagnóstica. São excluídos desse grupo tumores metastáticos cujo sítio primário é identificado após biópsia das lesões metastáticas ou exames de imagem (VARADHACHARY, 2014).

A história natural desses tumores inclui disseminação precoce, ausência clínica do tumor primário, padrão de metástase imprevisível e comportamento clínico agressivo. São neoplasias raríssimas na infância, com idade média de apresentação entre 65-70 anos. Apresentam sobrevida reservada, com mediana de aproximadamente 8 a 11 meses, sendo que apenas 25% dos pacientes sobrevivem por 1 ano após o diagnóstico (VARADHACHARY, 2014).

São consideradas a 7<sup>o</sup> - 8<sup>o</sup> tipo mais frequente de câncer e a 4<sup>a</sup> causa de óbito relacionada a câncer. De todas as NSPD, 90% compreendem adenocarcinomas ou adenocarcinomas pouco diferenciados, 5% carcinoma epidermoide e 5% carcinoma neuroendócrino. A identificação do provável sítio primário influencia positivamente no manejo do paciente e prognóstico (VARADHACHARY, 2014).

A avaliação diagnóstica mínima de uma neoplasia metastática deve incluir uma detalhada anamnese, exame físico completo, incluindo exame pélvico e toque retal, hemograma, perfil bioquímico, análise de urina, tomografias de tórax, abdome e pelve e mamografia em mulheres. Caso essa série inicial de exames diagnósticos não identifique o sítio primário, exames adicionais podem ser considerados (VARADHACHARY, 2014).

A ressonância magnética (RM) da mama e exames invasivos, como broncoscopia, endoscopia digestiva alta (EDA) e colonoscopia devem ser limitados a pacientes sintomáticos ou com exames de imagem sugestivos de tumores primários nessas localizações, no caso da RM de mama, está indicada para pacientes com adenopatia axilar isolada, com mamografia e ecografia mamária normais (VARADHACHARY, 2014).

A tomografia com emissão de pósitrons (PET-CT) é uma modalidade de exame moderna, auxiliando na realização da biópsia e determinação da extensão da doença em alguns pacientes. Mesmo após toda investigação diagnóstica, cerca de 20-50% dos casos permanecem com o sítio primário desconhecido (VARADHACHARY, 2014).

Embora não sejam úteis para o diagnóstico específico da neoplasia primária, podem ser utilizados na monitorização de resposta ao tratamento. O nível sérico de  $\beta$ -gonadotropina coriônica ( $\beta$ -hCG),  $\alpha$ -fetoproteína (AFP) e antígeno prostático específico (PSA) podem ser úteis em pacientes masculinos para excluir tumores extragonadais de células germinativas tratáveis e câncer prostático metastático (VARADHACHARY, 2014).

A biópsia da lesão metastática é fundamental para análise por microscopia óptica, imunohistoquímica e estudos genéticos ou moleculares. A microscopia óptica permite apenas caracterizar a morfologia celular e diferenciação tumoral, permitindo classificar os pacientes conforme subtipos histológicos em adenocarcinoma bem diferenciado ou moderadamente diferenciado (50% dos pacientes), carcinoma ou adenocarcinoma pouco diferenciado (30%), neoplasia maligna pouco diferenciada ou indiferenciada (5%) ou carcinoma de células escamosas (15%). Em raros casos, são encontrados tumores neuroendócrinos ou mistos (VARADHACHARY, 2014).

Tabela 2 – Marcadores imunohistoquímicos para diagnóstico diferencial de linfadenopatia axilar neoplásica (BAGNOLI, 2017).

<b>MAMA</b>	<b>MELANOMA</b>	<b>LINFOMA</b>
RE/RP CD7	HMB 45	CDs20,3
BRST-2 GCDFP-15	S-100	45RO

Carcinoma oculto de mama é descrito como um carcinoma metastático axilar sem detecção de lesão primária da mama. Em 1907, o câncer de mama oculto (OBC) foi descrito pela primeira vez por Halsted como “glândulas axilares cancerosas com câncer não demonstrável da mama”. Inicialmente, OBC era definido pela ausência de um achado clínico na mama, mas ao longo dos anos a definição foi ampliada para incluir também mamografia e ultrassonografia negativas.

É uma doença incomum e sua incidência é baixa, representando em diversas séries de casos publicadas na literatura de 0,3 a 1% de todas as pacientes com câncer de mama operáveis, e, dependendo da avaliação criteriosa dos exames de imagem de alta resolução, sua ocorrência pode ser ainda menos incidente.

Em 1954, Owen et al.<sup>1</sup> tentaram estimar a incidência de câncer de mama oculto. Eles encontraram 25 casos em 5.451 pacientes com a doença. E a partir dessa pesquisa que foi obtida essa taxa de incidência de 0,3% comumente encontrada na literatura.

O Surveillance Epidemiological and End Results (SEER) é um projeto do American National Cancer Institute, com função de coletar rotineiramente vários dados de câncer em pacientes de vários estados americanos, cobrindo 28% da população. A nova análise apresentada por Ge et al. Relata dados clínico-patológicos no banco de dados SEER em OBC, em que compararam características de 479 pacientes com OBC e 115.739 pacientes não OBC. Os resultados da análise demonstraram aumento das taxas de doença estágio III, doença N3, receptor de estrogênio (ER) e negatividade do receptor de progesterona (PR) e positividade do receptor HER2. Além disso, Ge et al. analisaram a sobrevivência e descobriram que a sobrevida global (OS) foram semelhantes aos não-OBC grupo. 9

O câncer primário oculto é estagiado como T0N1 (estágio II da classificação da União Internacional do Controle de Câncer/ American Joint Committee). Esse estágio requer que as próprias investigações clínicas e mamográficas sejam feitas para descartar a presença de pequenos tumores na mama.

Nas mulheres, a avaliação inicial é realizada anamnese completa e exame físico detalhado com realização de mamografia complementar. A ressonância magnética da mama deve ser realizada no contexto de uma mamografia negativa em mulheres com adenocarcinoma envolvendo os linfonodos axilares.

Adenocarcinoma é o diagnóstico histopatológico mais frequentemente encontrado em biópsias de linfonodos axilares suspeitos. Mesmo não confirmando o sítio primário, comumente se origina de uma lesão da mama e pode ser sugerida através da pesquisa de receptores hormonais no tecido axilar biopsiado.

