Rodrigo Gregório Brandão

Avaliação ultrassonográfica da distância entre o câncer de mama e a pele: valor de corte para preservação segura da pele. Estudo de acurácia diagnóstica

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

São Paulo
2021

Rodrigo Gregório Brandão

Avaliação ultrassonográfica da distância entre o câncer de mama e a pele: valor de corte para preservação segura da pele. Estudo de acurácia diagnóstica

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Afonso Celso Pinto Nazário

São Paulo
2021

Brandão, Rodrigo Gregório
Avaliação ultrassonográfica da distância entre o tumor e a pele: valor de corte para preservação segura da pele. Estudo de acurácia diagnóstica / Rodrigo Gregório Brandão. – São Paulo, 2021.
xi, 104.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ginecologia.

Título em inglês: Ultrasound measurement of the distance between the breast tumor and the skin: a cut-off value for safe skin preservation. Diagnostic accuracy study
1. Neoplasias da Mama. 2. Preservação da Pele. 3. Margem Cirúrgica. 4. Ultrassonografia. 5. Reconstrução Mamária.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA

Chefe do Departamento:

Prof. Dra. Marair Gracio Ferreira Sartori

Coordenador do Programa de Pós-Graduação
Prof. Dr. Afonso Celso Pinto Nazário

Rodrigo Gregório Brandão

Avaliação ultrassonográfica da distância entre o câncer de mama e a pele: valor de corte para preservação segura da pele. Estudo de acurácia diagnóstica

Presidente da banca: Prof. Dr. Afonso Celso Pinto Nazário

BANCA EXAMINADORA

Dr. Renato Zocchio Torresan _____

Dr. Jorge Villanova Biazus _____

Dra. Vanessa Monteiro Sanvido Ferreira _____

Dr. Regis Resende Paulinelli _____

A fé é a convicção em fatos que não se veem. A Ciência é a prova das coisas que são vistas, observadas, documentadas e medidas. Uma não anula a outra. É a minha fé, porém, que me mantém no caminho certo, dia após dia. Sendo assim, a ciência não prova Deus, mas enriquece a fé de quem acredita.

Autor desconhecido

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Afonso Celso Pinto Nazário, pelo ser humano notável que é, pelo professor paciente e amigo. Figura inspiradora para todos nós, que buscamos no difícil caminho da ciência, não apenas repostas, mas sentido à vida.

À minha esposa Débora, por ter aceitado este desafio junto comigo. Você foi sempre a força, o apoio e o estímulo a seguir adiante. O meu amor por você só aumentou neste período, assim como o meu respeito.

Aos meus filhos, João e Nina, heranças de Deus para a minha vida. Quando maiores, ao lerem isto, saibam que grande parte do meu esforço nasceu do sorriso de vocês. Meus amores, busquem sempre o máximo desta vida, indubitavelmente única e passageira. Tudo o que forem fazer, façam com o máximo entusiasmo e dedicação, entreguem tudo o que possuem, pois assim deixarão um rastro de amor por onde passarem.

À Profa. Dra. Angela Flavia Logullo, por todo o apoio e auxílio na execução deste trabalho.

À Dra Patricia Julia Logullo, pessoa de conhecimento técnico formidável, em muito contribuiu com adequação escrita e metodológica. Receba toda a minha gratidão e admiração.

Ao Prof. Gil Facina, por sempre ter acreditado em mim. Muito mais do que professor, um amigo querido.

À Profa. Dra. Simone Elias, pela rigidez científica, fundamental para a realização de um bom estudo. Minha enorme gratidão pelos seus ensinamentos que transcendem o lado técnico da medicina e expõem o lado humano desta ciência.

Ao Dr. Carlos Camilo Neto, patologista de grande conteúdo técnico, solícito, e fundamental para a execução deste trabalho.

Ao Dr. Armando Antico Filho, patologista experiente, companheiro de trabalho de mais de uma década, pela sua inestimável contribuição.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), cujo apoio ao presente trabalho foi fundamental.

Aos residentes da EPM-UNIFESP. Sem sua ajuda não seria possível a finalização desta obra.

À EPM-UNIFESP, instituição que me trouxe enorme aprendizado e permitiu o convívio com os melhores professores, colegas e alunos que jamais pensei em conhecer. Orgulho-me muito em fazer parte deste grupo.

SUMÁRIO

Banca Examinadora iv
Epígrafe v
Agradecimentos vi
Sumário viii
Lista de abreviaturas e símbolos ix
Lista de figuras x
Lista de gráficos xii
Resumo xiii
Abstract xiv

1 INTRODUÇÃO 1
1.1 Câncer de mama: a importância 2
1.2 A pele que recobre a mama 4
1.3 A mastectomia com preservação de pele 7
1.4 Recorrência local 9
1.5 A importância das margens comprometidas 11
1.6 Os retalhos cutâneos cirúrgicos 13
1.7 Comprometimento da pele no câncer de mama 16
1.8 Ultrassonografia e a distância tumor-pele 18
1.8.1 A relação entre o câncer de mama e a pele nos exames de imagem 18
1.8.2 Deformidade da mama na posição supina com os braços atrás da cabeça 23
1.8.3 Efeito da compressão do transdutor sobre as mamas 25
1.8.4 Reprodutibilidade das distâncias entre o tumor e a pele 26
1.8.5 Obtenção da distância tumor-pele 28
1.8.6 Técnica do Exame 29

2 REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO 31

3 OBJETIVOS 46
3.1 Objetivo geral 47
3.2 Objetivos específicos 47

4 ARTIGO 48

5 CONCLUSÕES 69

6 ANEXOS 71

7 APÊNDICES 84

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

BLS	Biópsia do linfonodo sentinela
CDIS	Carcinoma *in situ*
CINE	Carcinoma invasivo não especial
CLI	Carcinoma lobular invasivo
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DP	Desvio padrão
DTP	Distância tumor-pele
DTP-PAT	Distância tumor-pele no espécime anatomopatológico
DTP-USG	Distância ultrassonográfica entre o tumor e a pele
EA	Esvaziamento axilar
EUA	Estados Unidos da América
FS	Fáscia superficial
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IMC	Índice de massa corporal
MMG	Mamografia
MO	Mamoplastia oncológica
MPP	Mastectomia com preservação de pele
MPPM	Mastectomia com preservação de pele e mamilo
MRM	Mastectomia radical modificada
MT	Mastectomia total
PAT	Patologia
QUA	Quadrantectomia
RC	Razão de chances
RE	Receptor de estrógeno
RL	Recorrência local
ROC	*Receiver operating characteristic*
RP	Receptor de progesterona
TFG	Tecido fibroglandular
USG	Ultrassonografia

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fotomicrografia da fáscia superficial da mama (indicada pela seta). A distância até a derme sobrejacente não é constante (coloração de hematoxilina e eosina; ampliação original, 25x) 5

Figura 2. Estruturas que compõem a pele, em especial a fáscia superficial logo abaixo da hipoderme, considerada possível referência para elevação dos retalhos cutâneos na mastectomia 6

Figura 3. Ilustração de tumor superficial (à direita). Em alguns casos pode haver dúvida sobre a necessidade de se retirar a lesão em conjunto com a pele sobrejacente, como no caso à esquerda (macroscopia). A distância tumor-pele poderia auxiliar nesta decisão..... 8

Figura 4. Em tumores superficiais, a presença de lesão no retalho cutâneo deve aumentar o risco de recorrência local, notadamente naquelas pacientes que não receberam quimioterapia e radioterapia..... 13

Figura 5. Uso do paquímetro é forma simples, acurada e reprodutível de medir retalhos cutâneos no intraoperatório. Na imagem à esquerda, retalho de 4mm de espessura. Ao centro paquímetro esterilizável e a direita paquímetro digital com bicos longos, que permitiria medir os retalhos em diversas regiões da mama. 15

Figura 6. Margem da ressonância magnética e margem patológica. Esquerda: A margem da ressonância magnética foi definida como a menor distância entre a pele e o tumor (seta amarela). Direita: A margem patológica foi definida como a menor distância entre a pele e o tumor no corte patológico (seta vermelha) 20

Figura 7. A distância tumor-derme foi medida perpendicularmente em milímetros usando a borda hipoecoica mais anterior da lesão. Para tumores com margens indistintas, o limite mais próximo da derme foi usado para medir esta distância 21

Figura 8. Distância perpendicular entre o câncer de mama e a pele. A distância entre a margem hipoecoica mais anterior do tumor até a superfície da pele foi medida perpendicularmente 22

Figura 9. Ultrassonografia de tumores superficiais. Em todos estes casos a distância tumor-pele (DTP) foi inferior à 3 mm. A definição da mínima DTP para preservação da pele poderia ser útil em todos estes casos..... 22

Figura 10. Forma mamária em relação às diferentes posições assumidas pela paciente. Na posição supina, com os braços atrás da cabeça, a mama passa de forma cônica para forma mais plana, o que determina redução das medidas relativas no seu interior. 24

Figura 11. Deformidade sofrida pela mama durante os principais exames realizados em paciente com câncer (à esquerda - USG, ao centro - RM, e à direita - MMG). 24

Figura 12. A - a costela está a uma profundidade de 4 cm quando a compressão mínima é aplicada. Em B, onde alguma compressão é aplicada, a costela fica a uma profundidade de 3 cm. 25

Figura 13. Flecha amarela indicando o arco costal. É possível observar a aproximação da lesão com a pele após compressão acentuada sobre o transdutor [Fonte: Chamming's et al. [123]]. 26

Figura 14. Na imagem ultrassonográfica é possível observar lesão com limites indistintos. A DTP-USG foi obtida do limite hipoecoico mais próximo à pele. 29

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Dispersão entre as três mensurações do observador 1 e correlações de Pearson (r) 26

Gráfico 2. Dispersão entre as três mensurações do observador 2 e correlações de Pearson (r). 27

Gráfico 3. Dispersão entre as mensurações USG (médias) dos dois observadores e correlação de Pearson (r). 27

Gráfico 4. Gráfico de Bland-Altman demonstrando a diferença da medida ultrassonográfica entre os observadores. Nota-se diferença média muito pequena entre os observadores, de apenas -0,03. 28

RESUMO

Introdução: nos tumores superficiais da mama, a decisão sobre a necessidade de excisão da pele sobrejacente faz-se necessária. Isto depende, em teoria, da distância entre o tumor e a pele (DTP). No entanto, uma medida de referência ainda não foi determinada. Este estudo teve como objetivo encontrar o valor de corte da distância ultrassonográfica entre o câncer e a pele que permita a preservação cutânea no tratamento cirúrgico de tumores superficiais da mama. **Métodos**: foi desenvolvido estudo de acurácia diagnóstica através da comparação da DTP obtida na ultrassonografia pré-operatória (DTP-USG) com a DTP no espécime anatomopatológico (DTP-PAT) e com a espessura dos retalhos cutâneos cirúrgicos. Foram incluídas 95 pacientes consecutivas e 102 lesões entre janeiro de 2017 e dezembro de 2019, cujo planejamento cirúrgico incluía a retirada obrigatória do tumor em conjunto com a pele sobrejacente ou casos em que a localização do tumor permitia a retirada da pele sem comprometimento estético significativo. Pacientes submetidas a técnicas com preservação de pele não foram convidadas. Foram excluídas pacientes com carcinoma *in situ* e com lesões não nodulares (microcalcificações e distorções arquiteturais). **Resultados**: a espessura média do retalho cutâneo cirúrgico foi de 5,5 mm (3-10 mm). O ponto de corte da DTP obtida pela ultrassonografia de 2,1 mm obteve 96,0% de acurácia na predição da margem anterior livre, considerando retalho cirúrgico de 5 mm de espessura. A relação média entre as medidas da DTP patológicas e ultrassonográficas foi de 2,64. Sendo assim, DTP-USG de 3mm corresponderia a DTP-PAT de 8mm. Índice de massa corporal, presença de lesão palpável ou tratamento neoadjuvante não influenciaram significativamente esta relação. **Conclusão**: nos tumores superficiais da mama, a distância de corte de 2,1 mm ou superior, obtida no pré-operatório por ultrassom entre a borda hipoecoica mais anterior do nódulo e a epiderme, possibilita preservar de forma segura a pele sobrejacente a lesão. Estudos futuros são necessários para acompanhar por mais tempo as mulheres submetidas a cirurgias de preservação da pele, principalmente os casos que não realizaram radioterapia.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama; Preservação da Pele; Margem Cirúrgica; Ultrassonografia; Reconstrução Mamária

ABSTRACT

Introduction: in superficial tumors of the breast, it is necessary to plan the thickness of surgical skin flaps, and whether skin can be preserved for better esthetic results. This depends in theory on the distance between skin and tumor (TSD). However, a reference measurement has not been determined yet. This study aimed to find an ultrasound measurement cut-off for the distance between tumor and skin that could allow patients to have the skin over the tumor spared. **Methods**: this is a diagnostic accuracy study comparing preoperative ultrasound TSD (TSD-USG) with pathological TSD (TSD-PAT) and the thickness of the skin flaps. We included 95 consecutive patients and 102 lesions between January 2017 and December 2019, whose surgical planning was to have the tumor and the anterior skin removed altogether or cases where the location of the tumor allowed skin removal without significant aesthetic damage. The patients in this study underwent measurements three times: preoperatively (using ultrasound to measure the distance between the most anterior hypoechoic leading edge of the lesion and the epidermis), during surgery (using a metal caliper to measure the thickness of surgical skin flap) and after surgery (pathological distance between the most anterior border of the tumor and the epidermis). The pathologists were blind to the previous measurements. We compared the TSD measured by ultrasound preoperatively with the pathological measurement on the surgical specimen. **Results:** the TSD ultrasound-measured cut-off of 2,1 mm obtained 96,0% accuracy in predicting free anterior margin, considering a 5-mm thick surgical flap. The average rate between the ultrasound and the pathology TSD measures was 2.64. Therefore, 3mm TSD-USG would correspond to 8mm TSD-PAT. The average surgical flap thickness was 5.5 mm (3-10 mm). Body mass index, a palpable lesion or neoadjuvant treatment did not significantly influence this relationship. **Conclusion:** In superficial tumors of the breast, a cut-off distance of 2,1 mm or more, measured preoperatively by ultrasound, allows a safe preservation of the skin above the tumor. Future studies need to follow up for longer the women submitted to skin preservation surgeries especially those not undergoing radiotherapy.

MeSH terms: Breasts neoplasms; Mastectomy; Subcutaneous mastectomy; Ultrasonography; Mammary ultrasonography; Margins of excision.

Author keywords: Breast cancer; Resection margins; Breast reconstruction; Skin preservation; Skin sparing.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Câncer de mama: a importância

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente em mulheres ao redor do mundo, excetuando-se os carcinomas de pele não melanoma, e a mais estudada[1]. De forma global, estimou-se para o ano de 2020 dois milhões e trezentos mil novos casos e 684 mil vidas perdidas[2]. É a malignidade mais comum entre mulheres de 140 países, e a causa mais frequente de mortalidade por câncer em 101 nações[3]. Entre as publicações na área da oncologia, a palavra-chave "mama" é responsável por 14% das pesquisas, seguida por "pulmão", com 8% e "colorretal", 5%[4]. Calcula-se que em 20 anos o câncer assumirá a liderança entre as causas de morte devido aos avanços em prevenção na área cardiovascular[5]. O câncer de mama ultrapassou o câncer de pulmão como a malignidade mais comumente diagnosticada em 2020, com 2,3 milhões de novos casos estimados ao redor do mundo (11,7%), seguida pelos cânceres de pulmão (11,4%), colorretal (10%), próstata (7,3%) e estômago (5,3%). O câncer de pulmão permaneceu como a principal causa de morte por câncer, com estimativa de 1,8 milhão de mortes (18%), seguido pelo câncer colorretal (9,4%), fígado (8,3%), estômago (7,7%) e mama (6,9%)[2].

Entre diferentes países e regiões do globo, observam-se taxas de incidência bastante variáveis, que trazem estreita relação com o índice de desenvolvimento humano. Regiões como a África Central e Ásia Oriental possuem incidência de 27 casos de câncer de mama por 100.000 mulheres, enquanto na América do Norte e países do oeste/centro europeu a incidência é de 92 por 100.000 mulheres[6]. Os programas de rastreamento talvez sejam os principais responsáveis por esta diferença, mas outros fatores certamente estão implicados como envelhecimento populacional, hábitos de vida, e sistema de registro e notificação de doenças. A maior incidência em regiões desenvolvidas contrasta com taxas de mortalidade específica mais baixas, em virtude do aumento dos casos precoces em relação aos mais avançados[7]. Dados históricos de países, em sua maioria desenvolvidos, apontam para a queda marcante da mortalidade por câncer alcançada nas últimas décadas[1,8]. Nos últimos 30 anos, os Estados Unidos da América (EUA) reduziram a mortalidade por câncer de mama em 30% e o Canadá em 44%[9,10]. Os programas de rastreamento organizados foram fundamentais, mas destaca-se também o papel das intervenções preventivas, dos avanços nos procedimentos diagnósticos e

terapêuticos[11].

O Brasil é um país em transição econômica e, durante as últimas décadas, passou por várias modificações demográficas, sociais e políticas, que interferiram na tendência dos tipos específicos de câncer[12]. A partir da criação do Sistema Único de Saúde, incorporado à Constituição Federal em 1988, houve grande expansão dos serviços públicos, porém não suficiente para diminuir as extremas desigualdades em todo o país. Nas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste, esse processo foi mais acelerado; enquanto nas regiões Norte e Nordeste, assim como em locais mais pobres do interior do país, os níveis de mortalidade e fecundidade permaneceram elevados, com estruturas etárias menos envelhecidas[13]. Assim sendo, ao analisar o Brasil como um todo, observa-se piora das taxas de mortalidade por câncer de mama em todas as regiões, a julgar pelo aumento de 48,77% em apenas seis anos[14]. Embora a incidência no Brasil seja menor do que nos EUA, a mortalidade específica é maior, por consequência da alta prevalência de casos diagnosticados em estágio avançado[15].

No tocante à importância dos fatores de risco, destaca-se o envelhecimento da população, antecipação da menarca, diminuição no número de gestações e do tempo de amamentação, uso de anticoncepcionais e de terapia de reposição hormonal, aumento do sedentarismo e da obesidade, e maior consumo de álcool pelas mulheres[16]. Nesse sentido, o alcoolismo, o sedentarismo e a obesidade têm sido mais implicados. Estima-se que o risco relativo de câncer de mama aumente em 10% para cada 10 g de álcool ingeridas ao dia, e em 50% nas mulheres com obesidade na pós-menopausa[17,18]. Quanto ao sedentarismo, poucas horas semanais de exercício vigoroso reduziriam em um terço o desenvolvimento desta doença[19].

1.2 A pele que recobre a mama

As mamas são consideradas glândulas sudoríparas apócrinas modificadas. Possuem estrutura dinâmica, pois a sua anatomia muda dependendo da idade, fase do ciclo menstrual e status reprodutivo[20]. Também consideradas como apêndice da pele, situam-se entre as camadas superficial e profunda da fáscia superficial proveniente da parede abdominal anterior. São duas camadas de tecido conectivo: anteriormente a fáscia superficial (fáscia de Camper) e posteriormente a fáscia que recobre o músculo peitoral maior e serrátil (fáscia de Scarpa)[21]. A fáscia superficial (FS) é estrutura delicada e bem definida, contudo pode ser muito delgada para reconhecimento durante a cirurgia. Alguns anatomistas sugerem que a FS mantém conexão de estruturas mais profundas com a pele, para que a mesma não ceda com a gravidade, e ainda acompanhe a mama durante a sua movimentação[22]. É através da FS, portanto, que penetram os ligamentos suspensores de Cooper na glândula mamária, denominados então como fibras de Sharpey[23].

As relações entre as fáscias da mama facilitam a sua dissecção ao longo de planos de tecido bem definidos. Estudo conduzido por Beer et al.[24] demostrou, após avaliação histológica de 62 espécimes mamários, que 44% das pacientes não apresentaram FS, e entre aquelas que apresentaram, 42% demostraram trajeto irregular com ilhas de tecido glandular no seu interior. O tecido fibroglandular (TFG), por sua vez, não foi identificado acima da FS. Foi observado trajeto ondulado, com ampla variação entre a distância da FS com a borda mais caudal da derme: 0,2 mm a 4,0 mm (Figura 1). Mesmo quando a FS esteve presente e visível, a distância até a pele subjacente demonstrou-se muito pequena: em 50% dos casos foi de apenas 1,1 mm. Quando a FS não estava presente, a distância entre o TFG e a derme variou entre 0,8 mm e 14 mm. Os autores concluem que caso a fáscia superficial fosse utilizada como referência para a dissecção cirúrgica, não seria possível preservar retalhos viáveis devido a sua distância muito pequena para a pele[24].

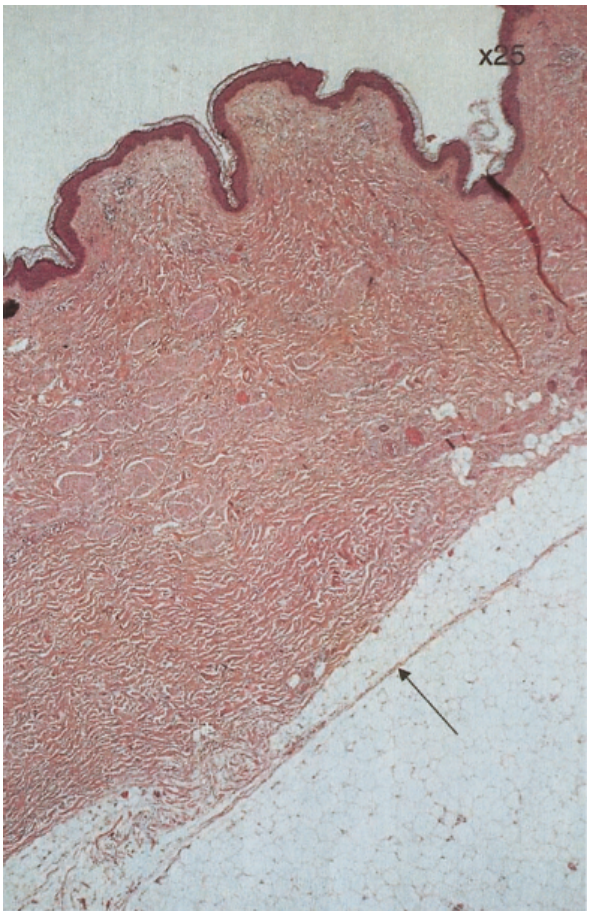


Figura 1. Fotomicrografia da fáscia superficial da mama (indicada pela seta). A distância até a derme sobrejacente não é constante (coloração de hematoxilina e eosina; ampliação original, 25x) [Fonte: Beer et al.[24]].

A pele faz parte do sistema tegumentar, sendo considerada o maior órgão do corpo humano. Existem duas camadas principais: a epiderme e a derme; e a camada mais profunda denominada hipoderme (gordura subcutânea). A epiderme é epitélio escamoso estratificado que contém quatro a cinco camadas. No fundo da epiderme está a derme, constituída por espessa camada de tecido conjuntivo que consiste em colágeno e elastina[25]. Tal camada fornece força e flexibilidade para a pele[26]. A derme também contém terminações nervosas, vasos sanguíneos e estruturas anexiais, como folículos pilosos, glândulas sudoríparas e sebáceas (Figura 2). A camada apical da derme se dobra para formar papilas que se estendem para a epiderme como minúsculas projeções digitiformes, conhecida como derme papilar; enquanto a camada inferior da derme é conhecida como derme reticular. A hipoderme é a terceira e mais profunda camada, e consiste principalmente em tecido adiposo[25].

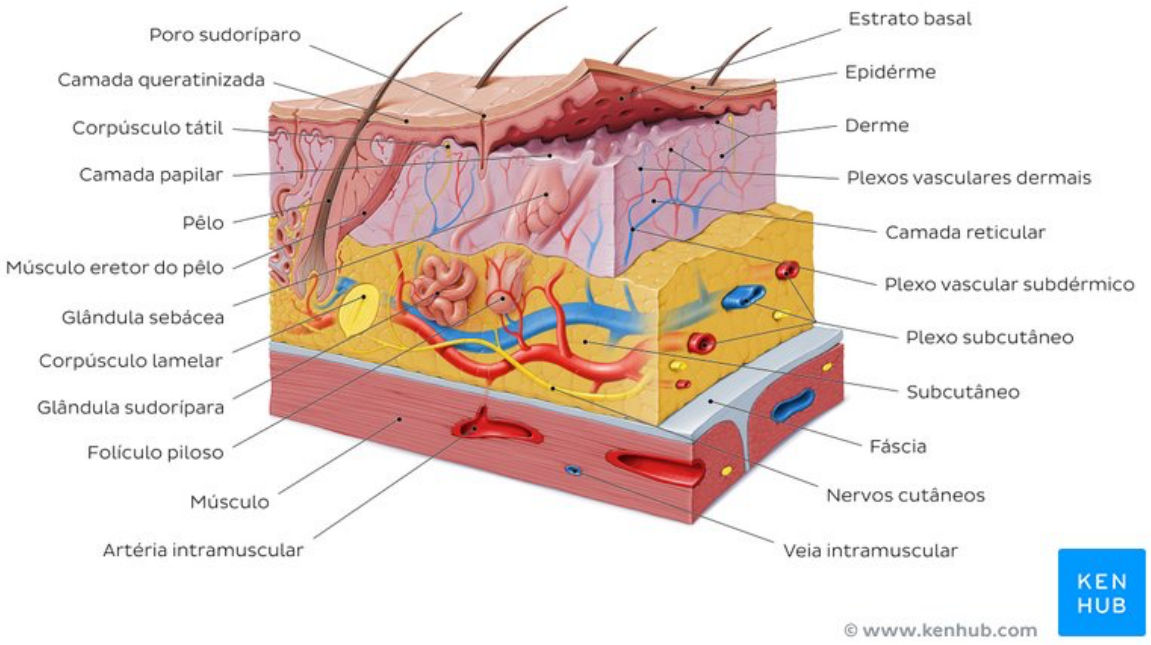


Figura 2. Estruturas que compõem a pele, em especial a fáscia superficial logo abaixo da hipoderme, considerada possível referência para elevação dos retalhos cutâneos na mastectomia [Fonte: Carmo[27]].

A espessura da derme varia em diferentes locais do corpo humano. Observa-se pele extremamente fina nas pálpebras e muito espessa na sola dos pés. A composição de colágeno e elastina ditam o comportamento mecânico e a resistência da pele[28]. Quanto mais espessa, maior a elasticidade e a resistência; por outro lado são mais suscetíveis à cicatrização hipertrófica e queloide[29]. Peles finas, como observado em pacientes idosas, possuem em geral cicatrização fina e delicada, porém são mais vulneráveis ao dano vascular e térmico causados pela dissecção com bisturi elétrico[30].

A espessura da pele mamária foi estudada por objetivos dos mais diversos: avaliar efeitos da radioterapia até comparar diferentes espessuras da pele humana. Sutradhar e Miller[31] realizaram medidas cutâneas com ultrassom escâner de alta frequência (20 MHz) de 23 pacientes, e obtiveram espessura média de 1,55 mm (0,83 mm-2,35 mm). A espessura da região lateral foi mais fina, enquanto a medial foi a mais espessa. Quando esta análise foi feita por outros métodos radiológicos (mamografia e tomografia), os valores obtidos estiveram entre 0,5 mm-3,1 mm[31-33]. Oltulu et al.[34] realizaram medida histológica com uso do micrômetro digital (Pixera Sofware Image Analyzing System) em 180 amostras de pele de seis principais regiões do corpo humano, incluindo a mama. Estes autores obtiveram valor médio

de 4,7 mm (±1,9 mm) para espessura da pele mamária. Larson et al.[35] avaliaram a espessura da pele de 76 espécimes mamários e obtiveram média de 5,8 mm (3 mm-16 mm), enquanto Beer et al.[24] chegaram ao valor médio de 3,1 mm (1,5 mm-5,0 mm)[35]. A espessura da pele contribui para a medida final do retalho cutâneo nas cirurgias mamárias. Diante do colocado, observa-se variação média entre 1,5 mm e 5,8 mm. Certamente não seria possível realizar retalhos com 5 mm de espessura em pacientes com pele mais grossa, com 5 mm por exemplo. Sendo assim, como a espessura da pele é variável em diferentes regiões da mama, também se esperaria tal variação na espessura do retalho cirúrgico das mastectomias preservadoras de pele (MPP).

1.3 A mastectomia com preservação de pele

Os primeiros relatos sobre câncer de mama foram encontrados em papiro egípcio, originados entre 3.000 a.C. a 1.500 a.C.[36]. O primeiro relato de cirurgia realizada sob anestesia geral foi a mastectomia, em 1804, pelo cirurgião japonês Seishu Hanaoka[37]. Dos papiros egípcios à teoria hipocrática, das dissecações de Galeno à mastectomia ultrarradical, das quadrantectomias de Veronesi às mastectomias com preservação de pele e mamilo (MPPM), o tratamento cirúrgico do câncer de mama buscou retirar por completo a lesão e/ou o tecido mamário para prevenir a recorrência local da doença. Apesar da ampla preferência pela conservação da mama, as mastectomias possuem indicação nas doenças multicêntricas e/ou extensas (*in situ* ou invasivas), resposta insuficiente após quimioterapia neoadjuvante e quando há relação desfavorável entre o volume do tumor em relação ao volume mamário. Contudo, todas as formas de mastectomia deixam tecido mamário residual[38]. A diferença entre as técnicas refere-se à quantidade de tecido fibroglandular remanescente nos retalhos cutâneos, o que, a princípio, não demonstrou impacto nas taxas de recorrência local[39-42].

O termo mastectomia com preservação de pele foi descrito inicialmente por Freeman[43], em 1962, para tratamento de doenças benignas com indicação de retirada completa da mama, por meio de incisão no sulco mamário e reconstrução imediata ou tardia com prótese. Posteriormente Toth e Lappert[44], em 1991, descreveram incisões com a máxima preservação de pele, a fim de facilitar a

reconstrução mamária imediata em tumores iniciais. Segundo os autores, a preservação do sulco mamário com sua pele nativa permitiria grande melhora nos resultados da reconstrução mamária. O cirurgião responsável pela reconstrução deveria participar diretamente das marcações cirúrgicas pré-operatórias. Mínima quantidade de pele era retirada. Em mamas pequenas somente o complexo areolomamilar era excisado, enquanto em mamas volumosas, a incisão tipo "Wise pattern" era realizada (descrita por Wise em 1956, esta incisão, muito utilizada para redução da mama, permite ampla remoção vertical e horizontal de pele). Carlson[45], em 1996, destacou o risco de se preservar a pele sobrejacente aos tumores superficiais. Segundo o autor, o risco de lesão residual nos retalhos cutâneos poderia ser maior, o que elevaria o risco de recorrência local. Nestes casos o tumor deveria ser retirado em conjunto com a pele. A definição de tumor superficial, contudo, não foi descrita, assim como o método ideal para avaliar a proximidade do câncer com a pele. Cunnick e Mokbel[46], em 2004, demonstraram que as taxas de recorrência local nas MPP realizadas em tumores T3 foram maiores em relação às mastectomias totais (MTs). Os autores acreditam que lesão residual no retalho cutâneo seria a responsável por esta diferença, sobretudo em lesões mais superficiais. Segundo esta revisão, a distância entre a pele e a superfície anterior do nódulo obtida pela ultrassonografia (USG) pré-operatória poderia prever os casos com maior risco de recorrência local (tumores próximos à pele). A distância tumor-pele (DTP) segura para a sua preservação, entretanto, não foi estimada (Figura 3).

