BMJ Best Practice

Mamas fibrocísticas

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: May 11, 2018

Tabela de Conteúdos

Kes	umo	3		
Fun	ındamentos			
	Definição	4		
	Epidemiologia	4		
	Etiologia	4		
	Fisiopatologia	4		
Prevenção		6		
	Rastreamento	6		
	Prevenção secundária	6		
Diag	gnóstico	7		
	Caso clínico	7		
	Abordagem passo a passo do diagnóstico	7		
	Fatores de risco	9		
	Anamnese e exame físico	9		
	Exames diagnóstico	10		
	Diagnóstico diferencial	12		
	Critérios de diagnóstico	12		
Trat	amento 14			
	Abordagem passo a passo do tratamento	14		
	Visão geral do tratamento	15		
	Opções de tratamento	16		
	Novidades	21		
Aco	mpanhamento	22		
	Recomendações	22		
	Complicações	22		
	Prognóstico	22		
Dire	etrizes	24		
	Diretrizes de diagnóstico	24		
	Diretrizes de tratamento	24		
Níve	el de evidência	25		
Ref	erências	26		
lma	gens	29		
	so legal	31		

Resumo

- Caracterizada por mamas "nodulares" associadas a dor e sensibilidade que flutuam com o ciclo menstrual.
- O Geralmente, o diagnóstico envolve a exclusão de outras doenças mamárias importantes.
- A avaliação do risco de evolução para câncer de mama é importante e útil para tranquilização da paciente ou para a criação de estratégias de redução do risco.
- A mastalgia cíclica recebe tratamento sintomático com mudanças de estilo de vida, analgésicos e terapia hormonal.
- A mastalgia e os cistos mamários apresentam uma evolução recidivante durante toda a vida, com melhora na menopausa.

Definição

A alteração fibrocística da mama é um termo inespecífico, frequentemente compreendido como uma progressão das alterações fisiológicas que se expandem para o espectro patológico. É uma condição caracterizada por mamas "nodulares" associadas a dor e sensibilidade que flutuam com o ciclo menstrual. Essas alterações não se correlacionam com um risco elevado de câncer de mama; alterações fibrocísticas da mama refletem um amplo espectro de condições que impõem riscos diferentes de uma futura evolução para câncer de mama.[1] [2]

Epidemiologia

É difícil determinar a incidência exata dessa afecção, pois não há uma definição clara ou critérios de diagnóstico e, em geral, trata-se de um diagnóstico de exclusão. A taxa estimada de incidência de alterações fibrocísticas aumenta com a idade, de 137 a cada 100,000 mulheres-anos nas idades de 25 a 29 anos, para 411 a cada 100,000 mulheres-anos entre 40 e 44 anos, e para 387 a cada 100,000 mulheres-anos nas faixas de 45 a 49 anos e, em seguida, ocorre uma diminuição.[3] A incidência máxima dos sintomas ocorre em mulheres na terceira e quarta décadas de vida, quando pode aumentar o grau de nodularidade palpável difusa na mama. Há uma maior prevalência de cistos à medida que as mulheres se aproximam da menopausa. As evidências histológicas fornecidas por autópsias constatam alterações fibrocísticas em 54% das mamas clinicamente normais.[4]

Etiologia

A história reprodutiva vem sendo associada à incidência de mamas fibrocísticas, sugerindo que a aberração no desenvolvimento normal e uma proliferação celular elevada do epitélio mamário podem contribuir para alterações fibrocísticas. A nuliparidade e a menopausa tardia podem aumentar o risco de doença da mama fibrocística, enquanto que a alta paridade pode diminuir o risco.[5] Também há uma incidência elevada com o uso de terapia de reposição de estrogênio, enquanto que o uso de tamoxifeno reduz a prevalência de lesões benignas da mama em um fator de 1.7.[5] Dessa forma, há muito tempo se suspeita de fatores endócrinos, mas não há um padrão consistente de anormalidades hormonais mensuráveis documentado.[6]

Fisiopatologia

A associação de alterações fibrocísticas da mama com fatores reprodutivos e hormonais é a explicação mais provável para a natureza cíclica dos sintomas observada na maioria das pacientes. É importante lembrar que as pacientes que apresentam alterações fibrocísticas com mamas nodulares ou com nódulos indistintos não têm doença mamária.[7] Essas alterações não se correlacionam com um risco elevado de câncer de mama; alterações fibrocísticas da mama refletem um amplo espectro de condições que impõem riscos diferentes de uma futura evolução para câncer de mama.[1] [2]

Em uma minoria das pacientes, uma progressão para um fenótipo maligno e de alto risco está associada ao acúmulo de mutações genéticas. Por um lado, há uma correlação entre a taxa de proliferação, a aneuploidia e aumentos do receptor de estrogênio-alfa (ER-alpha), do fator de transformação de crescimento alfa (TGF-A) e da taxa de expressão do oncogene c-erbB-2, além de aumentos na expressão do antígeno tumoral p53 e, por outro lado, uma progressão do tecido mamário normal, da hiperplasia ductal e da presença de atipia

para a evolução para carcinoma in situ.[8] Dessa forma, é importante classificar as pacientes com alterações fibrocísticas com base no fenótipo histológico caracterizado por evidências de proliferação e atipia.

Rastreamento

Embora não haja um rastreamento recomendado para essa condição, o rastreamento rotineiro de câncer de mama pode revelar características de mamas fibrocísticas. As pacientes com doença da mama fibrocística como um grupo devem ser submetidas à detecção precoce de câncer de mama por meio da participação em programas de rastreamento apropriados para a idade e o risco. Mulheres com achados clínicos questionáveis ou exame físico difícil devem ser submetidas a exame físico mais frequente das mamas (isto é, a intervalos de 6 meses) e mamografia anual. A ressonância nuclear magnética anual das mamas pode ser apropriada para mulheres que apresentam outros fatores de risco, como mutações do BRCA ou uma história familiar muito significativa de câncer de mama.

