

Tumores sincrônicos de Mama e Pâncreas: relato de caso e revisão de literatura

Synchronous tumors of Breast and Pancreas: case report and literature review

DOI:10.34119/bjhrv5n5- 137

Recebimento dos originais: 23/08/2022

Aceitação para publicação: 20/09/2022

Amanda Guedes Assis Dutra

Acadêmica de Medicina pelo Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

Endereço: SQS 203, Bloco F, Asa Sul - Brasília

E-mail: amandaguedesd27@gmail.com

Augusto de Oliveira Magalhães do Vabo

Acadêmico de Medicina pela Universidade Católica de Brasília (UCB)

Instituição: Universidade Católica de Brasília (UCB)

Endereço: SQSW, 102, Bloco I, Sudoeste - Brasília

E-mail: augustovabo@gmail.com

Carolina Martins Hummel

Acadêmica de Medicina pelo Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

Endereço: SHIN QL10, Conjunto 3, Casa 2, Lago Norte - Brasília

E-mail: carolinamhummel@gmail.com

Eduarda Martins Prudente

Acadêmica de Medicina pelo Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

Endereço: SQNW, 310, Bloco C

E-mail: eduardamprudente@gmail.com

Gustavo Araújo do Nascimento Santos

Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

Endereço: SQSW, 104, Bloco J

E-mail: santosgustavo321@gmail.com

Letícia de Carvalho Brito

Acadêmica de Medicina pelo Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

Endereço: SQN, 707/907, Campus Universitário, Asa Norte - Brasília

E-mail: leticiacb22@gmail.com

Mylena Valadares Silva

Acadêmica de Medicina pelo Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)
Instituição: Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)
Endereço: SEPS 713/913, Lote B, Bloco A
E-mail: valadaresmsilva@gmail.com

Thiago Guedes Assis Dutra

Acadêmica de Medicina pelo Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)
Instituição: Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)
Endereço: SQS 203, Bloco F
E-mail: thiago.d2dutra@gmail.com

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é o tipo da doença mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil, depois do de pele não melanoma, correspondendo a cerca de 25% dos casos novos a cada ano, enquanto o adenocarcinoma é o tipo mais comum de câncer de pâncreas, caracterizado por uma alta taxa de mortalidade devido ao diagnóstico tardio e reincidência frequente. O tumor sincrônico desses é de ocorrência bastante rara e de etiopatogenia multifatorial, mas ainda indefinida. **Objetivo:** Relatar um caso e discutir a sincronia entre um carcinoma ductal infiltrante de mama e um adenocarcinoma pancreático cujo caso apresenta rara incidência na população mundial. **Método:** Os dados obtidos referentes ao relato de caso foram colhidos do prontuário da paciente no Instituto Hospital de Base do Distrito Federal (IHBDF) entre novembro de 2016 e novembro de 2019, período que compreende desde o rastreio do câncer de mama ao diagnóstico e terapêutica do adenocarcinoma de pâncreas. Para a revisão de discussão deste artigo foram utilizadas as bases de dados Lilacs, Scielo, Pubmed e New England Journal of Medicine. **Caso clínico:** LASS, sexo feminino, 46 anos, diagnosticada com CDI em mama esquerda no dia 16/11/2016, de estágio T2N0G2; ER (-) PgR (+) HER (-). Iniciou com quimioterapia neoadjuvante, realizou a biópsia do linfonodo sentinela do CDIS e instituído o tamoxifeno e radioterapia. Seis meses após o término da radioterapia da mama esquerda, paciente evolui com dor lombar intensa, sendo realizado exames de imagens e laboratoriais, os quais foram sugestivos para a presença de câncer de pâncreas, o qual foi diagnosticado como do tipo adenocarcinoma e irressecável, sendo instituído o tratamento com quimioterapia. **Considerações finais:** Apesar da alta prevalência do câncer de mama do tipo CDI e prevalência do câncer de pâncreas de 4% (relativamente baixa, porém de ruim prognóstico), a concomitância de ambos os tumores primários é um evento raro de poucas evidências bibliográficas.