Na presença de linfonodomegalia axilar, deve-se saber que a maioria dos casos de linfadenopatia axilar são benignos e decorrentes de processos inflamatórios ou

infecciosos cursando normalmente com resolução espontânea. As causas inflamatórias inespecíficas correspondem a 70% dos casos e destacam-se a doença da arranhadura do gato, infecções mamárias ou feridas de membros superiores. Algumas características podem nos levar a maior suspeição neoplasia, entre elas: linfonodos endurecidos, com mais de 1cm, que existem há mais de 30 dias em uma única cadeia linfonodal. Na vigência de suspeição neoplásica, a biópsia linfonodal deve ser realizada. Algumas modalidades podem ser escolhidas, como a punção por agulha fina (PAAF), core biopsy ou excisional. A escolha vai depender da experiência do examinador, da profundidade do nódulo e da experiência do citologista. A biópsia por agulha fina tem a vantagem de ser mais facilmente executável desde que os linfonodos estejam mais superficialmente e na presença de boa análise citológica, pois o material disponível é mais escasso. Já com a agulha grossa teremos a vantagem da análise histológica. Outros casos em que os linfonodos estão em cadeias muito profundas ou junto a vasos torna-se mais seguro proceder com biópsia excisional, tendo também como vantagem maior quantidade de tecido para proceder com imunohistoquímica do tumor.

Alguns marcadores de imunohistoquímica são de fundamental importância, como os receptores hormonais, status HER2 e marcadores de maior especificidade para carcinoma mamário como a mamaglobina e CD7.

O diagnóstico diferencial de metástase em linfonodos axilares inclui metástase de adenocarcinoma do ovário, estômago, tireoide, pulmão, útero, trato gastrointestinal e rim. No entanto, quando a avaliação clínica e diagnóstica não revela a origem primária, e a avaliação patológica confirma adenocarcinoma metastático, provavelmente a origem seja da mama ipsilateral.

Após biópsia linfonodal positiva para carcinoma mamário devemos seguir a investigação com exames complementares. A mamografia bilateral deve ser sempre realizada em presença de adenocarcinoma metastático em linfonodo. Baron et al. relataram uma acurácia de 44% no diagnóstico de câncer de mama oculto em uma série de 34 pacientes, nas quais apenas nove mamografias foram consideradas suspeitas. Muitos desses tumores são perdidos devido a seu tamanho relativamente pequeno e o fato de serem obscurecidos na mamografia por tecido fibroglandular denso. No entanto, qualquer imagem suspeita deve ser investigada e obtido resultado patológico.

Na investigação, a mamografia de alta resolução só consegue identificar o tumor em 7% a 29% dos casos.

Tabela 3 - Detecção do carcinoma oculto de mama através de RM

<b>Autor</b>	<b>Nº de pacientes</b>	<b>Lesões suspeitas na RM</b>	
		<b>N</b>	<b>%</b>
Morris et al.	12	9	75
Orel et al.	22	19	86
Olson et al.	40	28	70
Obdeijn et al.	20	8	40
Buchanan et al.	55	42	76
McMahon et al.	18	14	78
Ko et al.	12	10	83
Barton et al.	20	7	35

Em pacientes com câncer de mama T0N1, estudos mostraram que a ressonância magnética pode detectar primeiras imagens com contraste na mama. Uma revisão sistemática de 7 estudos publicados estimou que a ressonância magnética de mama teve sensibilidade de 90% e especificidade de 31% na detecção do câncer primário na mama. No entanto, devido à sua baixa especificidade e à dificuldades em localizar pequenos focos de realce precoce de contraste podem ocorrer problemas em alguns casos.

No Instituto Curie, 15 pacientes com linfonodos axilares metastáticos com exame clínico de mama negativo e sem qualquer alvo mamográfico realizaram ressonância magnética de mama entre 1997 e 2000. As primeiras imagens com contraste aprimorado foram detectados em 14 dos 15 pacientes (93%). A excisão cirúrgica foi realizada em 11 pacientes: em 4 pacientes, second-look de exame ultrassonográfico guiado por RM foi capaz de revelar e localizar a lesão mamária; em 3 pacientes a localização da lesão foi identificada com uma mamografia ortogonal, devido à localização superficial da lesão e o pequeno volume mamário; e finalmente em 4 pacientes a lesão foi localizada usando tomografia computadorizada com injeção em bolus.

O Colégio Americano de Radiologia recomenda o uso da ressonância magnética para pacientes com OBC que não têm evidência de um tumor de mama primário em exame

radiológico tradicional (mamografia e ultrassonografia) e exame clínico. A evidência de nível I mostrou que a RM é significativamente mais sensível na detecção de uma lesão primária do que mamografia ou ultrassom; identificando um primário em 72% dos casos que foram considerados ocultos. Atualmente, ressonâncias magnéticas de mama de 3,0 T demonstrou maior resolução espacial e melhor qualidade em relação de ruído, em comparação com RMs 1- 1.5 T. Isso resultou em uma melhor detecção e maior valor preditivo positivo.

Outras técnicas de imagem foram revisadas como uma alternativa à RM, para melhorar a detecção de sítios primário ocultos. Em uma análise comparativa com a RM em 2015, a mamografia espectral com contraste (CEM) teve sensibilidade equivalente, se não melhor (100% vs 93%) do que RM na detecção de câncer de mama.

A RM por difusão (DW) (onde é utilizada a mobilidade da molécula de água e o contraste não é necessário) pode ser um complemento às técnicas de ressonância magnética existentes. A RM DW pode ser útil no futuro para aumentar as taxas de detecção, no entanto, ainda requer mais estudos para verificar sua verdadeira sensibilidade e especificidade.

A tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT) tem sido usada no câncer oculto de mama, porém há apenas um relato de caso na literatura até o momento, no qual PET/CT detectou um tumor primário de mama por RM.

A mamografia por emissão de pósitron (PEM) é um método de investigação que usa  $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxy-D-glucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) para localizar tumores menores, especialmente aqueles menores de 1 cm e possui uma sensibilidade maior do que o PET/CT, nesse subconjunto de pacientes com tumores pequenos. É uma espécie de PET-CT (exame que avalia o metabolismo glicolítico dos tecidos no corpo todo) focado nas mamas. Um estudo multicêntrico randomizado de Berg et al. (2011) comparou PEM com RM em 388 pacientes com câncer de mama recém diagnosticadas. Embora o PEM tenha maior especificidade (91,2% vs 86,3%), a ressonância magnética mostrou maior sensibilidade na detecção de cânceres adicionais (53% vs 41%). O PEM até o momento, não se mostrou superior a RM.

