

RELATO DE CASO

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

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

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

Descritores

Neoplasias
Mama
Metástase neoplásica
Quimioterapia
Anticorpos monoclonais

Keywords

Neoplasms
Breast
Neoplasm metastasis
Drug therapy
Antibodies, monoclonal

RESUMO

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

ABSTRACT

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

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

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

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

Conflito de interesses: nada a declarar.

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

Introdução

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

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

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

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

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

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

Relato do caso

Dados demográficos

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

História médica

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

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

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

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

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

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

Tratamento em estudo

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

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

Avaliações do estudo clínico

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

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

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

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

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

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

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

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

Plano de segurança

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Modificações de doses

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

Avaliações tumorais

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

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

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

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

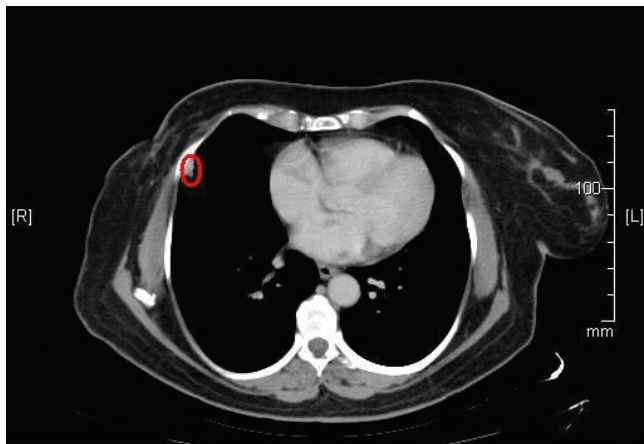


Figura 1. Nódulo em contato com a pleura mensurado em aproximadamente 16 mm em seu maior eixo, na parede anterolateral da base do hemitórax direito visualizado em exame de tomografia computadorizada realizada para o primeiro ciclo, em setembro de 2010

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

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

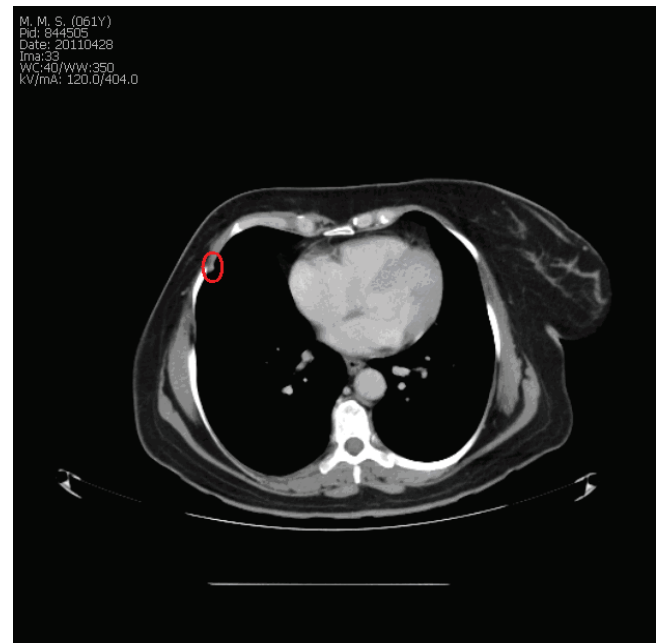


Figura 2. Nódulo em contato com a pleura mensurado em aproximadamente 12 mm em seu maior eixo, na parede anterolateral da base do hemitórax direito visualizado em exame de tomografia computadorizada após 10 ciclos de trastuzumabe entansina (T-DM1), realizada em abril de 2011

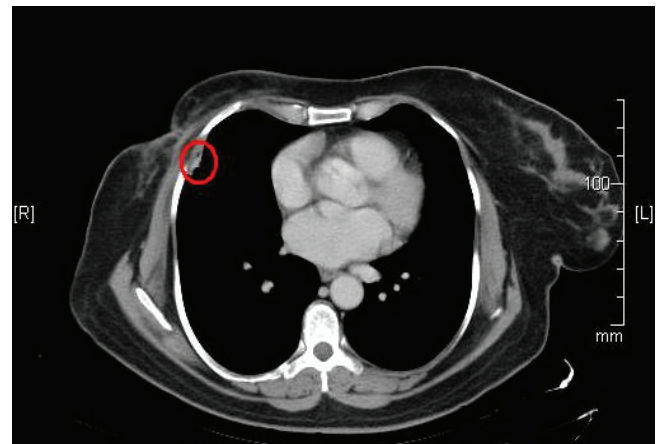


Figura 3. Nódulo em contato com a pleura mensurado em aproximadamente 12 mm em seu maior eixo, na parede anterolateral da base do hemitórax direito visualizado em exame de tomografia computadorizada após 43 ciclos de trastuzumabe entansina, realizada em julho de 2013