Palavras-chave: Câncer de mama, Adenocarcinoma de pâncreas, Tumor sincrônico, baixa incidência.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the most common type of cancer among women worldwide and in Brazil, after non-melanoma skin, accounting for about 25% of new cases each year, while adenocarcinoma is the most common type of pancreatic cancer, characterized by a high mortality rate due to late diagnosis and frequent recurrence. These synchronic tumors are quite rare and have multifactorial etiopathogenesis, but are still undefined. **Objective:** To report a case and discuss the synchrony between an infiltrating breast ductal carcinoma and a pancreatic adenocarcinoma which case has a rare incidence in the world population. **Method:** The data from the case report was collected from the patient's medical records at the Federal District Hospital Institute (IHBDF) between November 2016 and November 2019, ranging from breast cancer screening to diagnosis and therapy of pancreatic adenocarcinoma. For the discussion

review of this article was searched the databases Lilacs, Scielo, Pubmed and New England Journal of Medicine. Case report: LASS, female, 46 years old, diagnosed with DCIS in left breast on November 16, 2016, stage T2N0G2; ER (-) PgR (+) HER (-). The treatment started with neoadjuvant chemotherapy, underwent sentinel lymph node biopsy, and tamoxifen and radiotherapy were instituted. Six months after the radiotherapy of the left breast, the patient developed severe low back pain. Imaging and laboratory tests were performed, suggesting pancreatic cancer, which was diagnosed as an adenocarcinoma and unresectable. Chemotherapy treatment was instituted. Final considerations: Despite the high prevalence of DCIS and the prevalence of pancreatic cancer of 4% (relatively low, but with bad prognosis), the concomitance of both primary tumors is a rare event with few bibliographic evidence.

Keywords: Breast cancer, Pancreatic adenocarcinoma, Synchronic tumors, rare incidence.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo de doença mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil, depois do de pele não melanoma, correspondendo a cerca de 25% dos casos novos a cada ano. No Brasil, esse percentual é de 29%. (INCA, 2019)

A idade é um dos mais importantes fatores de risco para a doença (cerca de quatro em cada cinco casos ocorrem após os 50 anos). O câncer de mama de caráter genético/hereditário corresponde a apenas 5 a 10% do total de casos da doença. (WAKS, 2019)

Cerca de 30% dos casos de câncer de mama podem ser evitados com a adoção de hábitos saudáveis como adoção de atividade física; alimentação saudável; manutenção do peso corporal adequado; evitar o consumo de bebidas alcoólicas; amamentar e evitar uso de hormônios sintéticos, como anticoncepcionais e terapias de reposição hormonal. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017)

O câncer de mama pode ser detectado, na maioria dos casos, por meio de sinais e sintomas como nódulo fixo e geralmente indolor (é a principal manifestação da doença, estando presente em cerca de 90% dos casos quando o câncer é percebido pela própria mulher), presença de eritema, mama retraída ou com aspecto de "casca de laranja", alterações no mamilo, linfonodos axilares, cervicais e supraclaviculares palpáveis e presença de secreção nos mamilos. (PANG-KUO LO, 2008)

A detecção precoce do câncer de mama, que ocorre em grande parte dos casos, aumenta a possibilidade de tratamentos menos agressivos e com taxas de sucesso satisfatórias. Além disso, o Ministério da Saúde recomenda que a mamografia de rastreamento (exame realizado quando não há sinais nem sintomas suspeitos) seja ofertada para mulheres entre 50 e 69 anos, a cada dois anos. Para fechar o diagnóstico, é necessária a biópsia que pode ser realizada por meio de uma punção ou microcirurgia. (INCA, 2019)