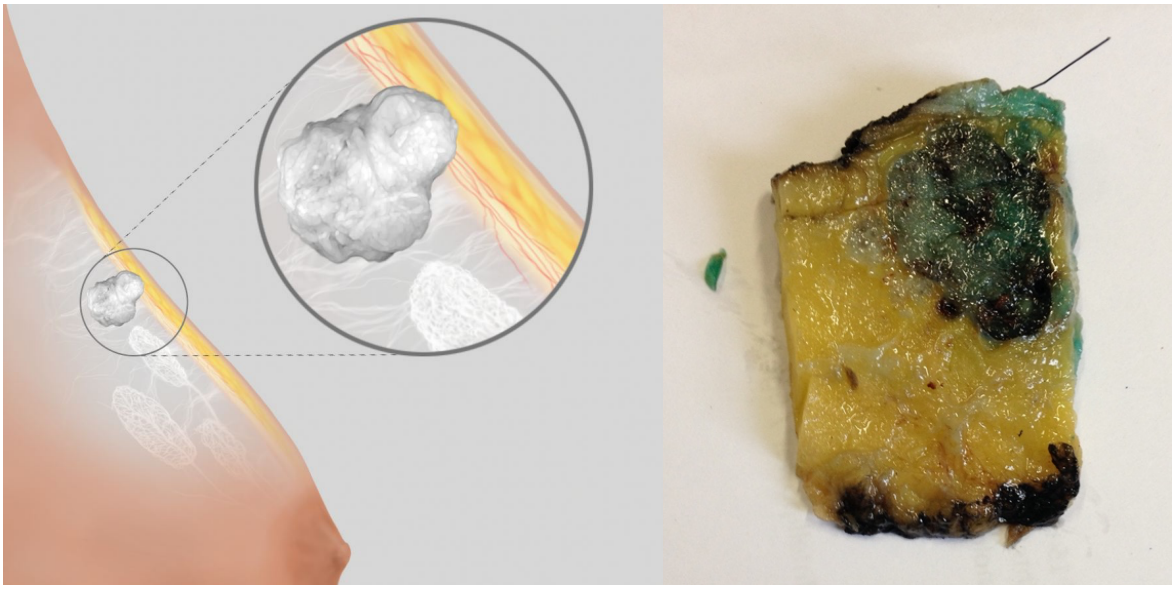


Figura 3. Ilustração de tumor superficial (à esquerda). Em alguns casos pode haver dúvida sobre a necessidade de se retirar a lesão em conjunto com a pele sobrejacente, como no caso à direita (macroscopia). A distância tumor-pele poderia auxiliar nesta decisão [Fonte do

autor]

A retirada de 100% do tecido fibroglandular durante a mastectomia infelizmente não é exequível[29]. Estima-se que 10% do tecido mamário permaneça nos planos profundos da pele durante a MPP; seja em íntimo contato com o tecido subcutâneo, seja próximo ao músculo peitoral maior. Na MPPM este número é ainda maior, pois o retalho retroareolar em geral é mais espesso e contém grande quantidade de tecido glandular. Quanto mais espesso o retalho cutâneo cirúrgico, maior a quantidade de tecido residual[47-50].

O retalho cirúrgico é composto pela epiderme, derme e quantidade variável de hipoderme. Esta, por sua vez, revelou-se bastante variável e difícil de se estimar antes da cirurgia[35]. As evidências até então não demonstraram relação com obesidade ou idade; e sua espessura mostrou-se variável mesmo em diferentes locais da mesma mama[35]. Sem haver referência anatômica segura, o cirurgião deve usar habilidade e julgamento para identificar o plano de dissecção mais adequado para elevar os retalhos cutâneos na mastectomia. Tal plano deve situar-se entre a gordura subdérmica e o parênquima mamário[24]. É necessário haver equilíbrio entre a espessura do retalho cutâneo e a manutenção dos princípios oncológicos.

1.4 Recorrência local

A recorrência local (RL) do câncer tornou-se grande preocupação como resultado da preservação do tecido mamário, tanto nas MPP como nas cirurgias conservadoras. A observação de que falhas no controle local afetaram a sobrevida das mulheres, forneceu relevância ao tema e reuniu esforços em compreender, prevenir, diagnosticar e tratar esta importante complicação. O risco de recorrência parece ser determinado pelo volume tumoral (mama e axila), biologia tumoral, terapia local e sistêmica[51]. A carga tumoral sem dúvida exerce grande influência sobre a RL, a despeito da terapia sistêmica neoadjuvante e das taxas crescentes de reposta patológica completa. Fleming et al.[52] observaram 24,7% de RL em pacientes com carcinoma inflamatório, em período médio de 7 anos; número 10 vezes maior daquele esperado em pacientes com câncer de mama inicial. O subtipo molecular possui estreita relação com o risco de RL, e possivelmente seja o fator

mais relevante[53]. Metanálise conduzida por Lowery et al.[54], assim como resultados do Danish 82b trials[55] e Danisb 92c trials[56], demonstraram que tumores triplo negativos foram aqueles com maior risco de RL, notadamente nos três primeiros anos após o tratamento, com taxas entre 3%-17%; e quando presente, esteve associada a metástases à distância e aumento da mortalidade câncer-específica[57]. A opção cirúrgica, seguida ou não pela radioterapia, exerce importante influência sobre o controle local. Classicamente, considera-se que a mastectomia possui menor risco de RL quando comparada à cirurgia conservadora, não obstante os cenários mais desfavoráveis em que é indicada (doença extensa, biologia desfavorável, pacientes jovens e/ou mutadas). Em 10 anos de seguimento, estimou-se recorrência local de 5-8% nas pacientes submetidas a cirurgia conservadora seguida de radioterapia (QUART) e 1,3-3% nas pacientes submetidas a mastectomia radical modificada (MRM)[53,58-63]. Estudos mais recentes vem demonstrando que a incidência cumulativa de RL após a cirurgia conservadora seguida de radioterapia diminuiu drasticamente nos últimos anos em decorrência da melhora do tratamento sistêmico. Mannino e Yarnoud[64] observaram redução de 50% no risco de RL com tamoxifeno ou outros agentes endócrinos. Yin et al.[65] publicaram metanálise onde demostraram que o uso do trastuzumbe em pacientes Her 2 + reduziu em 50% as taxas de RL. Atualmente, estima-se taxa de recidiva abaixo de 1% em 5 anos na população geral, dado muito menor ao valor histórico de 1% ao ano.[66] Por outro lado, quando se comparou a RL em MT e MPP, os índices foram bastante semelhantes. Metanálise de estudos observacionais revelaram índices entre 3,8%-10% nas MPP e 1,7%-11,5% nas MT[42,67]. Tais achados podem refletir equivalência oncológica de ambas as técnicas, porém podem estar relacionados a outros fatores, como terapias sistêmicas adjuvantes, radioterapia e principalmente ao viés de seleção.

A recorrência local traduz-se em resistência ao tratamento. A persistência e evolução do câncer de mama, apesar da cirurgia, quimioterapia, radioterapia, endocrinoterapia e terapia alvo realizadas, seleciona tumores resistentes e impacta de forma negativa na sobrevida global. Há inequívoca relação entre RL e metástases, sendo que até metade destas pacientes apresentarão doença à distância dentro de 2 anos[68]. A RL, portanto, significa mais do que falha no controle local. Witeveen et al.[69] analisaram dados de 37.278 mil mulheres e 890 (2,4%) recorrências locorregionais. Os autores observaram que os índices de SG

reduziram de 84% para 49% após diagnóstico da RL. Ao analisarem mulheres que tiveram um novo câncer (897 pacientes), a SG foi de 72%. Adequado controle local do câncer de mama, portanto, confere benefício em sobrevida global. Após seguimento de longo prazo, como demonstrado pelo Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group et al.[60], em 2014, a prevenção de quatro RLs evitaria uma morte por câncer de mama.

1.5 A importância das margens comprometidas

A permanência de lesão macroscópica na mama é um dos fatores mais importantes relacionados ao risco de RL. O impacto das margens comprometidas, todavia, observou ampla variação nos estudos levantados[70-75]. Acredita-se que a radioterapia possa ser responsável por estas variações, por estar intimamente relacionada às taxas de recidiva local[76,77]. Estima-se que dois terços das recorrências são evitadas com este tratamento[77]. Atualmente a definição de margens comprometidas é a presença de câncer na margem seccionada ou na tinta. A obtenção de margens livres, contudo, não significa ausência de lesão residual. Holland et al.[78] demonstraram elevada incidência de múltiplos focos distantes da lesão principal e que retratam exatamente o potencial multifocal/multicêntrico do câncer de mama; e destacam a importância das margens cirúrgicas dentro deste contexto. Os autores avaliaram 282 pacientes com carcinoma invasivo (T1 e T2) e 32 pacientes com carcinoma ductal *in situ* (CDIS), submetidas à mastectomia. Em 20% dos casos foi identificado focos com menos de 2 cm da lesão principal e em 43% distando mais do que 2,0 cm, a maior parte constituída por CDIS. Os autores destacaram que até 60% dos tumores invasivos poderiam se apresentar de forma multifocal/multicêntrica. Margens livres, portanto, não são sinônimo de ausência de lesão residual, mas relacionam-se com o conceito de carga remanescente mínima, geralmente controlada com terapias adjuvantes[79].

A influência das margens sobre a RL divide espaço com outros fatores tão ou mais relevantes, como idade, estágio clínico, subtipos moleculares, comprometimento linfonodal, tipo de cirurgia, radioterapia e terapia sistêmica. Merino et al.[80] publicaram análise retrospectiva de 2754 pacientes com câncer de mama submetidas à cirurgia (conservadora ou radical) e observaram 5,3% de RL

em 5 anos. Segundo os autores, margens comprometidas obtiveram RR 2,57 (1,00-6,58) de RL. Após análise multivariada, apenas a ausência de RT revelou significância estatística, com RR 6,5 (2,1-19,9). Rowell[77] realizou metanálise com objetivo de analisar o impacto das margens comprometidas sobre a RL nas mastectomias, após dividir em grupos que receberam e que não receberam radioterapia. Entre as pacientes com margens comprometidas que não receberam RT, o RR foi de 2,6 (1,8-3,8 IC 95% P < 0,00001). Contudo, no único estudo em que a RT foi realizada em todos os casos, não foi observado impacto no risco de recidiva, com RR de 0,84 (0,25-2,8 IC 95% P = 0,77). Yoon et al.[81] também avaliaram a relação das margens comprometidas com RL, porém dividiram as pacientes em três grupos: grupo 1 (margens livres), grupo 2 (margem anterior ou profunda comprometida) e grupo 3 (margem glandular periférica comprometida). Os autores observaram taxa de RL foi muito semelhante entre os grupos 1 e 2, 1,9% e 1,7%; enquanto o grupo 3 apresentou 7,7% de recorrências. Os autores acreditam que preservar a pele sobrejacente a lesão, assim como a gordura retromamária, melhoraria os resultados cosméticos e mesmo havendo margens focalmente comprometidas, não haveria impacto sobre o índice de RL[81]. A recomendação das principais sociedades oncológicas mundiais, por sua vez, baseia-se em metanálise que analisou 28.162 pacientes. Moran et al.[82] demonstraram aumento do risco de recorrência em pelo menos duas vezes quando as margens eram comprometidas, e cujo tratamento seria ampliação cirúrgica; já as terapias adjuvantes, inclusive a dose radioterápica de reforço, não anulariam de forma confiável o risco adicional.

Quando a MPP é realizada, a obtenção de margens livres é fato de grande relevância, a despeito da quantidade de tecido glandular remanescente e da omissão da RT. Publicações de série de casos de MPP observaram 28,8%-68,6% de margens próximas (< 2 mm) ou comprometidas[83-85]. Sheikh et al.[86], após analisarem 426 mulheres submetidas a diferentes técnicas de mastectomia, relataram 7% de reabordagem para ampliação de margens no grupo da MPP, e apenas 2% do grupo das MT. Possivelmente a margem superficial, devido à preservação da pele sobrejacente ao tumor e retalhos cutâneos abundantes, possa estar associada a maior risco de margem comprometida (Figura 4). A margem profunda (fáscia e músculo peitoral), por sua vez, parece exercer pouca ou nenhuma influência sobre o risco de RL[76]. Cao et al.[87] realizaram ampliação

sistemática da margem superficial de 168 MPP e descreveram 14,8% de margem anterior comprometida (lesão macroscópica no retalho cutâneo); sendo que 8,3% apresentaram lesão na margem superficial mesmo após a ampliação. O status da margem superficial, segundo os autores, poderia influenciar a recorrência local em pacientes em estádios iniciais, menos propensos a receber quimioterapia e radioterapia adjuvantes. Assim, para lesões superficiais em que o risco de lesão residual nos retalhos cutâneos é elevado, a retirada do tumor em conjunto com a pele estaria indicada. Newman et al.[39] analisaram 372 pacientes e 23 casos de RL em mulheres submetidas à MPP no *MD Anderson Cancer Center*. Destas, 96% manifestaram-se por nódulo no retalho cutâneo. Os autores recomendam avaliação intraoperatória e radiográfica da margem anterior, e na presença de margem comprometida, a retirada da pele estaria indicada.

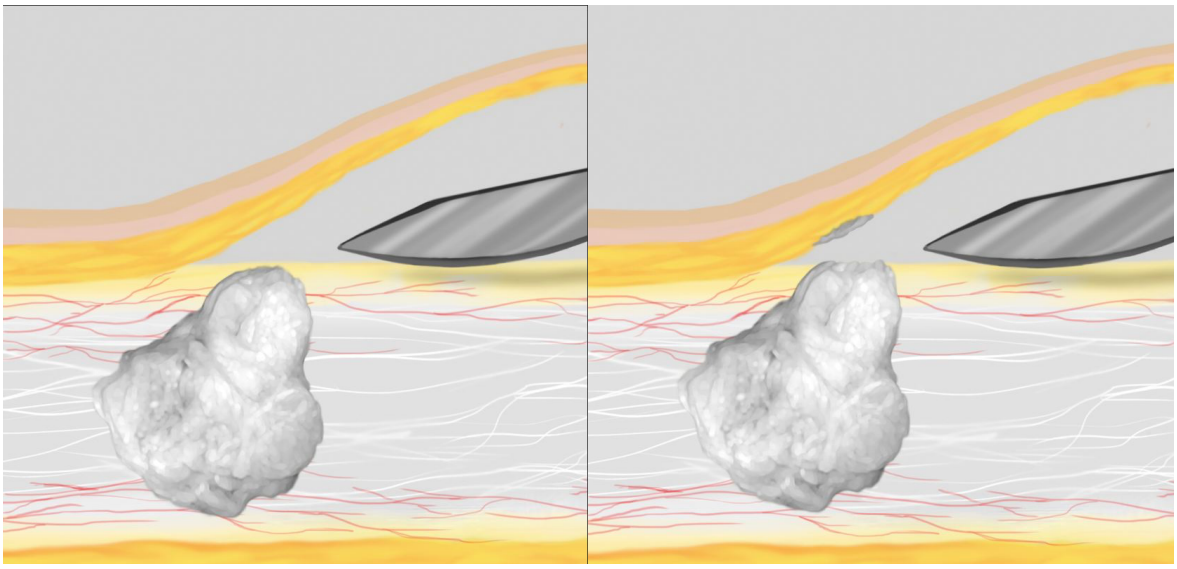


Figura 4. Em tumores superficiais, a presença de lesão no retalho cutâneo deve aumentar o risco de recorrência local, notadamente naquelas pacientes que não receberam quimioterapia e radioterapia. [Fonte do autor]

1.6 Os retalhos cutâneos cirúrgicos

A RL após mastectomias levanta a importância da espessura ideal dos retalhos cutâneos, já que nesta modalidade a intenção é retirar a maior parte de tecido mamário possível. A RL manifesta-se principalmente por nódulos nos retalhos próximos à localização inicial do tumor. A permanência de lesão nas camadas mais profundas da pele, portanto, implica em risco aumentado de RL. Krohn et al.[88] estudaram 90 pacientes submetidas à mastectomia radical

modificada, após ter realizado retalhos finos em 45 mulheres (ressecção ampla da pele e retalhos próximos ao nível da derme, desprovidos de gordura) e em 45 retalhos mais espessos (preservação de camada variável de gordura subcutânea). Os autores observaram três casos de RL no subgrupo de retalhos finos e seis recorrências nos retalhos mais grossos, porém sem atingir significância estatística. Gilliland et al.[89] avaliaram 60 casos de RL após mastectomia e observaram que em 50 pacientes o tumor se estendia do tecido adiposo para a epiderme, dois terços delas na cicatriz. Fowble et al.[90] observaram que 65% das RL ocorreram próximas ao leito do tumor primário, e quanto mais precoce a recorrência maior foi a probabilidade de ocorrer no mesmo quadrante da lesão inicial[23]. Infelizmente não há ensaios clínicos que compararam taxas de recidiva local com a espessura do retalho cutâneo. Todavia, o questionamento é pertinente, principalmente no que se refere a indicação de radioterapia após MPP. Preservação excessiva de tecido glandular deve resultar em aumento de risco, tanto de RL como de surgimento de novo tumor, em especial nos casos não irradiados.

A espessura do retalho cutâneo deve atender duas necessidades: retirar o tumor e a maior quantidade de tecido mamário possível, relacionada com espessura mais fina; e preservar quantidade de vasos suficientes para manter a viabilidade da pele, relacionada com retalhos mais espessos. Ao atender demasiadamente uma destas situações, a outra será omitida. É exatamente o equilíbrio entre estas duas necessidades que se discute ao se estimar a medida do retalho cutâneo ideal. Alguns autores publicaram taxas de necrose de pele relacionadas com a espessura dos retalhos durante a MPP. Eles observaram 16% de complicações graves com retalhos entre 4 mm e 5 mm comparado a 5% nos retalhos mais grossos, com 10 mm[39,91,92]. Larson et al.[35] descreveram que a espessura de 15 mm (10 mm de tecido subcutâneo + 5 mm de espessura da derme) seria referência adequada para confecção dos retalhos cutâneos, ao permitir viabilidade da pele, adequada cobertura do implante, sem perda significativa da segurança oncológica. Torrezan et al.[47] avaliaram 42 pacientes submetidas à MPP com objetivo de correlacionar a permanência de tecido glandular com a espessura dos retalhos cutâneos por meio da curva *receiver operating characteristic* (ROC). Os autores obtiveram 5 mm como ponto de corte, apesar de terem observado que quanto mais fino o retalho, menor a quantidade de tecido glandular residual. Carlson[45] descreveu retalhos mais espessos na região superior da mama e mais

finos na região inferior. Segundo o autor a espessura ideal seria entre 2 mm-5 mm, e a visualização da derme (cor esbranquiçada) indicaria plano inadequado de dissecção. Ho et al.[93] em estudo sobre comprometimento da pele nas mastectomias, descreveram retalhos entre 3 mm-5 mm. Segundo Cunnick e Mokbel[46], retalhos inferiores a 8 mm estariam associados a taxa muito elevada de necrose. Outros autores utilizaram a RM, a ultrassonografia e até mesmo o exame clínico para medir a espessura do retalho cutâneo em diferentes técnicas de mastectomia (profilática e terapêutica) e correlacionar com ocorrência da necrose e de tecido mamário residual[29,94,95]. Foram descritas espessuras pós-operatórias entre 8,7 mm e 13,3 mm. Retalhos abaixo de 5 mm-8 mm estiveram relacionados a maior risco de necrose, assim como retalhos mais grossos associaram-se a maior quantidade de tecido glandular residual. Robertson et al.[96], após ampla revisão, descreveram que devido à escassez de evidências sobre o tema, uma única espessura universal não poderia ser recomendada. Segundo estes autores, ainda não existe uma forma amplamente confiável e reprodutível de se medir os retalhos cirúrgicos (Figura 5). Possivelmente esta padronização pudesse ser o passo inicial para investigações mais amplas sobre qual seria o intervalo ideal de espessura para o retalho da MPP.

Figura 5. Uso do paquímetro é forma simples, acurada e reprodutível de medir retalhos cutâneos no intraoperatório. Na imagem à esquerda, retalho de 4mm de espessura. Ao centro paquímetro esterilizável e a direita paquímetro digital com bicos longos, que permitiria medir os retalhos em diversas regiões da mama [Fonte do autor]

O questionamento sobre qual a melhor referência anatômica para dissecção do retalho cutâneo durante as cirurgias preservadoras de pele permanece aberta.

Muito provavelmente não exista uma referência anatômica única. A fáscia superficial, conforme referido anteriormente, está ausente em 44% das pacientes, pode conter ilhas de tecido glandular e em alguns casos pode determinar retalhos muito finos e heterogêneos[24]. A sua visibilização no intraoperatório pode ser difícil mesmo quando presente. Ainda assim, sendo identificada, permite dissecção avascular segura, e deve ser utilizada como referência anatômica na elevação dos retalhos cutâneos. O cirurgião, por sua vez, deve verificar digitalmente (ou com o paquímetro), se a espessura do retalho não está muito fina, isto é, inferior a 5 mm.

O tecido subcutâneo é marco anatômico bastante útil, contudo, conforme observado por Larson et al.[35], apresenta amplas variações de espessura, mesmo em diferentes regiões da mesma mama. Os autores descreveram espessura média de 10 mm (0,4 mm-29 mm), após avaliar 76 espécimes mamários de pacientes submetidas a mamoplastia redutora. Sendo assim, a identificação do plano correto de dissecção pode ser difícil, com retalhos heterogêneos, sangramentos e exposição da derme. Carlson[45] descreveu que a melhor forma de identificar a transição entre o tecido glandular e a pele seria pela elevação dos retalhos cutâneos com pinças delicadas e contenção manual do tecido glandular na outra direção. Esta técnica permitiria a identificação da fáscia superficial, quando presente; e nos casos em que ela não é observada, o tecido subcutâneo seria a referência. Segundo o autor, a presença de tecido gorduroso acima do plano de dissecção está relacionada a manutenção do plexo vascular superficial; por outro lado, ao se observar tecido branco (derme), haveria grande risco de sofrimento cutâneo.

1.7 Comprometimento da pele no câncer de mama

A invasão da pele pelo câncer de mama, apesar de incomum em lesões iniciais, altera sobremaneira o tratamento e o prognóstico. Seja pela necessidade da retirada do tumor em bloco com o tecido cutâneo, seja pelo risco aumentado de comprometimento axilar, a pele deve ser rigorosamente avaliada[97-99]. O câncer de mama pode comprometê-la por diferentes mecanismos. Colunas de células malignas podem penetrar a derme, antes mesmo da massa tumoral principal. Em outros casos, a área tumoral em crescimento exerce pressão sobre a derme até restar fina camada conjuntiva entre a lesão e a epiderme, o que antecede a sua

ulceração[100]. A invasão, portanto, se dá por contiguidade ou pela disseminação de êmbolos tumorais nos linfáticos subdérmicos. Diversos artigos descreveram que esta via linfática é mais abundante em relação àquela presente no parênquima mamário, e que seria a principal via metastática do câncer de mama[101,102].

A apresentação clínica depende do mecanismo de invasão. Pode ser subclínica quando colunas de células malignas penetram a derme, o que ocorre em 28%-40% dos casos[93,103]. Quando há invasão tumoral maciça, todavia, a manifestação pode se dar pelas lesões ulceradas, espessamento tipo *peau d'orange*, nódulos cutâneos satélites, retração cutânea, hiperpigmentação ou hiperemia localizadas, e área com edema focal. A proximidade da lesão com a pele é o principal fator de risco, seguida pelo tamanho e biologia do tumor. Portanto, em lesões superficiais, assim como em tumores acima de 3 cm, a distância entre o câncer e a pele pode refletir o risco de invasão dérmica.

A incidência de pele comprometida pelo carcinoma mamário varia entre 4,4% e 20%[93,103,104]. Ho et al.[93] avaliaram a pele de 30 produtos de mastectomias realizadas principalmente em tumores T2 e T3 (em média 3,0 cm). Cinco pacientes apresentaram comprometimento da pele sobrejacente ao tumor. Destas, apenas três apresentaram sinais clínicos. Em 2 pacientes o comprometimento se deu por meio dos linfáticos subdérmicos. Os autores destacam a retração cutânea como o sinal mais importante, porém concluem que o exame clínico isolado é insuficiente para predizer comprometimento cutâneo por câncer[93]. Wertheim e Ozzello[103] realizaram secções histológicas de 1000 mastectomias por câncer de mama (T1 = 17,6%, T2 = 21,1% e T3 = 46,5%) e relataram 101 casos de retalhos cutâneos comprometidos pelo tumor subjacente e 12 pacientes com êmbolos tumorais nos linfáticos subdérmicos. Em 75% destas e em 28,7% daquelas, não havia qualquer sinal macroscópico de invasão da pele. Os casos subclínicos estiveram associados com invasões focais ou pouco extensas da derme. Na série de 946 casos publicada por Fisher et al.[104], foram observados 32 casos de invasão dérmica pelo tumor subjacente por contiguidade, e 10 casos por êmbolos tumorais subdérmicos.

A relação do comprometimento cutâneo com o prognóstico parece ser paradoxal. Se por um lado demostrou elevar o risco de comprometimento axilar, por outro não aumentou taxas de RL ou à distância, excluindo-se os tumores inflamatórios[97,99,105]. Como o câncer normalmente invade estruturas vizinhas, seria natural compreender que pequeno tumor próximo à pele cresce através dela, e não

necessariamente apresenta pior prognóstico do que tumor de tamanho semelhante distante da pele. Haagensen[106] em sua série de casos, observou que a extensão do tumor para a pele por si só não significou mau prognóstico, a não ser que estivesse associada a fatores de gravidade, como ulceração e edema cutâneo. Mais recentemente Silverman et al.[107] após comparar casos de câncer de mama com e sem comprometimento cutâneo, notaram que outros fatores como tamanho e envolvimento linfonodal exerceram maior influência sobre o prognóstico. Da mesma forma, Güth et al.[108] em duas publicações sobre o tema, observaram que o envolvimento cutâneo não impactou na sobrevida livre de doença em comparação com controles de tamanhos semelhantes, e recomendaram o abandono completo do comprometimento cutâneo no estadiamento, exceto pelo carcinoma inflamatório[108,109].

Após a metanálise de Houssami et al.[74], há consenso entre as sociedades médicas sobre a definição de margens livres: lesão que não atinge a tinta. Desta forma, com relação ao comprometimento do retalho cutâneo cirúrgico, bastaria que a margem anterior (aquela em íntimo contato com a pele) estivesse livre para que o risco de lesão residual no retalho fosse mínimo. Infelizmente a análise intraoperatória das margens não é realizada rotineiramente nas MPP, e mesmo nos casos em que é realizada, a ampliação da margem anterior é um desafio, por falta de tecido na região e pelo risco de danos vasculares ao retalho cutâneo[87]. Portanto a avaliação da pele sobrejacente ao tumor, tanto clínica como ultrassonográfica, poderia fornecer subsídios importantes para selecionar pacientes que necessitariam retirar o tumor em conjunto com a pele e reduzir o risco de lesão residual nos retalhos cutâneos cirúrgicos[46].

1.8 Ultrassonografia e a distância tumor-pele

1.8.1 A relação entre o câncer de mama e a pele nos exames de imagem

A relação do câncer com a pele pode ser avaliada por diversos métodos radiológicos[96]. A ressonância magnética permite a mensuração das distâncias no interior da mama com bastante acurácia, não apenas a DTP, mas também para a parede torácica e mamilo. Kataoka et al.[110] analisaram o valor preditivo da distância tumor-pele obtida na ressonância magnética (DTP-RM) com o status da margem

anterior no espécime anatomopatológico final de 40 pacientes submetidas à MPP. Os autores obtiveram a distância entre a borda do tumor e a superfície da pele de acordo com a área representada nas secções sagital, coronal e transversal (Figura 6). Neste estudo a taxa de margem positiva no exame patológico foi de 27,5% (n = 11/40), com correlação moderada da margem na RM com a margem patológica (r = 0,44). O melhor ponto de corte para positividade da margem foi com DTP-RM de 5 mm, com sensibilidade e especificidade de 54% e 86%, respectivamente (P = 0,009). Segundo os autores, a DTP-RM acima de 7,3 mm permitiria a preservação da pele com segurança. Abaixo deste valor, os casos com margem positiva apareceram gradualmente. Entre 7,3 mm e 5,1 mm observou-se redução paulatina da sensibilidade e, em seguida, mais acentuada até 3,9 mm. Os autores concluem que retalhos cirúrgicos inferiores a 4 mm são considerados muito finos, desta forma o ponto corte para DTP-RM de 5 mm foi considerado razoável para a prática clínica. A correlação entre a DTP na RM com aquela no espécime patológico, contudo, não foi analisada. É provável que a deformidade que a mama experimenta na posição prona aumente as distâncias relativas no seu interior; sendo assim, a DTP de 5,0 mm na RM não corresponderia obrigatoriamente a DTP de 5 mm no intraoperatório (retalhos cirúrgicos) ou no espécime anatomopatológico final (DTP-PAT).

As lesões superficiais e cutâneas, tanto benignas quanto malignas, são comumente encontradas em imagens de ressonância magnética; e sua detecção e diagnóstico costumam ser imperativos. Essas lesões incluem cânceres de mama superficiais, localmente extensos, inflamatórios e recorrências; alterações iatrogênicas, cistos sebáceos, além de doenças menos prevalentes como mastite granulomatosa e angiossarcomas. Apesar de observarmos aumento crescente na indicação de RM em pacientes com câncer de mama, o seu uso rotineiro esbarra principalmente no elevado custo e no aumento das conversões de cirurgia conservadora em mastectomia. Pesa contra a RM o impacto não significativo sobre as taxas de reabordagem por margem comprometida, recidiva local e sobrevida global[111,112]. Cita-se, por fim, o prolongamento do tempo para início do tratamento devido ao agendamento do próprio exame, reavaliações (USG “second look” e biópsias adicionais) e modificações do plano terapêutico que comumente são necessárias[113].