Frente a uma adenopatia metastática com foco primário mamário deve-se realizar a dissecação axilar, como forma de fornecer fatores prognósticos (número gânglios

envolvidos), além de representar uma excelente forma de obter o controle local da doença em região axilar. Em caso de lesão radiológica suspeita, a biópsia estereotaxica é recomendada, uma vez que a tendência atual é não realizar uma mastectomia às cegas, como foi feito por muitos anos, uma vez que em cerca de um terço dos casos o tumor primário não será encontrado na peça ressecada. Por outro lado, vários estudos mostram que haveria uma melhor sobrevida em comparação com o grupo que recebe apenas terapia adjuvante. Alguns grupos de trabalho sugerem a realização da quadrantectomia ipsilateral em quadrante superior lateral, pois a maioria dos tumores se alojará nesse quadrante ou realizar apenas radioterapia exclusiva, como alternativa à mastectomia. Em pacientes que recebem cirurgia conservadora da mama, deve ser recomendada radioterapia adjuvante na mama, somente se encontrado o tumor primário no quadrante excisado. Além disso, sugere-se adicionar hormônio, quimioterapia adjuvante ou ambos, dependendo da idade, número de linfonodos envolvidos e condição de receptores hormonais. Embora a maioria dos estudos sobre câncer de mama oculto sejam pequenos, obteve-se prognóstico superior ao de estágio II com tumores palpáveis, havendo sobrevida em 10 anos variando de 50 a 71%. (10)

A Mastectomia com linfadenectomia axilar, seguido ou não de reconstrução imediata e radioterapia pela extensão de doença axilar é uma das opções terapêuticas. Mesmo assim, 1/3 das pacientes continuam sem diagnóstico do tumor primário. Embora a sobrevida não melhore após mastectomia e o prognóstico é definido pelo número de linfonodos comprometidos e características biológicas do tumor.

Quando o tumor é localizado pela RM, o tratamento segue as indicações habituais de cirurgia conservadora ou mastectomia de lesões invasivas. A mastectomia seguida de radioterapia e a radioterapia exclusiva na mama, após dissecação axilar, tem apresentado resultados equiparáveis em relação à sobrevida global, embora todos os trabalhos sejam retrospectivos.

A mastectomia com esvaziamento axilar foi o tratamento em 112 (46.5%) das pacientes, 94 (39%) submeteram-se a esvaziamento axilar e radioterapia e 35 (14.5%) somente a esvaziamento axilar no estudo de Macedo et al. As taxas de recidiva e sobrevida foram semelhantes com radioterapia na mama e axila, porém somente a irradiação da mama tem uma taxa de recidiva local de 34.3%. Recomendação do consenso: esvaziamento axilar e radioterapia na mama (NÍVEL 3) (11)

Nos últimos anos, novas possibilidades terapêuticas para o carcinoma oculto passaram a ser questionadas. A terapia conservadora da mama, que inclui esvaziamento axilar seguido de irradiação mamária, tem sido empregada com muito sucesso desde que foi sugerida por Kemeny e cols. em 1986. Esta técnica baseia-se no princípio de que a irradiação mamária é capaz de erradicar doença subclínica. Estudo conduzido por He e cols. em 2012 mostrou que não há diferença com relação à taxa de sobrevida global entre pacientes submetidos à mastectomia radical modificada e à radioterapia mamária ipsilateral com esvaziamento axilar, assim como não há diferença em termos de sobrevida livre de doença locorregional e sobrevida livre de metástase ou recorrência e sobrevida específica do câncer de mama.

A heterogeneidade do tratamento e o número limitado de casos da literatura torna difícil padronizar as opções de tratamento. Entretanto, já é possível concluir que a mama deve ser tratada. No tratamento conservador de pacientes com tumor primário oculto, a mama deve receber irradiação de 50 a 55Gy, diminuindo o risco de recorrência como forma alternativa à mastectomia.

A radioterapia da porção superior da axila e da área supraclavicular deve ter a dose máxima de 45Gy; é recomendada em pacientes com mais de três linfonodos axilares comprometidos. Toda axila deve ser irradiada em pacientes que não foram submetidos à dissecação axilar.

Como esses pacientes se enquadram em estágio II e axila positiva, a quimioterapia adjuvante ou hormonioterapia deve ser oferecida para as pacientes com câncer oculto primário e metástases axilares, mesmo ainda que sua evolução pareça levemente melhor.



## **Relato de Caso**

Paciente 68 anos chega na primeira consulta no ambulatório de Mastologia com relato de aparecimento de linfonodomegalia axilar à esquerda há cerca de um mês. Realizou core biópsia de linfonodo em questão, em outro serviço, e trouxe resultado de anatomopatológico com carcinoma metastático. Foi então, solicitado neste serviço o exame de imunohistoquímica para melhor avaliação do sítio primário da neoplasia em investigação. O perfil imunohistoquímico evidenciou características de sítio primário em mama, com GATA 3 positivo, mamaglobina positivo e Citoceratina- 7 positivo.

Devido a tal, foi iniciada a investigação mamária primeiramente através de mamografia, em que foi identificada em mama ipsilateral à adenopatia axilar, microcalcificações agrupadas ramificadas no quadrante súperolateral esquerdo de distribuição segmentar, BI-RADS 5.

Tendo em vista, tal achado foi realizada a ressecção de lesão mamária não palpável esterotóxica por mamografia.

O resultado anatomopatológico surpreendentemente não evidenciou lesão maligna na amostra da biópsia excisional, sendo seu resultado uma alteração fibrocística, elastose de estroma mamário periductal com microcalcificações presentes.

Ainda sem esclarecimentos quanto ao foco primário mamário, foi dado seguimento em sua investigação com a realização de ressonância magnética das mamas, cujo resultado nos evidenciou: acentuado espessamento cutâneo, com edema associado, não captante de contraste, mamas heterogeneamente fibroglandulares com mínima impregnação, nódulo no quadrante súperolateral da mama esquerda com alto sinal em T2 e baixo sinal em T1, não captante do contraste, medindo 6,5cm, compatível com seroma pós cirúrgico. Múltiplos linfonodos arredondados na axila esquerda em níveis 1 e 2.