O tratamento nas fases iniciais do estadiamento é local, baseando-se na cirurgia e radioterapia (além de reconstrução mamária), já em fases mais tardias é sistêmico, sendo constituído pela quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica. (WAKS, 2019)

Em relação ao câncer de pâncreas, o tipo mais comum é o adenocarcinoma (que se origina no tecido glandular), correspondendo a 90% dos casos diagnosticados. A maioria afeta o lado direito do órgão (cabeça). (SOLDAN, 2017)

Devido ao fato de ser de difícil detecção e ter comportamento agressivo, o câncer de pâncreas apresenta alta taxa de mortalidade, por conta do diagnóstico tardio. (KAMISAWA, 2016)

No Brasil, o adenocarcinoma de pâncreas é responsável por cerca de 2% de todos os tipos de câncer diagnosticados e por 4% do total de mortes causadas pela doença. É raro antes dos 30 anos, sendo mais comum a partir dos 60 anos. A incidência é mais significativa no sexo masculino. (INCA, 2019)

Dentre os fatores de risco, podemos citar os hereditários (15%) e podem estar relacionados a câncer de mama e ovário hereditários associados aos genes BRCA1, BRCA2 e PALB2. Dentre os não hereditários, temos o tabagismo, obesidade, inatividade física, diabetes mellitus, pancreatite crônica e exposição a agrotóxicos. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017)

O diagnóstico precoce é difícil devido à inespecificidade sintomática: astenia, perda ponderal, perda de apetite, dor abdominal, colúria, icterícia, náuseas e dores lombares. (SOLDAN, 2017)

Os exames de imagens e laboratoriais pedidos são: ultrassonografia (convencional ou endoscópica), tomografia computadorizada, ressonância magnética, hemograma e dosagem do Ca 19.9. O laudo histopatológico, obtido após biópsia de material ou da peça cirúrgica define o diagnóstico da neoplasia. (KINDLER, 2018)

A chance curativa pode ser somente promovida através da cirurgia (em fases iniciais da doença). Nos casos em que a cirurgia não seja apropriada, o tratamento pode ser realizado por meio de quimioterapia e radioterapia. A sobrevida do paciente, mesmo após a ressecção tumoral, na maioria dos casos não passa de 5 anos. (KAMISAWA, 2016)

Tumores são ditos sincrônicos quando apresentam-se simultaneamente ao diagnóstico, com intervalo de, no máximo, 6 meses, descartando a possibilidade de lesões por contiguidade (metástase, invasão ou recorrência do primeiro), além de exibirem malignidades e tipos histológicos distintos, como foi o caso relatado.

Não existe um regime neoadjuvante único que trate tanto câncer de pâncreas quanto de

mama. Há uma escassez significativa na literatura sobre câncer de mama e pâncreas sincrônico. (OFRI, 2022)

2 CASO CLÍNICO

LASS, sexo feminino, 46 anos, diagnosticada com carcinoma ductal infiltrante (CDI) em mama esquerda no dia 16/11/2016, de estágio T2N0G2; ER (-) PgR (+) HER (-) 20%. Iniciou com quimioterapia ACD neoadjuvante entre fevereiro e julho de 2017. Em agosto de 2017, foi realizada a biópsia do linfonodo sentinela do CDI e instituído o tamoxifeno no mês de outubro, sendo a radioterapia realizada na mama esquerda do dia 04/12/2017 ao dia 18/01/2018.

Seis meses após o término da radioterapia da mama esquerda, paciente evoluiu com dor lombar intensa, sendo realizados exames de imagens e laboratoriais.

A TC de abdome, realizada no dia 16/07/2018, evidenciou lesão retropancreática envolvendo artéria mesentérica superior com estenose de veia mesentérica superior e terço superior da veia porta. Aponta lesão infiltrativa no colo pancreático e invasão do ducto pancreático principal. Medida da lesão: 3,9cm. Imagem sugere lesão primária de pâncreas com espessamento da papila e lesão no fígado (provável adenoma).