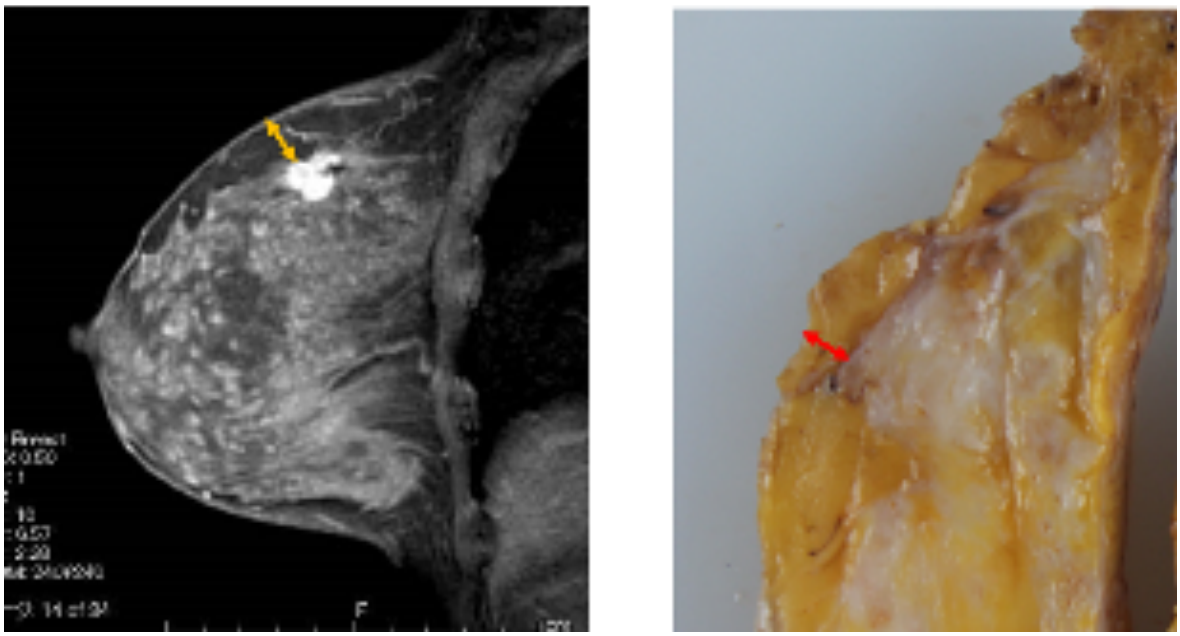


Figura 6. Margem da ressonância magnética e margem patológica. Esquerda: A margem da ressonância magnética foi definida como a menor distância entre a pele e o tumor (seta amarela). Direita: A margem patológica foi definida como a menor distância entre a pele e o tumor no corte patológico (seta vermelha) [Fonte: Kataoka et al.[110]].

A mamografia não possui boa acurácia para se obter a distância entre o tumor e a pele. A técnica para avaliar lesões superficiais requer incidências adicionais e exige maior conhecimento e experiência da equipe. As alterações superficiais, principalmente em pacientes com câncer de mama ou com cirurgias prévias, são avaliadas em fundo de múltiplos achados, elevada densidade e calcificações[114,115]. Desta forma, a mamografia não é indicada com a finalidade de analisar a relação do câncer com a pele ou para achados clínicos superficialmente localizados na mama[116].

A utilização da USG para avaliar a DTP já foi sugerida por alguns autores [46,97,99,105,117]. Apesar de ser operador-dependente, o método é de baixo custo, disponível e utilizado em praticamente 100% das pacientes com câncer de mama. Acredita-se que a medida pode ser facilmente obtida e descrita no relatório médico da USG realizada em nódulos altamente suspeitos, durante biópsia ou no estadiamento locorregional de casos já confirmados[117].

Fujii et al.[118] avaliaram a distância entre o tumor de mama e a pele de 171 de pacientes submetidas à mastectomia e correlacionaram com a recorrência local durante período médio de 47,1 meses de seguimento. Todas as pacientes foram submetidas ao exame de ultrassonografia pré-operatória e à mensuração

retrospectiva da distância entre o câncer e a borda caudal da derme (DTD-USG); portanto a derme e a epiderme foram excluídas da medida ultrassonográfica (Figura 7). Os autores justificaram esta escolha com o objetivo de reduzir o fator de compressão do transdutor sobre a mama. Todas as pacientes que apresentaram distância tumor-derme inferior a 2 mm foram submetidas a retirada do tumor em conjunto com a pele sobrejacente. Apenas duas pacientes apresentaram recorrência local. Segundo os autores a DTD-USG de 2 mm permitiria a preservação da pele nas mastectomias com reconstrução imediata, e distâncias abaixo deste valor indicariam a retirada da lesão em conjunto com a pele.

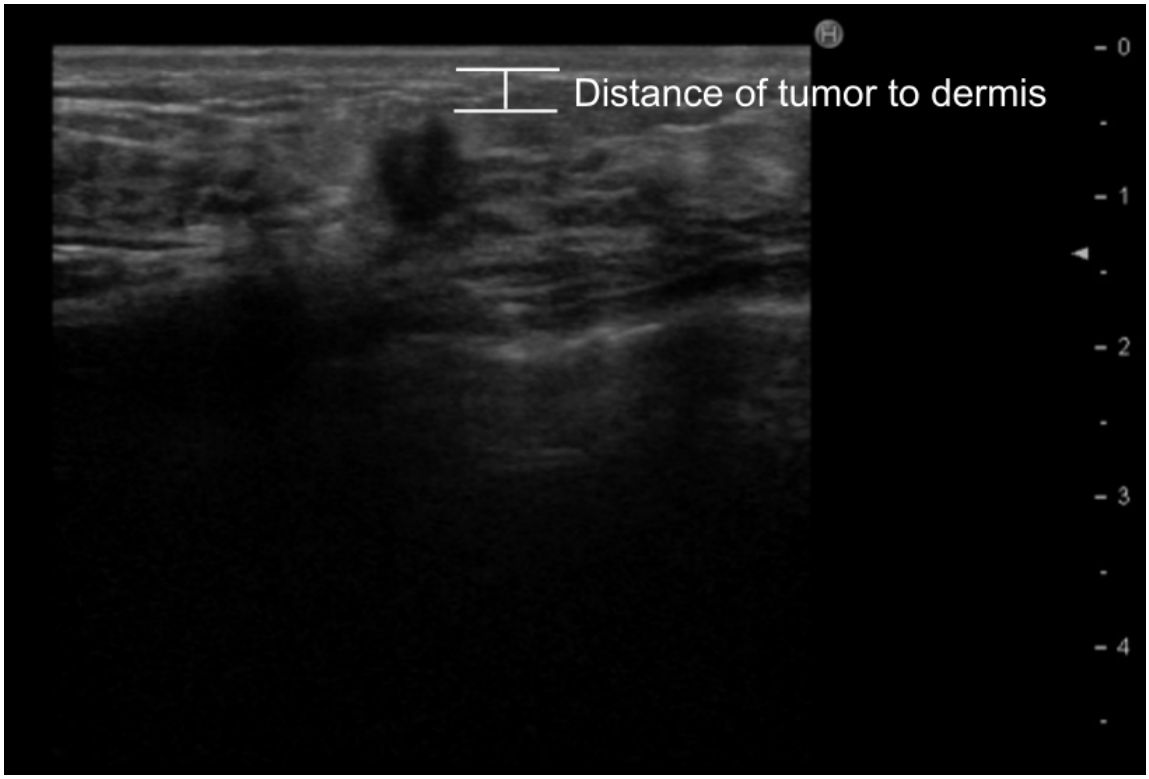


Figura 7. A distância tumor-derme foi medida perpendicularmente em milímetros usando a borda hipoecoica mais anterior da lesão. Para tumores com margens indistintas, o limite mais próximo da derme foi usado para medir esta distância [Fonte: Fujii et al.[118]].

Eom et al.[99] avaliaram a DTP pela ultrassonografia para investigar a relação de lesões superficiais com comprometimento linfonodal. Os autores obtiveram a medida entre a borda hipoecoica mais anterior da lesão e a epiderme, e definiram como superficiais distâncias inferiores a 3 mm. Apesar de lesões próximas à pele terem sido associadas a maior risco de comprometimento linfonodal neste estudo, o uso da ultrassonografia para mensurar a distância tumor-pele foi de grande utilidade para a compreensão da relação entre estas estruturas (Figura 8 e 9).

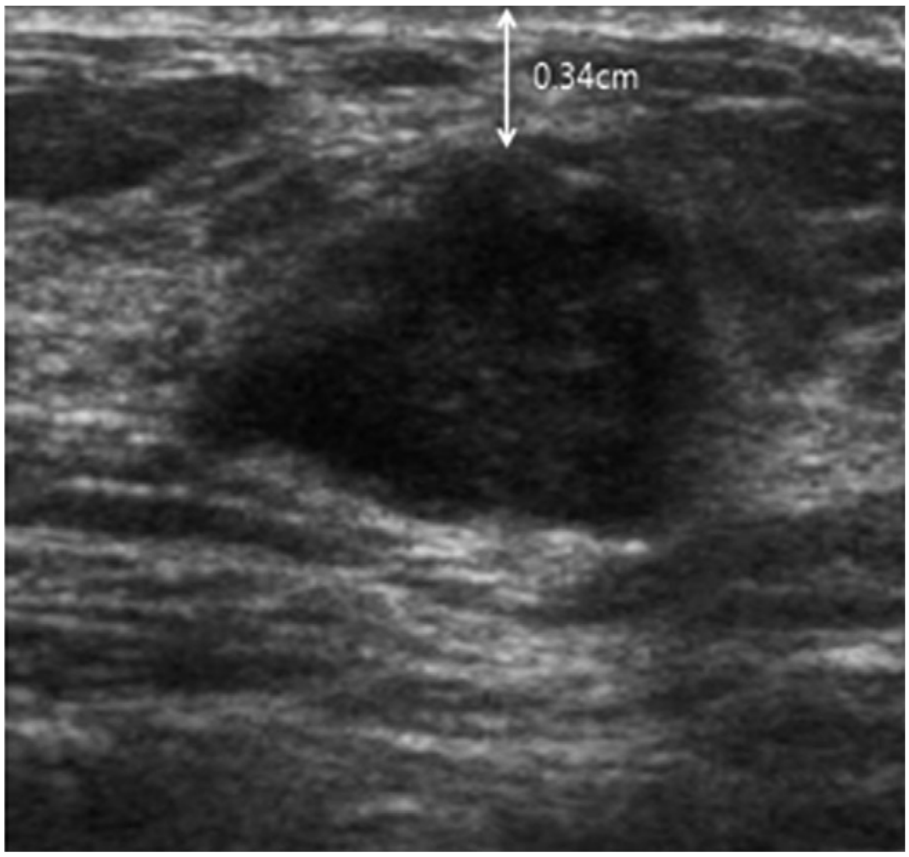


Figura 8. Distância perpendicular entre o câncer de mama e a pele. A distância entre a margem hipoecoica mais anterior do tumor até a superfície da pele foi medida perpendicularmente [Fonte: Eom et al.[99]].

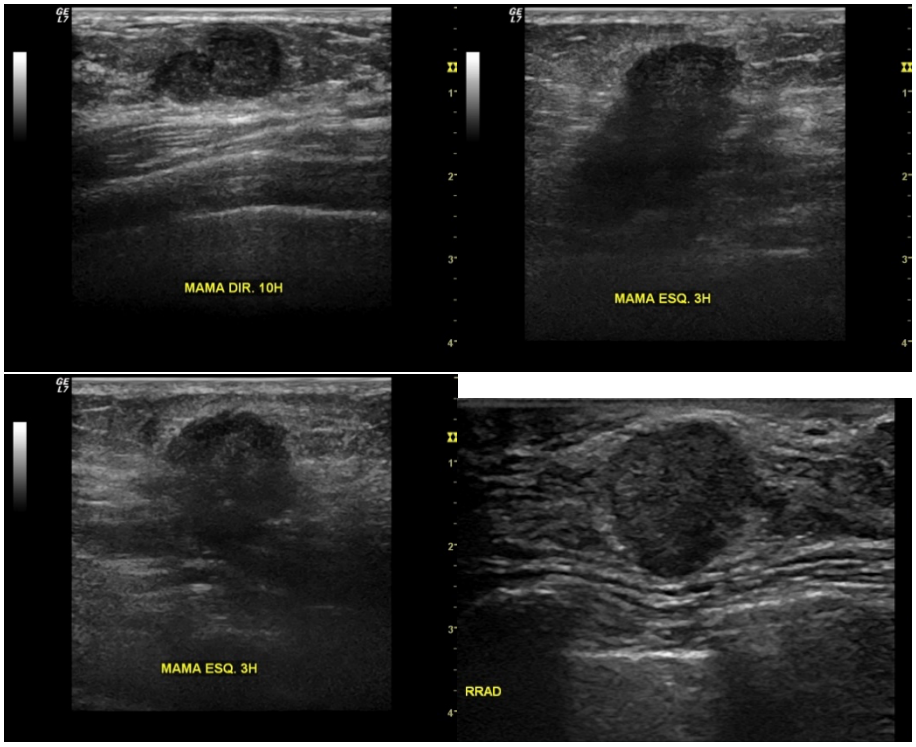


Figura 9. Ultrassonografia de tumores superficiais. Em todos estes casos a distância tumor-pele (DTP) foi inferior à 3 mm. A definição da mínima DTP para preservação da pele poderia ser útil em todos estes casos

[Fonte do autor].

1.8.2 Deformidade da mama na posição supina com os braços atrás da cabeça

A USG é realizada em posição supina com os braços atrás da cabeça. Nesta posição a mama sofre achatamento, pois o tecido "se espalha" por ampla área do tórax. Antes cônica, a mama passa para forma mais plana, o que reduz as distâncias relativas no seu interior (Figura 10 e 11). Sendo assim, as medidas também sofrem achatamento. O módulo de elasticidade, ou módulo de Young[119], é uma grandeza que define o grau de deformação sofrida por um corpo quando uma tensão lhe é aplicada. Esta grandeza é diretamente proporcional à rigidez do material. No caso da mama durante o exame de ultrassom, a tensão é exercida pela pele que traciona a mama superiormente e aumenta a área torácica ocupada por esta estrutura. A investigação de 169 amostras de tecido mamário in vivo mostrou que o módulo de elasticidade da gordura normal da mama e do tecido fibroglandular são semelhantes, enquanto os fibroadenomas foram aproximadamente duas vezes mais rígidos[120]. A partir desta observação, não se espera que a composição mamária influencie a deformidade sofrida pela mama em posição supina com os braços atrás da cabeça, porém fatores associados à pele (espessura e rigidez) assim como volume e forma da mama são relevantes na observação deste fenômeno, infelizmente ainda não explorados pela literatura.

Em nossa dissertação de mestrado tivemos como objetivo estabelecer a relação entre DTP-USG com a DTP-PAT observou diferença média de 3,1 vezes; isto é, quando a USG obteve 0,4 cm, o anatomopatológico obteve em média 1,24 cm[117]. Tal estudo avaliou 39 mulheres com câncer de mama nodular sem comprometimento cutâneo, tendo sido excluídas pacientes submetidas a terapias neoadjuvantes. Logo, avaliação com número maior de pacientes, incluindo casos submetidos à terapia neoadjuvante, e mesmo aquelas com pele comprometida, poderia trazer dados mais robustos sobre esta interessante relação. Ademais, a definição da DTP mínima para preservação da mesma, tendo em vista a espessura do retalho cutâneo e da derme propriamente dita, poderia ser bastante útil na seleção de pacientes para retirada da pele sobrejacente ao tumor.

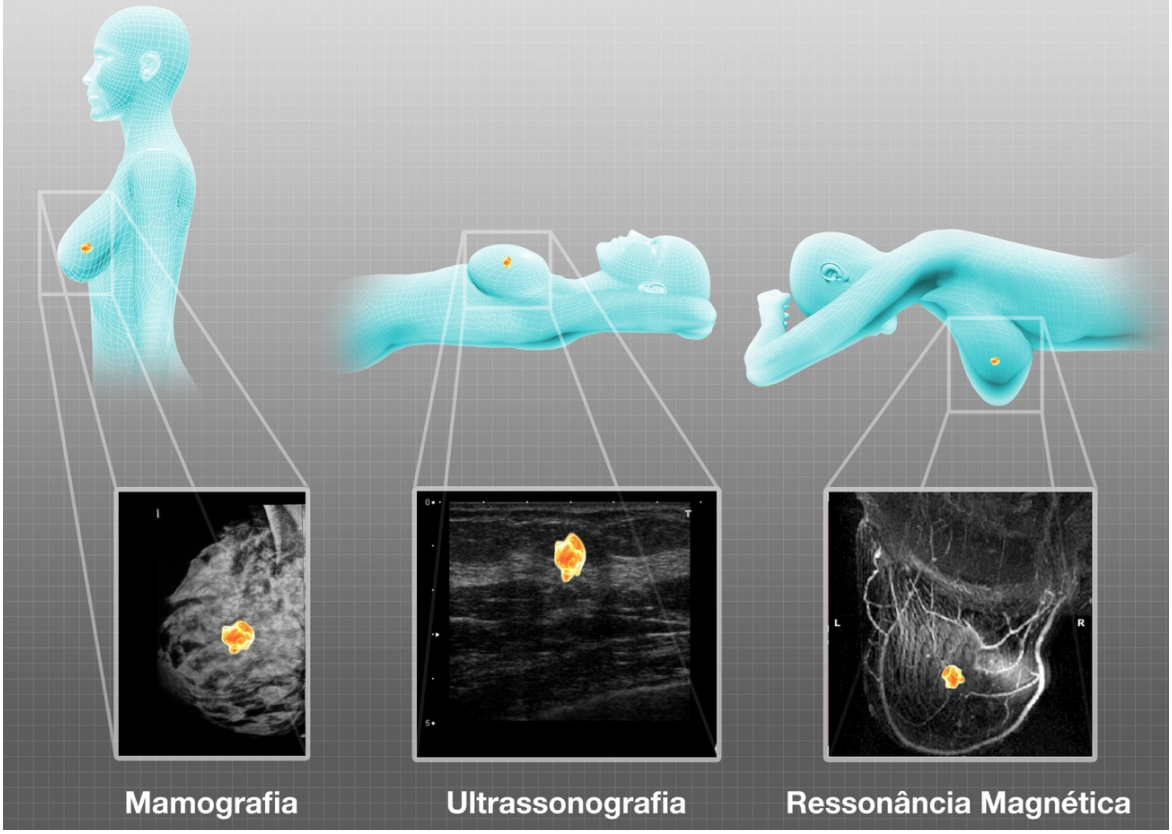


Figura 10. Forma mamária em relação às diferentes posições assumidas pela paciente. Na posição supina, com os braços atrás da cabeça, a mama passa de forma cônica para forma mais plana, o que determina redução das medidas relativas no seu interior. [Fonte do autor]

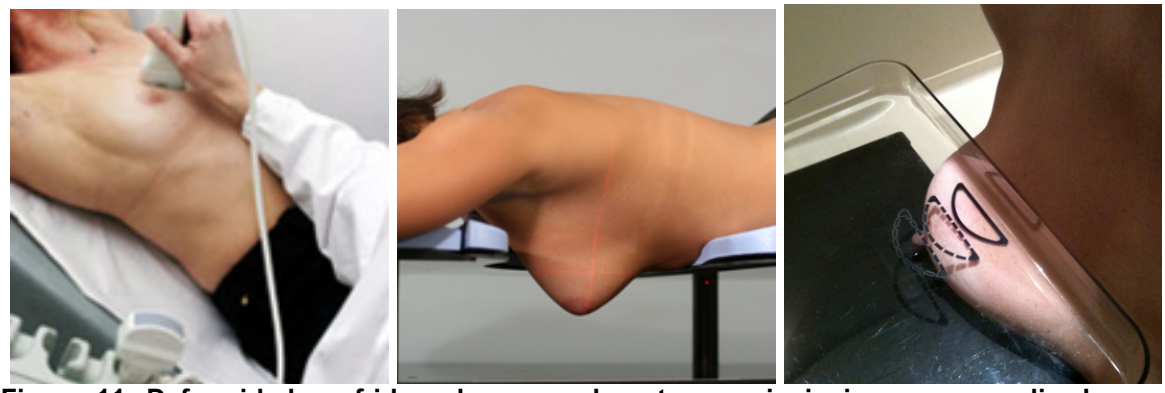


Figura 11. Deformidade sofrida pela mama durante os principais exames realizados em paciente com câncer (à esquerda - USG, ao centro - RM, e à direita - MMG). [Fonte do autor]

1.8.3 Efeito da compressão do transdutor sobre as mamas

A compressão do transdutor sobre a mama traduz a quantidade de pressão que se aplica ao tecido quando o exame de ultrassonografia é realizado.[121] É força constante, diferente da força de compressão-descompressão usada para obter a elastografia (método que avalia propriedades elásticas de tecidos compatíveis que produzem deformação em escala de cinza chamadas elastogramas). Determinar a quantidade exata de pressão aplicada durante o exame rotineiro de USG é problemático e exigiria a colocação de um sensor de pressão dentro do transdutor; algo ainda não realizado.

Deve-se notar que, na USG, a compressão é aplicada sobre a superfície da mama. A parede torácica atua como uma superfície posterior dura, e, portanto, pode permitir força substancial durante o exame e conseguinte redução da espessura mamária (Figura 12 e 13).[122] Chamming's et al.[123] definiram quatro níveis de compressão manual com objetivo de comparar os valores de rigidez entre massas benignas e malignas: nenhum, leve, moderado e acentuado. Os autores sugerem que a técnica com compressão mínima (nenhum ou leve) seja realizada durante a obtenção das imagens ultrassonográficas da mama. Acredita-se, portanto, que durante o exame de ultrassonografia, mínima compressão é exercida sobre a superfície da mama; e, conforme será demonstrado a seguir, não revelou variabilidade significativa entre diferentes observadores.[117] Não é possível analisar a influência desta compressão sobre as distâncias no interior da mama, principalmente por haver outros fatores relevantes, como a posição da mama no momento do exame, seu volume, e características da pele.

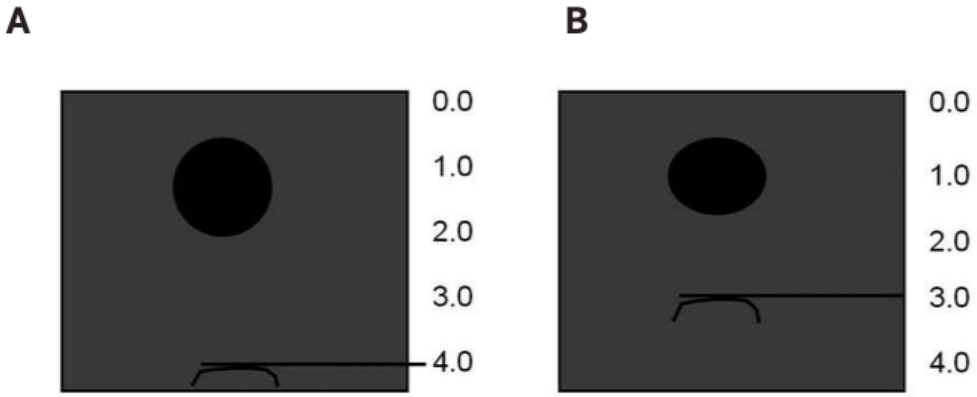


Figura 12. A - a costela está a uma profundidade de 4 cm quando a compressão mínima é aplicada. Em B, onde alguma compressão é aplicada, a costela fica a uma profundidade de 3 cm [Fonte: Chamming's et al.[123]].

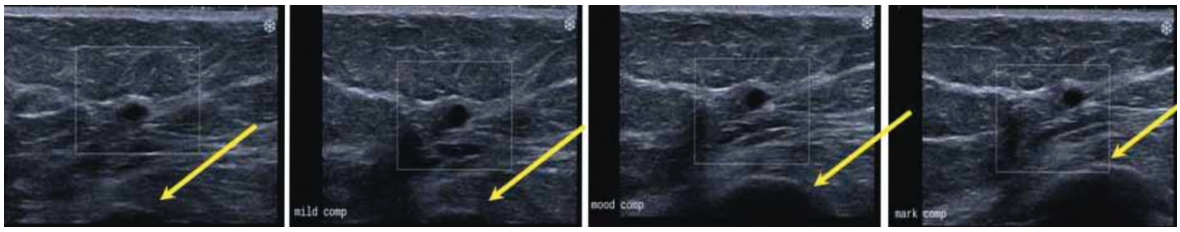


Figura 13. Flecha amarela indicando o arco costal. É possível observar a aproximação da lesão com a pele após compressão acentuada sobre o transdutor [Fonte: Chamming's et al. [123]].

1.8.4 Reprodutibilidade das distâncias entre o tumor e a pele

Realizamos estudo anterior cujas medidas da DTP-USG foram realizadas por dois observadores, e cada um deles realizou a medida duas vezes, de forma consecutiva, na mesma oportunidade, já que as pacientes foram convocadas para realização da USG[117]. Observou-se forte correlação intra e interobservador. Na análise individual, a correlação intraclasse obtida foi de 0,989 (0,982; 0,994 IC95%) para observador 1 (Gráfico 1) e 0,991 (0,985; 0,995 IC95%) para o observador 2 (Gráfico 2). Ao comparar as medidas do observador 1 e 2, foi obtida correlação intraclasse de 0,96 (0,93-0,98; IC95%). A correlação de Pearson (r) demonstrou a forte relação entre as medidas, com r = 0,994 para p < 0,001 (Gráfico 3). Assim, ficou demonstrado que a variabilidade intra e interobservador para obtenção da DTP-USG foi insignificante.

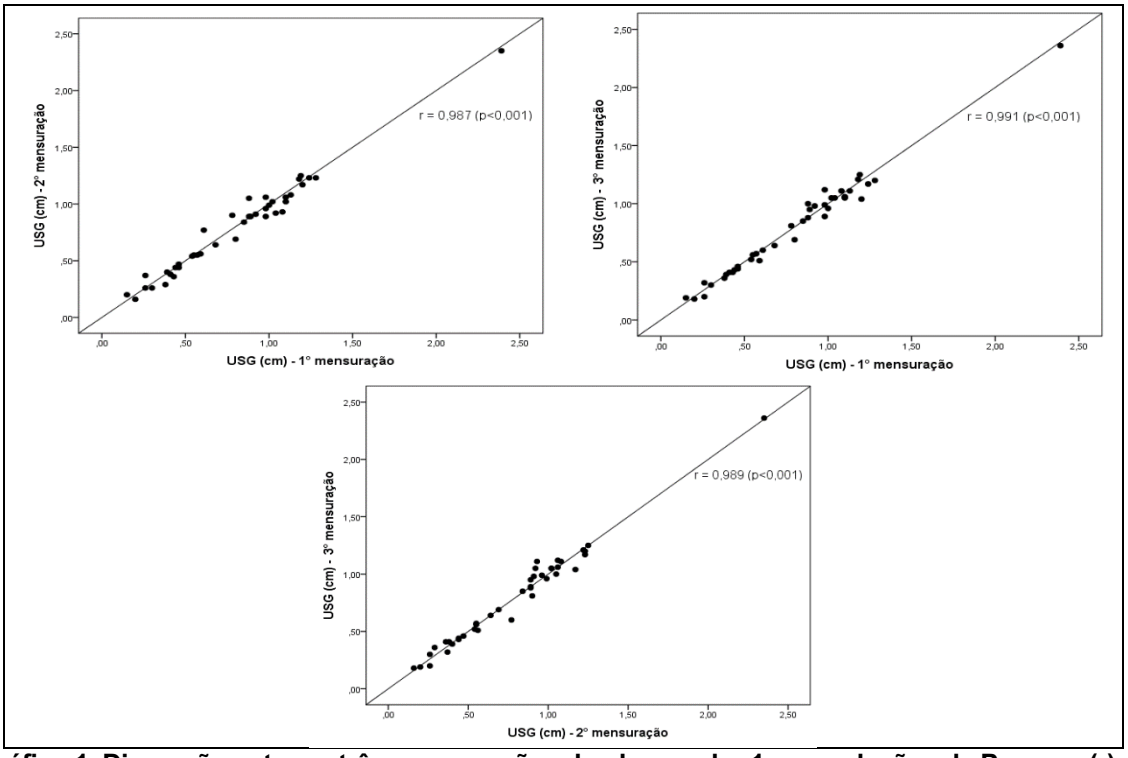


Gráfico 1. Dispersão entre as três mensurações do observador 1 e correlações de Pearson (r)

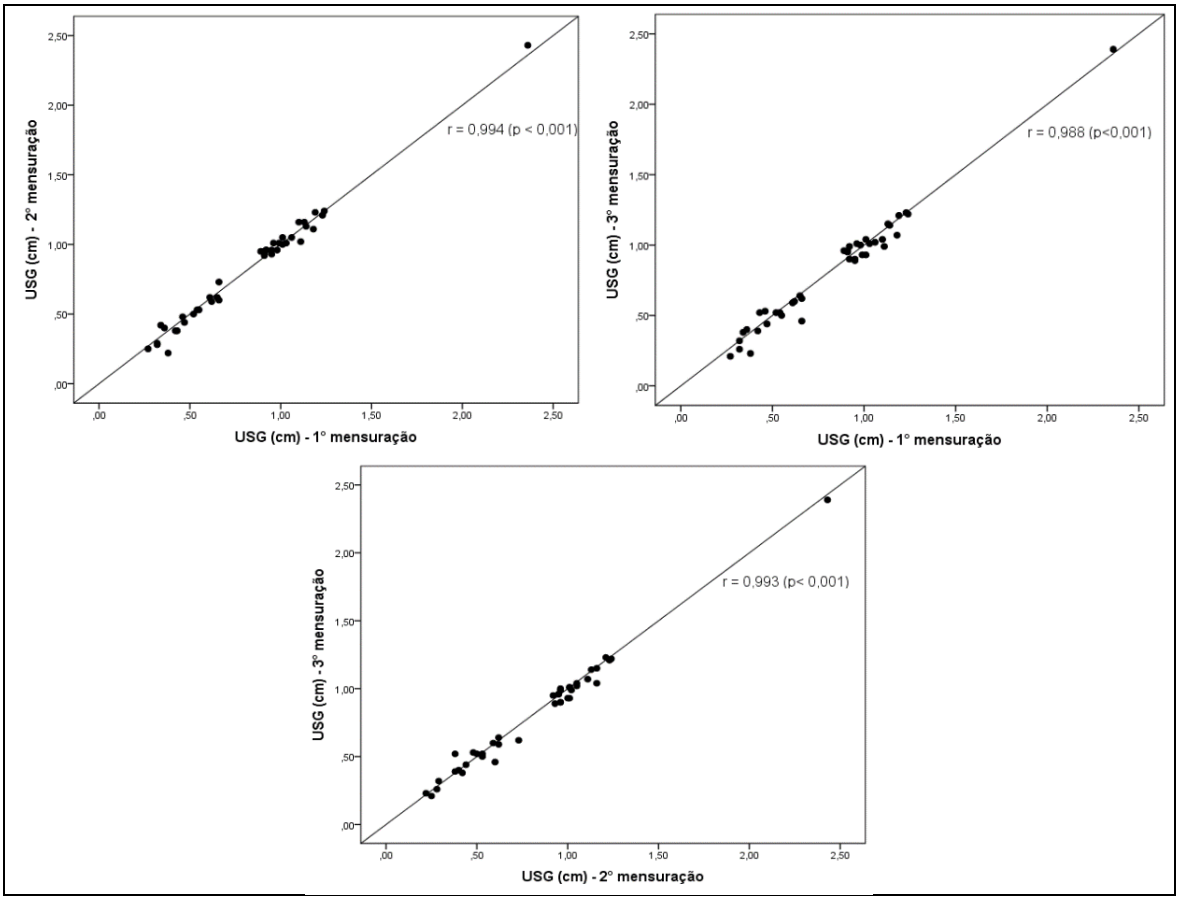


Gráfico 2. Dispersão entre as três mensurações do observador 2 e correlações de Pearson (r).