Descontinuação

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

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

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

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

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

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

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



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

Prognóstico e acompanhamento

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

Discussão

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

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

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

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

Considerações finais

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

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

Referências

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Câncer no Brasil: Dados dos registros de base populacional. Rio de Janeiro: INCA; 2014.
2. Freitas-Junior R, Freitas NM, Curado MP, Martins E, Moreira MA, e Silva CM. Variations in breast cancer incidence per decade of life (Goiânia, GO, Brazil): 16-year analysis. *Cancer Causes Control*. 2008;19(7):681-7.
3. Gonzaga CM, Freitas-Junior R, Curado MP, Sousa AL, Souza-Neto JA, Souza MR. Temporal trends in female breast cancer mortality in Brazil and correlations with social inequalities: ecological time-series study. *BMC Public Health*. 2015;15:96.
4. Gonzaga CM, Freitas-Junior R, Souza MR, Curado MP, Freitas NM. Disparities in female breast cancer mortality rates between urban centers and rural areas of Brazil: ecological time-series study. *Breast*. 2014;23(2):180-7.
5. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Xang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015;385(9972):977-1010.
6. Freitas-Junior R, Soares LR, Barrios CH. Cancer survival: the CONCORD-2 study. *Lancet*. 2015;386(9992):428-9.
7. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):92-8.
8. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92.
9. Rugo H1, Brammer M, Zhang F, Lalla D. Effect of trastuzumab on health-related quality of life in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: data from three clinical trials. *Clin Breast Cancer*. 2010;10(4):288-93.
10. Verma S1, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783-91.
11. Welslau M, Diéras V, Sohn JH, Hurvitz SA, Lalla D, Fang L, et al. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer*. 2014;120(5):642-51.
12. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(2):109-19.
13. Nunes RD. Estudo de sobrevida das mulheres com câncer de mama na cidade de Goiânia, entre 1995 e 2003 [Dissertação]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás; 2011.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Instruções aos autores

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

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

A Revista não aceitará material editorial com objetivos comerciais.

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

Apresentação e submissão dos manuscritos

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

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

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

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

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

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

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

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

Preparo do Manuscrito:

A) Folha de rosto:

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

- declaração de inexistência de conflitos de interesse.

B) Segunda folha

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

C) Texto

Deverá obedecer rigorosamente a estrutura para cada categoria de manuscrito.

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

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

Apresentação do texto

Usar preferencialmente o processador de texto Microsoft Word®.

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

Resumo

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

Introdução

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

Métodos

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

Resultados

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

Discussão

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

Agradecimentos

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

Referências

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

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

Artigos de Periódicos ou Revistas:

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

Livros:

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

Capítulos de Livro:

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

Com autoria:

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

Dissertações e Teses:

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

Publicações eletrônicas

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

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

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

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

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

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

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

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

Submissão do manuscrito

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

Todas as pessoas designadas como autores devem responder pela autoria do manuscrito e ter participado suficientemente do trabalho para assumir responsabilidade pública pelo seu conteúdo. O crédito de autoria deve ser baseado apenas por contribuições substanciais durante: (1) concepção, planejamento, execução, análise e interpretação dos resultados, (2) redação ou revisão do manuscrito de forma intelectualmente importante e, (3) aprovação final da versão a ser publicada. Os Editores podem solicitar justificativa para a inclusão de autores durante o processo de revisão, especialmente se o total de autores exceder seis.

Deverão ser enviados ainda:

- Declaração de Conflito de Interesses, quanto pertinente, A Declaração de Conflito de Interesses, segundo Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1595/2000, veda que em artigo científico seja feita promoção ou propaganda de quaisquer produtos ou equipamentos comerciais.
- Certificado de Aprovação do Trabalho pela Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição em que o mesmo foi realizado.
- Informações sobre eventuais fontes de financiamento da pesquisa.
- Artigo que trata de pesquisa clínica com seres humanos deve incluir a declaração de que os participantes assinaram Termo de Consentimento Livre Informado. Os trabalhos deverão ser submetidos por meio do endereço eletrônico: www.rbmastologia.com.br