Prevenção secundária

As pacientes devem receber orientações e considerar estratégias de intervenção para reduzir o risco de câncer de mama.

Algumas mulheres parecem sofrer menos desconforto nas mamas ao restringir o consumo de cafeína ou sódio na dieta; no entanto, essa estratégia ainda não foi documentada cientificamente.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 42 anos queixa-se de mastalgia bilateral de intensidade leve a moderada. A dor piora logo antes do início do período menstrual e melhora alguns dias após essa fase. A história ginecológica é significativa para 2 gestações e 2 partos. Ela não usa nenhum contraceptivo oral. O exame físico demonstra nodularidade difusa em toda a extensão das duas mamas.

Caso clínico #2

Uma mulher de 36 anos percebe a existência de um nódulo na mama durante o banho. Há sensibilidade à palpação.

Outras apresentações

Algumas pacientes podem se queixar de descarga mamilar. Pode haver achados incidentais de anormalidades em exames de imagem da mama (mamografia ou ultrassonografia de mama) correspondentes a cistos mamários, ou uma massa sólida que, na biópsia, pode confirmar o diagnóstico de alterações fibrocísticas da mama.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A alteração fibrocística refere-se a uma variedade de alterações benignas e trata-se de um diagnóstico de exclusão. Ela é considerada um fenômeno fisiológico exagerado, não uma doença. A história característica e os achados no exame físico geralmente são suficientes para diagnosticar a doença. Critérios clínicos comuns usados são mastalgia, nodularidade na palpação e exames de imagem que sugerem a presença de formação de cistos mamários ou fibrose.[1] [2] [12] Geralmente, a biópsia é reservada para casos em que o exame físico ou exames de imagem demonstram a presença de uma massa, para descartar o diagnóstico de câncer de mama.[1] [2]

História

Geralmente, os sintomas surgem na terceira ou na quarta década de vida. É caracterizada com mais frequência pela mastalgia que, geralmente, é bilateral e está associada ao ciclo menstrual, precedendo a menstruação em alguns dias e cessando logo após esse período. A dor é descrita como constante e incômoda por natureza, embora seja pulsátil e cause uma sensação de queimação ocasional. Geralmente, ela é difusa e bilateral, mas pode se localizar em uma área da mama frequentemente associada a um cisto roto. Em 30% a 40% dos casos, a dor é constante por natureza e não está relacionada ao ciclo menstrual. Nesses casos, é importante diferenciar outras causas de dor, como dor decorrente das estruturas da parede torácica.[1] [2] [13] Embora a maioria das pacientes apresente melhora dos sintomas com o manejo inicial, a dor tende a ser recorrente, e é possível que as pacientes sofram recorrências por longos períodos (em média, 12 anos), exigindo sessões intermitentes de intervenção.[14]

As pacientes também podem apresentar descarga mamilar. A descarga mamilar não suspeita é escassa, leitosa, verde, cinza ou preta, é unilateral ou bilateral e pode ser secretada de vários ductos. A descarga mamilar suspeita é sanguinolenta ou aquosa, profusa e é secretada de um único ducto mamilar. Esse cenário clínico é causado com mais frequência por papiloma intraductal (70%), câncer de mama (5%) ou ectasia ductal (25%), que faz parte do espectro da doença fibrocística e é conhecida também como mastite não puerperal.

Exame físico

Nódulos simétricos difusos por toda a extensão das duas mamas são achados comuns e não devem ser considerados uma doença.[7] [12] As pacientes também podem ter uma área focal de assimetria ou uma massa dominante na palpação. Geralmente, a massa é descoberta incidentalmente pela paciente ou durante o exame físico de rotina. Menos frequentemente, a paciente pode observar uma massa sensível que, em geral, se correlaciona com um cisto aumentado ou roto.[1] [2] [12] Pacientes com assimetria focal ou uma massa dominante precisam de avaliação adicional com exames de imagem ou uma biópsia a fim de descartar outra patologia, principalmente, câncer de mama.

Exames por imagem

O quadro clínico definirá a necessidade de exames de imagem. Não é indicada uma investigação extensa de pacientes que apresentem apenas mastalgia. Nesses casos, indica-se a mamografia de rastreamento apropriada para a idade. Pacientes com uma história de massa mamária persistente ou com suspeita de massa no exame físico das mamas devem ser submetidas a mamografia diagnóstica e ultrassonografia das mamas.[1] [2] [12] Em pacientes com suspeita de descarga mamilar, a avaliação com mamografia e ultrassonografia mamárias pode definir anormalidades como um alvo para a biópsia. Pode haver suspeita de cisto no exame físico ou na mamografia, mas ela precisa ser confirmada pela ultrassonografia mamária.

[Fig-1]

Aspiração do cisto

A aspiração de cistos é indicada para mulheres que têm cistos mamários sintomáticos. Cistos mamários pequenos ou assintomáticos não exigem intervenção. Se o fluido aspirado tiver cor de palha e o cisto for completamente aspirado, não haverá necessidade de exames citológicos. Caso o fluido aspirado seja sanguinolento, é recomendável realizar citologia do fluido ou biópsia do cisto.[1] [2] [12]

Biópsia

É desnecessária biópsia na maioria das pacientes; em geral, ela é reservada para casos em que o exame físico ou os exames de imagem demonstram a presença de massa e é usada para descartar câncer de mama.[1] [2] Os achados histológicos que confirmam mamas fibrocísticas são metaplasia apócrina e hiperplasia, cistos macroscópicos e microscópicos e fibrose.[1] [2] Outras alterações incluem determinadas modificações estromais, hiperplasia epitelial leve e graus leves de adenose.