Em julho de 2018 foi realizada também a tomografia computadorizada (TC) de tórax, sem alterações. Em janeiro de 2019 foi diagnosticado o adenocarcinoma de pâncreas cT4NxM0 e prescrito Folfirinox em ciclo de 6.

No dia 18/02/2019 foi proposta a cirurgia de Whipple, porém o tumor foi definido como irresssecável. Prescreveu-se Folfirinox com ciclo de 12 e início em 30/07/2019. No mês seguinte, a TC evidenciou massa infiltrativa centrada no retroperitônio com medida de 49x34mm, envolvendo o pâncreas, a aorta e seus ramos. Marcador CA 19.9 no dia 22/08/19: 509.

Iniciou tratamento com Gemcitabina + CDDP (incluído devido a alta probabilidade de ser BRCA mutado) no dia 23/09/19. Em novembro de 2019, reduziu a dose de cisplatina 25mg/m² e Gemcitabina 850mg/m².

Paciente evoluiu para óbito dois meses depois, devido à evolução da doença.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 CÂNCER DE MAMA

O progresso recente no conhecimento da epigenética teve um impacto profundo na compreensão dos mecanismos que levam ao câncer de mama e, conseqüentemente, no desenvolvimento de novas estratégias para diagnóstico e tratamento da doença. A alteração na

expressão de genes-chave através da regulação epigenética aberrante nas células mamárias pode levar à iniciação, promoção e manutenção da carcinogênese, e está até mesmo implicada na geração de resistência a drogas. (LO, 2008)

Houve um progresso substancial nos últimos 50 anos na avaliação e tratamento de pacientes com câncer de mama, levando a uma redução de quase 40% na mortalidade por essa doença e a reduções associadas nas complicações do tratamento. (HAYES, 2019)

Esse progresso ocorreu com a compreensão de que o câncer de mama não é uma, mas várias doenças com subtipos biologicamente orientados. Cada um desses subtipos é passível de diferentes estratégias de tratamento, de modo que uma abordagem personalizada de medicamentos é possível no tratamento de pacientes com câncer de mama. (HAYES, 2019)

O câncer de mama é categorizado em 3 subtipos principais com base na presença ou ausência de marcadores moleculares para receptores de estrogênio ou progesterona e fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2): receptor hormonal positivo/HER2 negativo (70% dos pacientes), HER2 positivo (15%-20%) e triplo-negativo (tumores sem todos os 3 marcadores moleculares padrão; 15%). Mais de 90% dos cânceres de mama não são metastáticos no momento do diagnóstico. Para pessoas que não apresentam doença metastática, os objetivos terapêuticos são a erradicação do tumor e a prevenção da recorrência. (WAKS, 2019)

Os fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de câncer de mama são idade, etnia, exposição estrógena, proliferação anormal do tecido da mama (hiperplasia atípica ou carcinoma lobular in situ), exposição à radiação, histórico familiar/predisposição genética, obesidade, etilismo e sedentarismo. (MOULDER, 2008)

O tipo histológico mais comum (80%) de câncer de mama é o carcinoma ductal infiltrante (CDI), também é conhecido como carcinoma ductal invasivo. O CDI começa nos ductos lácteos da mama e penetra na parede do ducto, invadindo o tecido adiposo da mama e possivelmente outras regiões do corpo. Dentre os invasivos, há também o carcinoma lobular invasivo (menos frequente). O carcinoma in situ (também conhecido como carcinoma intraductal) é considerado não invasivo ou câncer de mama pré-invasivo. (SHARMA, 2010)

Uma terapia direcionada ao receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) leva a melhorias significativas e impressionantes na sobrevida livre de progressão e na sobrevida global em comparação com a quimioterapia entre pacientes com câncer de mama metastático com baixa expressão de HER2. Benefício consistente foi observado em pacientes com indicadores de prognóstico ruim, incluindo câncer triplo negativo. (MODI, 2022)