Sem evidencia de sítio primário mamário após tais resultados, o caso foi conduzido como Carcinoma Oculto da Mama e encaminhado para quimioterapia neoadjuvante, devido número de linfonodos axilares acometidos. Estadiamento clínico T0N2Mx. Solicitado ainda ampliação do painel imunohistoquímico com nova análise. O novo

resultado evidenciou receptor de estrogênio negativo, receptor de progesterona negativo, HER2 3+, Ki67 50%.

Exames de estadiamento, como cintilografia óssea, tomografias computadorizadas de pelve, abdome superior e tórax não evidenciaram quaisquer outros sítios metastáticos.

A quimioterapia neoadjuvante seguiu o esquema padrão para neoplasia de mama, sendo realizados 4 ciclos de doxorrubicina + ciclofosfamida seguida de paclitaxel (AC-T).

Após a quimioterapia a paciente em questão retornou para proposta de esvaziamento axilar esquerdo. A cirurgia foi realizada sem intercorrências e foi obtido como resultado anatomopatológico 9 linfonodos analisados por hematoxilina e eosina, todos eles sem metástases. Sendo assim, paciente foi encaminhada para radioterapia adjuvante de mama ipsilateral. Segue no momento em uso de Herceptin (trastuzumabe) como terapia alvo HER2 3+, sem evidências de metástases à distância.

## Discussão

Nos últimos anos, a mamografia e US de mama têm sido as principais ferramentas diagnósticas para identificar lesões mamárias em pacientes com metástase para linfonodos axilares com primário desconhecido. No entanto, essas modalidades apresentam baixa sensibilidade para detectar o tumor de mama primário. A sensibilidade geral da mamografia para detectar câncer de mama é de aproximadamente 77%, o que é reduzido para 47 a 64% em mulheres com tecido mamário denso. Um estudo de carcinoma oculto de mama diagnosticado por mamografia mostrou que um tumor primário de mama foi identificado em 20 de 64 pacientes (31,2%) após a mastectomia. 12

A complementação da RM da mama à mamografia ou US eleva a sensibilidade de detecção em até 100% no rastreamento do câncer de mama em pacientes de alto risco. Da mesma forma, a RM pôde visualizar uma lesão mamária primária em 36 - 86% dos OBC diagnosticado por mamografia ou ultrassonografia. Portanto, a RM de mama é uma modalidade crucial para definir OBC em prática clínica atual. 12

Por causa de sua raridade, estudos controle prospectivos randomizados não foram realizados até o momento. As estratégias de tratamento são baseadas em alguns pequenos estudos retrospectivos e estudos de casos. Para pacientes com  $\leq 3$  linfonodos positivos, o NCCN recomenda 1) mastectomia com linfadenectomia axilar (EA) +/- radiação pós-mastectomia ou 2) EA com irradiação de toda a mama +/- irradiação de linfonodo. Para pacientes com  $> 3$  linfonodos positivos, o NCCN recomenda terapia neoadjuvante seguida de mastectomia com EA. Contudo, ainda existe controvérsia em relação ao tratamento cirúrgico ideal, pois os padrões de cada centro de pesquisa ainda são altamente variados.

Uma pesquisa de 2005 da American Society of Breast Surgeons revelou que 43% dos cirurgiões preferiram a mastectomia enquanto 37% preferiram a radiação de toda a mama, destacando a falta de padronização no tratamento do câncer de mama oculto.

Vários estudos recentes se voltaram para bancos de dados de câncer para reunir esclarecimentos sobre o tratamento do carcinoma oculto. O SEER e o Banco de Dados Nacional do Câncer (NCDB) fornecem informações valiosas sobre os resultados de várias combinações de tratamento de quimioterapia, mastectomia, EA e radioterapia. No entanto, nenhum dos estudos anteriores especificamente abordaram se mastectomia ainda deve ser realizada em pacientes que já estão recebendo radioterapia e EA. 13

A mastectomia com dissecação de linfonodo axilar tem sido o tratamento comumente usado em pacientes com doença primária oculta. A análise combinada de 10 séries publicadas mostrou que o câncer de mama foi encontrado nas peças de mastectomia em 147 de 210 pacientes (70%). Tumores invasivos foram encontrados em 36 de 210 pacientes (65%) (HARRIS, 2014).

Tabela 4 – Achados patológicos após mastectomia (HARRIS, 2014).

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Submetidas a mastectomia</b>	<b>Carcinoma in situ</b>	<b>Carcinoma invasivo</b>	<b>Carcinoma (%)</b>
Ashikari et al.	1946 – 1975	34	3	20	67
Bhatia et al.	1977 – 1985	11	2	9	100
Baron et al.	1975 – 1978	28	4	16	71
Ellerbroek et al	1944 – 1987	13	0	1	8
Fitts et al.	1948 – 1963	11	0	7	70
Haagensen	1916 – 1966	13	0	12	92
Kemeny et al.	1973 – 1985	11	2	3	45
Merson et al.	1945 – 1987	33	0	27	82
Owen et al.	1907 – 1950	27	0	25	92
Patel et al.	1952 - 1979	29	0	16	60

Tabela 5 – Resultados de tratamento conservador da mama (HARRIS, 2014).

		Nº de pacientes	% 5 anos de recorrência local	

Autores	Média (meses)	Sem RT	Com RT	Sem RT	Com R	P
Ellerbroek et al.	131	13	16	57	17	.06
Masinghe et al	108	12	41	35,8	16,4	.27
Barton et al	68	13	35	66	16	<0.01
Institut Curie series	151	2	54	2/2	7,5	NA

Três estudos demonstram resultados de tratamento conservador para câncer T0, N1. O grupo do hospital M.D. Anderson Cancer Center, em Houston, tratou 29 de 42 pacientes com preservação da mama; a mama foi irradiada em 16 e nenhum tratamento foi feito em 13. A recorrência ocorreu em 18% das pacientes do grupo irradiado e 54% das pacientes do grupo não irradiado.

A sobrevida não foi diferente entre o grupo que foi submetido a mastectomia e o que não foi. Em estudos no hospital Sloan-Kettering, 7 das 35 pacientes foram submetidas ao tratamento conservador da mama, e seis com radioterapia. As taxas de sobrevida em cinco anos foram similares entre esse grupo e o grupo submetido à mastectomia.