A biópsia diagnóstica, para excluir câncer de mama ou papiloma intracístico, é indicada quando há cistos que demonstram características sonograficamente complexas, como um componente sólido, crescimento mural, espessamento das paredes ou septo espesso.

Pacientes com suspeita de descarga mamilar e mamografia e ultrassonografia das mamas normais ainda exigem um diagnóstico tecidual e uma biópsia excisional do ducto com secreção e do tecido mamário subjacente. O procedimento assume a forma de uma microductectomia (excisão seletiva do ducto

com secreção) ou uma excisão do ducto central (excisão de todo o complexo ductal). A ductoscopia também pode exercer um papel importante na avaliação da descarga mamilar, mas não é amplamente realizada.[15]

Fatores de risco

Fracos

menopausa de início tardio

• Estudos tipo caso-controle de base populacional sugerem um risco elevado de alterações fibrocísticas com o início tardio da menopausa.[9] [10]

primeiro parto em idade avançada

• O primeiro parto em idades mais jovens pode afetar positivamente o risco de evoluir para mamas fibrocísticas. Os achados são inconsistentes entre os estudos.[3]

nuliparidade

• A nuliparidade pode aumentar o risco. A alta paridade pode diminuir o risco.[5]

obesidade

• O índice de massa corporal (IMC) elevado está associado a um risco elevado de mamas fibrocísticas.[3]

terapia de reposição de estrogênio

• A terapia de reposição de estrogênio pode aumentar o risco de mamas fibrocísticas.[3] [11]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

 São fatores de risco obesidade, nuliparidade, terapia de reposição de estrogênio, menopausa de início tardio e primeiro parto em idade avançada.

mastalgia (comum)

- A dor pode ser cíclica ou não cíclica.
- A dor cíclica geralmente precede o início da menstruação em alguns dias e cessa logo após esse período. Descrita como constante e incômoda por natureza na maioria das pacientes, embora seja pulsátil e cause uma sensação de queimação ocasional.[12]
- Geralmente, ela é difusa e bilateral, mas pode se localizar em uma área da mama frequentemente associada a um cisto roto.
- Em casos raros, a dor pode ser constante por natureza e não relacionada ao ciclo menstrual. Nesses casos, é importante diferenciar outras causas de dor, como dor decorrente das estruturas da parede torácica.[12]

nódulos simétricos difusos por toda a extensão das duas mamas (comum)

• Um achado comum que não pode ser considerado como uma doença.

Outros fatores de diagnóstico

idade entre 30 e 50 anos (comum)

• Geralmente, os sintomas surgem na terceira ou na quarta década de vida.

descarga mamilar (comum)

- Cerca de 80% das mulheres terão, pelo menos, um episódio de descarga mamilar durante a idade fértil. Cerca de 5% a 10% das mulheres na avaliação de rotina se queixarão de descarga mamilar espontânea.[16]
- A descarga mamilar n\u00e3o suspeita \u00e9 escassa, leitosa, verde, cinza ou preta, \u00e9 unilateral ou bilateral e
 pode ser secretada de v\u00e1rios ductos.
- A descarga mamilar suspeita é sanguinolenta ou aquosa, profusa e é secretada de um único ducto mamilar. Esse cenário clínico é causado com mais frequência por papiloma intraductal (70%), ectasia ductal (25%), que faz parte do espectro da doença fibrocística, ou câncer de mama (5%).

massa mamária palpável (incomum)

- As pacientes também podem ter uma área focal de assimetria ou uma massa dominante na palpação.
- Geralmente, ela é descoberta incidentalmente pela paciente ou durante o exame físico de rotina.
- Com menos frequência, a paciente pode observar uma massa sensível que, em geral, se correlaciona com um cisto aumentado ou roto.[12]
- Nessas pacientes, é necessário excluir outra doença mamária (por exemplo, câncer de mama, papiloma intraductal).

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

mamografia Pacientes com história de massa mamária persistente, com suspeita de massa no exame físico das mamas ou descarga mamilar suspeita, devem ser submetidas à mamografia diagnóstica e ultrassonografia das mamas.[1] [2] [12] A biópsia da mama é indicada no caso de presença de massas sólidas em exames de imagem a fim de fazer a distinção entre mamas fibrocísticas e malignidade. A descarga mamilar suspeita é causada, com mais frequência, por papiloma intraductal (70%), câncer de mama (5%) ou ectasia ductal (25%).

(25%). [Fig-1]

Resultado **Exame** cistos mamários, massa ultrassonografia das mamas sólida · Pacientes com história de massa mamária persistente, com suspeita de massa no exame físico das mamas ou descarga mamilar suspeita, devem ser submetidas à mamografia diagnóstica e ultrassonografia das mamas.[1] [2] [12] • Os cistos devem ser confirmados com ultrassonografia mamária. Com base nos critérios da ultrassonografia, os cistos podem ser simples, indeterminados ou complexos. Caracteristicamente, cistos simples são anecoicos, têm margens lisas e nítidas e um realce acústico retrotumoral. Cistos complexos apresentam um componente sólido, crescimento mural, espessamento da parede ou septo espesso e requerem uma biópsia diagnóstica. • A biópsia da mama é indicada no caso de presença de massas sólidas em exames de imagem a fim de fazer a distinção entre mamas fibrocísticas e malignidade. · A descarga mamilar suspeita é causada, com mais frequência, por papiloma intraductal (70%), câncer de mama (5%) ou ectasia ductal