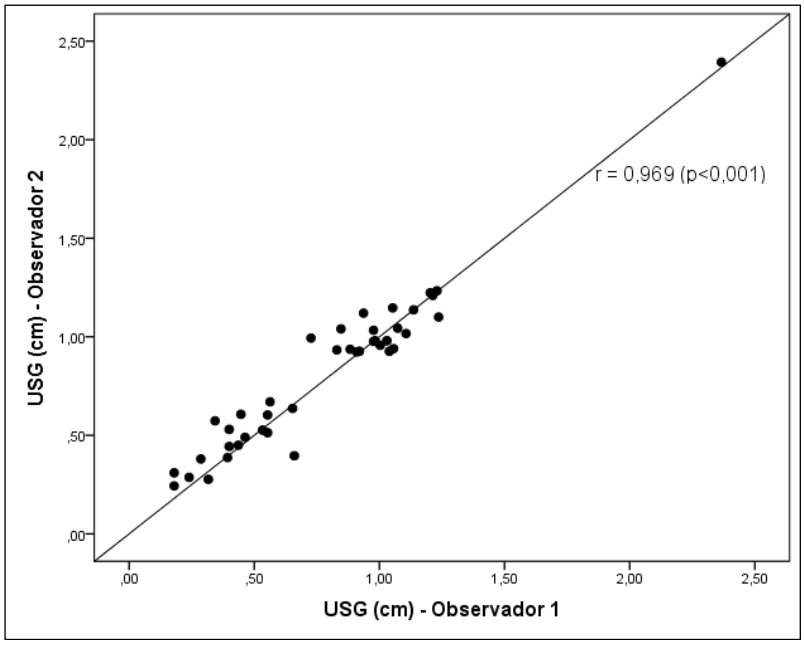


Gráfico 3. Dispersão entre as mensurações USG (médias) dos dois observadores e correlação de Pearson (r).

Segundo o gráfico de Bland-Altman observa-se diferença média entre as mensurações na USG de -0,03 cm com intervalo de confiança de 95% para a concordância de -0,23 a 0,17 cm (Gráfico 4).

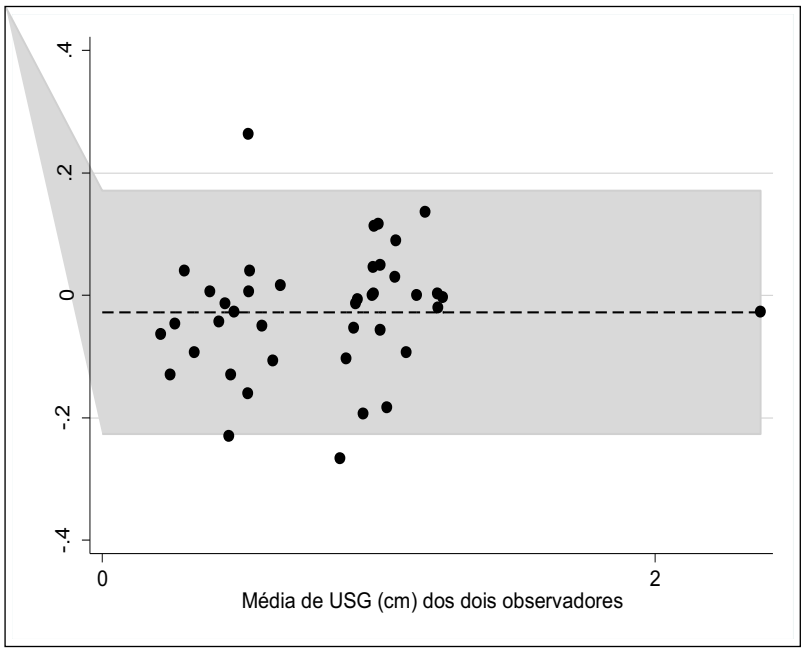


Gráfico 4. Gráfico de Bland-Altman demonstrando a diferença da medida ultrassonográfica entre os observadores. Nota-se diferença média muito pequena entre os observadores, de apenas -0,03.

1.8.5 Obtenção da distância tumor-pele

Os estudos que se voltaram a estudar a relação do câncer de mama com a pele através da USG, obtiveram a distância da borda hipoecoica mais anterior da lesão à superfície da pele, de forma perpendicular[99,117,118]. Segundo estes autores, quando os tumores apresentavam limites indistintos, a distância era medida com base no limite hipoecoico mais próximo à pele (Figura 14); com exceção de Fijii et al.[118], que realizaram a medida até a borda caudal da derme, conforme descrito anteriormente. Quando os limites da lesão não podiam ser definidos pela ultrassonografia, os casos eram reavaliados por outros métodos, como a mamografia e a ressonância magnética; e para fins de estudo, eram excluídos. A compressão sobre a mama foi aquela utilizada na prática clínica corriqueira, sendo que em nenhum dos estudos foi padronizado a quantidade de pressão exercida pelo observador na superfície da mama.

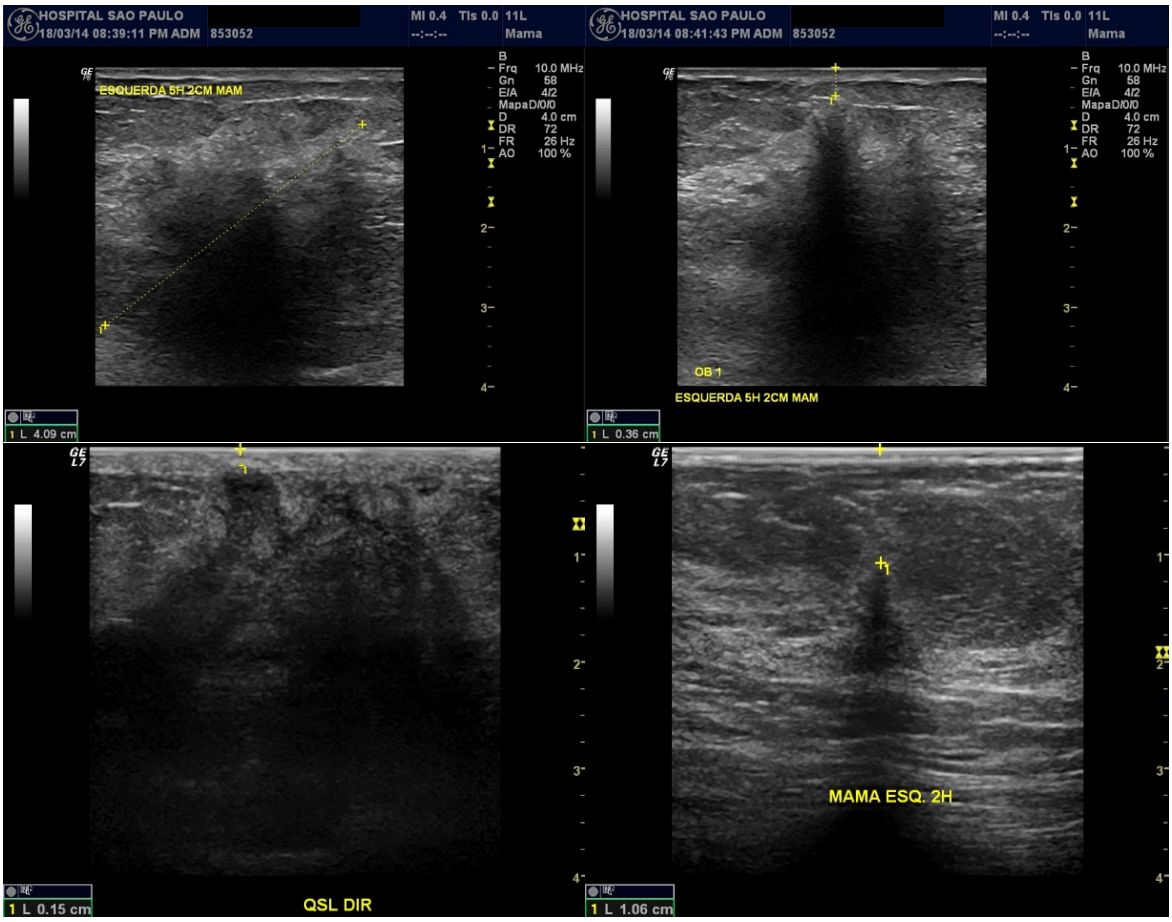


Figura 14. Nas imagens ultrassonográficas acima é possível observar lesões com limites indistintos. A DTP-USG deve ser obtida do limite hipoecoico mais próximo à pele [Fonte do autor].

1.8.6 Técnica do Exame

A ultrassonografia tem grande dependência do operador, assim como dos equipamentos e do ajuste de seus parâmetros, que devem ser individualizados[124]. Cada um destes fatores pode influenciar a imagem e trazer variações entre observadores, além de alterar o seu desempenho[125]. Entre os cuidados com a execução do exame, destaca-se a posição da paciente, que deve ser tal a fim de permitir a estabilidade da mama, redução de sua espessura e o deslizamento adequado do transdutor[125]. O decúbito dorsal horizontal com as mãos sob a cabeça é a posição ideal para avaliar as regiões mediais e centrais da mama, enquanto o decúbito lateral oblíquo (colocando-se anteparo atrás do ombro de forma a inclinar a paciente em decúbito dorsal) é ideal para se avaliar os quadrantes laterais[125].

A varredura da lesão deve incluir os planos longitudinal, transversal, radial e anti-radial[126]. A zona focal é posicionada na área de interesse, isto é, na região onde a lesão está localizada. O ganho geral e a curva de compensação de ganho devem ser ajustados de acordo com as características da mama de cada paciente[126]. Todas as lesões devem conter informações sobre localização (posição do relógio e distância para o mamilo), tamanho e características da imagem.

2 REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, editors. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2018. [cited 2019 Nov 22]. Available from: https://gco.iarc.fr/today.

2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021 Feb 4.

3. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014. World Health Organization; 2014.

4. Cabral BP, da Graça Derengowski Fonseca M, Mota FB. The recent landscape of cancer research worldwide: a bibliometric and network analysis. Oncotarget. 2018;9(55):30474-84.

5. Martins WA, Rosa MLG, Matos RC, et al. Trends in mortality rates from cardiovascular disease and cancer between 2000 and 2015 in the most populous capital cities of the five regions of Brazil. Arq Bras Cardiol. 2020 Feb;114(2):199-206.

6. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. Lancet Oncol. 2012;13(8):790-801.

7. Azamjah N, Soltan-Zadeh Y, Zayeri F. Global trend of breast cancer mortality rate: a 25-year study. Asian Pac J Cancer Prev. 2019 Jul 1;20(7):2015-20.

8. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends: an update. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016;25(1):16-27.

9. Canadian Cancer Society's Advisory Committee on Cancer Statistics. Canadian Cancer Statistics, 2015 [citado 2021 jan 20]. Toronto (0n): Canadian Cancer Society; 2015. Disponível em https://www.cancer.ca/en/about-us/for-media/media-releases/new-brunswick/2015/canadian-cancer-statistics-2015/?region=nb.

10. American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures, 2019-2020. Atlanta: American Cancer Society; 2020 [citado 2021 jan 21]. Disponível em: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf.

11. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol. 2001 Mar;2(3):133-40.

12. Santos-Silva I, De Stavola BL, Renna Junior NL, et al. Ethnoracial and social trends in breast cancer staging at diagnosis in Brazil, 2001-14: a case only analysis. Lancet Glob Health. 2019;7(6):e784-97.

13. Vasconcelos AMN, Gomes MMF. Transição demográfica: a experiência brasileira. Epidemiol Serv Saude. 2012;21(4):539-48.

14. Leite MAFJ, Lourenco CLM, Zanetti HR, Oliveira CJF. Tendência temporal de mortalidade por câncer de mama, sobrepeso e atividade física em mulheres no Brasil. RAS. 2018;16(56).

15. Guerra MR, Bustamante-Teixeira MT, et al. Magnitude and variation of the burden of cancer mortality in Brazil and Federation Units, 1990 and 2015. Rev Bras Epidemiol. 2017 May;20Suppl 01(Suppl 01):102-115.

16. Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lerdsitthichai P, et al. Risk factors of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Asia Pac J Public Health. 2013 Sep;25(5):368-87.

17. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. Br J Cancer. 2002 Nov 18;87(11):1234-45.

18. Argolo DF, Hudis CA, Iyengar NM. The impact of obesity on breast cancer. Curr Oncol Rep. 2018 Apr 11;20(6):47.

19. Zhou Y, Zhao H, Peng C. Association of sedentary behavior with the risk of breast cancer in women: update meta-analysis of observational studies. Ann Epidemiol. 2015 Sep;25(9):687-97.

20. Gatzoulis MA. Chest wall and breast. In Gray's Anatomy (40th ed). Standring S (ed.). Churchill Livingstone, Elsevier: London, 2008; 915-1038.

21. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Kent Osborne C. Diseases of the breast: Fifth edition. Wolters Kluwer Health Adis (ESP), 2014.

22. Ullah SM, Grant RC, Johnson M, McAlister VC. Scarpa's fascia and clinical signs: the role of the membranous superficial fascia in the eponymous clinical signs of retroperitoneal catastrophe. Ann R Coll Surg Engl. 2013 Oct;95(7):519-22.

23. Chagas CR, Menke CH, Vieira RJS, Boff RA. Tratado de mastologia da SBM. Rio de Janeiro: Revinter, 2011.

24. Beer GM, Varga Z, Budi S, Seifert B, Meyer VE. Incidence of the superficial fascia and its relevance in skin-sparing mastectomy. Cancer. 2002 Mar 15;94(6):1619-25.

25. Agarwal S, Krishnamurthy K. Histology, Skin. [Updated 2020 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537325/.

26. Lourenço R. Anatomia da mama feminina [internet]. 2021 [citado 2021 fev 6]. Disponível em: https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/anatomia-da-mama-feminina.

27. Carmo L. Sistema tegumentar. 29 out 2020 [citado 2021 fev 6]. Disponível em: https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/sistema-tegumentar.

28. Silver FH, Siperko LM, Seehra GP. Mechanobiology of force transduction in dermal tissue. Skin Res Technol. 2003 Feb;9(1):3-23.

29. Frey JD, Salibian AA, Choi M, Karp NS. Mastectomy flap thickness and complications in nipple-sparing mastectomy: objective evaluation using magnetic resonance imaging. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2017 Aug 8;5(8):e1439.

30. Ince B, Dadaci M, Oltulu P, Altuntas Z, Bilgen F. Effect of dermal thickness on scars in women with type III-IV Fitzpatrick skin. Aesthetic Plast Surg 2015;39:318-24.

31. Sutradhar A, Miller MJ. In vivo measurement of breast skin elasticity and breast skin thickness. Skin Res Technol. 2013 Feb;19(1):e191-9.

32. Willson SA, Adam EJ, Tucker AK. Patterns of breast skin thickness In normal mammograms. Clin Radiol. 1982 Nov;33(6):691-3.

33. Ulger H, Erdogan N, Kumanlioglu S, Unur E. Effect of age, breast size, menopausal and hormonal status on mammographic skin thickness. Skin Res Technol. 2003 Aug;9(3):284-9.

34. Oltulu P, Ince B, Kokbudak N, Findik S, Kilinc F. Measurement of epidermis, dermis, and total skin thicknesses from six different body regions with a new ethical histometric technique. Turk J Plast Surg. 2018;26(2),56-61.

35. Larson DL, Basir Z, Bruce T. Is oncologic safety compatible with a predictably viable mastectomy skin flap? Plast Reconstr Surg. 2011 Jan;127(1):27-33.

36. Breasted JH. The Edwin Smith surgical papyrus. Classics of Medicine Library. Chicago: University of Chicago Press, 1930.

37. Freeman MD, Gopman JM, Salzberg CA. The evolution of mastectomy surgical technique: from mutilation to medicine. Gland Surg. 2018;7(3):308-315.

38. Kaidar-Person O, Boersma LJ, Poortmans P, et al. Residual Glandular Breast Tissue After Mastectomy: A Systematic Review. Ann Surg Oncol. 2020 Jul;27(7):2288-96.

39. Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK, et al. Presentation, treatment, and outcome of local recurrence afterskin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. Ann Surg Oncol. 1998 Oct-Nov;5(7):620-6.

40. Kroll SS, Khoo A, Singletary SE, et al. Local recurrence risk after skin-sparing and conventional mastectomy: a 6-year follow-up. Plast Reconstr Surg. 1999 Aug;104(2):421-5.

41. Simmons RM, Fish SK, Gayle L, et al. Local and distant recurrence rates in skin-sparing mastectomies compared with non-skin-sparing mastectomies. Ann Surg Oncol. 1999 Oct-Nov;6(7):676-81.

42. Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, Dimopoulos N, Al Mufti R, Hadjiminas DJ. Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. Ann Surg. 2010 Apr;251(4):632-9.

43. Freeman BS. Subcutaneous mastectomy for benign breast lesions with immediate or delayed prosthetic replacement. Plast Reconstr Surg Transplant Bull. 1962 Dec; 30:676-82.

44. Toth BA, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. Plast Reconstr Surg. 1991 Jun;87(6):1048-53.

45. Carlson GW. Skin sparing mastectomy: anatomic and technical considerations. Am Surg. 1996 Feb;62(2):151-5.

46. Cunnick GH, Mokbel K. Skin-sparing mastectomy. Am J Surg. 2004 Jul;188(1):78-84.

47. Torresan RZ, dos Santos CC, Okamura H, Alvarenga M. Evaluation of residual glandular tissue after skin-sparing mastectomies. Ann Surg Oncol. 2005 Dec;12(12):1037-44.

48. Zippel D, Tsehmaister-Abitbol V, Rundstein A, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) evaluation of residual breast tissue following mastectomy and reconstruction with silicone implants. Clin Imaging. 2015 May-Jun;39(3):408-11.

49. Grinstein O, Krug B, Hellmic M, et al. Residual glandular tissue (RGT) in BRCA1/2 germline mutation carriers with unilateral and bilateral prophylactic mastectomies. Surg Oncol. 2019 Jun;29:126-133.

50. Papassotiropoulos B, Güth U, Chiesa F, et al. Prospective Evaluation of Residual Breast Tissue After Skin- or Nipple-Sparing Mastectomy: Results of the SKINI-Trial. Ann Surg Oncol. 2019 May;26(5):1254-62.

51. Jwa E, Shin KH, Kim JY, et al. Locoregional recurrence by tumor biology in breast cancer patients after preoperative chemotherapy and breast conservation treatment. Cancer Res Treat. 2016 Oct;48(4):1363-72.

52. Fleming RY, Asmar L, Buzdar AU, et al. Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory breast carcinoma. Ann Surg Oncol. 1997 Sep;4(6):452-61.

53. van Maaren MC, de Munck L, Strobbe LJA, Sonke GS, Westenend PJ, Smidt ML, Poortmans PMP, Siesling S. Ten-year recurrence rates for breast cancer subtypes in the Netherlands: A large population-based study. Int J Cancer. 2019 Jan 15;144(2):263-272.

54. Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. Breast Cancer Res Treat. 2012 Jun;133(3):831-41.

55. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. N Engl J Med. 1997 Oct 2;337(14):949-55.

56. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. Lancet. 1999 May 15;353(9165):1641-8.

57. Kyndi M, Sørensen FB, Knudsen H, et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol. 2008 Mar 20;26(9):1419-26.

58. Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med. 2002 Oct 17;347(16):1227-32.

59. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet. 2011 Nov 12;378(9804):1707-16.

60. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), McGale P, Taylor C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet. 2014 Jun 21;383(9935):2127-35.

61. Hartmann-Johnsen OJ, Kåresen R, Schlichting E, Nygård JF. Survival is Better After Breast Conserving Therapy than Mastectomy for Early Stage Breast Cancer: A Registry-Based Follow-up Study of Norwegian Women Primary Operated Between 1998 and 2008. Ann Surg Oncol. 2015 Nov;22(12):3836-45.

62. Grover S, Nurkic S, Diener-West M, Showalter SL. Survival after Breast-Conserving Surgery with Whole Breast or Partial Breast Irradiation in Women with Early-Stage Breast Cancer: A SEER Data-base Analysis. Breast J. 2017 May;23(3):292-298.

63. Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS. Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2018 Jan;27(1):95-120.

64. Mannino M, Yarnold JR. Local relapse rates are falling after breast conserving surgery and systemic therapy for early breast cancer: can radiotherapy ever be safely withheld? Radiother Oncol. 2009 Jan;90(1):14-22.

65. Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. PLoS One. 2011;6(6):e21030.

66. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, Mosseri V, Vielh P, Durand JC, Vilcoq JR. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989 Oct;17(4):719-25.

67. Rivadeneira DE, Simmons RM, Fish SK, et al. Skin-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction: a critical analysis of local recurrence. Cancer J. 2000 Sep-Oct;6(5):331-5.

68. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Loco-regional recurrence after mastectomy in high-risk breast cancer--risk and prognosis. An analysis of patients from the DBCG 82 b&c randomization trials. Radiother Oncol. 2006 May;79(2):147-55.

69. Witteveen A, Kwast AB, Sonke GS, IJzerman MJ, Siesling S. Survival after locoregional recurrence or second primary breast cancer: impact of the disease-free interval. PLoS One. 2015 Apr 10;10(4):e0120832.

70. Freedman G, Fowble B, Hanlon A, et al. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Jul 15;44(5):1005-15.

71. Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stageb reast cancer treated with breast conservation therapy. Am J Surg. 2002;184(5):383-93.

72. Vargas C, Kestin L, Go N, et al. Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Dec 1;63(5):1514-21.

73. Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB, et al. Consensus conference on breast conservation. J Am Coll Surg. 2006 Aug;203(2):198-207.

74. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Morrow M. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. Ann Surg Oncol. 2014 Mar;21(3):717-30.

75. Kunos C, Latson L, Overmoyer B, et al. Breast conservation surgery achieving>or=2 mm tumor-free margins results in decreased local-regional recurrence rates. Breast J. 2006 Jan-Feb;12(1):28-36.

76. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005 Dec 17;366(9503):2087-106.

77. Rowell NP. Radiotherapy to the chest wall following mastectomy for node-negative breast cancer: a systematic review. Radiother Oncol. 2009 Apr;91(1):23-32.

78. Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. Cancer. 1985 Sep 1;56(5):979-90.

79. Bundred J, Michael S, Bowers S, et al. Do surgical margins matter after mastectomy? A systematic review. Eur J Surg Oncol. 2020 Dec;46(12):2185-94.

80. Merino T, Ip T, Domínguez F, et al. Risk factors for loco-regional recurrence in breast cancer patients: a retrospective study. Oncotarget. 2018 Jul 13;9(54):30355-30362.

81. Yoon TI, Lee JW, Lee SB, et al. No Association of Positive Superficial and/or Deep Margins with Local Recurrence in Invasive Breast Cancer Treated with Breast-Conserving Surgery. Cancer Res Treat. 2018 Jan;50(1):275-282.

82. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 Mar 1;88(3):553-64.

83. Carlson GW, Page A, Johnson E, Nicholson K, Styblo TM, Wood WC. Local recurrence of ductal carcinoma in situ after skin-sparing mastectomy. J Am Coll Surg. 2007 May;204(5):1074-8.

84. Vaughan A, Dietz JR, Aft R, et al. Scientific Presentation Award. Patterns of local breast cancer recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. Am J Surg. 2007 Oct;194(4):438-43.

85. Munhoz AM, Montag E, Arruda E, et al. Immediate reconstruction following breast-conserving surgery: management of the positive surgical margins and influence on secondary reconstruction. Breast. 2009 Feb;18(1):47-54.

86. Sheikh F, Rebecca A, Pockaj B, et al. Inadequate margins of excision when undergoing mastectomy for breast cancer: which patients are at risk? Ann Surg Oncol. 2011 Apr;18(4):952-6.

87. Cao D, Tsangaris TN, Kouprina N, et al. The superficial margin of the skin-sparing mastectomy for breast carcinoma: factors predicting involvement and efficacy of additional margin sampling. Ann Surg Oncol. 2008 May;15(5):1330-40.

88. Krohn IT, Cooper DR, Bassett JG. Radical mastectomy: thick vs thin skin flaps. Arch Surg. 1982 Jun;117(6):760-3.

89. Gilliland MD, Larson DL, Copeland EM. Appropriate timing for breast reconstruction. Plast Reconstr Surg. 1983 Sep;72(3):335-40.

90. Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Rubenstein J, Goodman RL. Breast recurrence following conservative surgery and radiation: patterns of failure, prognosis, and pathologic findings from mastectomy specimens with implications for treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1990 Oct;19(4):833-42.

91. Kroll SS, Ames F, Singletary SE, Schusterman MA. The oncologic risks of skin preservation at mastectomy when combined with immediate reconstruction of the breast. Surg Gynecol Obstet. 1991 Jan;172(1):17-20.

92. Verheyden CN. Nipple-sparing total mastectomy of large breasts: the role of tissue expansion. Plast Reconstr Surg. 1998 May;101(6):1494-500.

93. Ho CM, Mak CK, Lau Y, Cheung WY, Chan MC, Hung WK. Skin involvement in invasive breast carcinoma: safety of skin-sparing mastectomy. Ann Surg Oncol. 2003 Mar;10(2):102-7.

94. Giannotti DG, Hanna SA, Cerri GG, Barbosa Bevilacqua JL. Analysis of Skin Flap Thickness and Residual Breast Tissue After Mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018 Sep 1;102(1):82-91.

95. Wiberg R, Andersson MN, Svensson J, et al. Prophylactic mastectomy: postoperative skin flap thickness evaluated by mrt, ultrasound and clinical examination. Ann Surg Oncol. 2020 Jul;27(7):2221-8.

96. Robertson SA, Rusby JE, Cutress RI. Determinants of optimal mastectomy skin flap thickness. Br J Surg. 2014 Jul;101(8):899-911.

97. Cunningham JE, Jurj AL, Oman L, Stonerock AE, Nitcheva DK, Cupples TE. Is risk of axillary lymph node metastasis associated with proximity of breast cancer to the skin? Breast Cancer Res Treat. 2006 Dec;100(3):319-28.

98. Ansari B, Morton MJ, Adamczyk DL, et al. Distance of breast cancer from the skin and nipple impacts axillary nodal metastases. Ann Surg Oncol. 2011 Oct;18(11):3174-80.

99. Eom YH, Kim EJ, Chae BJ, Song BJ, Jung SS. The distance between breast cancer and the skin is associated with axillary nodal metastasis. J Surg Oncol. 2015 Jun;111(7):824-8.

100. Kilgore, AR. Skin involvement in breast cancer with reference to its bearing on the interpretation of appearances of transition between normal epithelium and cancer. J Cancer Res. 1920;5(3):291-300.

101. Gray JH. The Lymphatics of the Stomach. J Anat. 1937 Jul;71(Pt 4):492-6.

102. Chao C, Edwards MJ, Abell T, Wong SL, Simpson D, McMasters KM. Palpable breast carcinomas: a hypothesis for clinically relevant lymphatic drainage in sentinel lymph node biopsy. Breast J. 2003 Jan-Feb;9(1):26-32.

103. Wertheim U, Ozzello L. Neoplastic involvement of nipple and skin flap in carcinoma of the breast. Am J Surg Pathol. 1980 Dec;4(6):543-9.

104. Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, Redmond C, Vellios F, Sommers SC. The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4). Cancer. 1975 Jul;36(1):1-85.

105. Choong WL, Evans A, Purdie CA, et al. Mode of presentation and skin thickening on ultrasound may predict nodal burden in breast cancer patients with a positive axillary core biopsy. Br J Radiol. 2020 Apr;93(1108):20190711.

106. Haagensen CD. Diseases of the breast. 2nd ed. W.B., Philadelphia: Saunders; 1971.

107. Silverman D, Ruth K, Sigurdson ER, et al. Skin involvement and breast cancer: are T4b lesions of all sizes created equal? J Am Coll Surg. 2014 Sep;219(3):534-44.

108. Güth U, Wight E, Schotzau A, et al. Breast carcinoma with noninflammatory skin involvement (T4b): time to abandon an historic relic from the TNM classification. Cancer. 2005 Nov 1;104(9):1862-70.

109. Güth U, Wight E, Schötzau A, et al. A new approach in breast cancer with non-inflammatory skin involvement. Acta Oncol. 2006;45(5):576-83.

110. Kataoka A, Sawaki M, Okumura S, et al. Prediction of pathological margin status using preoperative contrast-enhanced MRI in patients with early breast cancer who underwent skin-sparing mastectomy. Breast J. 2019;00:1–5.

111. Turnbull L, Brown S, Harvey I, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. Lancet. 2010; 375(9714):563-71.

112. Houssami N, Turner R, Morrow M. Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes. Ann Surg. 2013; 257(2):249-55.

113. Nessim C, Winocour J, Holloway DP, Saskin R, Holloway CM. Wait times for breast cancer surgery: effect of magnetic resonance imaging and preoperative investigations on the diagnostic pathway. J Oncol Pract. 2015 Mar;11(2):e131-8.

114. Dershaw DD, McCormick B, Osborne MP □1992) Detection of local recurrence after conservative therapy for breast carcinoma. Cancer 70: 493±496

115. Rissannen TJ, Makarainen HP, Matilla SJ, Lindholm EL, Heikkinen MI, Ki-viniemi HO □1993) Breast cancer re- currence after mastectomy: diagnosis withmammographyandUS.Radiology 188: 463±467

116. Kalli S, Freer PE, Rafferty EA. Lesions of the skin and superficial tissue at breast MR imaging. Radiographics. 2010 Nov;30(7):1891-913.

117. Brandão RG, Alves KBF, Elias S, Waitzberg AFL, Nazario ACP. Assessment of skin involvement in breast cancer: preoperative ultrasound and anatomopathological correlation. Indian Journal of Applied Research (IJAR) 2017;7:602-65.

118. Fujii T, Nakazawa Y, Ogino M, Obayashi S, Yajima R, Honda C, Nakamura H, Makiguchi T, Shirabe K. Oncological safety of immediate breast reconstruction with skin- or nipple-sparing mastectomy: the value of tumor-to-dermis distance measured by preoperative ultrasonography. World J Surg Oncol. 2021 Mar 12;19(1):72.

119. Young's modulus. Disponível em: <http://global.britannica.com/science/youngs-modulus>. Acesso em 30 nov. 2015.

120. Samani A, Zubovits J, Plewes D. Elastic moduli of normal and pathological human breast tissues: an inversion-technique-based investigation of 169 samples. Phys Med Biol. 2007 Mar 21; 52(6):1565-76.

121. Barr, R. G., & Zhang, Z. (2012). Effects of Precompression on Elasticity Imaging of the Breast. Journal of Ultrasound in Medicine, 31(6), 895–902.

122. Umemoto T, Ueno E, Fujihara Y, et al. Elastic moduli of breast carcinoma: comparing US elastography findings [abstract]. Ultrasound Med Biol 2011;37(suppl):S45.

123. Chamming's F, Hangard C, Gennisson JL, Reinhold C, Fournier LS. Diagnostic Accuracy of Four Levels of Manual Compression Applied in Supersonic Shear Wave Elastography of the Breast. Acad Radiol. 2021 Apr;28(4):481-486.