Merson et al. demonstraram casos de 29 pacientes submetidas ao tratamento conservador da mama. A recorrência ocorreu em nove das 17 pacientes que não receberam radiação e em duas das 6 pacientes que foram irradiadas.

De 59 pacientes tratadas entre 1960 e 1997 no Instituto Curie, 3 foram submetidas à mastectomia. Duas pacientes não foram submetidas à mastectomia nem à radioterapia. Ambas eventualmente tiveram câncer de mama em nove e em 67 meses, respectivamente.

Cinquenta e quatro pacientes receberam radioterapia na mama (dose média de 59Gy, variando de 50 a 70Gy). A recorrência ocorreu em nove das 54 pacientes; o risco em oito anos de recorrência ipsilateral foi de 12%.

Todas as pacientes que tiveram recorrência foram tratadas com mastectomia. A taxa de preservação da mama em oito anos foi de 93%. O resultado desses estudos sustenta o uso da radioterapia como alternativa para a mastectomia.

Tabela 7 – Taxa de sobrevida em 5 anos de follow up dos pacientes com OBC (HARRIS, 2014).

Autores	Pacientes	Taxa de sobrevivida (%)
Ashikari et al.	42	79
Baron et al.	35	75
Ellerbroek et al.	42	72
Kemeny et al.	18	57
Merson et al.	56	76,5
Institut Curie	59	84,5

Outro ponto de dúvida é se após a dissecação axilar, deve-se realizar a irradiação de linfonodos remanescentes. Poucos dados são avaliados na literatura para sustentar qualquer opção de tratamento. O risco substancial para envolvimento linfonodal da região superior da axila pode ser suspeitado, já que se espera que os três níveis axilares sejam encontrados na metade das pacientes. Nas pacientes com acometimento axilar associado a câncer de mama invasivo, a radioterapia da região superior da axila é realizada tipicamente quando 4 ou mais linfonodos estão acometidos.

Um estudo feito em 1997 mostrou que em pacientes com envolvimento axilar a radioterapia da parede torácica e dos linfonodos regionais após a mastectomia diminuiu o número de metástases à distância e aumento a sobrevivida, mesmo nas que receberam quimioterapia ou hormonioterapia. Por isso, por analogia a outros tumores em estágio II, a radioterapia da região superior da axila pode ser recomendada dentro dessa rogativa, desde que a dissecação axilar seja realizada.

Cinquenta e oito de cinquenta e nove pacientes tratadas no Instituto Curie receberam radioterapia linfonodal. Dentro dessa instância, somente a região superior da axila e os linfonodos supraclaviculares foram tratados após uma dissecação axilar completa, enquanto que toda a axila foi tratada quando a adenectomia simples havia sido realizada. Ocorreram quatro recorrências axilares: uma foi isolada, mas três estiveram associadas à recorrência. A indicação para irradiação interna é atualmente debatida para pacientes com tumor mamário central e medial ou com acometimento axilar. Recomendações sobre o tratamento dos linfonodos internos da mama de pacientes com tumor primário oculto e adenopatia axilar são difíceis de serem formuladas, porque a avaliação da irradiação interna dentro dessa forma rara é impossível tendo

como base séries retrospectivas limitas. Como a localização dos tumores primários é incerta, o Instituto Curie preconiza a irradiação interna em todas pacientes.

Sobre a indicação de terapia sistêmica adjuvante para as pacientes com tumor primário oculto, devido a raridade dessa doença a eficácia dessa é impossível de ser apurada. Comparando com pacientes estágio II com axila positiva, a tendência geral é usar o mesmo critério, envolvimento axilar, para prescrever quimioterapia e/ou hormonioterapia.

Vinte e sete das cinquenta e nove pacientes tratadas no Instituto Curie receberam quimioterapia adjuvante com regime de ciclofosfamida + doxorrubicina + 5-fluoracil. Pacientes que receberam quimioterapia eram mais jovens e apresentavam mais linfonodos acometidos, mas essas diferenças não foram estatisticamente significantes. As taxas de sobrevida e o intervalo livre de metástases não foram estatisticamente diferentes em 27 pacientes que receberam quimioterapia e em 32 pacientes que não receberam.

Essa aparente perda de benefício da quimioterapia pode ser explicada pelo fato desse grupo particular de pacientes a quimioterapia não reverte o prognóstico adverso de um acometimento linfonodal maciço. Conhece-se pouco sobre o efeito da hormonioterapia nas pacientes. De 13 pacientes que receberam tamoxifeno por pelo menos 2 anos, em um estudo do Instituto Curie, somente 1 desenvolveu metástase à distância, 7 anos após o diagnóstico.

Os resultados dos estudos publicados nos últimos anos suportam fortemente a indicação de terapia conservadora da mama, que consiste em esvaziamento axilar seguido de irradiação mamária, sendo uma alternativa à mastectomia nestes pacientes. Atualmente, as diretrizes do NCCN recomendam mastectomia radical modificada ou dissecação axilar com radioterapia complementar de mama com ou sem ampliação de campo radioterápico para região axilar. As recomendações atuais priorizam a utilização de quimioterapia adjuvante baseada em Doxorrubicina, após abordagem cirúrgica em pacientes com carcinoma oculto, especialmente aqueles com mais de três linfonodos positivos.

Em um estudo com 142 pacientes de várias instituições coreanas, foi realizado a comparação de observação de dois grupos: esvaziamento axilar (EA) e sem conduta cirúrgica em mama ipsilateral e EA e cirurgia de mama seja por mastectomia ou cirurgia conservadora da mama. O estudo relatou que não houve diferença significativa na sobrevida global entre os grupos. Tal fato sugeriu que nenhum tratamento era potencialmente necessário para a mama ipsilateral. No entanto, pelo menos 53% do grupo EA sozinho recebeu radiação (RT) na mama e outra parte desse grupo não se sabe se receberam radiação ou não. Portanto, essa não era uma coorte homogênea.

Wang et al. (2010) realizaram uma revisão retrospectiva de 51 pacientes de uma única instituição com OBC, dos quais 38 tinham EA + Mastectomia e 13 pacientes tinham apenas EA. Todas as pacientes foram submetidas à quimioterapia e aquelas que foram positivas para receptores de estrogênio e progesterona receberam terapia hormonal. Essas coortes foram, portanto, mais homogêneas do que o estudo coreano. Trinta e seis dos 51 pacientes foram submetidos a RT para a fossa supraclavicular.