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
 aspiração do cisto Indicada para mulheres que têm cistos mamários sintomáticos. Se o fluido aspirado tiver cor de palha e o cisto for completamente aspirado, não haverá necessidade de exames citológicos. Caso o fluido aspirado seja sanguinolento, é recomendável realizar citologia do fluido ou biópsia do cisto.[1] [2] [12] 	com cor de palha, fluido ensanguentado
 Indicada no caso de presença de massas sólidas à palpação ou em exames de imagem. Indicada também no caso de presença de massa palpável, a despeito de exames de imagem negativos. Os achados histológicos que confirmam mamas fibrocísticas são metaplasia apócrina e hiperplasia, cistos macroscópicos e microscópicos e fibrose.[1] [2] Outras alterações incluem determinadas modificações estromais, hiperplasia epitelial leve e graus leves de adenose. A função primária da biópsia é descartar câncer de mama ou uma patologia de alto risco.[1] [2] [12] Pacientes com suspeita de descarga mamilar e mamografia e ultrassonografia das mamas normais ainda exigem um diagnóstico tecidual e uma biópsia excisional do ducto com secreção e do tecido mamário subjacente (microductectomia ou excisão do ducto central). A biópsia diagnóstica, para excluir câncer de mama ou papiloma intracístico, é indicada quando há cistos que demonstram características sonograficamente complexas, como um componente sólido, crescimento mural, espessamento das paredes ou septo espesso. 	metaplasia apócrina, fibrose, formação de cistos e alterações proliferativas, hiperplasia ductal atípica

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação	
Dor na parede torácica	 A dor proveniente da parede torácica é constante e não cíclica. Pode estar relacionada a atividade física. No exame físico, a dor é percebida na palpação da parede torácica, ao deslocar cuidadosamente o tecido mamário. 	Diferenciação clínica geralmente é suficiente.	
Costocondrite	 Dor no aspecto anteromedial da parede torácica, na junção cartilaginosa costocondral. 	Diferenciação clínica geralmente é suficiente.	
Fibroadenoma	 Ocorre com mais frequência em mulheres mais jovens que apresentam uma massa mamária palpável bem circunscrita. 	 A ultrassonografia pode evidenciar ecos internos. [Fig-2] A biópsia da massa mamária revela fibroadenoma. 	
Câncer de mama	 Pode se manifestar com uma massa palpável, geralmente firme à palpação. A presença de retração da pele ou fixação na parede torácica deve levantar suspeita de câncer de mama. 	A biópsia da massa mamária revela câncer de mama e o tipo.	
Papiloma intracístico	Talvez seja possível sentir um nódulo pequeno abaixo do mamilo ao exame físico.	 A biópsia da mama é necessária para a realização de um diagnóstico definitivo e para descartar câncer. A ultrassonografia, o ductograma e o exame citológico da descarga para células malignas também são úteis. 	

Critérios de diagnóstico

Critérios histológicos preditivos de risco de câncer futuro[17]

Os critérios para o risco de evolução futura para câncer de mama são os seguintes:

 Alterações mamárias não proliferativas (70% dos casos): adenose esclerosante, metaplasia apócrina, formação de cistos e fibrose não conferem nenhum aumento do risco de câncer de mama.

- Mulheres com alterações mamárias proliferativas sem atipia (26% dos casos) têm um risco 1.9 vez maior de câncer em comparação com mulheres que apresentam lesões não proliferativas: hiperplasia epitelial do tipo comum.
- Mulheres com alterações mamárias proliferativas com atipia (4% dos casos) têm um risco 5.3 vezes maior de câncer em comparação com mulheres que apresentam lesões não proliferativas: hiperplasia ductal atípica.
- O risco em mulheres com atipia e história familiar de câncer de mama é 11 vezes maior que o risco em mulheres com lesões não proliferativas sem uma história familiar.

Abordagem passo a passo do tratamento

O controle sintomático é o pilar do tratamento. O tratamento baseia-se nos sintomas da paciente e nos achados físicos.

Mastalgia

Para pacientes que apresentam mastalgia, as opções de primeira linha são tranquilização, mudanças de estilo de vida, entre elas, evitar alimentos e bebidas que contenham cafeína e usar sutiãs que proporcionem uma sustentação adequada das mamas, além da modificação do esquema de terapia de reposição hormonal (em mulheres menopausadas). Se necessário, poderão ser usados analgésicos não narcóticos (por exemplo, paracetamol, aspirina, ibuprofeno) como coadjuvantes.

Já se sugeriu que a deficiência na prostaglandina E decorrente de uma deficiência em seu ácido gamalinolênico (GLA) precursor possa tornar o tecido mamário mais sensível à elevação normal da prolactina durante a fase lútea do ciclo menstrual.[19] O GLA é o componente ativo do óleo de prímula. Apesar das evidências de falta de eficácia, pode ser apropriado adicionar óleo de prímula às medidas de suporte iniciais caso a dor persista, independentemente do tratamento e das orientações, ou se já tiver sido intensa ou prolongada no momento da apresentação inicial. É necessário realizar um teste terapêutico de 3 a 6 meses para se observar um efeito definitivo.[20]

Se a mastalgia for intensa, tiver duração superior a 6 meses e interferir, de forma significativa, nas atividades diárias, pode-se considerar terapia hormonal com tamoxifeno,1[B]Evidence danazol ou bromocriptina2[B]Evidence ,podem ser considerados, seja a dor cíclica ou não.[21] [22] [23] Devido à natureza recorrente e longa duração desses sintomas, podem ser indicados vários meses de terapia.[12] [24]

Linhaça e géis anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) tópicos, como diclofenaco, são considerados úteis pela Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) para o tratamento da mastalgia.[25] Não há evidências da eficácia da linhaça e,[26] embora alguns dados deem suporte ao uso de AINEs tópicos,3[B]Evidence nenhuma dessas opções é recomendada como tratamento de rotina. A vitamina E, a soja e o pimenteiro silvestre (vitex agnus castus) já foram estudados para o tratamento de mastalgia cíclica; no entanto, as evidências que dão suporte ao uso dessas opções são limitadas.[27]