124. Athanasiou A, Tardivon A, Ollivier L, Thibault F, El Khoury C, Neuenschwander S. How to optimize breast ultrasound. Eur J Radiol. 2009 Jan;69(1):6-13.

125. Thomas Stavros. Breast ultrasound. Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

126. Aguillar, VLN; Bauab, SP; Maranhão, NM. Mama: Diagnóstico por imagem: mamografia, ultra-sonografia, ressonância magnética. Rio de Janeiro: Revinter, 2009.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Explorar o valor de corte da distância ultrassonográfica entre o câncer e a pele que permita a preservação cutânea no tratamento cirúrgico de tumores superficiais da mama.

3.2 Objetivos específicos

a) Estabelecer a relação entre as medidas da distância tumor-pele obtidas pela ultrassonografia com as medidas obtidas na anatomia-patológica do espécime cirúrgico.

b) Avaliar a espessura do retalho cutâneo nas cirurgias preservadoras de pele da mama.

c) Avaliar a espessura da pele (epiderme e derme) mamária entre as pacientes do estudo.

d) Avaliar a influência dos seguintes fatores sobre a distância tumor-pele observada no espécime anatomopatológico: índice de massa corporal (IMC), idade, tratamento neoadjuvante, presença de lesão palpável, padrão de densidade mamográfica e grau de ptose mamária (índice de Regnault).

4 ARTIGO

Avaliação ultrassonográfica da distância entre o câncer de mama e a pele: valor de corte para preservação segura da pele. Estudo de acurácia diagnóstica.

Brandão RG [A], Logullo AF [B], Elias, S [A], Nazário ACP [A]

[A] Departamento de Ginecologia, Disciplina de Mastologia, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, Brasil

[B] Departamento de Patologia, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, Brasil

Resumo

Introdução: nos tumores superficiais da mama, a decisão sobre a necessidade de excisão da pele sobrejacente faz-se necessária. Isto depende, em teoria, da distância entre o tumor e a pele (DTP). No entanto, uma medida de referência ainda não foi determinada. Este estudo teve como objetivo encontrar o valor de corte da distância ultrassonográfica entre o câncer e a pele que permita a preservação cutânea no tratamento cirúrgico de tumores superficiais da mama. **Métodos**: foi desenvolvido estudo de acurácia diagnóstica através da correlação entre a DTP obtida com a ultrassonografia pré-operatória (DTP-USG) e a DTP obtida no espécime anatomopatológico (DTP-PAT) e a espessura dos retalhos cutâneos cirúrgicos. Foram incluídas 95 pacientes consecutivas e 102 lesões entre janeiro de 2017 e dezembro de 2019, cujo planejamento cirúrgico incluía a retirada obrigatória do tumor em conjunto com a pele sobrejacente, ou casos em que a localização do tumor permitia a retirada da pele sem comprometimento estético significativo. Pacientes submetidas a técnicas com preservação de pele não foram convidadas. Foram excluídas pacientes com carcinoma *in situ* e com lesões não nodulares (microcalcificações, distorções arquiteturais). **Resultados**: o valor de corte ultrassonográfico da DTP de 2,1 mm obteve acurácia de 96,0% na predição da margem anterior livre, considerando retalho cirúrgico de 5 mm de espessura. A espessura média do retalho cirúrgico foi de 5,5 mm (3-10 mm). A relação média entre as medidas da DTP patológicas e ultrassonográficas foi de 2,64. Índice de massa corporal, lesão palpável ou tratamento neoadjuvante não influenciaram significativamente esta relação. **Conclusão**: nos tumores superficiais da mama, a distância de corte de 2,1 mm ou superior, obtida no pré-operatório por ultrassom

entre a borda hipoecoica mais anterior do nódulo e a epiderme, possibilita preservar de forma segura a pele sobrejacente a lesão. Estudos futuros são necessários para acompanhar por mais tempo as mulheres submetidas a cirurgias de preservação da pele, principalmente os casos que não realizaram radioterapia.

Termos MeSH: Neoplasias mamárias; Mastectomia; Mastectomia subcutânea; Ultrassonografia; Ultrassonografia mamária; Margens de excisão.

Palavras-chave dos autores: Câncer de mama; Margens de ressecção; Reconstrução mamária; Preservação da pele.

Introdução

O comprometimento da pele ocorre em 4,4% a 11,3% das pacientes com câncer de mama.[1,2] Dados clínicos são muito importantes, porém tumores superficiais podem se estender para a derme sem apresentar manifestação clínica.[3] Apesar das primeiras publicações sobre mastectomias com preservação de pele (MPP) descreverem a retirada do tumor em conjunto com a pele sobrejacente, tem-se visto uso frequente de incisões distantes da lesão, com preservação de todo envelope cutâneo.[4,5]

Quando o tumor está muito próximo à pele, a confecção do retalho cutâneo livre de câncer pode não ser possível. Tal como nos tumores palpáveis e superficiais, o risco de lesão residual na pele ou no tecido subcutâneo é maior.[6] Nestes casos a retirada da pele em conjunto com o tumor é necessária. Assim, é necessário avaliar criteriosamente a relação entre o tumor e a pele para planejar adequadamente a incisão cirúrgica, de maneira segura, e ao mesmo tempo estética. A Figura 1 mostra as distâncias mais importantes para permitir a preservação da pele que recobre o tumor - distância tumor-pele, espessura do retalho cutâneo cirúrgico e espessura da pele.

A ultrassonografia (USG) é método amplamente disponível com o objetivo de avaliar a extensão tumoral e sua relação com estruturas vizinhas da mama, como pele, músculo e axila. No entanto, como a paciente geralmente está deitada com os braços estendidos atrás da cabeça, a mama assume forma achatada e a distância medida pelo ultrassom pode ser diferente da mesma distância na amostra

patológica. Em análise anterior, obteve-se que em média a distância entre o tumor e a pele (DTP) obtida na USG foi 3,1 vezes menor em relação àquela observada na patologia (PAT), ou seja, DTP-USG de 0,5 cm equivaleria em média a DTP-PAT de 1,5 cm.[7] No entanto, nenhum ponto de corte foi determinado para orientar os cirurgiões.

A menor distância ultrassonográfica segura entre o tumor e a pele é necessária para definir, nos casos de lesões superficiais, quais pacientes devem ter a pele retirada em conjunto com o câncer. Sendo assim, desenvolveu-se este estudo cujo objetivo foi definir o valor de corte da distância ultrassonográfica entre o câncer e a pele que poderia permitir aos pacientes ter a pele sobre o tumor preservada.

Material e métodos

Foi desenvolvido estudo de acurácia diagnóstica no qual explorou-se o valor de corte para a distância entre o câncer de mama e a pele sobrejacente, obtida com a ultrassonografia pré-operatória, a fim de permitir a preservação segura da pele no tratamento cirúrgico do câncer de mama. As medidas foram comparadas com as distâncias tumor-pele obtidas no espécime anatomopatológico. A justificativa pela escolha da ultrassonografia baseia-se na sua ampla disponibilidade, uso frequente, por ser não invasiva, e por fornecer informações úteis para o planejamento cirúrgico, possivelmente permitindo que mais pacientes tenham a pele preservada - ou, inversamente, mais pacientes realizem cirurgias com a margem anterior segura. A comparação das medidas ultrassonográficas com as patológicas permitirá avaliar o efeito de achatamento da mama (posição supina com as mãos atrás da cabeça) na distância tumor-pele.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da UNIFESP (Universidade Federal de São Paulo)) (CEP UNIFESP 715/2017 - 2.313.567) e dos Hospitais Unimed e Santa Elisa (Anexos 1, 2 e 3). As pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para este estudo (Anexo 4). Este relatório está de acordo com as recomendações das Declarações STARD 2015 (Padrões para Relatórios de Estudos de Precisão de Diagnóstico) e STROBE (Fortalecimento do Relatório de Estudos Observacionais em Epidemiologia) quando apropriado.[8,9]

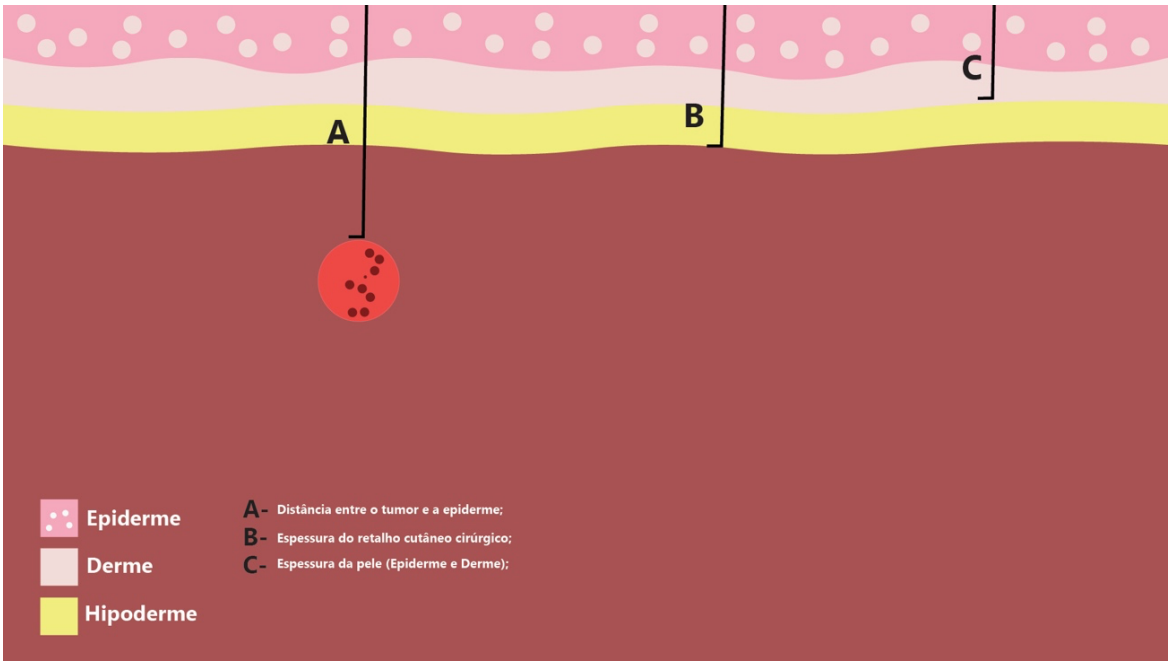


Figura 1. Ilustração da mama contendo o tumor, e sua relação com as diferentes camadas da pele. Para se obter margem anterior livre de neoplasia, a distância descrita como A (distância entre o tumor e a pele) deve ser maior do que a distância B (espessura do retalho cutâneo cirúrgico), que por sua vez depende a espessura da pele, distância C [Fonte do Autor].

Para tanto foram selecionadas 95 pacientes e 102 tumores de duas instituições: 56 foram atendidas na Clínica Casa da Mama (Jundiaí, São Paulo) e as demais, 39 pacientes, na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), selecionadas no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2019.

Participantes e cenários

Inicialmente, foram recrutadas prospectivamente para este estudo todas as pacientes admitidas nas duas instituições para avaliação de câncer de mama, com indicação de cirurgia entre janeiro de 2014 e dezembro de 2019 (uma série de conveniência). A decisão da inclusão ou exclusão das participantes foi tomada durante o planejamento cirúrgico e envolveu a equipe de saúde e as pacientes. As participantes deste estudo seriam aquelas cujo planejamento cirúrgico incluía a retirada total do tumor e da pele sobrejacente em procedimentos de reconstrução ou em situações em que a localização do tumor permitisse a retirada da pele sem repercussões estéticas significativas (cicatriz inestética, por exemplo, ou assimetria entre as mamas). Pacientes com indicação de técnicas com preservação da pele sobre o tumor não foram convidadas.

Foram excluídas pacientes que não apresentavam nódulos nos exames ultrassonográficos e aquelas que não seria possível a retirada do tumor em bloco com a pele sobrejacente (seja porque não seria necessário ou por razões estéticas). Foram excluídas pacientes com carcinoma *in situ* e com lesões não nodulares (como microcalcificações e distorções arquiteturais).

A literatura anterior ao início deste estudo não estabelecia nenhum critério para a decisão de preservação da pele sobrejacente ao tumor durante o planejamento cirúrgico. Em tese, margens livres seriam suficientes para orientar o cirurgião. Na presença de lesões superficiais, entretanto, a espessura dos retalhos cirúrgicos pode definir a possibilidade de preservação da pele sobrejacente a lesão. Nos serviços em que foram realizados este estudo, este retalho costuma ser planejado com espessura em torno de 5 mm, por segurança oncológica.

A primeira instituição é uma clínica privada especializada em doenças mamárias (mastologia) em Jundiaí, cidade com cerca de 400 mil habitantes no estado de São Paulo (https://casadamama.com). A clínica recebe pacientes com acesso a convênios de saúde privados. A outra instituição é um grande hospital universitário (http://www.hospitalsaopaulo.org.br) que atende ao Sistema Único de Saúde (SUS) do município de São Paulo (mais de 12 milhões de habitantes).

Coleta de Dados

Os pacientes deste estudo foram submetidos a três medidas: no pré-operatório (com ultrassom), durante a cirurgia (com paquímetro para medir a espessura do retalho cutâneo) e após a cirurgia (obtenção de medidas anatomopatológicas). Os patologistas não tinham conhecimento das medições anteriores.

Todas as pacientes foram convocadas para realizarem ultrassonografia pré-operatória com transdutor linear de 12MHz (Logic 6, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, EUA). O mesmo equipamento foi utilizado em toda a coorte. O mesmo médico especialista (o primeiro autor) fez todas as avaliações nas duas instituições. O avaliador obteve a distância entre a borda hipoecoica mais anterior do nódulo e a epiderme, com o transdutor alinhado ao maior eixo da lesão, após varredura nos planos longitudinal, transversal, radial e antirradial. Foi utilizada compressão manual da mama classificada como nenhuma ou leve (evitou-se compressão moderada ou intensa), conforme classificação descrita por

Chamming's et al.[10]. Para tumores com margens indistintas, o limite hipoecoico mais próximo da epiderme foi a referência utilizada. Esta distância é relatada aqui como DTP-USG (distância tumor-pele ultrassonográfica) e é expressa em milímetros.

O mesmo cirurgião (também o primeiro autor), com mais de dez anos de experiência, realizou as operações para toda a coorte. Ele retirou o tumor em bloco, junto com a pele adjacente, e confeccionou retalhos cutâneos nos tecidos vizinhos à lesão (cirurgia conservadora) ou em toda a mama (mastectomias), exatamente como realizado nas cirurgias preservadoras de pele. O material utilizado para a medição intraoperatória do retalho cutâneo foi o paquímetro universal analógico de 150 mm (6 "Digimess 100.001) (Figura 2). Três paquímetros metálicos foram adquiridos para este estudo e enviados ao Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia, que confirmou a precisão dos instrumentos. O cirurgião auxiliar apresentou o retalho cutâneo com pinças de elevação e o cirurgião principal (autor) obteve a medida da espessura do retalho cutâneo (pele + gordura subcutânea) com o paquímetro. A Figura 2 demonstra a técnica de medição.

A peça cirúrgica foi enviada para avaliação anatomopatológica preservada em formol a 10% por no mínimo 24 horas. Três laboratórios estiveram envolvidos neste estudo, dois atuando na clínica privada e um no hospital universitário. Os patologistas foram informados sobre os objetivos do estudo, mas não sabiam das medidas intraoperatórias realizadas. Eles obtiveram a medida da distância entre a borda mais anterior do nódulo e a epiderme (DTP, agora chamada de DTP-PAT), a espessura da pele (epiderme e derme) e informações sobre o envolvimento da pele por neoplasia (carcinoma atingindo derme reticular). Obtiveram as medidas utilizando régua milimetrada para distâncias acima de 10 mm e medidas microscópicas (régua micrométrica acoplada ao microscópio) para aquelas abaixo desse valor. Este tecido vertical de espessura total foi submetido a um ou dois cassetes e processado conforme a rotina dos casos da patologia. No exame microscópico, um micrômetro ocular foi usado para obter medidas precisas. A espessura da pele (epiderme até a junção dermo-gordurosa irregular) foi medida.

Calculou-se a relação entre a medida da patologia (DTP-PAT) e a medida ultrassonográfica (DTP-USG).

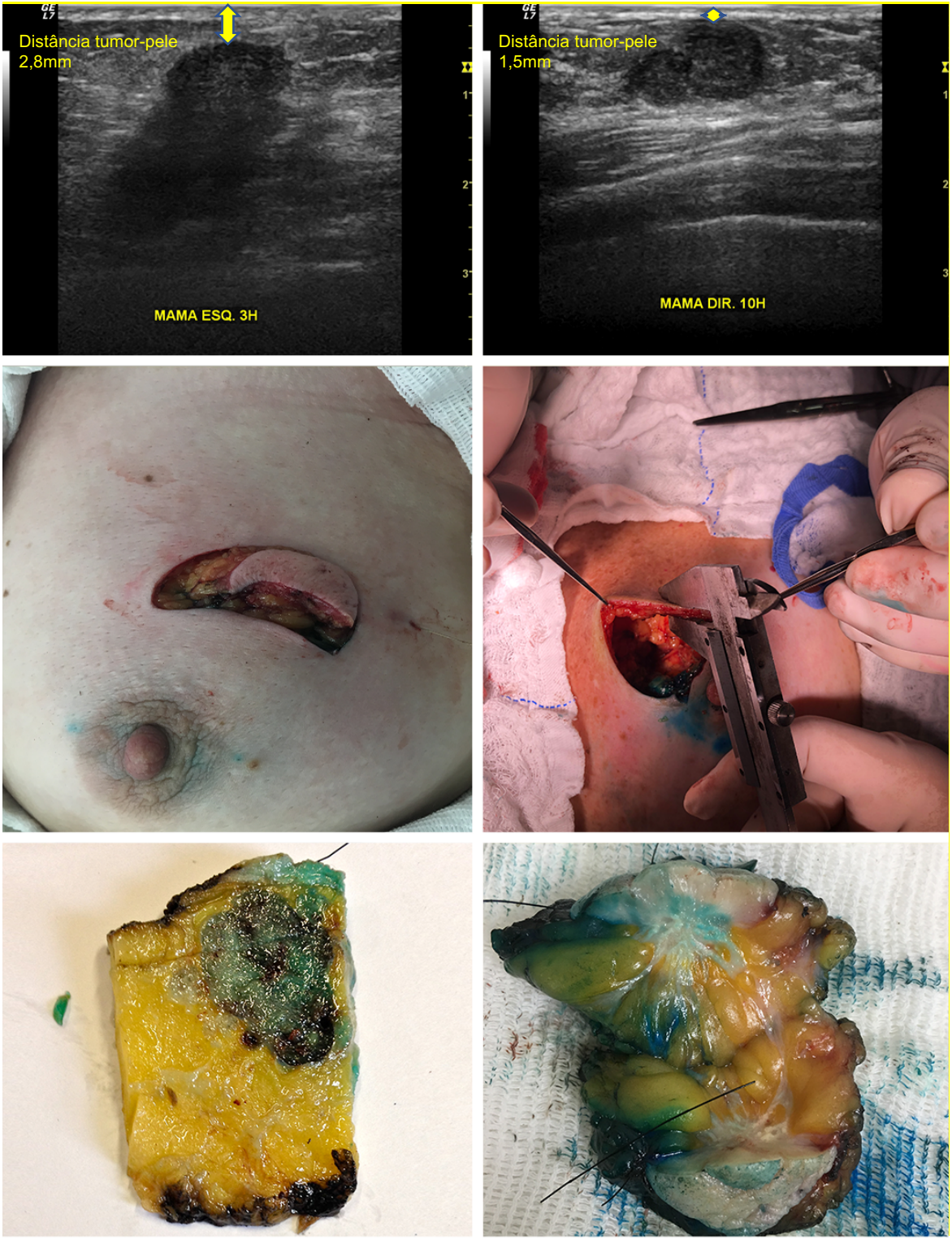


Figura 2. As imagens acima foram obtidas durante a avaliação pré-operatória: acima as medidas ultrassonográficas entre o tumor e a pele. No centro imagens obtidas no intraoperatório: retirada do tumor em conjunto com a pele e a mensuração do retalho cutâneo cirúrgico com paquímetro. Nas imagens mais abaixo, realizadas no pós-operatório: obtenção da distância anatomopatológica entre o tumor e a pele. Medidas acima de 10mm foram obtidas com régua milimetrada, e abaixo deste valor foram obtidas com régua micrométrica acoplada ao microscópio.

Análise Estatística

Com o objetivo de determinar a medida de corte ultrassonográfica da distância entre o tumor e a pele que pudesse permitir a preservação da pele sobrejacente, considerou-se a DTP na patologia acima de 5 mm (equivalente a espessura do retalho cutâneo cirúrgico) como a verdade fundamental e foram calculadas a sensibilidade, especificidade e área sob a curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) do exame de ultrassom. Utilizou-se a regressão logística tendo como variável dependente a possibilidade de preservação da pele (DTP-PAT ≥ 5mm) e como preditores a classificação pelo ultrassom e outras características das pacientes.

Foi verificada a distribuição dos dados por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. As associações lineares entre duas variáveis contínuas foram examinadas usando os coeficientes de Pearson ou Spearman. Inicialmente foi construído o modelo usando todos os preditores possíveis do risco de necessidade de preservação da pele (DTP-PAT ≥ 5mm). Porém, devido ao grande número de preditores, considerando o tamanho da amostra inicial, foram selecionados apenas aqueles que apresentavam valores de p de 0,10. Em seguida, as variáveis sem associações significativas (a 0,05) foram excluídas uma a uma por significância (método backward). Após esse ajuste, foi realizada a análise diagnóstica dos demais itens, por meio do teste t de Student padronizado e da distância D de Cook.

Foram considerados como significantes valores menores que 0,05 neste estudo. Foram utilizados os softwares STATA12 e SPSS 20.0 nas análises.

Resultados

No período do estudo, 56 pacientes em uma instituição e 39 pacientes na outra foram considerados elegíveis para este estudo. A idade destas 95 pacientes foi em média de 62,5 anos (variando de 35 a 92 anos).

A mastectomia foi realizada em 11 pacientes (9,8%) e 3 pacientes (2,9%) receberam terapia neoadjuvante. Em 12 pacientes havia sinais clínicos de envolvimento da pele pelo tumor, sendo que em 10 delas o comprometimento foi confirmado na análise patológica. As características gerais dos pacientes são mostradas na Tabela 1.

Tabela 1. Características dos pacientes e tumores

Características dos pacientes (N = 95)	
Idade (anos)	
Média ± DP	62,5 ± 14,5
Mediana (Mínimo - Máximo)	62,0 (35,0 a 92,0)
Faixa Etária	
Até 40 anos	5 (5,3)
De 40 a 60 anos	36 (37,9)
61 anos e mais	54 (56,8)
Características dos tumores (N = 102)	
Tratamento neoadjuvante, N (%)	
Não	99 (97,1)
Sim	3 (2,9)
Estadiamento, N (%)	
T1	68 (66,7)
T2	23 (22,5)
T3	11 (10,8)
Status Linfonodal (N)	
Positivo	19 (18,6)
Negativo	83 (81,4)
Cirurgia, N (%)	
Cirurgia Conservadora	91 (89,2)
Mastectomia	11 (10,8)
Categoria de densidade mamária (ACR BI-RADS®), N (%)	
A	18 (30,5)
B	22 (37,3)
C	16 (27,1)
D	3 (5,1)
IMC – classificação, N (%)	
25 kg/m^2 ou menos	17 (32,1)
De 25 kg/m^2 a 30 kg/m^2	24 (45,3)
Acima de 30 kg/m^2	12 (22,6)
Pele comprometida, N (%)	
Não	92 (90,2)
Sim	10 (9,8)
Sinais clínicos de comprometimento da pele, N (%)	
Não	90 (88,2)
Sim	12 (11,8)
Tamanho final do tumor (cm)	
Média ± DP	1,85 ± 1,26
Mediana (Mínimo - Máximo)	1,50 (0,5 a 8,0)

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; ACR BI-RADS®: American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System 5ª edição.

A medida feita pelos patologistas (DTP-PAT) foi sempre maior do que o valor do ultrassom (DTP-USG). A relação entres as medidas DTP-PAT com DTP-USG foi de 2,64, e ao serem excluídas as pacientes com pele comprometida, a relação foi de 2,88 (± 1,26). Com relação à espessura da pele (epiderme e derme), foi obtida média de 3,57 mm (1,6 mm-8,0 mm) e o retalho cutâneo 5,55 mm (3 mm-10 mm).

Utilizando-se a curva ROC (Figura 3), obteve-se ponto de corte de 2,1 mm na DTP-USG, que se encontra associado à sensibilidade de 96,7% e especificidade de 90,9% de um caso com possibilidade de preservação da pele (Tabela 2). O valor preditivo positivo foi de 98,9%. Isso significa dizer que, ao classificar as pacientes com medidas iguais ou superiores a 2,1 mm no ultrassom como aquelas que provavelmente apresentarão medida igual ou superior a 5 mm no anatomopatológico, 98,9% das pacientes serão corretamente classificadas. Por outro lado, ao classificar as pacientes com medidas ultrassonográficas menores que 2,1 mm como aquelas com menos de 5 mm no exame anatomopatológico, 90,9% destes casos serão corretamente classificados pela ultrassonografia.

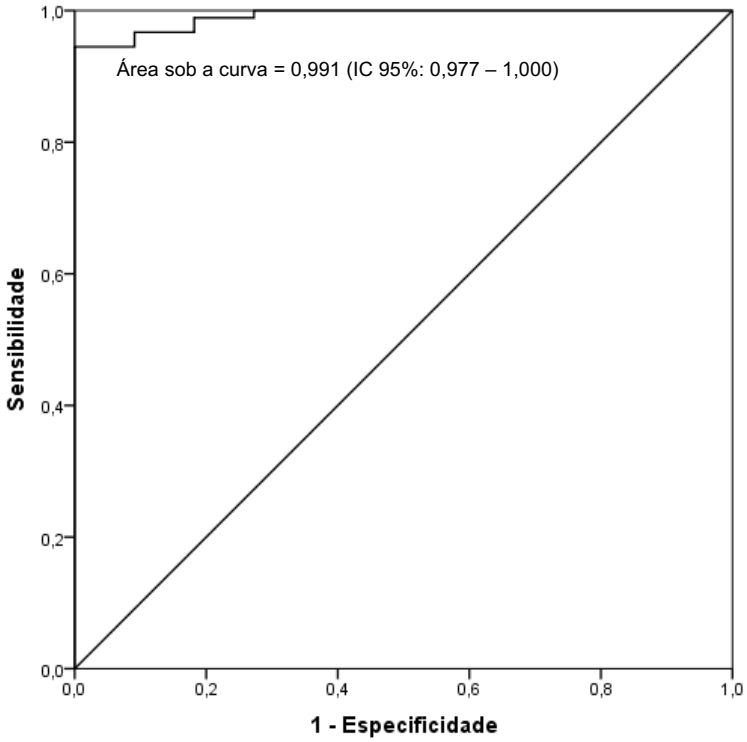


Figura 3. Curva ROC para distância tumor-pele via anatomopatológico igual ou superior a 5 mm

Tabela 2. Sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo e respectivos intervalos de confiança de 95%

	Ponto de corte ≥ 2,1 mm (USG)
	Estimativa (IC95%)
Acurácia Global (%)[1]	96,1
Sensibilidade	96,7 (90,7-99,3)
Especificidade	90,9 (58,7-99,8)
Valor Preditivo Positivo	98,9 (93,9-100,0)
Valor Preditivo Negativo	76,9 (46,2-95,0)
ROC (IC95%)	0,991 (0,977-1,000)

N = 102.
[1] Porcentagem de classificação correta.
ROC: *receiver operating characteristic.*

A correlação entre ultrassom e exame anatomopatológico foi elevada (r = 0,798; p <0,001), indicando relação linear. Ao excluirmos os casos de acometimento cutâneo, as medidas patológicas foram sempre superiores às ultrassonográficas (Figura 4).

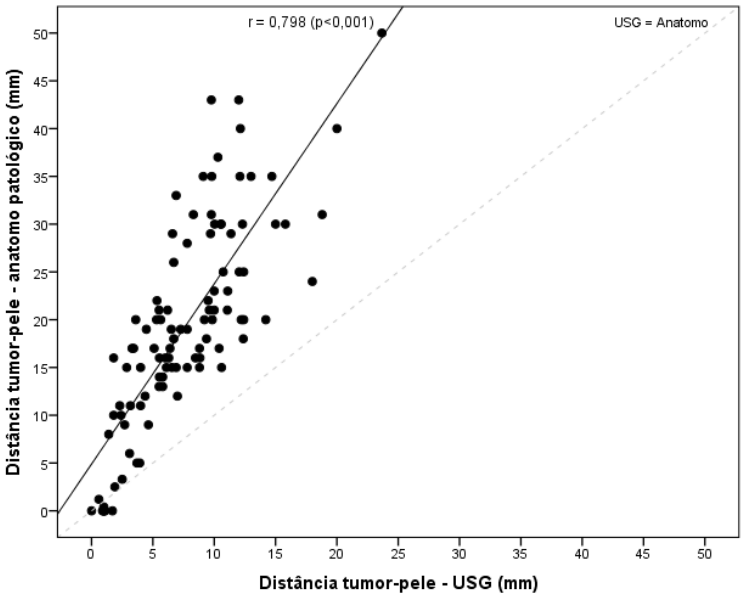


Figura 4. Gráfico de dispersão entre distância tumor-pele anatomopatológico e USG

Tentou-se avaliar outros fatores que poderiam influenciar as distâncias na patologia. Para tanto, foram utilizados modelos de regressão logística (Tabela 3). No modelo multivariado, foram consideradas como variáveis preditoras (simultaneamente) a medida ultrassonográfica, lesão palpável e tratamento neoadjuvante (significativo a 10% nos modelos univariados). Apenas a medida ultrassonográfica manteve-se significativa (p <0,001) (Tabela 3).

Tabela 3. Estimativas dos modelos de regressões logísticas multivariadas

Distância tumor-pele anatomo ≥ 5 mm	Modelo multivariado	
	RC ajustado (IC95%)	p
USG ≥ 2,1 mm	183,52 (10,24 - 3290,6)	<0,001
Lesão Palpável (ref.= ausente)	0,87 (0,05 - 15,19)	0,921
Tratamento neoadjuvante (ref.= não)	0,40 (0,00 - 52,04)	0,712

Discussão

Foi encontrado, neste estudo, valor de corte de 2,1 mm na medida ultrassonográfica como uma distância mínima segura para considerar a preservação da pele na ressecção cirúrgica de tumores da mama - pacientes com medidas inferiores provavelmente deveriam ter a pele removida. Este resultado deve ser testado em ensaios clínicos randomizados robustos. Este estudo também confirmou que, conforme esperado e relatado anteriormente[7], as medidas feitas por patologistas na peça ressecada são sempre maiores do que as medidas no ultrassom.