O manejo das doenças da mama envolve múltiplos ramos da medicina como imagem

diagnóstica, patologia, cirurgia, radiação oncológica e oncologia médica. O rastreamento por mamografia é recomendado a partir dos 50 anos (Ministério da Saúde) ou 45 anos (FEBRASGO) em mulheres que não apresentam um alto risco de câncer de mama. Mulheres com alto risco (histórico familiar de 1º grau/síndromes cancerígenas hereditárias) devem ser rastreadas em estágios mais precoces, e se beneficiam de técnicas de imagem mais sensíveis como ressonância magnética.

Após confirmação diagnóstica, o tratamento depende do estadiamento e características adquiridas com a imuno-histoquímica (status dos receptores/classificação tumoral). O estadiamento é determinado pelo tamanho do tumor, a quantidade e localização de linfonodos acometidos, e a presença ou ausência de doença metastática. (MOULDER, 2008)

Em pacientes sem doenças metastáticas, o prognóstico é altamente dependente do número de linfonodos axilares envolvidos, o tamanho do tumor primário, e as características histopatológicas do tumor. (MOULDER, 2008)

Conceitualmente, o câncer de mama envolve o tratamento da doença local com cirurgia, radioterapia ou ambos, e o tratamento da doença sistêmica com quimioterapia citotóxica, terapia endócrina, terapia biológica ou combinações destes. A necessidade e a seleção de várias terapias locais ou sistêmicas são baseadas em vários fatores prognósticos e preditivos, incluindo histologia do tumor, características clínicas e patológicas do tumor primário, status do nódulo axilar, conteúdo do receptor hormonal do tumor, status do HER2 do tumor, presença ou ausência de doença metastática detectável, comorbidades da paciente, idade da paciente e estado da menopausa. (CARLSON, 2011)

3.2 CÂNCER DE PÂNCREAS

O adenocarcinoma pancreático possui a menor taxa de cura entre os tumores sólidos (8%). Em 2030 está destinado a se tornar a segunda principal causa de morte relacionada ao câncer nos Estados Unidos, o que reflete a ineficácia das opções de tratamento hoje desenvolvidas. (KINDLER, 2018)

A cirurgia é o único meio de cura, porém menos de 20% dos pacientes são candidatos à ressecção devido ao envolvimento local extenso ou presença de metástase precoce. Mesmo após a cirurgia "curativa", menos de 4% dos pacientes terão uma sobrevida de 10 anos ou mais. (AMICO, 2008) Em relação aos submetidos à quimioterapia adjuvante, a maioria sobrevive menos de 3 anos. Sem tratamento pós-operatório, a doença costuma reincidir em 6 meses. (ROCHA, 2006)

Os pacientes que não são candidatos à cirurgia de imediato são aqueles com neoplasia

borderline, localmente avançada e com presença de doenças à distância.

O êxito do tratamento não teve mudanças expressivas desde 1985, quando membros do grupo Gastrointestinal Tumor Study Group relataram uma média de sobrevida de 20 meses no tratamento com fluorouracil associado a radioterapia. (CONROY, 2018)

A CONKO-001 (Charité Onkologi 001) estabeleceu 6 meses de gemcitabina adjuvante como tratamento padrão que prolongou a taxa de sobrevida livre de doença e levou a uma maior sobrevida do paciente. O tratamento com gemcitabina dobrou a sobrevida livre da doença (13.4 meses, vs 6.7 meses no grupo observado).

A ESPAC-4 (European Study Group for Pancreatic Cancer) subsequentemente mostrou um estudo que evidenciou uma sobrevida ainda maior quando o tratamento é realizado com gemcitabina associada a capecitabina comparado à gemcitabina isolada.