As pacientes foram acompanhadas por pelo menos 4 anos, com taxa de recorrência em 26% no grupo mastectomia, em comparação com 77% para o grupo do EA sozinho. Apesar das coortes não serem combinadas (para RT para os linfonodos supraclaviculares regionais, ressonância magnética ou status nodal) as taxas de sobrevida livre de doença e sobrevida global foram estatisticamente muito superiores para pacientes com mastectomia em comparação com observação isolada.

Pode-se concluir que a cirurgia de mama na região ipsilateral do comprometimento linfonodal axilar apresentou benefício quando comparado a nenhum tratamento. No entanto, é importante notar que neste estudo, apenas 10 ou menos, de 38 pacientes, se encaixariam na definição de OBC.

Tabela 6 - Taxa de mortalidade para esvaziamento axilar versus esvaziamento axilar + mastectomia em relação ao status linfonodal

<b>Estadiamento axilar</b>	<b>EA</b>		<b>EA + mastectomia</b>	
	<b>Total de casos</b>	<b>Mortes (%)</b>	<b>Total de casos</b>	<b>Mortes (%)</b>
I	6	2 (33)	23	2 (9)
II	3	2 (66)	7	1 (14)
III	4	4 (100)	8	4 (50)



	13	8 (62)	38	7 (18)
--	----	--------	----	--------

Uma meta-análise apresentou resultados em pacientes com OBC submetidos a EA com mastectomia  $\pm$  RT versus apenas RT de mama. Este estudo também comparou uma segunda coorte submetida a EA com RT de mama ou sem tratamento de mama. Incluiu 7 estudos internacionais, com 241 pacientes apresentando entre 1973 e 2011. O seguimento médio foi de 62 meses (DP 16,2 meses). Paciente coortes não foram pareados para quimioterapia e terapias hormonais no pós-operatório. Ao comparar EA + RT de mama com EA + Mastectomia  $\pm$  RT, não houve significância estatística na diferença de recorrência locorregional, metástases à distância ou taxas de mortalidade ( $p = 0,78, 0,16$  e  $0,65$ , respectivamente).

Ao realizar a segunda comparação, EA+ RT de mama e EA sozinho, houve evidência estatística de uma redução na recorrência locorregional ( $p < 0,01$ ) no grupo da radiação, mas sem melhora estatística ao comparar metástases à distância e taxas de mortalidade ( $p \frac{1}{4} 0,17$  e  $0,09$  respectivamente).

Concluiu-se que EA+ RT de mama foi melhor do que EA sozinho em termos de recorrência locorregional; com apenas uma tendência a menores metástases à distância e taxas de mortalidade. Este resultado é consistente com revisão de literatura de Wang et al. (4)

Entre 1960 e 1985, 31 pacientes se apresentaram ao Instituto Curie com linfadenopatia axilar isolada, de provável origem metastática da mama, mas sem evidência clínica ou radiológica de tumor mamário e nenhum outro tumor primário. A média de idade foi de 54,6 anos (variação de 39 a 79 anos). O diagnóstico histológico foi obtido por cirurgia axilar (22 casos), core biópsia (6 casos) e citologia (3 casos). Todos os slides foram revisados para o presente estudo. O tratamento consistiu em cirurgia axilar seguida de radioterapia em 22 pacientes, radioterapia seguida de cirurgia axilar em 6 pacientes, radioterapia seguida de mastectomia radical modificada em um paciente e radioterapia isolada em 2 pacientes. Tratamento adjuvante sistêmico foi dado aos pacientes. A mediana de acompanhamento foi de 9 anos (variação de 2 a 26 anos). Oito recorrências apareceram. Quatro pacientes recorreram apenas na mama (tempo médio para recidiva: 112 meses, intervalo de 63 a 162 meses). Os outros quatro pacientes recorreram tanto na mama quanto na axila (tempo

médio para recidiva: 23 meses, intervalo de 7 a 46 meses). Nove pacientes desenvolveram metástases à distância, dos quais três também apresentaram recorrência locorregional. Entre os 11 pacientes que fizeram tratamento sistêmico, apresentaram recidiva ou metástases. As taxas globais de sobrevida atuarial em 5 e 10 anos foram de 76 e 71%, respectivamente. As taxas de sobrevida atuarial livre de metástases em 5 e 10 anos foram de 73 e 71%, respectivamente. Metástases axilares sem evidência clínica ou radiológica de tumor primário de mama representam uma entidade clínica discreta, cujo prognóstico parece ser melhor do que o câncer de mama clínico invasivo com envolvimento linfonodal associado. Nossos resultados sugerem que a axila, mama homolateral e outras áreas de drenagem linfática devem ser tratadas. A radioterapia conservadora da mama evita a necessidade de mastectomia como tratamento primário, com 75% das mulheres nesta série mantendo suas mamas (CAMPANA, 1989).

Subsequentemente, dois estudos compararam pacientes com OBC que receberam RT de mama ipsilateral àquelas que não receberam. Ellerbroek et al. (1990) demonstraram uma redução de 40% DE riscos a longo prazo (long-run risks – LRR) no grupo de radiação (n = 16, LRR 17%) versus o grupo de observação (n = 13, LRR 57%). Esses resultados foram reproduzíveis em uma coorte de tamanho semelhante por Shannon et al. 10 anos depois [31]. Eles relataram 29 pacientes que fizeram cirurgia na axila, 16 receberam RT para o ipsilateral ± parede torácica e 13 não tiveram RT na mama. As taxas de LRR foram 12,5% versus 69% a favor do braço RT (p = 0,02) com mediana acompanhamento de 44 meses.

## **Conclusão**

Com avanços tecnológicos e aprimoramento dos métodos e aparelhos de imagem, a tendência é redução da incidência de OBC. Como visto, atualmente prioriza-se a realização da ressonância magnética das mamas (de preferência 3T) para avaliação complementar. A quimioterapia neoadjuvante deve ser considerada e, embora mais estudos precisem ser realizados nessa área com coortes mais homogêneas, pode ser possível para cirurgia axilar.