As cirurgias que preservam a pele são cada vez mais indicadas no tratamento cirúrgico do câncer de mama, em especial a MPP, que permite resultados cosméticos superiores com taxas de recorrência muito semelhantes às cirurgias mais radicais.[11,12] Quando idealizada ainda na década de 1990, a técnica descrevia a retirada obrigatória da pele e tecido subcutâneo sobrejacente ao câncer.[4,13] Após 30 anos do início de sua indicação, as incisões evoluíram, sobreveio a preservação do complexo areolomamilar e a quantidade de pele retirada foi cada vez mais reduzida, ou mesmo erradicada. Contudo, nem sempre isto é possível, e em certos casos pode ser necessário retirar o tumor em bloco com a pele. A incisão é realizada sobre a lesão, independente do local em que esteja situada. Na presente casuística, 21 tumores estavam localizados superficialmente, isto é, DTP-USG igual ou inferior a 3 mm, definição proposta por Eom et al.[14] Destes, 11 apresentaram pele comprometida por carcinoma. Tumores superficiais sem sinais clínicos de comprometimento cutâneo (espessamento, retração ou alterações focais de coloração) com DTP-USG superior a 2,1 mm poderiam preservar a pele sobrejacente à lesão, supondo que o retalho cutâneo não fosse superior a 5 mm durante a cirurgia. Segundo os presentes dados, 98,9% dos casos seriam adequadamente selecionados, isto é, teriam margem anterior livre.

Fijii et al.[15] avaliaram retrospectivamente a distância tumor-derme de 171 pacientes submetidas à mastectomia preservadora de pele e mastectomia total. Os autores excluíram a pele (derme e epiderme) da medida ultrassonográfica com a finalidade de anular o fator “compressão” do transdutor. A medida analisada foi aquela entre o limite anterior do nódulo e a região mais caudal da derme. Segundo

os autores, a distância tumor-derme inferior a 2,0 mm indicaria a retirada da pele sobrejacente a lesão. O valor foi obtido após seguimento médio de 47,1 meses e nenhum caso de recorrência nos retalhos cutâneos em ambos os grupos. O estudo não avaliou casos de preservação de pele em distâncias inferiores a 2,0 mm, já que todas as pacientes nesta condição retiraram o tumor em bloco com a derme. O dado é relevante e traz uma referência para o cirurgião, entretanto a medida foi obtida com imagens digitalizadas de forma retrospectiva, o que expõe viés importante, pois a imagem registrada não tinha obrigatoriamente o objetivo de demonstrar a menor distância entre o tumor e a pele. A espessura do retalho cutâneo não foi avaliada. Segundo os autores, o retalho foi o mais espesso possível, o que não é a forma recomendada, sobretudo sob a ótica dos princípios oncológicos. Sendo assim, a distância tumor-derme de 2,0mm pode estar superestimada.

Desenhou-se a curva ROC para avaliar o ponto de corte mínimo para prever a margem anterior livre em tumores superficiais da mama. Quanto maior o valor de corte da DTP-USG, maior a probabilidade de margem anterior livre; entretanto maior número de mulheres teria indicada a retirada da pele sobrejacente ao tumor. Segundo os presentes dados, com ponto de corte da DTP-USG de 1,8mm, 2/92 (2,2%) casos teriam a margem anterior comprometida (DTP-USG < DTP-PAT de 5mm), enquanto com DTP-USG de 2,1mm, 1/88 (1,1%) casos apresentariam esta condição e com DTP-USG de 2,6mm nenhum caso. Ao contrário, com ponto de corte de 1,8mm, 1/10 (10%) casos teriam a pele retirada de forma desnecessária, sendo 3/13 (23%) casos com ponto de corte de 2,1mm e 5/16 (31,3%) casos com ponto de corte de 2,6mm. Ao excluir as pacientes com a pele comprometida, a DTP-USG superior a 2,1mm resultaria 100% dos casos com margem anterior livre (DTP-PAT > 5mm) e 75% dos casos teria retirado a pele sobrejacente a lesão de forma desnecessária. Foi observada a sensibilidade de 98,9%, 96,7% e 94,5% respectivamente para pontos de corte da DTP-USG de 1,8mm, 2,1mm e 2,6mm. Já a especificidade para os mesmos pontos de corte foi respectivamente de 81,8%, 90,9% e 100%. Sendo assim, a DTP-USG de 2,1mm obteve a melhor acurácia em predizer a margem anterior livre e ao mesmo tempo evitar que muitas mulheres retirem a pele sobrejacente ao tumor de forma desnecessária.

Kataoca et al.[16] pesquisaram valor de corte da distância tumor-pele na ressonância (DTP-RM) magnética para obter margem anterior livre nas

mastectomias preservadoras de pele (MPP). Os autores analisaram 42 pacientes, sendo que 11 apresentaram margens comprometidas na avaliação patológica final. Foi realizado análise de sensibilidade com a curva ROC. Do ponto de vista oncológico, o melhor ponto de corte para prever margem anterior comprometida foi com DTP-RM de 5 mm. As taxas de sensibilidade e especificidade foram de 54% e 86%, respectivamente (P = 0,009). Acredita-se que a DTP-RM foi superior em relação a DTP-USG devido ao achatamento da mama em decúbito dorsal, com os braços levantados.[7] Carbonaro et al.[17] analisaram a mudança de posição sofrida pelo nódulo no interior da mama, durante exame de ressonância magnética, ao comparar a posição prona com a supina. A distância entre o tumor e a pele demonstrou deslocamento médio de 7 mm. Dados semelhantes foram observados por Pallone et al.[18], com deslocamento médio de 4 mm. Confrmou-se que as medidas da DTP feitas pela ultrassonografia são inferiores às da patologia; a relação entre a DTP-RM com a DTP-PAT, contudo, nunca foi realizada.

O comprometimento das margens nas mastectomias foi avaliado por alguns autores.[19,20,21] Observou-se que as recorrências predominam próximo ao leito tumoral, e em 82% das vezes ocorrem no mesmo quadrante da lesão inicial, com impacto negativo sobre o prognóstico.[22,23]. Cao et al.[24] observaram que 8,3% (14/168) das MPP apresentaram margem anterior comprometida, mesmo após serem submetidas à ampliação. Neste estudo, as taxas de recorrência local chegaram a 10% comparado a 4% quando as margens estiveram livres. Vaughan et al.[22] estudaram retrospectivamente 206 MPPs, cuja técnica incluiu a retirada da mama, complexo areolomamilar, incisões de biópsia anteriores e pele sobrejacente de tumores superficiais. Observaram que 5,3% (11/206) apresentaram recidiva local, sendo 8 (72%) delas no tecido subcutâneo no mesmo quadrante da lesão inicial. Os autores destacam que a ressecção local da pele e do tecido subcutâneo sobrejacente ao tumor de alto grau pode diminuir ainda mais as taxas de recorrência local nas MPP.[25]

A radioterapia possui função amplamente reconhecida na redução da recorrência, entretanto sua eficácia é bastante questionada quando as margens não estão livres. Rowell[26], após revisão sistemática das margens cirúrgicas de pouco mais de 18 mil mastectomias, observou que 2,5% delas estavam comprometidas, o que aumentou em 2,6 vezes o risco de recorrência. Nos casos em que a radioterapia foi realizada, entretanto, o risco foi de 0,8 vezes. Quando

apenas a MPP foi avaliada, a RL observada foi de 5%-8%. No único estudo em que análise multivariada foi realizada, o status da margem foi confirmado como fator de risco significativo (RR 7,1; IC 95% 1,3-38,0; p = 0,002).[27] Os autores concluem que o status da margem anterior pode ser relevante, independente da radioterapia. Torresan et al.[28] avaliaram os retalhos cutâneos de 42 mastectomias e observaram tumor residual em 9,5% dos casos (4/42). Segundo estes autores, margem anterior comprometida deve ser considerada importante fator de risco para RL, independente do estadiamento ou das características biológicas do tumor, sobretudo em pacientes não submetidas à quimioterapia ou radioterapia.

A avaliação clínica pode revelar sinais de comprometimento da pele como retrações, espessamentos e alterações focais de coloração. Os dados do presente estudo demonstraram que 10 (9,8%) pacientes apresentaram comprometimento da pele e todas elas apresentaram sinais clínicos de invasão cutânea. Duas pacientes apresentaram suspeita clínica para comprometimento cutâneo, entretanto apresentaram pele livre. Ho et al.[3] avaliaram espécimes anatomopatológicos de 30 mastectomias por carcinoma invasivo, e obtiveram 5 (17%) casos com comprometimento da pele sobrejacente ao tumor, sendo que 80% delas apresentaram sinais clínicos. Wertheim e Ozzello[2] analisaram 1000 produtos de mastectomia por câncer de mama e observaram invasão dérmica em 113 casos, sendo que 101 deles ocorreram por invasão direta do tumor. Destes, 69 apresentaram sinais de comprometimento na análise macroscópica, entretanto 29 deles não tiveram suspeita alguma. Sendo assim, a avaliação clínica é útil, e na presença de sinais clínicos de comprometimento cutâneo, está claramente indicada a excisão do tumor juntamente com a pele que o recobre. Esta avaliação, entretanto, é insuficiente para determinar a necessidade de excisão da pele sobrejacente ao tumor, principalmente em lesões superficiais.

A taxa de recorrência locoregional é baixa nas MPP, porém, quando presente, 72 a 96% dos casos ocorrem nos retalhos cutâneos próximos à lesão. Antes indicada em tumores iniciais e nos carcinomas *in situ*, atualmente é utilizada mesmo em lesões maiores com axila comprometida.[29] A presença de margem anterior contendo câncer pode ser determinante sobre as taxas de recorrência local, sobretudo nos casos em que a radioterapia não é realizada.[29] Portanto é fundamental obter margens cirúrgicas livres, em especial nos retalhos cutâneos imediatamente acima do tumor, alvo principal de recorrências.

A confecção dos retalhos cutâneos é momento fundamental nas MPPs. A espessura deste retalho foi estudada por diversos autores, sem haver consenso sobre qual seria a medida ideal, isto é, aquela capaz de separar completamente o tecido fibroglandular da pele, sem trazer prejuízos consideráveis a sua vascularização.[17] A fáscia superficial apresenta trajeto irregular, com ilhas de tecido glandular no seu interior e muito próxima a derme, em média 0,2 mm-4,0 mm.[18] Caso fosse a única referência durante a cirurgia, haveria como resultado retalhos muito finos. Desta forma, o tecido subcutâneo tem sido a melhor referência, porém não há consenso quanto à espessura ideal a ser preservada em cada paciente.

No presente estudo avaliou-se a espessura do retalho cutâneo de 61 pacientes e foi obtido valor médio de 5,5 mm (3 mm-10 mm). Em 27 (44,3%) pacientes o valor foi superior a 5mm e em 34 (55,7%) foi inferior. Torresan et al.[28] obtiveram dados semelhantes, 16 (38,1%) acima e 26 (61,9%) abaixo de 5 mm. Segundo estes autores, a presença tanto de unidades ductolobulares terminais como de lesão residual no retalho cutâneo foi associada à espessura acima de 5 mm; entretanto neste estudo não foi feita a correlação com o índice de massa corporal. A espessura da pele também foi medida no presente estudo, com valor médio de 3,57 mm (1,6 mm-8,0 mm). Beer et al.[30] descreveram a espessura média da pele de 3,1 mm (1,5-5 mm).

Uma limitação deste estudo é que supomos que a espessura do retalho cutâneo cirúrgico (5 mm), seria a mesma no intraoperatório (obtida com o paquímetro) e no pós-operatório (peça cirúrgica após a ação do formaldeído), o que requer comprovação robusta. Nesse contexto, a avaliação intraoperatória das margens poderia ser útil para recomendar a excisão da pele sobrejacente ao tumor. Porém, a ampliação da margem anterior pode não ser possível devido à falta de tecido na região.[12] Na presença de margem anterior comprometida, a pele precisa ser retirada, havendo necessidade de ampliar incisões ou mesmo gerar novas cicatrizes.[13,14] Isso pode ser evitado com avaliação e planejamento pré-operatório adequados. Adequada seleção de pacientes que podem ter a pele anterior ao tumor poupada, reduzirá o risco de mudança de abordagem durante a cirurgia e também o risco de tecido comprometido permanecer na paciente.[19]

Outra limitação potencial é que a ultrassonografia pode deixar de identificar o envolvimento das margens pelo carcinoma ductal *in situ,* presente em até um terço dos casos.[31] O seguimento a longo prazo de pacientes com lesões superficiais

selecionadas para preservação da pele com DTP-USG acima de 2,1 mm poderia fornecer dados a respeito.

Conclusão

Nos tumores superficiais da mama, a distância ultrassonográfica entre a borda mais anterior da lesão e a epiderme (DTP-USG) de 2,1 mm ou superior, medida no pré-operatório, permite preservação segura da pele sobrejacente a lesão. Estudos futuros são necessários para seguir por mais tempo as mulheres com tumores superficiais submetidas a cirurgias preservadoras de pele, sobretudo aquelas que não realizaram radioterapia

Referências

1. Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, Redmond C, Vellios F, Sommers SC. The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4). Cancer. 1975 Jul;36(1):1-85.
2. Wertheim U, Ozzello L. Neoplastic involvement of nipple and skin flap in carcinoma of the breast. Am J Surg Pathol. 1980 Dec;4(6):543-9.
3. Ho CM, Mak CK, Lau Y, Cheung WY, Chan MC, Hung WK. Skin involvement in invasive breast carcinoma: safety of skin-sparing mastectomy. Ann Surg Oncol. 2003 Mar;10(2):102-7.
4. Toth BA, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. Plast Reconstr Surg. 1991 Jun;87(6):1048-53.
5. Papassotiropoulos B, Güth U, Chiesa F, Rageth C, Amann E, Baege A, Elfgen C, Varga Z, Moskovszky L, Endhardt K, Masser R, Tinguely M, Farhadi J, Lardi A, Dammann F, Diebold J, Li Q, Dubsky P, Tausch C. Prospective Evaluation of Residual Breast Tissue After Skin- or Nipple-Sparing Mastectomy: Results of the SKINI-Trial. Ann Surg Oncol. 2019 May;26(5):1254-1262.
6. Cunnick GH, Mokbel K. Skin-sparing mastectomy. Am J Surg. 2004 Jul;188(1):78-84.
7. Brandão RG, Alves KBF, Elias S, Waitzberg AFL, Nazario ACP. Assessment of skin involvement in breast cancer: preoperative ultrasound and

anatomopathological correlation. Indian Journal of Applied Research (IJAR) 2017; 7:602-65.

8. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. Rev Saúde Pública. 2010;44(3)559-65.
9. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hooft L, Irwig L, Levine D, Reitsma JB, de Vet HC, Bossuyt PM. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. BMJ Open. 2016 Nov 14;6(11): e012799.
10. Chamming's F, Hangard C, Gennisson JL, Reinhold C, Fournier LS. Diagnostic Accuracy of Four Levels of Manual Compression Applied in Supersonic Shear Wave Elastography of the Breast. Acad Radiol. 2021 Apr;28(4):481-486.
11. Gilliland MD, Larson DL, Copeland EM. Appropriate timing for breast reconstruction. Plast Reconstr Surg. 1983 Sep;72(3):335-40.
12. Carlson GW. Local recurrence after skin-sparing mastectomy: a manifestation of tumor biology or surgical conservatism? Ann` Surg Oncol. 1998 Oct-Nov;5(7):571-2.
13. Carlson GW. Skin sparing mastectomy: anatomic and technical considerations. Am Surg 1996; 62:151–5.
14. Eom YH, Kim EJ, Chae BJ, Song BJ, Jung SS. The distance between breast cancer and the skin is associated with axillary nodal metastasis. J Surg Oncol. 2015 Jun;111(7):824-8.
15. Fujii T, Nakazawa Y, Ogino M, Obayashi S, Yajima R, Honda C, Nakamura H, Makiguchi T, Shirabe K. Oncological safety of immediate breast reconstruction with skin- or nipple-sparing mastectomy: the value of tumor-to-dermis distance measured by preoperative ultrasonography. World J Surg Oncol. 2021 Mar 12;19(1):72
16. Kataoka A, Sawaki M, Okumura S, Onishi S, Iwase M, Sugino K, Ishiguro J, Gondo N, Kotani H, Yoshimura A, Hattori M, Sasaki E, Yatabe Y, Yoshimura K, Omi K, Iwata H. Prediction of pathological margin status using preoperative contrast-enhanced MRI in patients with early breast cancer who underwent skin-sparing mastectomy. Breast J. 2019;25:202–6

17. Carbonaro LA, Tannaphai P, Trimboli RM, Verardi N, Fedeli MP, Sardanelli F. Contrast enhanced breast MRI: spatial displacement from prone to supine patient's position. Preliminary results. Eur J Radiol. 2012 Jun;81(6):771-4.
18. Pallone MJ, Poplack SP, Avutu HB, Paulsen KD, Barth RJ Jr. Supine breast MRI and 3D optical scanning: a novel approach to improve tumor localization for breast conserving surgery. Ann Surg Oncol. 2014 Jul;21(7):2203-8.
19. Sheikh F, Rebecca A, Pockaj B, Wasif N, McCullough AE, Casey W, Kreymerman P, Gray RJ. Inadequate margins of excision when undergoing mastectomy for breast cancer: which patients are at risk? Ann Surg Oncol. 2011 Apr;18(4):952-6.
20. Bristol IJ, Woodward WA, Strom EA, Cristofanilli M, Domain D, et al. Locoregional treatment outcomes after multimodality management of inflammatory breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Oct 1;72(2):474-84.
21. Simmons RM, Fish SK, Gayle L, La Trenta GS, Swistel A, Christos P, Osborne MP. Local and distant recurrence rates in skin-sparing mastectomies compared with non-skin-sparing mastectomies. Ann Surg Oncol. 1999 Oct-Nov;6(7):676-81
22. Vaughan A, Dietz JR, Aft R, Gillanders WE, Eberlein TJ, Freer P et al. Scientific Presentation Award. Patterns of local breast cancer recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. Am J Surg 2007; 194:438 – 443.
23. Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK, et al. Presentation, treatment, and outcome of local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. Ann Surg Oncol 1998; 5:620–6.
24. Cao D, Tsangaris TN, Kouprina N, Wu LS, Balch CM, Vang R, Argani P. The superficial margin of the skin-sparing mastectomy for breast carcinoma: factors predicting involvement and efficacy of additional margin sampling. Ann Surg Oncol. 2008 May;15(5):1330-40.
25. Gilliland MD, Larson DL, Copeland EM. Appropriate timing for breast reconstruction. Plast Reconstr Surg. 1983 Sep;72(3):335-40.
26. Rowell NP. Are mastectomy resection margins of clinical relevance? A systematic review. Breast. 2010 Feb;19(1):14-22.

27. Horiguchi J, Koibuchi Y, Yoshida T, Takata D, Kikuchi M, Rokutanda N, Nagaoka R, Iino Y, Morishita Y. Significance of local recurrence as a prognostic factor in the treatment of breast cancer. Anticancer Res. 2006 Jan-Feb;26(1B):569-73.
28. Torresan RZ, dos Santos CC, Okamura H, Alvarenga M. Evaluation of residual glandular tissue after skin-sparing mastectomies. Ann Surg Oncol. 2005 Dec;12(12):1037-44.
29. Larson D, Basir Z, Bruce T. Is oncologic safety compatible with a predictably viable mastectomy skin flap? Plast Reconstr Surg 2011; 127: 27–33.
30. Beer GM, Varga Z, Budi S, Seifert B, Meyer VE. Incidence of the superficial fascia and its relevance in skin-sparing mastectomy. Cancer. 2002 Mar 15;94(6):1619-25.
31. Robertson SA, Jeevaratnam JA, Agrawal A, Cutress RI. Mastectomy skin flap necrosis: challenges and solutions. Breast Cancer (Dove Med Press). 2017 Mar 13;9:141-152.

5 CONCLUSÕES

1. Em tumores superficiais, a DTP-USG de 2,1mm ou superior permite a preservação segura da pele sobrejacente ao tumor.
2. A relação média entre a DTP-PAT e a DTP-USG foi de 2,64.
3. A espessura média da pele (epiderme e derme) entre as pacientes do estudo foi de 3,57 mm (1,6-8,0 mm).
4. A espessura média do retalho cutâneo cirúrgico foi de 5,55 mm (3-10 mm).
5. Entre os fatores que influenciaram a DTP-PAT, somente a USG revelou-se relevante. IMC, idade, tratamento neoadjuvante, presença de lesão palpável, padrão de densidade mamográfica e grau de ptose mamária (índice de Regnault) não influenciaram de forma significativa a medida tumor-pele final na patologia.

6 ANEXOS

Anexo 1. Aprovação do Comitê de Ética do Hospital São Paulo

Seleção de pacientes e realização da cirurgia - São Paulo

UNIFESP - HOSPITAL SÃO PAULO - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Preservação da pele sobrejacente ao câncer de mama ¿ ultrassonografia pré-operatória como método para seleção de pacientes.

Pesquisador: rodrigo gregorio brandao

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 70471817.9.0000.5505

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.313.567

Apresentação do Projeto:

Projeto CEP/UNIFESP n: 0715/2017 (parecer final)

Atualmente as cirurgias preservadoras de pele são a regra no tratamento do câncer de mama. A margem anterior, desta forma, ganhou importância no planejamento cirúrgico, sobretudo nas lesões mais próximas a pele. A decisão sobre a necessidade de retirada desta estrutura em conjunto com o tumor deve ocorrer antes da cirurgia, devido principalmente ao posicionamento da incisão. A mudança de estratégia no intraoperatório, por ocasião da biópsia de congelação, pode levar a incisões amplas e prejuízo cosmético importante. A ultrassonografia é método amplamente disponível em nosso meio. A distância entre o tumor e a pele, por sua vez, é informação facilmente obtida. Esta distância, quando adequadamente correlacionada com a distância real, pode ser extremamente útil na seleção de casos que necessitam a retirada da pele em conjunto com o carcinoma.

A retirada da pele sobrejacente ao carcinoma muitas vezes é desnecessária, e

pode comprometer o resultado estético das cirurgias mamárias. Na presença de nódulo, a distância entre a lesão e a epiderme é dado relevante na decisão de ressecção da pele sobrejacente ao tumor.

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.020-050
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** cep@unifesp.edu.br

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

a) A distância entre o tumor e a pele da mama na ultrassonografia é sempre inferior à obtida no espécime anatomopatológico.

b) A distância tumor-pele obtida pela ultrassonografia é em torno de 3,0 vezes inferior a distância anatomopatológica.

c) A distância anatomopatológica entre o tumor e a pele pode ser estimada pela ultrassonografia a partir do modelo matemático, cujas variáveis são a distância tumor-pele obtida na ultrassonografia, a espessura da pele e a espessura do retalho cirúrgico cutâneo.

Objetivo Primário:

Definir a distância ultrassonográfica entre o tumor e a pele que permita a preservação da mesma no tratamento cirúrgico do câncer de mama.

Objetivo Secundário:

a) Correlacionar a distância tumor-pele na ultrassonografia e no espécime anatomopatológico.

b) Avaliar a espessura do retalho cutâneo nas cirurgias da mama.

c) Criar aplicativo eletrônico móvel (app) com objetivo de auxiliar o cirurgião a selecionar as pacientes que necessitam retirar a pele sobrejacente ao tumor.

d) Avaliar as diferenças na espessura da pele entre as pacientes do estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em relação aos riscos e benefícios, o pesquisador declara: - Riscos: Não há, uma vez que os procedimentos adotados são aqueles utilizados rotineiramente no diagnóstico e tratamento do câncer de mama

- Benefícios: 1. Aperfeiçoar a seleção de pacientes para as cirurgias preservadoras de pele no tratamento cirúrgico do câncer de mama. 2. Evitar a modificação de incisões no intra-operatório devido a margem superficial comprometida em pacientes submetidas a cirurgia com preservação de pele. 3. Reduzir a recidiva local cutânea nas cirurgias preservadoras de pele através de melhor seleção de pacientes para este procedimento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de doutorado de RODRIGO GREGORIO BRANDAO . Orientação de Prof. Dr. Afonso Celso Pinto Nazário; Coorientadora: Dra. Simone Elias . Projeto vinculado ao Departamento

de Medicina, Disciplina de Mastologia, EPM, UNIFESP

TIPO DE ESTUDO: Estudo transversal, prospectivo, de pequena escala, comparativo
(medidas ultrassonográficas e anatomopatológicas)
LOCAL: Disciplina de Mastologia da EPM - UNIFESP e na Clinica Casa da Mama de Jundiaí, SP.
PARTICIPANTES: mulheres apresentando nódulos mamários com diagnóstico de câncer invasivo, candidatas à cirurgia conservadora ou radical. Os critérios de seleção incluem pacientes com diagnóstico de câncer de mama, lesão nodular presente na ultrassonografia, em planejamento de cirurgia que inclua a retirada da pele sobrejacente ao carcinoma. Serão excluídas pacientes com lesões não nodulares (microcalcificações e distorções arquiteturais) e aquelas cuja cirurgia não inclua a retirada da pele sobrejacente ao tumor.
PROCEDIMENTOS: - Serão realizadas medidas da distância entre o tumor e a pele através da ultrassonografia pré-operatória e no espécime anatomopatológico final. Será obtida a medida da espessura do retalho cutâneo com paquímetro universal analógico no intra-operatório. Será ainda obtida a medida da espessura da pele com régua milimetrada acoplada ao microscópio durante a avaliação anatomopatológica.
-Avaliação Pré-operatória: as pacientes serão submetidas a ultrassonografia com transdutor linear de 12MHz por médico especializado em diagnóstico mamário, para obtenção da menor medida compreendida entre a margem mais anterior da lesão e a epiderme.
-Avaliação Intra-operatória: o cirurgião irá confeccionar o retalho cutâneo próximo a incisão exatamente como faria na opção da preservação da pele sobrejacente ao tumor. Este retalho será medido com paquímetro universal analógico de capacidade 150mm/6" Digimess 100.001A.
-Avaliação Pósoperatória: a peça cirúrgica, após ação da formalina tamponada por pelo menos 24h, será submetida a avaliação macroscópica. A medida entre a o tumor e a pele será obtida com régua milimetrada para lesões distando acima de 10mm da epiderme. Medidas inferiores a 10mm serão reanalisadas na microscopia. A espessura da pele também será medida através da régua micrométrica acoplada ao microscópio. Posteriormente as peças serão avaliadas para obtenção de informação específica sobre a presença ou não de comprometimento cutâneo (carcinoma que atinge a derme reticular). -Na avaliação anatomopatológica final será obtida a distância entre o tumor e a epiderme (medida A) e a espessura da derme (medida C). Durante a cirurgia
será obtido a espessura do retalho cutâneo (medida B) realizado pelo cirurgião. Temos que A ? B= X B ? C = YX = distância mínima (mm) para a qual seria possível preservar a pele sobrejacente ao tumor.Y = variação na espessura do retalho cutâneo (mm) para cada paciente. Por fim, ao

correlacionarmos a medida X, anatomopatológica, com a medida ultrassográfica, poderemos estimar um valor mínimo para a distância entre o tumor e a pele, que permita a preservação da mesma nas cirurgias para tratamento do câncer de mama.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1- Foram apresentados os principais documentos: folha de rosto; projeto completo; cópia do cadastro CEP/UNIFESP, orçamento financeiro e cronograma apresentados adequadamente. 2-TCLE a ser aplicado aos participantes 3- outros documentos importantes anexados na Plataforma Brasil: a)- autorização COEP (Pasta: outros- Submissão 3; Documento: Coep_HSP_UNIFESP.pdf)

Recomendações:

Nada consta

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de respostas de pendências ao parecer original consubstanciado CEP nº 2.180.015 e parecer nº 2.193.331 de 31/07/2017, quanto aos seguintes questionamentos abaixo:

1- Na metodologia do projeto detalhado está informado que o estudo será realizado também na Clinica Casa da Mama de Jundiaí, SP (além da Disciplina de Mastologia da EPM). Favor esclarecer: esta clínica está preparada para realização de cirurgias?

. A Clínica Casa da Mama é local de atendimento e realização de consultas médicas. Pretendemos fazer nesta clínica apenas a seleção de pacientes, obtenção das medidas ultrassonográficas e apresentação do termo de consentimento livre esclarecido. As cirurgias serão realizadas no Hospital Unimed e no Hospital Santa Elisa, no município de Jundiaí, SP.

CEP: não está claro a parceria entre a UNIFESP e os hospitais mencionados. E há a necessidade de encaminhar carta de todas as instituições envolvidas (no caso, o Hospital UNIMED e Santa Elisa). Como a UNIFESP vai encaminhar pacientes para esses hospitais:

Não haverá encaminhamento de pacientes de São Paulo para Jundiaí e viceversa.
As pacientes atendidas e selecionadas na Disciplina de Mastologia da
Unifesp farão o tratamento e partiparão da pesquisa na instituição.
Em Jundiaí as pacientes serão selecionadas na Clinica Casa da Mama, aonde
também farão a análise ultrassonográfica. As cirurgias serão exclusivamente
realizadas em ambiente hospitalar, Hospital Unimed e Hospital Santa Elisa,
conforme as autorizações em anexo.

CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA

2- Se realmente o estudo também for realizado na Clinica Casa da Mama de Jundiaí, será necessário enviar carta de ciência/autorização do responsável pela clínica e enviar declaração de garantia de infraestrutura para cirurgias.

3- Em relação ao TCLE: a) deve se deixar claro que trata-se de um convite à participação ("Você está sendo convidada a participar deta pesquisa que tem como
objetivo....") e o texto deve ser redigido sempre, dirigindo-se à participante (exemplo correto: "Você será submetida à ultrassonografia....") e não, dirigindo-se a uma terceira pessoa (como está: "A voluntária será submetida à ultrassonografia...."); b)- no 5º parárafo, na frase: "A voluntária deve estar ciente que a pele sobrejacente ao tumor será retirada durante a cirurgia", completar, informando que será retirada a quantidade de pele prevista para a situação cirúrgica e que nenhuma pele a mais será retirada para fins da pesquisa; c)- informar os direitos do participante em caso de danos (exemplo: "O senhor tem garantia de assistência integral, imediata, e de forma gratuita, na Instituição,
pelo tempo que for necessário, no caso de danos decorrentes da pesquisa, além de ter o direito à indenização determinada por lei."); d)- corrigir, no 9º parágrafo ("Caso a senhora concorde em participar deste estudo voluntariamente, assine a declaração em folha anexa"), alterando "folha anexa" para "no final do documento", pois as assinaturas não serão um anexo mas sim, fazem parte do documento; e)- é necessário informar que o termo está sendo disponibilizado em 2 vias originais (não usar a palavra "cópia"), uma para ficar com o participante e outra para ficar com o pesquisador.; f)-- todas as páginas devem ser numeradas (ex: 1/4, 2/4, etc.), mesmo que seja uma só (1/1) as quais deverão ser rubricadas pelo pesquisador e pelo participante da pesquisa no momento da aplicação do TCLE.; g)-no campo de assinaturas, além da assinatura, inserir local para o nome do pesquisador que irá aplicar o TCLE.

4- O cronograma indica que parte do estudo já estará sendo iniciada antes da aprovação do protocolo. Favor esclarecer e será necessário adequar. Lembramos que nenhum estudo pode ser iniciado antes da aprovação pelo CEP/UNIFESP.