Conroy et al. publicaram os resultados da PRODIGE-24 (Partenariat de Recherche en Oncologie Digestive 24) um estudo randomizado internacional, fase 3 do tratamento da terapia adjuvante com FOLFIRINOX modificado (fluorouracil, leucovorin, irinotecan e oxaliplatin) comparado ao uso de gemcitabina em pacientes com adenocarcinoma ressecionados durante 6 meses. De acordo com o estudo, o uso de folfirinox aumenta a sobrevida tanto de pacientes metastáticos (sendo utilizado como tratamento paliativo) como leva a uma sobrevida de até 3 anos em pacientes que realizaram a ressecção tumoral, um aumento de 18% de sobrevida comparado à gemcitabina, além de uma média de sobrevivência livre da doença de 21,6 meses (vs 12,8 com gemcitabina). A média de sobrevida do estudo de 54,4 meses nunca foi antes vista em pacientes precedentes com essa doença.

4 CONCLUSÃO

Apesar da alta prevalência do câncer de mama do tipo carcinoma infiltrativo ductal (CID), esse é um tipo de câncer que, dependendo do estadiamento, possui uma resposta ao tratamento favorável, oferecendo ao paciente uma boa oportunidade de cura e longa sobrevida. Já o câncer pancreático possui uma prevalência pouco expressiva (2% do total de todos os tipos de câncer), porém o diagnóstico normalmente é tardio, com sintomas pouco específicos e um tratamento não muito responsivo, com pouca evolução desde as últimas décadas, sendo a cura somente possível por meio da ressecção cirúrgica acompanhada de tratamento adjuvante, cuja média de sobrevida ainda fica em torno de 3 anos como o melhor cenário da doença.

A sincronicidade entre ambos os tumores é definida pela presença de dois tumores primários em um intervalo de tempo de pelo menos 6 meses entre ambos e comprovação por meio da imuno-histoquímica (não haver metástase entre eles).

O caso relatado de tumor sincrônico de mama e adenocarcinoma de pâncreas é raro na literatura, de diagnóstico desafiador devido à presença de sintomas inespecíficos do tumor pancreático e de tratamento limitado, devido à impossibilidade de ressecção, sendo portanto um tratamento quimioterápico paliativo com o objetivo de aumentar a sobrevida e diminuir a velocidade de progressão tumoral.

REFERÊNCIAS

- KINDLER, H. L. A Glimmer of Hope for Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*; 379:2463-2464. 2018
- CONROY, T; et al; FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer; *New England Journal of Medicine*; Dec. 2018; 379:2395-2406
- Rocha, L.C.G; et al. Duodenopancreatectomia: avaliação dos resultados em 41 pacientes. *Rev. Col. Bras. Cir.* 33(6): 387-392. 2006
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guide to cancer early diagnosis. Geneva: World Health Organization. 2017
- AMICO, E. C et al . Diagnóstico, estadiamento e tratamento cirúrgico do adenocarcinoma de pâncreas. *ABCD, arq. bras. cir. dig.* São Paulo. 2008
- HAYES, D.F. Further Progress for Patients with Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019
- MODI, S; et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022
- PANG-KUO LO; et al. Epigenomics and breast cancer. *Pharmacogenomics*; Vol 9, No 2. 2008
- WAKS A.G; et al. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 321(3):288–300. 2019
- SHARMA G.N; et al. Various types and management of breast cancer: an overview. *J Adv Pharm Technol Res*. 2010
- OFRI A; et al. Synchronous Operable Pancreatic and Breast Cancer Without Genetic Mutation: A Literature Review and Discussion. *Front Surg*. 2022
- MOULDER, S; et al. Advances in the Treatment of Breast Cancer. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2008
- CARLSON, R. W; et al. Invasive Breast Cancer, *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw*, 9(2), 136-222. 2011
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Ministério da Saúde. Estimativa 2020: Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019
- SOLDAN, M. Pancreatic cancer screening. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. v. 44, n. 02. 2017
- KAMISAWA T; et al. Pancreatic cancer. *The Lancet*, Volume 388, Issue 10039. 2016