Cistos mamários

Recomenda-se a aspiração dos cistos mamários sintomáticos. A aspiração repetida ou a excisão do cisto pode ser indicada em casos de cistos recorrentes.[28]Não é necessário que cistos mamários não dolorosos contendo fluido (confirmados como cisto simples com uma ultrassonografia) sejam drenados, a menos que sejam incômodos para a paciente ou haja outras preocupações. [29]

Massa mamária

Em pacientes com massa mamária, é necessário realizar um diagnóstico preciso a fim de excluir câncer de mama ou identificar histologia de alto risco. Se a biópsia revelar mama fibrocística sem atipia, não será necessário realizar uma terapia adicional. Em caso de evidências de hiperplasia ductal atípica, é aconselhável remover toda a lesão e considerar estratégias de redução do risco de câncer de mama.[17] [30] [31]

Descarga mamilar

Em pacientes com descarga mamilar não suspeita, não é necessário realizar uma intervenção adicional. A tranquilização e a observação são suficientes.

No entanto, pacientes com descarga mamilar associada a massa palpável ou anormalidade mamográfica devem ser encaminhadas imediatamente a um oncologista. A consulta a um especialista deve ser providenciada quando há uma suspeita de descarga mamilar, mesmo quando não há massa palpável e a mamografia é normal.[32]

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contraindicações, interações medicamentosas e posologia. (ver Aviso legal)

Em curso (resumo)								
mastalgia								
		1a	medidas de suporte					
		adjunto	analgesia					
		adjunto	óleo de prímula					
		2a	terapia hormonal					
		adjunto	analgesia					
	cisto mamário sintomático	mais	aspiração do cisto					
	hiperplasia ductal atípica	mais	remoção da lesão e estratégias de redução do risco					
descarga mamilar								
	não suspeita e ausência de massa mamária	1a	tranquilização com observação					
	não suspeita e presença de massa mamária	1a	encaminhamento ao oncologista					
	suspeita	1a	encaminhamento e cirurgia					

Opções de tratamento

Em curso

mastalgia

1a medidas de suporte

- » A tranquilização por meio de explicações sobre os efeitos da ciclagem hormonal menstrual e os efeitos do estrogênio é efetiva para aliviar a ansiedade das pacientes.
- » A maioria das mulheres considera útil o uso de sutiãs que ofereçam uma sustentação adequada às mamas.
- » Algumas mulheres parecem sofrer menos desconforto ao restringir o consumo de cafeína ou sódio na dieta; no entanto, essa estratégia ainda não foi documentada cientificamente. Além disso, a suplementação alimentar com isoflavonas (produtos da soja) e uma dieta com baixo índice de gordura e rica em fibras foram sugeridas como estratégias úteis para mulheres com mastalgia; no entanto, há poucas evidências sobre essas intervenções.[27]
- » Em mulheres menopausadas que recebem terapia de reposição hormonal (TRH), a modificação dos esquemas terapêuticos é uma abordagem razoável, considerando-se que as taxas relatadas de mastalgia induzida pela TRH variam em diferentes combinações e preparações em comparação com placebo.[12] [24]

adjunto a

analgesia

Opções primárias

» paracetamol: 500-1000 mg a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

OU

» ibuprofeno: 300-400 mg a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

OU

- » aspirina: 300-900 mg a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia
- » Sugere-se realizar um teste terapêutico com um analgésico não narcótico, como paracetamol, ibuprofeno ou aspirina.

Em curso

adjunto óleo de prímula

Opções primárias

- » óleo de prímula: 1 g/dia por via oral por
 3 semanas inicialmente, aumentar em incrementos de 1 g/dia a cada 3-4 semanas de acordo com a resposta, máximo de 3 g/dia
- » O ácido gama-linolênico (GLA) é o componente ativo do óleo de prímula.
- » Ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo estudaram o GLA com resultados variáveis. Uma metanálise desses ensaios demonstra heterogeneidade significativa entre eles, com ausência geral de benefícios visíveis.[33]
- » Apesar da ausência de dados generalizados, o óleo de prímula pode ser útil para algumas pacientes e tem efeitos indesejáveis limitados.
- » Poderá ser acrescentado às medidas de suporte iniciais se a dor persistir, apesar do tratamento e das orientações, ou se já tiver sido intensa ou prolongada na apresentação inicial. É necessário realizar um teste terapêutico de 3 a 6 meses para se observar um efeito definitivo.[20]

2a terapia hormonal

Opções primárias

» tamoxifeno: 10 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 15-25 do ciclo menstrual por 3 meses

Opções secundárias

» bromocriptina: 1.25 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar inicialmente, aumentar em incrementos de 1.25 mg/dia ao longo de 2 semanas, a dose habitual é de 2.5 mg duas vezes ao dia

Opções terciárias

- » danazol: 100 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, iniciando no dia 2 do ciclo menstrual, reduzir para 100 mg uma vez ao dia, iniciando no dia 2 do ciclo após 2 meses e, em seguida, reduzir para 100 mg uma vez ao dia nos dias 14-28 do ciclo ou 100 mg em dias alternados em caso de amenorreia
- » Se a mastalgia for intensa, tiver duração superior a 6 meses e interferir, de forma significativa, nas atividades diárias, pode-se

Em curso

considera terapia hormonal com tamoxifeno, bromocriptina ou danazol.[21] [22] [23]

- » O tamoxifeno é um inibidor competitivo do estrogênio, que age como um agonista/ antagonista do hormônio;[21] 1[B]Evidence bromocriptina é um inibidor de prolactina,[22] e o danazol suprime as gonadotrofinas, resultando em atividade androgênica, antiestrogênica e antiprogestogênica.[23] 2[B]Evidence
- » Entre esses medicamentos, o danazol é o único aprovado para mastalgia; no entanto, o tamoxifeno é usado com mais frequência porque pode ser mais efetivo, e os cirurgiões estão mais familiarizados com o uso e o seu perfil de efeitos adversos. O danazol é raramente usado devido aos seus efeitos adversos masculinizantes.
- » Esses tratamentos não são muito usados devido aos efeitos adversos indesejáveis.