UNIFESP - HOSPITAL SÃO PAULO - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA

Continuação do Parecer: 2.313.567

Cronograma apresentado.
CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA

Considerações Finais a critério do CEP:
O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (anualmente), e o relatório final, quando do término do estudo.
Parecer acatado "ad ref"pelo coordenador

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_885901.pdf	30/08/2017 21:37:13		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CASA_DA_MAMA_AUTORIZ.pdf	30/08/2017 21:33:54	rodrigo gregorio brandao	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	HOSPITAL_UNIMED_AUTORIZ.pdf	30/08/2017 21:33:37	rodrigo gregorio brandao	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	HOSPITAL_SANTA_ELISA_AUTORIZ.pdf	30/08/2017 21:33:16	rodrigo gregorio brandao	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	LISTA_DE_PENDENCIAS2.pdf	30/08/2017 21:32:46	rodrigo gregorio brandao	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO.pdf	25/07/2017 09:50:53	rodrigo gregorio brandao	Aceito
Cronograma	PROJETO_CRONOGRAMA.pdf	25/07/2017 09:49:17	rodrigo gregorio brandao	Aceito
Outros	Coep_HSP_UNIFESP.pdf	28/06/2017 18:02:06	rodrigo gregorio brandao	Aceito
Outros	CEP_UNIFESP_ASSINADO.pdf	20/05/2017 10:23:04	rodrigo gregorio brandao	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO.pdf	16/05/2017 10:10:43	rodrigo gregorio brandao	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BROCHURA_PESQUISA.pdf	28/03/2017 08:36:07	rodrigo gregorio brandao	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.020-050
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** cep@unifesp.edu.br

UNIFESP - HOSPITAL SÃO PAULO - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA

Continuação do Parecer: 2.313.567

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

SAO PAULO, 04 de Outubro de 2017

Assinado por:
Miguel Roberto Jorge
(Coordenador)

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.020-050
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** cep@unifesp.edu.br

Anexo 2. Aprovação do Comitê de Ética do Hospital Santa Elisa (Jundiaí)

Realização de cirurgia das pacientes do estudo - Jundiaí

AUTORIZAÇÃO

Eu Dr **Marcos Soares de Camargo,** abaixo assinado, responsável pelo **Hospital Santa Elisa**, do município de Jundiaí, autorizo a realização do estudo: **Preservação da pele sobrejacente ao câncer de mama - ultrassonografia preoperatória como método para seleção de pacientes**, a ser conduzido pelos pesquisadores abaixo relacionados. Fui informado pelo responsável do estudo sobre as características e objetivos da pesquisa, bem como das atividades que serão realizadas na instituição a qual represento.

Declaro ainda ter lido e concordar com o parecer ético emitido pelo CEP da instituição proponente, conhecer e cumprir as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 466/12 e/ou CNS 510/16. Esta instituição está ciente de suas corresponsabilidades como instituição coparticipante do presente projeto de pesquisa e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos de pesquisa nela recrutados, dispondo de infraestrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar.

Jundiaí, / / .

Dr Marcos Soares de Camargo

Dr. Marcos S. Camargo
CRM 60.015/SP
Gastroenterologia

Dr. Marcos Soares Camargo
Diretor Clínico
CRM 60.015/SP

PESQUISADOR RESPONSÁVEL:
Rodrigo Gregório Brandão
CRM: 120775

Anexo 3. Aprovação do Comitê de Ética do Hospital Unimed (Jundiaí)

Realização de cirurgia das pacientes do estudo - Jundiaí

Unimed Jundiaí

SELO UNIMED DE GOVERNANÇA E SUSTENTABILIDADE PRATA 2016/2017

www.unimedjundiai.com.br
Avenida Dona Manoela Lacerda de Vergueiro, 25
13.208-057 - Anhangabaú - Jundiaí - SP
T. (11) 4583-1000

AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DE PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS EM PACIENTES DE PROJETO DE PESQUISA

A Comissão de Ética Médica, em conjunto com o diretor clínico do Hospital Unimed do município de Jundiai, Dr Carlos Eduardo Scomparin, abaixo assinados, estão de acordo com a realização de procedimento cirúrgico em pacientes selecionadas para o estudo: "Preservação da pele sobrejacente ao câncer de mama - ultrassonografia pré-operatória como método para seleção de pacientes", a ser conduzido pelo pesquisador abaixo relacionado. Fomos informados pelo responsável do estudo sobre as características e objetivos da pesquisa, bem como das atividades que serão realizadas na instituição a qual representamos.

Jundiai, 28 de agosto de 2017.

Presidente Comissão de Ética Médica

Dr Carlos Eduardo Scomparin - CRM 73763
Diretor Clínico

Dr. Rodrigo G. Brandão
Mastologista
CRM 120.775

Rodrigo Gregório Brandão - CRM 120775
Pesquisador responsável

coop Membro da Aliança Cooperativa Internacional
"Cooperativismo: caminho para a democracia e a paz."
Roberto Rodrigues

FUNDAÇÃO ABRINQ EMPRESA AMIGA DA CRIANÇA

ANS nº 30.326-7

Anexo 4. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome da pesquisa: **Preservação da pele sobrejacente ao câncer de mama – ultrassonografia pré-operatória como método para seleção de pacientes.**

Responsável: Rodrigo Gregório Brandão, Disciplina de Mastologia, Departamento de Ginecologia.

Você está sendo convidada a participar de pesquisa científica cujo objetivo é definir a distância ultrassonográfica entre o tumor e a pele que permita a preservação da mesma no tratamento cirúrgico do câncer de mama.

A ultrassonografia é método inócuo à saúde e amplamente utilizado no diagnóstico e planejamento cirúrgico de pacientes com câncer de mama. A obtenção de margens livres de neoplasia é fundamental para o adequado controle local da doença e, portanto, o estudo pré-operatório com a finalidade de obter as medidas da lesão, e sua relação com as estruturas anatômicas da mama, auxiliam este objetivo.

A margem superficial, isto é, a medida entre o tumor e a pele, é especialmente importante, pois define a necessidade ou não de retirar a pele sobrejacente à lesão. Com a finalidade de definir medidas ultrassonográficas seguras que permitam a conservação da mesma, este estudo foi desenvolvido.

Você será submetida à ultrassonografia complementar por médico especialista em diagnóstico por imagem, da Disciplina de Mastologia da EPM - UNIFESP ou da Clínica Casa da Mama (Jundiaí, SP) para se obter medidas entre o tumor e a pele.

Você deve estar ciente que a pele sobrejacente ao tumor será retirada durante a cirurgia. Não haverá retirada de pele adicional. No eventual caso de danos decorrentes da pesquisa, você terá garantia de assistência integral, imediata, e de forma gratuita, na Instituição, pelo tempo que for necessário, além de ter o direito à indenização determinada por lei.

Você não será identificada e todas as informações relacionadas com sua privacidade serão mantidas em caráter confidencial. Também deve ficar claro que, caso a opção seja a de não participar deste estudo, seu tratamento EM NADA IRÁ SE ALTERAR, devendo prosseguir da forma como foi proposta pelos médicos da disciplina de mastologia do Hospital São Paulo/ Clínica Casa da Mama (Jundiaí, SP).

Colocamo-nos à disposição para qualquer informação relacionada ao estudo. Você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Rodrigo Gregório Brandão que pode ser encontrado na secretaria do departamento de Ginecologia da EPM - UNIFESP, ou pelo telefone 5576-4848 (ramal 2856), também na Clínica Casa da Mama, pelo telefone (11) 4807-1024.
Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa em questão, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572 – 4º andar CEP 04023-062, São Paulo – Brasil ou pelo telefone 5539-7162. Este termo está sendo disponibilizado em 2 vias originais, uma para ficar com a participante e outra para ficar com o pesquisador.

Caso você concorde em participar deste estudo voluntariamente, assine a declaração abaixo.
Termo de Consentimento Pós-Informação Paciente/Responsável Legal
Nome:_____
RG:_____

Título do projeto: **Preservação da pele sobrejacente ao câncer de mama – ultrassonografia pré-operatória como método para seleção de pacientes.**

Responsável pelo projeto: Dr Rodrigo Gregório Brandão
Serviço: Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina/ Clínica Casa da Mama (Jundiaí, SP).

Eu, _____, acredito ter sido suficientemente informada a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: **Preservação da pele sobrejacente ao câncer de mama – ultrassonografia pré-operatória como método para seleção de pacientes**. Eu discuti com o Dr. Rodrigo Gregório Brandão sobre a minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros, para mim, quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura da paciente _____Data __/__/__

Assinatura da testemunha_____ Data__/__/__

Assinatura do investigador_____ Data__/__/__
Dr Rodrigo Gregório Brandão,
CRM 120775

7 APÊNDICES

Apêndice 1. Demais características dos pacientes e dos tumores

Características dos pacientes	
IMC (kg/m²)[1]	
Média ± DP	27,31 ± 4,78
Mediana (Mínimo - Máximo)	26,90 (17,20 a 43,60)
IMC- classificação	**53 (100,0)**
25 kg/m² ou menos	17 (32,1)
De 25 a 30 kg/m²	24 (45,3)
Acima de 30 kg/m²	12 (22,6)
Cor, N (%)[2]	**56 (100,0)**
Branca	43 (76,8)
Preta	9 (16,1)
Parda	3 (5,3)
Amarela	1 (1,8)
Características dos tumores[3]	
Lesão palpável, N (%)	**61 (100,0)**
Não	28 (45,9)
Sim	33 (54,1)
Classificação de Regnault, N (%)	**61 (100,0)**
0	9 (14,8)
1	16 (26,2)
2	15 (24,6)
3	21 (34,4)
Padrão Mamográfico, N (%)	**61 (100,0)**
A	18 (30,5)
B	22 (37,3)
C	16 (27,1)
D	3 (5,1)
Espessura da derme (mm)	
Média ± DP	3,57 ± 1,27
Mediana (Mínimo - Máximo)	3,50 (1,60-8,00)
Espessura do retalho cutâneo (mm)	
Média ± DP	5,55 ± 1,48
Mediana (Mínimo - Máximo)	5,50 (3,00-10,00)

IMC: índice de massa corporal; PD: desvio padrão.

Verificou-se que 22,6% das pacientes encontravam-se com IMC acima de 30 kg/m² e 76,8% eram de cor branca. Com relação aos tumores, 54,1% foram considerados lesões palpáveis. Em relação às pacientes, 34,4% foram classificadas com grau 3 de Regnault e 37,3% dos tumores foram localizadas em mamas com padrão mamográfico B (classificação do Colégio Americano de radiologia, ACR BI-RADS® 5ª edição). Já as médias da espessura da pele (epiderme e derme) e do retalho cutâneo foram de, respectivamente, 3,57 mm (DP = 1,27 mm) e 5,55 mm (1,48 mm).

Apêndice 2. Medidas-resumo das distâncias tumor-pele (USG e patologia) e relação entre as distâncias tumor-pele na patologia e na USG para o total de tumores e para tumores sem comprometimento de pele

Total de tumores (N = 102)	
Distância tumor-pele USG (mm)	
Média ± DP	7,58 ± 4,60
Mediana (Mínimo - Máximo)	6,9 (0,00-23,67)
Distância tumor-pele patologia (mm)	
Média ± DP	19,19 ± 10,88
Mediana (Mínimo - Máximo)	18,00 (0,00-50,00)
Relação entre distância tumor-pele patologia e USG[1]	
Média ± DP	2,64 ± 1,41
Mediana (Mínimo - Máximo)	2,42 (0,00-8,89)
Sem comprometimento de pele (N = 92)	
Distância tumor-pele USG (mm)	
Média ± DP	8,28 ± 4,28
Mediana (Mínimo - Máximo)	7,8 (1,4-23,67)
Distância tumor-pele patologia (mm)	
Média ± DP	21,22 ± 9,42
Mediana (Mínimo - Máximo)	20,00 (2,50-50,00)
Relação entre distância tumor pele patologia e USG[1]	
Média ± DP	2,88 ± 1,26
Mediana (Mínimo - Máximo)	2,55 (1,27-8,89)

USG: ultrassonografia; DP: desvio padrão.

Apêndice 3. Estimativas do modelo de regressão logística univariada

Distância tumor-pele patologia ≥ 5 mm	Modelo univariado	
	RC bruto (IC95%)	p
Amostra total - N = 102		
USG ≥ 1,8 mm (N = 102)	405,00 (33,37 - 4.915,87)	<0,001
Amostra N = 61		
USG ≥ 1,8 mm	220,50 (18,04 - 2.695,61)	<0,001
Idade (anos)	1,02 (0,98 - 1,06)	0,359
Idade, anos (ref. = acima de 60 anos)		0,304
Até 40 anos	0,26 (0,02 - 3,53)	0,310
De 40 a 60 anos	0,37 (0,09 - 1,48)	0,158
IMC (kg/m^2)	1,05 (0,9 - 1,23)	0,549
Classificação IMC (ref. = de 25 kg/m^2 a 30 kg/m^2)		0,893
≤ 25 kg/m^2	1,02 (0,20 - 5,20)	0,985
> 30 kg/m^2	0,70 (0,13 - 3,69)	0,673
Padrão Mamográfico (ref. = B)		0,575
A	0,78 (0,16 - 3,67)	0,751
C	3,33 (0,34 - 33,11)	0,304
D	0,44 (0,03 - 6,19)	0,546
Classificação de Regnault (ref. = 3)		0,180
0	0,80 (0,15 - 4,29)	0,794
1	6,00 (0,64 - 56,06)	0,116
2	5,60 (0,60 - 52,54)	0,132
Lesão Palpável (ref. = ausente)	0,09 (0,01 - 0,72)	0,023
Tratamento neoadjuvante (ref. = não)	0,09 (0,01 - 1,12)	0,062

RC: razão de chances; IC95%: intervalo de confiança de 95%; USG: ultrassonografia; IMC: índice de massa corporal.

Procurou-se avaliar outros possíveis fatores associados à ocorrência de distância tumor-pele ≥ 5 mm na patologia. Para tanto, empregou-se modelos de regressões logísticas.

Inicialmente foram ajustados modelos de regressões logísticas univariadas tendo como variável dependente a DTP ≥ 5 mm na patologia, e como variáveis preditoras a DTP-USG, características dos pacientes (idade, IMC, padrão mamográfico e a classificação de ptose mamária, denominada Classificação de Regnault) e dos tumores (presença de lesão palpável e realização de tratamento neoadjuvante), uma por vez.

No modelo de regressão logística, os coeficientes exponenciados são interpretados através da razão de chances. Neste estudo, a chance consiste no quociente entre a probabilidade de um tumor apresentar DTP ≥ 5mm na patologia e a probabilidade de não apresentar tal condição.

Conforme o apêndice 3, na amostra total (N=102), observa-se que a ocorrência da DTP-PAT ≥ 5mm é 405 vezes maior em tumores com DTP-USG superior a 1,8 mm em relação aos tumores com distâncias inferiores a este valor de corte.

A partir do observado no modelo univariado, foram selecionadas três variáveis para explorar no modelo multivariado, simultaneamente (p = 0,1): DTP-USG, lesão palpável e tratamento neoadjuvante. Conforme exposto na tabela 3 do artigo, somente a distância tumor-pele obtida pelo ultrassom mostrou-se significante (p<0,001).

Apêndice 4. Estimativas do modelo de regressão linear para a distância tumor-pele no anatomopatológico para amostra total

Coeficientes	Amostra Total		
	Estimativa (IC95%)	Erro Padrão	p
Intercepto	4,90 (2,39-7,40)	1,26	< 0,001
USG	1,89 (1,6-2,17)	0,14	< 0,001
R^2	63,6%		
N	102		

N = 102.
R^2- Coeficiente de determinação – Porcentagem da variância da distância tumor-pele anatomopatológico explicada pela distância tumor-pele via USG.
IC95%: intervalo de Confiança de 95%; USG: ultrassonografia.

Observa-se que a distância tumor-pele obtida pela USG foi significante ($p < 0,001$). Desta forma, tem-se que a cada aumento de 1 unidade na mensuração da distância por meio da USG, ocorre aumento de 1,89 mm na mensuração pela patologia. Nota-se ainda que a USG é responsável por explicar pouco mais de 63,0% da variância total da medida na patologia.

Apêndice 5. Correlações entre a distância tumor-pele na patologia com a idade, IMC e classificação de Regnault

	Correlação		N
	r	p	
Idade (anos)	-0,005[a]	0,967	61
IMC (kg/m^2)	0,354[a]	0,006	58
Regnault	0,023[b]	0,861	61

Correlação de Pearson([a]) ou Spearman([b]).
IMC: índice de massa corporal.

Verificou-se correlação fraca positiva entre IMC e a distância tumor-pele na patologia (r = 0,354; p = 0,006), indicando que quanto maior o IMC, maior a distância tumor-pele no espécime patológico final. Não se observou correlações significantes entre a distância tumor-pele na patologia com as variáveis idade (p = 0,967) e classificação de Regnault (p = 0,861).

Apêndice 6. Medidas-resumo da distância tumor-pele na patologia (mm) por lesão palpável, tratamento neoadjuvante e padrão mamográfico

	Média	DP	Mínimo	Máximo	1° Quartil	Mediana	3° Quartil	N	p
Faixa Etária									0,565[a]
Até 40 anos	11,83	8,81	2,50	20,00	-	-	-	3	
De 40 a 60 anos	16,55	13,39	0,00	40,00	3,30	17,00	31,00	23	
> 60 anos	18,41	9,69	0,00	43,00	15,00	18,00	24,00	35	
Classificação IMC									0,415[a]
≤ 25 kg/m^2	16,67	10,91	0,00	35,00	6,00	16,00	23,00	19	
De 25 a 30 kg/m^2	16,50	8,94	0,00	31,00	12,50	17,00	21,50	25	
> 30 kg/m^2	21,14	14,58	0,00	43,00	9,75	20,50	35,00	14	
Lesão Palpável									< 0,001
Não	23,12	9,15	3,30	43,00	17,00	20,50	30,00	28	
Sim	12,52	10,42	0,00	35,00	0,80	13,00	20,50	33	
Tratamento neoadjuvante									0,202
Não	17,80	10,85	0,00	43,00	11,75	17,50	23,25	58	
Sim	9,33	16,17	0,00	28,00	-	-	-	3	
Padrão mamográfico									0,917[a]
A	16,12	11,13	0,00	43,00	10,05	16,50	22,25	18	
B	18,01	11,15	0,00	35,00	10,25	19,50	26,50	22	
C	18,78	10,95	0,40	40,00	9,50	18,50	27,75	16	
D	17,50	16,39	2,50	35,00	-	-	-	3	

p - nível descritivo do teste t de Student ou ANOVA ([a]).
DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal.

Verificou-se somente diferenças de médias de distância tumor-pele na patologia por lesão palpável ($p < 0,001$). Os tumores sem presença de lesão palpável apresentaram, em média, distâncias maiores do que aqueles com esta condição.

Apêndice 7. Estimativas da regressão linear múltipla inicial e final

	Média	DP	Mínimo	Máximo	1° Quartil	Mediana	3° Quartil	N	p
Faixa Etária									0,565[a]
Até 40 anos	11,83	8,81	2,50	20,00	-	-	-	3	
De 40 a 60 anos	16,55	13,39	0,00	40,00	3,30	17,00	31,00	23	
> 60 anos	18,41	9,69	0,00	43,00	15,00	18,00	24,00	35	
Classificação IMC									0,415[a]
≤ 25 kg/m^2	16,67	10,91	0,00	35,00	6,00	16,00	23,00	19	
De 25 a 30 kg/m^2	16,50	8,94	0,00	31,00	12,50	17,00	21,50	25	
> 30 kg/m^2	21,14	14,58	0,00	43,00	9,75	20,50	35,00	14	
Lesão Palpável									<0,001
Não	23,12	9,15	3,30	43,00	17,00	20,50	30,00	28	
Sim	12,52	10,42	0,00	35,00	0,80	13,00	20,50	33	
Tratamento neoadjuvante									0,202
Não	17,80	10,85	0,00	43,00	11,75	17,50	23,25	58	
Sim	9,33	16,17	0,00	28,00	-	-	-	3	
Padrão mamográfico									0,917[a]
A	16,12	11,13	0,00	43,00	10,05	16,50	22,25	18	
B	18,01	11,15	0,00	35,00	10,25	19,50	26,50	22	
C	18,78	10,95	0,40	40,00	9,50	18,50	27,75	16	
D	17,50	16,39	2,50	35,00	-	-	-	3	

p - nível descritivo do teste t de Student ou ANOVA ([a]).
DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal.

Ajustou-se o modelo de regressão linear múltipla tendo como variável dependente a distância tumor-pele na patologia e como variáveis preditoras, a distância a DTP-USG, idade, padrão mamográfico, classificação de Regnault, lesão palpável, tratamento neoadjuvante e IMC. Para as variáveis na forma numérica e categórica, considerou aquela cuja associação com a distância na patologia mostrou-se mais significante na análise univariada.

Permaneceu significante no modelo, apenas a DTP-USG ($p < 0,001$). Desta forma, tem-se que a cada aumento de 1 unidade na mensuração da distância através da USG, ocorre aumento de 1,87 mm na mensuração pela patologia. Pode-se notar que este resultado foi bastante similar ao da amostra com 102 pacientes.

Apêndice 8. Coordenadas da curva ROC para distância tumor-pele na patologia igual ou superior a 5 mm

Ponto de corte (mm)	Sensibilidade	1 - Especificidade	Especificidade
0,0	100,0%	100,0%	0,0%
0,3	100,0%	90,9%	9,1%
0,8	100,0%	81,8%	18,2%
1,0	100,0%	72,7%	27,3%
1,1	100,0%	36,4%	63,6%
1,3	100,0%	27,3%	72,7%
1,6	98,9%	27,3%	72,7%
1,8	**98,9%**	**18,2%**	**81,8%**
1,9	96,7%	18,2%	81,8%
2,1	**96,7%**	**9,1%**	**90,9%**
2,4	95,6%	9,1%	90,9%
2,5	94,5%	9,1%	90,9%
2,6	94,5%	0,0%	100,0%
2,8	93,4%	0,0%	100,0%
3,0	92,3%	0,0%	100,0%
3,1	91,2%	0,0%	100,0%
3,2	90,1%	0,0%	100,0%
3,4	89,0%	0,0%	100,0%
3,5	87,9%	0,0%	100,0%
3,7	86,8%	0,0%	100,0%
3,8	85,7%	0,0%	100,0%
4,0	84,6%	0,0%	100,0%
4,2	82,4%	0,0%	100,0%
4,4	81,3%	0,0%	100,0%
4,6	80,2%	0,0%	100,0%
4,9	79,1%	0,0%	100,0%
5,2	78,0%	0,0%	100,0%
5,3	76,9%	0,0%	100,0%
5,4	75,8%	0,0%	100,0%
5,5	73,6%	0,0%	100,0%
5,6	71,4%	0,0%	100,0%
5,7	70,3%	0,0%	100,0%
5,9	68,1%	0,0%	100,0%
6,1	67,0%	0,0%	100,0%
6,2	65,9%	0,0%	100,0%
6,3	64,8%	0,0%	100,0%
6,4	63,7%	0,0%	100,0%
6,5	62,6%	0,0%	100,0%
6,5	61,5%	0,0%	100,0%
6,6	60,4%	0,0%	100,0%
6,7	59,3%	0,0%	100,0%
6,8	57,1%	0,0%	100,0%

continua

conclusão

Ponto de corte (mm)	Sensibilidade	1 - Especificidade	Especificidade
7,0	54,9%	0,0%	100,0%
7,1	53,8%	0,0%	100,0%
7,5	52,7%	0,0%	100,0%
8,1	49,5%	0,0%	100,0%
8,4	48,4%	0,0%	100,0%
8,6	47,3%	0,0%	100,0%
8,8	45,1%	0,0%	100,0%
9,0	44,0%	0,0%	100,0%
9,2	42,9%	0,0%	100,0%
9,3	41,8%	0,0%	100,0%
9,4	40,7%	0,0%	100,0%
9,6	39,6%	0,0%	100,0%
9,7	38,5%	0,0%	100,0%
9,7	37,4%	0,0%	100,0%
9,8	37,4%	0,0%	100,0%
9,8	35,2%	0,0%	100,0%
9,8	34,1%	0,0%	100,0%
9,9	33,0%	0,0%	100,0%
10,0	30,8%	0,0%	100,0%
10,2	29,7%	0,0%	100,0%
10,4	28,6%	0,0%	100,0%
10,5	27,5%	0,0%	100,0%
10,6	26,4%	0,0%	100,0%
10,6	25,3%	0,0%	100,0%
10,7	24,2%	0,0%	100,0%
10,9	23,1%	0,0%	100,0%
11,1	22,0%	0,0%	100,0%
11,2	20,9%	0,0%	100,0%
11,7	19,8%	0,0%	100,0%
12,0	18,7%	0,0%	100,0%
12,1	17,6%	0,0%	100,0%
12,1	16,5%	0,0%	100,0%
12,2	15,4%	0,0%	100,0%
12,3	14,3%	0,0%	100,0%
12,3	13,2%	0,0%	100,0%
12,4	12,1%	0,0%	100,0%
12,7	9,9%	0,0%	100,0%
13,6	8,8%	0,0%	100,0%
14,5	7,7%	0,0%	100,0%
14,9	6,6%	0,0%	100,0%
15,4	5,5%	0,0%	100,0%
16,9	4,4%	0,0%	100,0%
18,4	3,3%	0,0%	100,0%
19,4	2,2%	0,0%	100,0%
21,8	1,1%	0,0%	100,0%
24,7	0,0%	0,0%	100,0%

Apêndice 9. Testes de Normalidade - Teste de Kolmogorov-Smirnov para normalidade

	Teste de Kolmogorov-Smirnov		N
	z	p	
Regressão linear simples - amostra total			
N=102	0,99	0,281	102
N=101 (exclusão de outlier)	0,83	0,491	101
Regressão linear simples - amostra - Casa da Mama	0,85	0,458	61
Distância tumor-pele na patologia (mm)			
Faixa Etária	0,62	0,839	61
Classificação IMC	0,72	0,676	58
Lesão Palpável	0,66	0,776	61
Tratamento neoadjuvante	0,74	0,644	61
Padrão mamográfico	0,63	0,829	59
Regressão linear múltipla inicial - Casa da Mama	0,80	0,548	57

IMC: índice de massa corporal.

Apêndice 10. Análise de Resíduos

Gráfico 1. Dispersão do resíduo padronizado estudentizado - amostra total

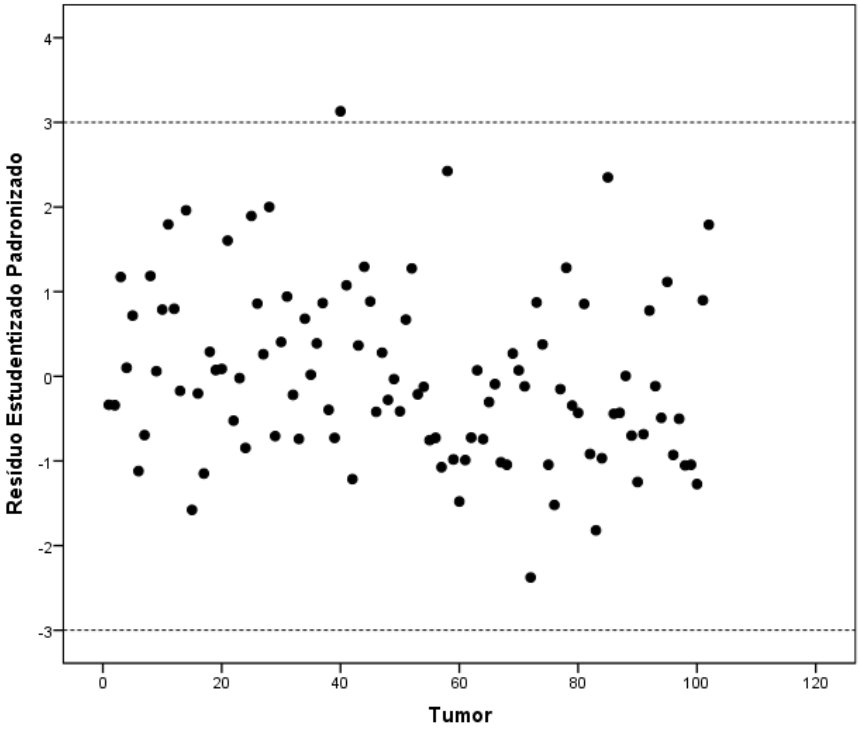
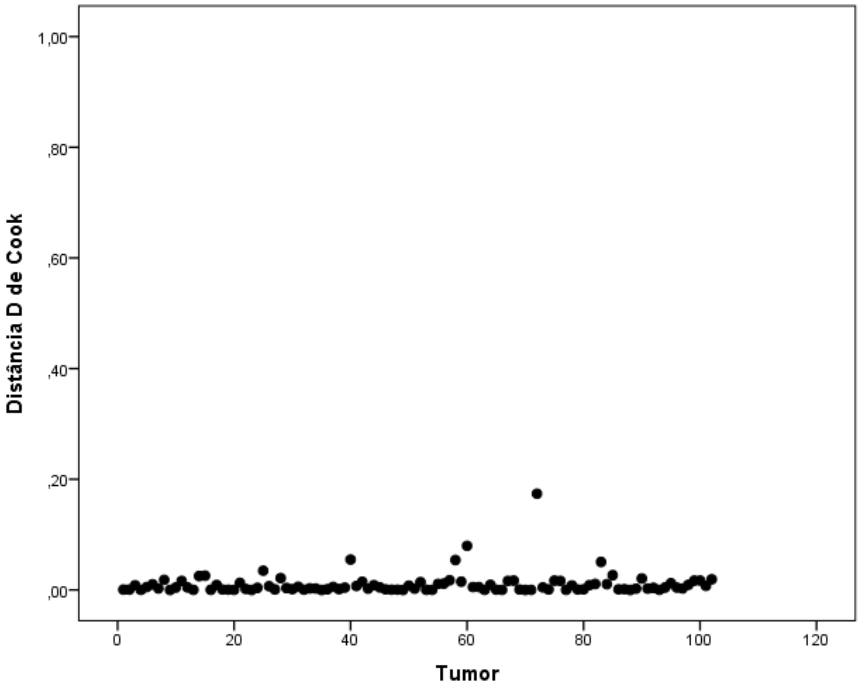


Gráfico 2. Dispersão da Distância de Cook - amostra total



De acordo com o Gráfico 1, nota-se um caso com resíduo estudentizado padronizado fora dos limites -3 e +3.