Evidências até o momento sugerem que melhores resultados são alcançados se a mama ipsilateral for tratada, seja por radioterapia seja com mastectomia, sem

diferença estatística de sobrevida global. Contudo, deve-se pensar individualmente na paciente quanto às consequências psicossociais de uma mastectomia.

## **Anexos**

**POTENTIAL IMMUNOHISTOCHEMISTRY MARKERS FOR UNKNOWN PRIMARY CANCERS**

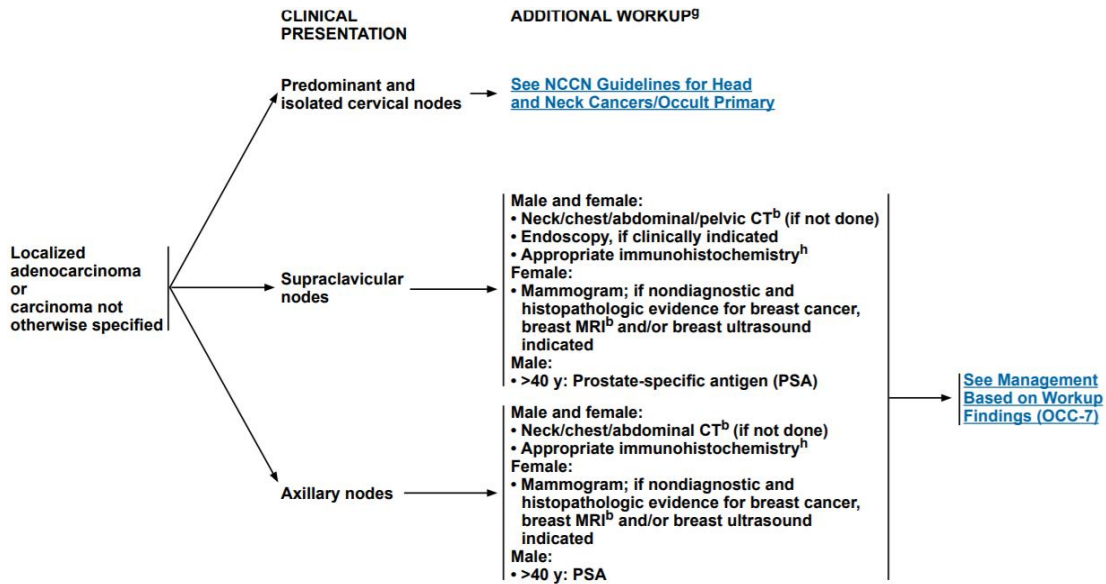
Immunohistochemistry markers for unknown primary cancers are provided as a resource to assist in localizing a primary but are not uniformly specific or sensitive. Avoid a large series of immunohistochemistry markers. Communication with the pathologist is essential to workup.

**TUMOR-SPECIFIC MARKERS AND THEIR STAINING PATTERN<sup>1,2</sup>**

Marker	Tumor	Staining Pattern
Arginase-1	Hepatocellular	Nuclear/cytoplasmic
Calretinin	Mesothelioma, sex cord-stromal, adrenocortical	Nuclear/cytoplasmic
CDX2	Colorectal, other gastrointestinal, pancreaticobiliary tract	Nuclear
D2-40	Mesothelioma, lymphatic endothelial cell marker	Membranous
EBV	Nasopharynx	Nuclear
ER/PR	Breast, ovary, endometrium	Nuclear
GATA3	Breast, urinary bladder, salivary gland	Nuclear
GCDFP-15	Breast	Cytoplasmic
Glypican-3	Hepatocellular	Cytoplasmic
HepPar-1	Hepatocellular	Cytoplasmic
HPV	Cervix, vulva, vagina, penis, anal, oropharynx	Nuclear (DNA ISH); nuclear/cytoplasmic (RNA ISH)
Inhibin	Sex cord-stromal, adrenocortical	Cytoplasmic
Mammaglobin	Breast	Cytoplasmic
Melan-A	Adrenocortical, melanoma	Nuclear
Napsin A	Lung	Cytoplasmic
NKX3-1	Prostate	Nuclear
P16	Cervix, vulva, vagina, penis, anal, oropharynx	Nuclear/cytoplasmic (if positive, perform HPV ISH)
PAP	Prostate	Membranous
PAX8	Thyroid, renal, ovary, endometrium, cervix, thymus	Nuclear
PSA	Prostate	Cytoplasmic
RCC marker	Renal	Membranous
SF-1	Adrenocortical, sex-cord stromal	Nuclear
SATB2	Colorectal, other gastrointestinal tract	Nuclear
Thyroglobulin	Thyroid	Cytoplasmic
TTF-1	Lung, thyroid	Nuclear
Uroplakin III	Urothelial	Membranous
Villin	Gastrointestinal (epithelia with brush border)	Apical
WT1	Ovarian serous, mesothelioma, Wilms	Nuclear

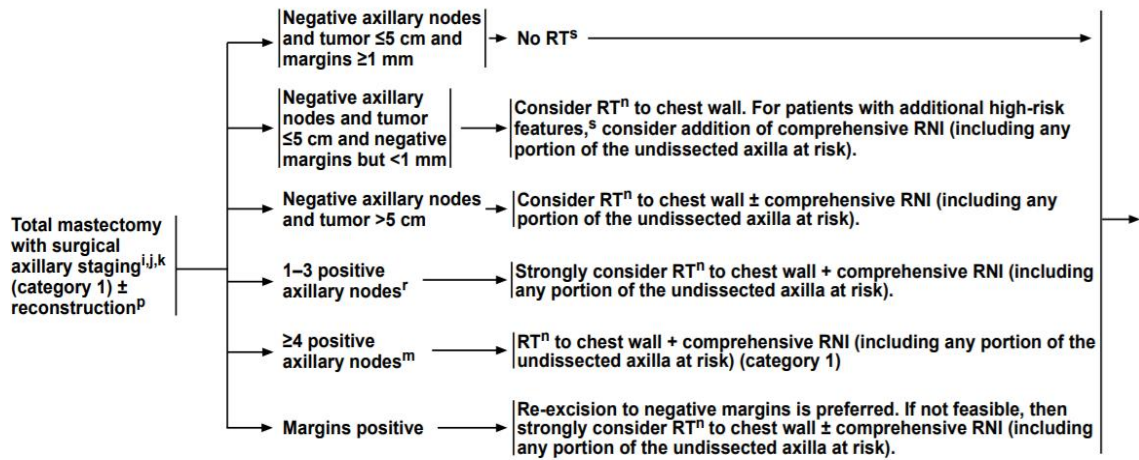
<sup>1</sup> ER/PR, estrogen receptor/progesterone receptor; GCDFP-15, gross cystic disease fluid protein 15; HepPar-1, hepatocyte paraffin 1; RCC, renal cell carcinoma; PAP, prostatic acid phosphatase; PSA, prostate-specific antigen; SF-1, steroidogenic factor-1; TTF-1, thyroid transcription factor 1. Reprinted from Bahrami A, Truong LD, Ro JY. Undifferentiated tumor: true identity by immunohistochemistry. Arch Pathol Lab Med 2008;132:326-348 with permission from Archives of Pathology & Laboratory Medicine. Copyright 2008 College of American Pathologists.