adjunto

analgesia

Opções primárias

» paracetamol: 500-1000 mg a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

OU

» ibuprofeno: 300-400 mg a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

ΟU

- » aspirina: 300-900 mg a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia
- » Sugere-se realizar um teste terapêutico com um analgésico não narcótico, como paracetamol, ibuprofeno ou aspirina.

cisto mamário sintomático

mais

aspiração do cisto

» Não é necessário nenhum tratamento para uma paciente assintomática cujo cisto simples seja detectado em um exame físico de rastreamento ou na mamografia. Ultrassonografia de um cisto mamário. [28]

[Fig-1]

» A aspiração é realizada na maioria das pacientes com um cisto palpável, principalmente se for sintomático (doloroso) ou se houver preocupação acerca do diagnóstico exato pela aparência na ultrassonografia (a aspiração

Em curso

··■ hiperplasia ductal atípica mais

nesse caso é realizada para fins diagnósticos). A American Society of Breast Surgeons recomenda que, se uma ultrassonografia confirmar que uma massa mamária é um cisto simples, a drenagem não é necessária a menos que seja incômodo para a paciente ou tenha características preocupantes. [29]

remoção da lesão e estratégias de redução do risco

- » Em pacientes com massa mamária, é necessário realizar um diagnóstico preciso a fim de excluir câncer de mama ou identificar histologia de alto risco. Se a biópsia revelar mama fibrocística sem atipia, não será necessário realizar uma terapia adicional.
- » Em caso de evidências de hiperplasia ductal atípica, é aconselhável remover toda a lesão e considerar estratégias de redução do risco de câncer de mama.[17] [30] [31]

descarga mamilar

não suspeita e ausência de massa mamária

1a tranquilização com observação

- » Em pacientes com descarga mamilar não suspeita, não é necessário realizar uma intervenção adicional. A tranquilização e a observação são suficientes.
- …■ não suspeita e presença de massa mamária

1a encaminhamento ao oncologista

» Pacientes com descarga mamilar associada a massa palpável ou anormalidade mamográfica devem ser encaminhadas imediatamente a um oncologista.

···■ suspeita

1a encaminhamento e cirurgia

- » A consulta a um especialista deve ser providenciada quando há descarga mamilar suspeita, mesmo quando não há massa palpável ou a mamografia é normal.[32]
- » Se a descarga for sanguinolenta e muito profusa, poderá ser necessário realizar uma microductectomia (remoção de um ducto lactífero sintomático) ou excisão do ducto central.
- » Em pacientes com descarga mamilar não suspeita e exames de imagem negativos para malignidade e prolactinoma, mas cuja a descarga seja profusa e afete, de forma significativa, a qualidade de vida, a excisão do complexo do ducto central pode ajudar a controlar a descarga.[32] [34]

Novidades

Reposição de iodo

Recomendada ocasionalmente, mas não há evidências de sua eficácia e não é recomendada como tratamento de rotina.[35] [36]

Recomendações

Monitoramento

O monitoramento das pacientes com alteração fibrocística da mama baseia-se em 2 fatores:

- Quadro clínico e sintomas: em pacientes com sintomas recorrentes ou crônicos de dor ou cistos mamários, talvez seja necessário realizar um acompanhamento a intervalos de 3 a 6 meses com base na gravidade e no impacto dos sintomas em seu estilo de vida. É recomendada uma avaliação de acompanhamento em um curto intervalo após a aspiração dos cistos a fim de avaliar a recorrência dos cistos (que pode estar associada à presença de papiloma intracístico ou câncer).
- Avaliação histológica do risco de câncer de mama: a minoria das pacientes que apresenta evidências de alterações hiperplásicas com atipia deve receber medidas de prevenção secundária.

Instruções ao paciente

As pacientes devem se manter vigilantes sobre a saúde da mama e relatar quaisquer anormalidades ou alterações ao médico. Dependendo do risco da paciente, é necessário programar mamografias anuais.[37] [38]

Complicações

I 3	Período de execução	
câncer de mama	longo prazo	baixa

A proporção estimada de pacientes com risco elevado de evoluir para câncer de mama é de cerca de 4% e é limitada a pacientes com atipia na biópsia da mama.[17] [30]

Pacientes com evidência de atipia na avaliação patológica devem ser orientadas sobre estratégias de redução do risco.

Pacientes que desenvolvem câncer de mama devem ser encaminhadas para tratamento adequado.

Prognóstico

Mastalgia

A mastalgia nas suas formas cíclica e não cíclica apresenta uma evolução recidivante e crônica ao longo dos anos (a duração média da dor é 12 anos). Em aproximadamente dois terços das pacientes, são necessários ciclos repetidos de tratamento hormonal. Um evento hormonal como a menopausa é associado, com muita frequência, à remissão espontânea da dor. A mastalgia recorrente ou crônica tem pouco ou nenhum efeito nas atividades diárias; no entanto, as relações sexuais parecem ser o evento mais afetado.[14]

22

Cistos mamários

Os cistos mamários também demonstram uma evolução recidivante; 26.7% de todos os casos apresentam recorrência após um acompanhamento mediano de 1 ano. A recorrência ocorre com mais frequência em pacientes com uma história pregressa de cistos e quando estes são bilaterais ou múltiplos.[28]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Pathology reporting of breast disease

Publicado por: Royal College of Pathologists Última publicação em:

2016

América do Norte

Screening for breast cancer: recommendation statement

Publicado por: US Preventive Services Task Force Última publicação em:

2016

Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update

Publicado por: American Cancer Society Última publicação em:

2015

ACR appropriateness criteria: palpable breast masses

Publicado por: American College of Radiology Última publicação em:

2016

American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography

Publicado por: American Cancer Society Última publicação em:

2007

Diretrizes de tratamento

Europa

Image-guided vacuum-assisted excision biopsy of benign breast lesions

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence Última publicação em:

2006

América do Norte

Mastalgia

Publicado por: Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Última publicação em:

2006

Nível de evidência

- 1. Redução da mastalgia: há evidências de qualidade moderada de que o tamoxifeno tem maior probabilidade de proporcionar uma melhora dos escores de dor em comparação com danazol ao longo de 6 a 12 meses; 10 mg são tão efetivos quanto 20 mg.
 - **Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
- 2. Redução da mastalgia: há evidências de qualidade moderada de que o danazol reduz a mastalgia cíclica em comparação com placebo após 12 meses.
 - **Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
- 3. Redução da mastalgia: há evidências de qualidade moderada de que anti-inflamatórios não esteroidais tópicos (por exemplo, diclofenaco) reduzem a mastalgia em comparação com placebo em 6 meses.
 - **Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- Marchant DJ. Benign breast disease. Obstet Gynecol Clin North Am. 2002;29:1-20. Resumo
- Santen RJ, Mansel R. Benign breast disorders. N Engl J Med. 2005;353:275-285. Resumo
- Love SM, Gelman RS, Silen W. Sounding board. Fibrocystic "disease" of the breast--a nondisease? N Eng J Med. 1982;307:1010-1014. Resumo
- Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N
 Engl J Med. 1985;312:146-151. Resumo
- Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst. 1998;90:1371-1388. Texto completo Resumo

Referências

- 1. Marchant DJ. Benign breast disease. Obstet Gynecol Clin North Am. 2002;29:1-20. Resumo
- 2. Santen RJ, Mansel R. Benign breast disorders. N Engl J Med. 2005;353:275-285. Resumo
- 3. Goehring C, Morabia A. Epidemiology of benign breast disease, with special attention to histologic types. Epidemiol Rev. 1997;19:310-327. Texto completo Resumo
- 4. Sarnelli R, Squartini F. Fibrocystic condition and "at risk" lesions in asymptomatic breasts: a morphologic study of postmenopausal women. Clin Exp Obstet Gynecol. 1991;18:271-279. Resumo
- 5. Rohan TE, Miller AB. Hormone replacement therapy and risk of benign proliferative epithelial disorders of the breast. Eur J Cancer Prev. 1999;8:123-130. Resumo
- 6. Wang DY, Fentiman IS. Epidemiology and endocrinology of benign breast disease. Breast Cancer Res Treat. 1985;6:5-36. Resumo
- 7. Love SM, Gelman RS, Silen W. Sounding board. Fibrocystic "disease" of the breast--a nondisease? N Eng J Med. 1982;307:1010-1014. Resumo
- 8. Roger P, Sahla ME, Makela S, et al. Decreased expression of estrogen receptor beta protein in proliferative preinvasive mammary tumors. Cancer Res. 2001;61:2537-2541. Texto completo Resumo
- Duffy SW, Roberts MM, Elton RA. Risk factors relevant to cystic breast disease: a case-control study. J Epidemiol Community Health. 1983;37:271-273. Texto completo Resumo
- Cole P, Elwood JM, Kaplan SD. Incidence rates and risk factors of benign breast neoplasms. Am J Epidemiol. 1978;108:112-120. Resumo

- 11. Rohan TE, Negassa A, Chlebowski RT, et al. Conjugated equine estrogen and risk of benign proliferative breast disease: a randomized controlled trial. J Natl Cancer Inst. 2008;100:563-571. Texto completo Resumo
- 12. Cady B, Steele GD Jr, Morrow M, et al. Evaluation of common breast problems: guidance for primary care providers. CA Cancer J Clin. 1998;48:49-63. Resumo
- 13. Seltzer MH. Breast complaints, biopsies, and cancer correlated with age in 10,000 consecutive new surgical referrals. Breast J. 2004;10:111-117. Resumo
- 14. Davies EL, Gateley CA, Miers M, et al. The long-term course of mastalgia. J R Soc Med. 1998;91:462-464. Texto completo Resumo
- 15. Tang SS, Twelves DJ, Isacke CM, Gui GP. Mammary ductoscopy in the current management of breast disease. Surg Endosc. 2011;25:1712-1722. Resumo
- 16. Newman HF, Klein M, Northrup JD, et al. Nipple discharge. Frequency and pathogenesis in an ambulatory population. N Y State J Med. 1983;83:928-933. Resumo
- Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med. 1985;312:146-151. Resumo
- 18. Gemignani ML. Breast cancer screening: why, when, and how many? Clin Obstet Gynecol. 2011;54:125-132. Resumo
- Horrobin DF, Manku MS. Premenstrual syndrome and premenstrual breast pain (cyclical mastalgia): disorders of essential fatty acid (EFA) metabolism. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1989;37:255-261. Resumo
- 20. Pruthi S, Wahner-Roedler DL, Torkelson CJ, et al. Vitamin E and evening primrose oil for management of cyclical mastalgia: a randomized pilot study. Altern Med Rev. 2010;15:59-67. Resumo
- 21. Fentiman IS, Caleffi M, Hamed H, et al. Dosage and duration of tamoxifen treatment for mastalgia: a controlled trial. Br J Surg. 1988;75:845-846. Resumo
- 22. Parlati E, Polinari U, Salvi G, et al. Bromocriptine for treatment of benign breast disease. A double-blind clinical trial versus placebo. Acta Obstet Gynecol Scand. 1987;66:483-488. Resumo
- 23. Mansel RE, Wisbey JR, Hughes LE. Controlled trial of the antigonadotropin danazol in painful nodular benign breast disease. Lancet. 1982;1:928-930. Resumo
- 24. Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA. Evaluation and management of breast pain. Mayo Clin Proc. 2004;79:353-372. Resumo
- 25. Rosolowich V, Saettler E, Szuck B, et al. Mastalgia. J Obstet Gynaecol Can. 2006;28:49-71. Texto completo Resumo
- 26. Basch E, Bent S, Collins J, et al. Flax and flaxseed oil (Linum usitatissimum): A review by the natural standard research collaboration. J Soc Integr Oncol. 2007;5:92-105. Resumo