Gráfico 3. Dispersão do resíduo padronizado estudentizado - amostra total após exclusão de 1 caso

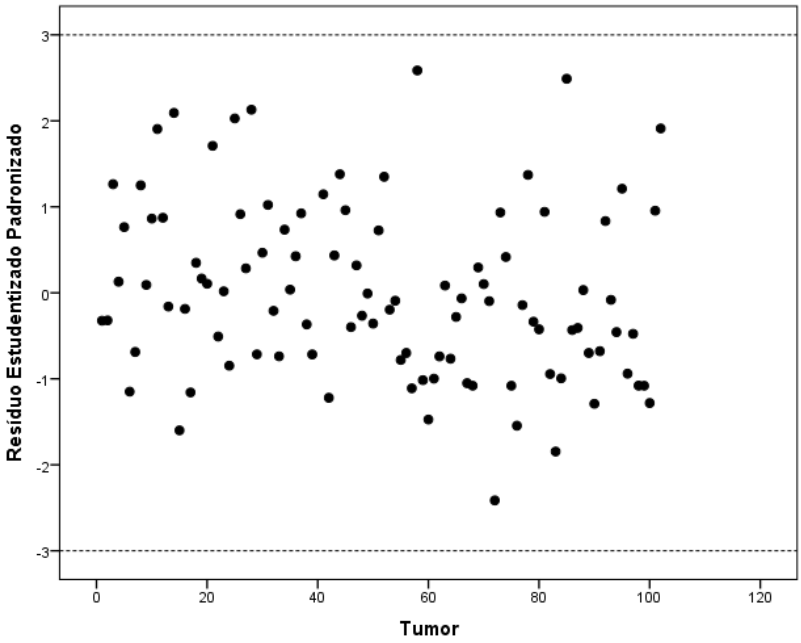
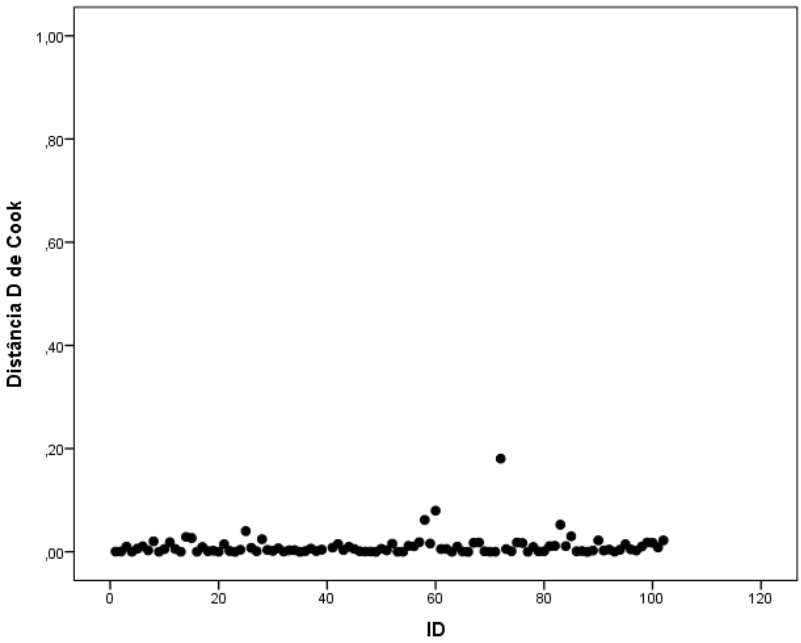


Gráfico 4. Dispersão da Distância de Cook - amostra total após exclusão de 1 caso



Após a exclusão de 1 caso destoante, conforme Gráfico 3, nota-se que os valores dos resíduos estudentizados padronizados encontram-se dispersos de forma aleatória entre os valores -3 e 3, não apontando indícios de valores destoantes. Além disso, pode-se notar no Gráfico 4, a inexistência de valores altos isolados de D de Cook indicam ausência de pontos influentes, cuja exclusão acarrete alterações nas estimativas dos coeficientes do modelo de regressão.

Apêndice 11. Determinação do tamanho da amostra

Amostra de 100 casos permitirá detectar diferença entre a área sob curva ROC estimada em 0,80 a 0,50, com nível de significância de 5%, com poder de 96%.

Para esse cálculo foi utilizado o software estatístico PASS14.

Apêndice 12. Aspectos clínicos das pacientes (UNIFESP e Casa da Mama – Jundiaí)

Paciente	Nome	Instituição	Idade	Subtipo histológico	Estadiamento Cínico	imunohistoquímica
1	CAPS	Unifesp	57	cine	T1N0	RE+RP+ Her2 - KI 30%
2	LGMS	Unifesp	77	cine	T2N0	RE+ RP+ Her2- Ki40%
3	GLO	Unifesp	67	cine	T1N0	RE+ RP+ Her2- Ki 5%
4	MHA	Unifesp	64	cine	T2No	RE+ RP+ Her2- Ki40%
5	MFGP	Unifesp	54	cine	T1N0	RE+ RP+ Her2 - Ki6720%
6	ARS	Unifesp	62	cine	T2N0	RE + RP + Her2 - Ki 20%
7	ZMCS	Unifesp	60	cine	T2N1	RE+ RP+ Her2 - Ki 10%
8	MRM	Unifesp	54	cine	T1N0	RE+ RP+ Her - Ki 30%
9	LCS	Unifesp	71	cine	T1N0	RE+ RP+ Her- Ki 10%
10	MJPE	Unifesp	62	cine	T2N0	RE+ RP+ Her - Ki 5%
11	SMC	Unifesp	39	papilifero	T2N0	RE+ RP+ Her - Ki 10%
12	VLOP	Unifesp	63	cine	T2N0	RE- RP- Her2 2+ Ki20%
13	MMS	Unifesp	62	cine	T1N0	RE+ RP+ Her- Ki 10%
14	MMS	Unifesp	62	cdis	T1N0	RE+ RP+ Her- Ki 5%
15	ACSB	Unifesp	39	cine	T1N0	RE+ RP + Her - Ki 10%
16	MAP	Unifesp	58	mucinoso	T2N0	RE+ RP- Her - Ki 10%
17	ESP	Unifesp	63	cine	T1N0	RE+ RP + Her - Ki 40%
18	DG	Unifesp	45	cine	T2N1	RE+ RP- Her 2- Ki 60%
19	OMF	Unifesp	49	cine	T1N0	RE+ RP+ Her2- Ki70%
20	MLS	Unifesp	81	cine	T1N0	RE+ RP+ Her 2- Ki 20%
21	EAS	Unifesp	45	cine	T1N0	RE+ RP+ Her2- Ki 10%
22	JRB	Unifesp	63	cine	T1N0	RE+ RP+ HER 2- Ki 40%
23	VRJ	Unifesp	40	cine	T1N0	RE+ RP+ Her - Ki 80%
24	MAE	Unifesp	56	cine	T3N1	RE+ RP+ her - Ki 10%
25	CM	Unifesp	72	cine	T1N0	RE + RP+ Her 2- Ki 10%
26	AMC	Unifesp	56	cine	T1N0	RE+ RP+ her - Ki 5%
27	INS	Unifesp	58	cine	T1N0	RE+ RP + Her - Ki 15%
28	MRP	Unifesp	49	cine	T2N0	RE+ RP+ Her - Ki67: 50%
29	DC	Unifesp	59	cine	T1N0	RE+ RP + Her 2+ Ki 10%
30	AFV	Unifesp	68	cine	T2N1	RE+ RP- Her2 - i67 70%
31	CENR	Unifesp	65	cli	T1N0	RE+ RP+ Her2- Ki10%
32	MJSC	Unifesp	76	cine	T1N0	RE + RP+ Her 2- Ki 5%
33	RJS	Unifesp	51	cine	T2N0	RE + RP+ Her 2- Ki 10%
34	ALM	Unifesp	63	cine	T1N0	RE + RP + Her2 - Ki 30%
35	ALM	Unifesp	63	cine	T1N0	RE + RP + Her2 - Ki 30%
36	ALSM	Unifesp	71	cine	T1N0	RE+ RP + Her - Ki 10%
37	ALSM	Unifesp	71	cine	T1N0	RE+ RP + Her - Ki 10%
38	SPA	Unifesp	58	cine	T1N0	RE+ RP+ HER 2- Ki 30%
39	MAR	Unifesp	61	cine	T1N0	RE- RP- Her + Ki 20%
40	LLSE	Unifesp	66	cine	T1N0	RE+ RP + Her - Ki 10%
41	CMA	Unifesp	71	cine	T2N0	RE + RP+ Her 2- Ki 10%
42	MSG	Unifesp	42	cine	T2N0	RE+ RP+ Her2- Ki 5%
43	MLSS	Unifesp	62	mucinoso	T2N0	RE+ RP+ Her2 - Ki 5%
44	MASS	Unifesp	58	cine	T1N0	RE+ RP+ Her2 + Ki 5%
45	MAPN	Unifesp	50	cine	T2N1	RE+ RP+ Her2- Ki15%
46	VMRM	Unifesp	65	cine	T1N0	RE+ RP+ Her2+/3+ Ki 30%

continua

conclusão

Paciente	Nome	Instituição	Idade	Subtipo histológico	Estadiamento Clínico	imunohistoquímica
47	OT	Casa da Mama	79	cine	T1N0M0	
48	ROC	Casa da Mama	35	cine	T2N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 30%
49	ESMF	Casa da Mama	61	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 10%
50	VFCD	Casa da Mama	58	cine	T1N0M0	RE- RP- Her 2-
51	IRA	Casa da Mama	61	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 15%
52	DRSM	Casa da Mama	39	carcinoma papilifero	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 30%
53	PR	Casa da Mama	45	cli	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 10%
54	MPCF	Casa da Mama	86	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 25%
55	EB	Casa da Mama	79	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 25%
56	RBP	Casa da Mama	88	cine	T2N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 5%
57	SDSD	Casa da Mama	52	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 8%
58	JCP	Casa da Mama	56	cine	T2N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 10%
59	MAG	Casa da Mama	54	cine	T2N1M0	RE+ RP+ Her 2 + Ki67 60%
60	HA	Casa da Mama	70	cli pleomorfico	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 25%
61	SPGS	Casa da Mama	56	cine	T1N0M0	RE- RP- Her 2- Ki67 30%
62	MAF	Casa da Mama	55	cine	T2N2M1	RE+ RP+ Her 2- Ki67 30%
63	CPM	Casa da Mama	84	cine	T2N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 4%
64	MRF	Casa da Mama	43	cine	T2N0M0	RE+. RP+. Her 2- Ki67 40%
65	MMB	Casa da Mama	81	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 30%
66	RSB	Casa da Mama	86	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 5%
67	MCT	Casa da Mama	56	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 15%
68	LMR	Casa da Mama	72	cli	T2N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 10%
69	RFD	Casa da Mama	80	carcinoma mucinoso	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 6%
70	FP	Casa da Mama	68	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 15%
71	CMSD	Casa da Mama	64	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2 - Ki67 5%
72	VLMM	Casa da Mama	66	cine	T2N1M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 10%
73	ABP	Casa da Mama	78	cine	T1N1M0	RE+ RP+ Her 2 - Ki67 5%
74	MAN	Casa da Mama	44	cine	T2N2M0	RE+ RP+ Her 2 3+ Ki67 40%
75	MCLM	Casa da Mama	75	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2 - Ki67 20%
76	NSM	Casa da Mama	85	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 30%
77	JDA	Casa da Mama	79	cli	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 10%
78	SHRG	Casa da Mama	52	cine	T1N0M0	RE- RP- Her 2+ Ki67 40%
79	MDMM	Casa da Mama	85	cine	T2N0M0	RE- RP- Her 2-
80	APLJ	Casa da Mama	45	cine	T1N1M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 95%
81	MLG	Casa da Mama	76	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 15%
82	LCC	Casa da Mama	81	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 10%
83	MLG	Casa da Mama	76	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 15%
84	OSF	Casa da Mama	87	cine	T2N0M0	RE- RP- Her 2- Ki67 30%
85	TFSL	Casa da Mama	32	cine	T3N2M1	RE- RP- Her 2- Ki67 95%
86	CPD	Casa da Mama	86	cine	T1N0M0	-
87	ALSP	Casa da Mama	48	cine	T2N0M0	RE- RP- Her 2+ Ki67 70%
88	DFN	Casa da Mama	70	cine	T2N0M0	RE+ RP= Her 2- Ki67 35%
89	HNVF	Casa da Mama	82	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2 - Ki67 20%
90	RAN	Casa da Mama	65	cine	T2N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 1%
91	JCL	Casa da Mama	58	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 15%
92	JCL	Casa da Mama	58	cine	T2N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 15%
93	RMT	Casa da Mama	64	cine	T2N1M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 10%
94	BMFB	Casa da Mama	78	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2+ Ki67 50%
95	MAS	Casa da Mama	50	cli	T2N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 1%
96	ARM	Casa da Mama	82	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 5%
97	AFM	Casa da Mama	92	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2- Ki67 30%
98	ESM	Casa da Mama	73	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2+ Ki67 60%
99	TPG	Casa da Mama	36	cine	T1N0M0	RE- RP- Her 2-
100	MTSC	Casa da Mama	46	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2 - Ki67 20%
101	RGP	Casa da Mama	77	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2 - Ki67 18%
102	CMC	Casa da Mama	40	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2 - Ki67 20%
103	ARSO	Casa da Mama	44	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2 + Ki67 50%
104	ARSO	Casa da Mama	44	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2 + Ki67 50%
105	MJBC	Casa da Mama	53	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2 - Ki67 20%
106	MJBC	Casa da Mama	53	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2 2+ Ki67 20%
107	ETM	Casa da Mama	67	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2 2+ Ki67 20%
108	ETM	Casa da Mama	67	cine	T1N0M0	RE+ RP+ Her 2 - Ki67 20%
109	RCLO	Casa da Mama	68	cine	T2N1M0	RE- RP- Her 2- Ki67 30%
110	LBM	Casa da Mama	40	cine	T1N0M0	
111	LBM	Casa da Mama	40	cine	T1N0M0	

cdis: carcinoma ductal *in situ*; cine: carcinoma invasivo não especial; cli: carcinoma lobular invasivo; RE: receptor de estrógeno; RP: receptor de progesterona; Unifesp: Universidade Federal de São Paulo. Os destaques em vermelho representam as pacientes excluídas.

Paciente	Localização lesão	Cirurgia	DTP-USG	DTP-PAT	Relação entre as distâncias
1	qsm d	QUA + BLS	0,98/ 1,06/ 1,12	3,0/ 3,0 cm	3X
2	qsl e	QUA + BLS	1,19/ 1,25/ 1,25	3,0/ 3,0 cm	2,5X
3	jqs e	QUA + BLS	1,28/ 1,23/ 1,20	1,8/ 1,7 cm	1,5X
4	qsm e	Maste + BLS	0,88/ 0,89/ 0,88	1,6/ 1,6 cm	1,8X
5	jql d	QUA + BLS	1,1/ 1,06/ 1,06	2,5/ 2,4 cm	2,5X
6	qsl e	QUA + BLS	0,15/ 0,20/ 0,19	1,6/ 1,5 cm	8X
7	qsm e	QUA + EA	0,54/ 0,54/ 0,52	2,2/ 2,2 cm	4,4X
8	qsm e	QUA + BLS	1,20/ 1,17/ 1,04	2,9/ 2,9 cm	2,5X
9	qsl e	QUA + BLS	1,08/ 0,93/1,11	1,7/ 1,7 cm	1,7X
10	qil e	QUA + BLS	0,38/ 0,29/ 0,36	1,7/ 1,6 cm	3,7X
11	qil d	QUA + BLS	0,46/ 0,44/ 0,44	1,9/ 2,0 cm	3,8X
12	qsm e	QUA + BLS	0,88/ 1,05/ 1,0	4,3/ 4,3 cm	4,7X
13	qsl d	QUA + BLS	1,04/ 0,92/ 1,05	3,0/ 3,0 cm	3X
14	jqm e	QUA + BLS	0,95/ 0,91/ 0,92	não	
15	jqs d	Maste + BLS	0,39/ 0,40/ 0,39	0,5/ 0,5 cm	1,6X
16	jqm d	QUA + BLS	0,78/ 0,90/ 0,81	3,1/ 3,2 cm	3,8X
17	qsm d	QUA + BLS	1,02/ 1,02/ 1,05	3,7/ 3,9	3,7X
18	qsl e	QUA + EA	0,44/ 0,44/ 0,43	1,2/ 1,2 cm	3X
19	qsm e	QUA + BLS	0,57/ 0,55/ 0,57	2,0/ 2,0 cm	3,6X
20	qsl e	QUA + BLS	1,32/ 1,31/ 1,31	não	
21	JQL D	QUA + BLS	1,15/ 1,18/ 1,18	não	
22	qil d	QUA + BLS	0,59/ 0,56/ 0,51	1,4/ 1,6 cm	2,8X
23	qsl e	QUA + BLS	1,18/ 1,22/ 1,21	2,5/ 2,5 cm	2X
24	qua central d	MRM	0,26/ 0,26/ 0,20	1,0/ 1,0 cm	4X
25	qsm d	QUA + BLS	1,1/ 1,02/ 1,05	3,0/ 3,0 cm	3X
26	prolong ax D	QUA + BLS	0,92/ 0,91/ 0,98	1,8/ 1,8 cm	1,8X
27	qsl e	QUA + BLS	1,23/ 1,17/ 1,31	não	
28	qsl d	QUA + BLS	0,89/ 0,89/ 0,95	3,5/ 3,5 cm	3,8X
29	qsm e	QUA + BLS	0,90/ 0,89/ 0,68	não	
30	qsl d	MRM	0,30/ 0,26/ 0,30	1,5, 1,5 cm	5X
31	jql e	QUA + BLS	0,8/ 0,69/ 0,69	1,9/ 2,1 cm	2,2X
32	qsl d	QUA + BLS	1,24/ 1,23/ 1,17	4,0/ 4,2 cm	3,3X
33	rra d	Maste + BLS	0,26/ 0,37/ 0,32	1,1/ 1,0 cm	4,4X
34	jql d	QUA + BLS	0,98/ 0,96/ 0,99	3,1/ 3,3 cm	3,1X
35	qsl d	QUA + BLS	0,55/ 0,55/ 0,56	1,6/ 1,6 cm	3,2X
36	qsl e	Maste + BLS	0,68/ 0,64/ 0,64	1,5/ 1,5 cm	2,5X
37	qsl e	Maste + BLS	0,98/ 0,89/ 0,89	2,0/ 2,2 cm	2,2X
38	qsl e	QUA + BLS	0,41/ 0,38/ 0,41	1,5/ 1,5 cm	3,3X
39	qsl d	QUA + BLS	0,46/ 0,47/ 0,46	0,9/ 1,3 cm	3X
40	qsl d	QUA + BLS	2,39/ 2,35/ 2,36	5,0/ 5,0 cm	2,1X
41	jql e	Maste + BLS	0,61/ 0,77/ 0,60	2,9/ 3,1 cm	6X
42	qsl e	QUA + BLS	0,85/ 0,84/ 0,85	1,6/ 1,6 cm	1,7X
43	jqm e	Maste + BLS	0,20/ 0,16/ 0,18	1,0/ 1,0 cm	5X
44	jql d	QUA + BLS	1,0/ 0,99/ 0,96	2,0/ 2,2 cm	2,3X
45	qsl d	QUA + EA	0,43/ 0,36/ 0,41	1,1/ 1,1 cm	2,75X
46	qsl e	QUA + BLS	1,13/ 1,08/ 1,11	2,1/ 2,0 cm	2X

continua

conclusão

Paciente	Localização lesão	Cirurgia	DTP-USG	DTP-PAT	Relação entre as distâncias
47	QSL E	QUA	18 mm	24 mm	1,3X
48	QSL D	QUA + BLS +MO	5,5 mm	13 mm	2,3X
49	JQM E	QUA + BLS	12,1 mm	35 mm	2,8X
50	JQL D	QUA + BLS	14,2 mm	20 mm	1,4X
51	JQSE	QUA + BLS + MO	15,8 mm	30 mm	1,8X
52	QSL E	QUA + BLS	5,3 mm	20 mm	3,7X
53	JQL E	QUA + BLS	5,5 mm	21 mm	3,8X
54	QSL D	QUA	1,4 mm	8 mm	5,7X
55	JQS E	QUA	9,5 mm	22 mm	2,4X
56	RRA D	QUA	1 mm	0 mm	0X
57	QIL E	QUA + BLS	9,8 mm	35 mm	3,5X
58	JQS D	MRM	1,1 mm	0 mm	0X
59	JQM E	MRM	6,0 mm	0 mm	0X
60	QSL E	QUA + BLS	12,4 mm	25 mm	2X
61	QSL D	QUA + BLS	5,8 mm	13 mm	2,2X
62	QIL E	MRM	0,9 mm	0 mm	0X
63	QSL E	QUA	1,7 mm	0 mm	0X
64	RRA D	QUA + BLS	1,0 mm	0 mm	0X
65	QIL E	QUA	7,8 mm	19 mm	2,4X
66	QSL D	QUA	5,1 mm	17 mm	3,3X
67	QIM D	QUA + BLS +MO	3,7 mm	5 mm	1,3X
68	QSL D	QUA + BLS	8,2 mm	5,5 mm	0,67X
69	QSL E	QUA	12,4 mm	20 mm	1,61X
70	RRA E	QUA + BLS	0 mm	0 mm	0X
71	QSL D	QUA + BLS	8,8 mm	17 mm	1,93X
72	QIL E	QUA + EA + MO	-	-	-
73	QSL D	QUA + EA	6,2 mm	21 mm	3,3X
74	JQI E	QUA + EA	3,1 mm	6 mm	1,9X
75	QSL E	QUA + BLS	9,6 mm	21 mm	2,1X
76	JQM D	QUA	6,7 mm	18 mm	2,68X
77	QSL E	QUA + BLS	12 mm	43 mm	3,5X
78	JQS D	QUA + BLS	13 mm	35 mm	2,69X
79	JQI E	QUA	0,6 mm	1,2 mm	2X
80	QSL E	QUA + EA	6,4 mm	17 mm	2,65X
81	QSL E	QUA + BLS	6,9 mm	15 mm	2,1X
82	QSL E	QUA	8,8 mm	15 mm	1,7X
83	QSL E	QUA + BLS	11,1 mm	23 mm	2X
84	JQS E	QUA	6,3 mm	16 mm	2,5X
85	QSL D	QUA + EA + MO	-	-	-
86	JQL E	QUA	3,6 mm	20 mm	5,5X
87	JQL D	QUA + BLS	20 mm	40 mm	2X
88	JQL D	QUA + BLS	10 mm	23 mm	2,3X
89	QSL D	QUA	7 mm	12 mm	1,7X
90	JQS D	QUA + BLS	2,7 mm	9 mm	3,3X
91	JQL E	QUA + BLS	2,5 mm	3,3 mm	1,32X
92	JQL E	QUA + BLS	6,9 mm	33 mm	4,7X
93	JQL E	QUA + EA	3,3 mm	17 mm	5,1X
94	JQI E	QUA	7,8 mm	15 mm	1,92X
95	RRA D	QUA + BLS +MO	1 mm	0 mm	0X
96	JQL D	QUA	6 mm	16 mm	2,6X
97	JQS E	QUA	5,8 mm	14 mm	2,41X
98	QSM E	QUA	15 mm	30 mm	2X
99	QSL D	QUA + BLS	1,9 mm	2,5 mm	1,31X
100	QSL E	QUA + BLS	2,3 mm	11 mm	4,7X
101	QSL E	QUA + BLS	10,6 mm	15 mm	1,41X
102	QSL D	QUA + BLS	6,1 mm	15 mm	2,45X
103	JQL D	QUA + BLS	12,2 mm	20 mm	1,6X
104	JQL D	QUA + BLS	14,7 mm	35 mm	2,3X
105	QSM E	QUA + BLS	10 mm	21 mm	2,1X
106	JQM E	QUA + BLS	6,5 mm	19 mm	2,9X
107	JQL D	QUA	6,7 mm	26 mm	3,8X
108	QSL D	QUA	9,7 mm	29 mm	2,9X
109	QIM E	QUA + EA	7,8 mm	28 mm	3,5X
110	RRA D	QUA + BLS +MO	1 mm	0,4 mm	0X
111	RRA D	QUA + BLS +MO	18,8 mm	31 mm	1,64X

BLS: biópsia do linfonodo sentinela; EA: esvaziamento axilar; MO: mamoplastia oncológica; MRM: mastectomia radical modificada; QUA: quadrantectomia. Os destaques em vermelho representam as pacientes excluídas.

Apêndice 13. Aspectos clínicos das pacientes (Casa da mama – Jundiaí)

Paciente	Lesão palpável	Tratamento neoadjuvante	Pele comprometida	Espessura da pele	Espessura do retalho cutâneo	Sinais clínicos de Comprometimento da pele
47	sim	não	não	3 mm	4 mm	não
48	sim	não	não	5 mm	6 mm	sim
49	não	não	não	4,8 mm	4 mm	não
50	não	não	não	3,6 mm	5,5 mm	não
51	não	não	não	2,0 mm	4,5 mm	não
52	não	não	não	4,5 mm	3 mm	não
53	não	não	não	1,9 mm	3,5 mm	não
54	sim	não	não	2,8 mm	4,2 mm	não
55	não	não	não	3,1 mm	4 mm	não
56	sim	não	sim	3,2 mm	3,5 mm	sim
57	não	não	não	3,8 mm	5,5 mm	não
58	sim	não	sim	4,2 mm	5,0 mm	sim
59	sim	sim	sim	4 mm	7 mm	sim
60	sim	não	não	3,7 mm	6,8 mm	não
61	sim	não	não	4,2 mm	4 mm	não
62	sim	sim	sim	3,8 mm	5,1 mm	sim
63	sim	não	sim	4,5 mm	6 mm	sim
64	sim	sim	sim	5,5 mm	6,5 mm	sim
65	sim	não	não	1,8 mm	3,5 mm	não
66	não	não	não	2,2 mm	6,5 mm	não
67	sim	não	não	4 mm	7 mm	não
68	sim	sim	não	3,5 mm	7 mm	não
69	não	não	não	4 mm	6 mm	não
70	sim	não	sim	3 mm	4,5 mm	sim
71	não	não	não	2,9 mm	4 mm	não
72	sim	não	não	-	4,5 mm	não
73	sim	não	não	2,6 mm	4,8 mm	não
74	sim	não	não	2,2 mm	3,2 mm	não
75	sim	não	não	2,9 mm	4,2 mm	não
76	não	não	não	3,8 mm	5 mm	não
77	não	não	não	3,8 mm	4,2 mm	não
78	sim	não	não	3,9 mm	4,5 mm	não
79	sim	não	sim	3,4 mm	4 mm	sim
80	sim	não	não	4,5 mm	5 mm	não
81	sim	não	não	3,5 mm	6 mm	não
82	sim	não	não	3,1 mm	4,5 mm	não
83	não	não	não	3,5 mm	6 mm	não
84	sim	não	não	3,1 mm	7 mm	não
85	sim	sim	não	-	-	sim
86	sim	não	não	4,8 mm	5,5 mm	não
87	não	não	não	6,4 mm	6,5 mm	não
88	sim	não	não	3,0 mm	5,5 mm	não
89	sim	não	não	2,7 mm	7,5 mm	não
90	sim	não	não	1,6 mm	4 mm	não
91	não	não	sim	8 mm	8,5 mm	sim
92	sim	não	não	8 mm	8,5 mm	não
93	sim	não	não	4 mm	7,1mm	sim
94	não	não	não	2,3 mm	6,5 mm	não
95	sim	não	sim	4,2 mm	10 mm	sim
96	não	não	não	4,1 mm	7 mm	não
97	sim	não	não	2,9 mm	4 mm	não
98	não	não	não	4,0 mm	7 mm	não
99	sim	não	não	2,3 mm	4 mm	não
100	não	não	não	2,4 mm	5,0 mm	não
101	não	não	não	1,9 mm	5,5 mm	não
102	não	não	não	3,1 mm	6 mm	não
103	não	não	não	4,6 mm	6,5 mm	não
104	não	não	não	4,6 mm	6,5 mm	não
105	não	não	não	3,6 mm	5,5 mm	não
106	não	não	não	3,6 mm	5,5 mm	não
107	não	não	não	2,8 mm	7,5 mm	não
108	não	não	não	2,8 mm	7,5 mm	não
109	sim	sim	não	2,1 mm	6,5 mm	não
110	sim	não	sim	3,2 mm	7,0 mm	sim
111	não	não	não	3,2 mm	7,0 mm	não

Paciente	IMC	Cor	Classificação de Regnault	Tamanho final do tumor	Padrão mamográfico
47	-	branca	3	1,5 cm	A
48	29,6	preta	2	2,2 cm	A
49	23,8	parda	3	1,2 cm	D
50	26,6	branca	1	0,9 cm	C
51	36,2	preta	2	1,3 cm	C
52	23,2	branca	1	1,2 cm	B
53	24	branca	0	1,6 cm	C
54	17,2	branca	3	1,2 cm	C
55	28,7	branca	3	1,1 cm	A
56	31,1	branca	3	1,8 cm	A
57	38,5	parda	3	1,3 cm	B
58	32	branca	0	22 mm	A
59	20,3	branca	0	5,5 cm	C
60	36	branca	2	1,1 cm	B
61	30,4	branca	3	1,3 cm	B
62	-	parda	3	8,0 cm	-
63	25,6	branca	3	3,0 cm	B
64	30,4	preta	0	2,0 cm	B
65	27,2	branca	3	1,8 cm	A
66	27,5	branca	2	1,2 cm	B
67	25	branca	1	1,3 cm	B
68	32,8	branca	0	2,5 cm	C
69	28,7	branca	2	0,7 cm	B
70	22,4	branca	3	1,1 cm	A
71	27,6	branca	1	0,7 cm	B
72	30,8	branca	3	2,1 cm	B
73	25,6	branca	3	1,4 cm	C
74	22,4	preta	0	1,4 cm	C
75	27,5	branca	2	1,6 cm	-
76	26,3	branca	2	0,9 cm	A
77	43,6	branca	2	1,1 cm	A
78	23,4	branca	1	1,6 cm	B
79	27,3	branca	3	2,2 cm	A
80	28,7	preta	1	1,5 cm	A
81	24,3	branca	1	2,0 cm	B
82	18,7	branca	0	0,8 cm	D
83	24,3	branca	1	0,5 cm	B
84	25	branca	2	2,4 cm	C
85	24,4	branca	3	2,5 cm	C
86	24,9	branca	3	1,8 cm	A
87	32,7	branca	2	1,9 cm	C
88	26	preta	3	2,5 cm	A
89	29,9	branca	2	1,7 cm	B
90	25,3	branca	1	1,9 cm	C
91	23,4	branca	1	1,2 cm	B
92	23,4	branca	1	3,0 cm	B
93	23,4	amarela	0	1,8 cm	C
94	33,5	preta	3	0,7 cm	A
95	27,5	preta	3	1,8 cm	B
96	29,4	branca	3	0,6 cm	A
97	21,3	branca	3	1,1 cm	A
98	29,4	branca	2	1,9 cm	A
99	18,6	branca	0	1,5 cm	D
100	-	branca	0	1,1 cm	C
101	26,9	branca	3	1,1 cm	A
102	25,5	branca	0	1,3 cm	C
103	31,3	preta	1	2,5 cm	C
104	31,3	preta	1	1,2 cm	C
105	30,2	branca	2	1,1 cm	B
106	30,2	branca	1	0,9 cm	B
107	26,4	branca	1	0,9 cm	B
108	26,4	branca	1	0,6 cm	B
109	25	branca	3	2,2 cm	B
110	26,9	branca	2	1,1 cm	C
111	26,9	branca	2	0,9 cm	C

IMC: índice de massa corporal