<sup>2</sup> Per physician discretion, TRK protein testing can be considered as part of broad immunohistochemistry testing (a positive test should then be confirmed with NGS).



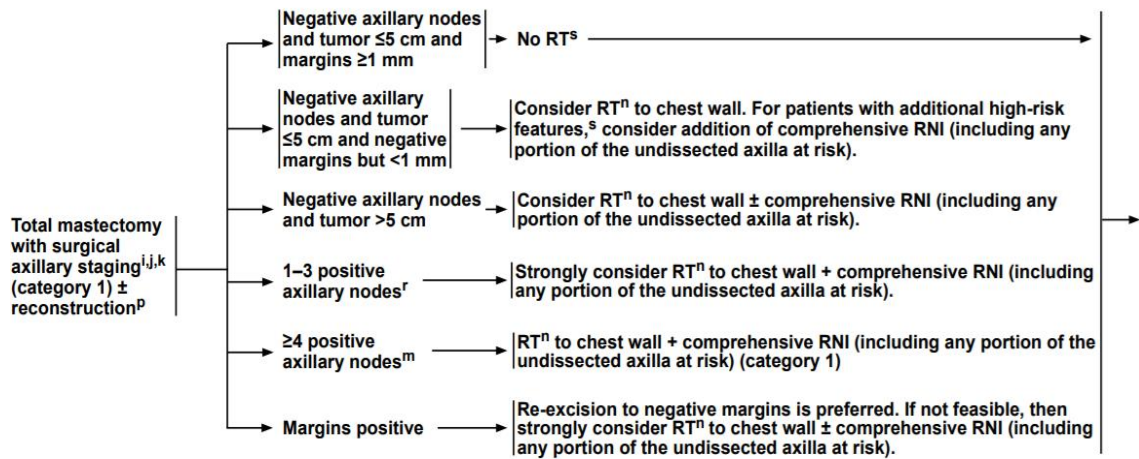
LOCOREGIONAL TREATMENT OF cT1-3, cN0 or cN+, M0 DISEASE:<sup>a,q</sup>  
 MASTECTOMY FOLLOWED BY RT

RT AFTER COMPLETION OF MASTECTOMY AND AXILLARY STAGING



LOCOREGIONAL TREATMENT OF cT1-3, cN0 or cN+, M0 DISEASE:<sup>a,q</sup>  
 MASTECTOMY FOLLOWED BY RT

RT AFTER COMPLETION OF MASTECTOMY AND AXILLARY STAGING



## Referências

- 1) MS, INCA. Coordenação de Prevenção e Vigilância / Divisão de Vigilância e Análise de Situação, 2021.
- 2) MS, INCA. ABC do Câncer: Abordagens Básicas para o Controle do Câncer. Rio de Janeiro: Serviço de Edição e Informação Técnico-Científica/CEDC, 2011.
- 3) Biazús, JV, Zucatto AE, Melo MP. Cirurgia da Mama. Segunda edição. Porto Alegre: Artmed, 2012.
- 4) Harris JR et al. Diseases of the Breast. Fifth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2014.
- 5) Ofri A, Moore K. Occult breast cancer: Where are we at? Breast. 2020 Dec; 54:211-215. doi: 10.1016/j.breast.2020.10.012. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33130487; PMCID: PMC7599122.
- 6) Santen RJ, Yue W, Heitjan DF. Occult breast tumor reservoir: biological properties and clinical significance. Horm Cancer. 2013.
- 7) Campana, F et al. Presentation of axillary lymphadenopathy without detectable breast primary (T0 Nib breast cancer): experience at Institut Curie. Radiotherapy & Oncology. Volume 15, issue 4, p321-325, 1989.
- 8) Varadhachary G, Martin RR. Cancer of Unknown Primary Site. Massachusetts Medical Society. New England Journal of medicine, 2014.
- 9) Ettinger DS et al. Occult Primary: Cancer of Unknown primary [CUP]. National Comprehensive Cancer Network [NCCN]. NCCN.org. Version 1.2022, 2021.
- 10) Wild JB, Vidya S. What can National Registry data tell us about occult breast cancer? Chinese Clinical Oncology. 2019.
- 11) Lee CH et al. Cancer de mama oculto: dos casos clínicos analizados según el concepto actual. Rev. méd. Chile, Santiago, v. 134, n. 9, p. 1166-1170, sept. 2006.
- 12) Vieira SC et al. Câncer de Mama: Consenso da SBM Regional Piauí. Piauí: Sociedade Brasileira de Mastologia, 2017

- 13) Kim H, et al. Outcome of breast-conserving treatment for axillary lymph node metastasis from occult breast cancer with negative breast MRI. *Breast*. 2020.
- 14) Tsai C, et al. Treatment for occult breast cancer: A propensity score analysis of the National Cancer Database. *Am J Surg*. 2020.
- 15) Macedo FI, Eid JJ, Flynn J, Jacobs MJ, Mittal VK. Optimal Surgical Management for Occult Breast Carcinoma: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016 ;23(6):1838-44.
- 16) M. He, L.-C. Tang, K.-D. Yu, A.-Y. Cao, Z.-Z. Shen, Z.-M. Shao, G.-H. Di, Treatment outcomes and unfavorable prognostic factors in patients with occult breast cancer, *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, Volume 38, Issue 11,2012.
- 17) Bagnoli, F et al. *Mastologia do diagnóstico ao tratamento*. 1ª edição. Sociedade Brasileira de Mastologia. Goiânia: Conexão Propaganda Editora, 2017.