- 27. Murshid KRA. Review of mastalgia in patients with fibrocystic breast changes and the non-surgical treatment options. J Taibah Uni Med Sci. 2011;6:1-18.
- 28. Vargas HI, Vargas MP, Gonzalez KD, et al. Outcomes of sonography-based management of breast cysts. Am J Surg. 2004;188:443-447. Resumo
- 29. The American Society of Breast Surgeons. Benign breast disease. Five things physicians and patients should question. Jan 2018 [internet publication]. Texto completo
- 30. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. N Engl J Med. 2005;353:229-237. Texto completo Resumo
- 31. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst. 1998;90:1371-1388. Texto completo Resumo
- 32. Vargas HI, Romero L, Chlebowski RT. Management of bloody nipple discharge. Curr Treat Options Oncol. 2002;3:157-161. Resumo
- 33. Srivastava A, Mansel RE, Arvind N, et al. Evidence-based management of Mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. Breast. 2007;16:503-512. Resumo
- 34. Vargas HI, Vargas MP, Eldrageely K, et al. Outcomes of clinical and surgical assessment of women with pathological nipple discharge. Am Surg. 2006;72:124-128. Resumo
- 35. Kessler JH. The effect of supraphysiologic levels of iodine on patients with cyclic mastalgia. Breast J. 2004;10:328-336. Resumo
- 36. Ghent WR, Eskin BA, Low DA, et al. lodine replacement in fibrocystic disease of the breast. Can J Surg. 1993;36:453-460. Resumo
- 37. Bevers TB. Breast awareness: a shift in the paradigm of breast self-examination. J Natl Compr Canc Netw. 2009;7:1042-1043. Resumo
- 38. Thornton H, Pillarisetti RR. 'Breast awareness' and 'breast self-examination' are not the same. What do these terms mean? Why are they confused? What can we do? Eur J Cancer. 2008;44:2118-2121.

 Resumo

Imagens

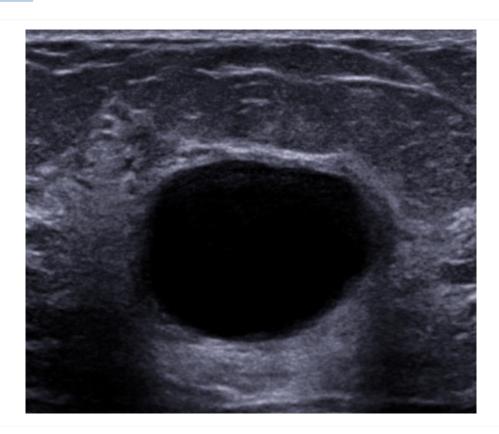


Figura 1: Ultrassonografia de um cisto mamário (observe as margens lisas e nítidas características da lesão anecoica com realce acústico posterior)

Cortesia de Limin Yang, MD, e de Justin Boatsman, MD, Departamento de Radiologia, University of Iowa Hospital and Clinics; usada com permissão

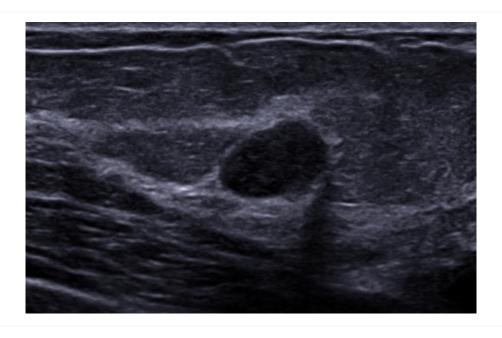


Figura 2: Ultrassonografia de um fibroadenoma; ao contrário do cisto mamário, são observados alguns ecos internos

Cortesia de Limin Yang, MD, e de Justin Boatsman, MD, Departamento de Radiologia, University of Iowa Hospital and Clinics; usada com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp



Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os termos e condições do website.

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Sonia Sugg, MD

Professor of Surgery

Division of Surgical Oncology and Endocrine Surgery, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, IA DIVULGAÇÕES: SS declares that she has no competing interests.

Ingrid Lizarraga, MBBS

Clinical Assistant Professor

Division of Surgical Oncology and Endocrine Surgery, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, IA DIVULGAÇÕES: IL declares that she has no competing interests.

Sophia Fu, MD, MS, FACS

Breast Surgical Oncology Fellow

Department of General Surgery, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, IA DIVULGAÇÕES: SF declares that she has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Sonia Sugg, Dr Ingrid Lizarraga, and Dr Sophia Fu would like to gratefully acknowledge Dr Sarah E. Colwick, Dr Hernan I. Vargas, Dr Carol Scott-Connor, Dr Anjali Thawani and Dr Jesse Dirksen, the previous contributors to this topic. SEC, HIV, CSC, AT and JD declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Fred Dirbas, MD

Assistant Professor of Surgical Oncology Stanford University, Stanford, CA DIVULGAÇÕES: FD declares that he has no competing interests.

Justin Stebbing, MA, MRCP, MRCPath, PhD

Consultant Medical Oncologist/Senior Lecturer Imperial College Healthcare NHS Trust, Charing Cross Hospital, London, UK DIVULGAÇÕES: JS declares that he has no competing interests.