

NUBERTO HOPFGARTNER TEIXEIRA

**Análise de receptores hormonais de estrógeno e
progesterona em hipertrofia mamária versus normomastia,
avaliação de presença e densidade com uma nova proposta
de classificação das hipertrofias mamárias**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do Título de Doutor em
Ciências

Programa de Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Marcio Paulino Costa

São Paulo

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Teixeira, Nuberto Hopfgartner
Análise de receptores hormonais de estrógeno e progesterona em hipertrofia mamária versus normomastia, avaliação de presença e densidade com uma nova proposta de classificação das hipertrofias mamárias / Nuberto Hopfgartner Teixeira. -- São Paulo, 2019.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Clínica Cirúrgica.
Orientador: Marcio Paulino Costa.

Descritores: 1.Mama 2.Doenças mamárias
3.Mamoplastia 4.Hipertrofia 5.Gigantomastia
6.Macromastia 7.Hipertrofia mamária 8.Receptor hormonal 9.Estrogênios 10.Progesterona

USP/FM/DBD-488/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico esta tese

A minha esposa Vivian.

Ao meu filho Henri.

Ao meu falecido pai que me modelou para vida.

À minha mãe que sempre se mostrou uma batalhadora.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Marcio Paulino Costa e ao Departamento de Patologia nas pessoas dos patologistas:

Evelin Sanchez, Profa. Dra. Sheila Siqueira e Prof. Dr. Venâncio Avancini Ferreira Alves, os quais possibilitaram esta tese e cujas análises me permitiram concluir.

Aos pacientes que concederam suas mamas para participação deste estudo.

Ao Prof. Dr. Rolf Gemperli, Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Plástica.

*“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém
ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê”.*

Arthur Schopenhauer

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE QUADRO

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO.....	2
2	REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1	Revisão do diagnóstico.....	13
2.2	Revisão da classificação.....	18
2.3	Revisão do tratamento.....	19
2.3.1	Sobre a terapia	19
2.3.2	Recorrência	22
3	HIPÓTESE E OBJETIVOS	25
3.1	Hipótese.....	25
3.2	Objetivos.....	25
4	MÉTODOS	27
4.1	Crítérios de inclusão.....	31
4.2	Crítérios de exclusão	31
4.3	Alocação das pacientes nos grupos	32
4.3.1	Metodologia de avaliação de hipertrofias mamárias	32
4.4	Avaliação anatomopatológica.....	33
4.5	Metodologia de análise das lâminas de anatomopatológico	36
4.6	Metodologia estatística.....	40
5	RESULTADOS	43
5.1	Avaliação do tamanho amostral e poder do teste.....	43
5.2	Sobre a análise histológica e imuno-histoquímica dos exames anatomopatológicos	44
5.3	Proposta de nova classificação	53

6	DISCUSSÃO	56
6.1	Sobre a proposta de classificação	63
7	CONCLUSÕES	67
8	REFERÊNCIAS	69

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

α	é o nível de significância
$(1-\beta)$	é o poder do teste
+	positivo
<	menor
>	maior
AP	Exame anatomopatológico
BBR	<i>Both Breast Reduction</i> (redução mamária bilateral)
BMI	<i>Body Mass Index</i> = IMC
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
d	Margem de erro máximo adotado, ou, também chamada de precisão adotada; valores entre 1% e 20% são passíveis de adoção; o valor 10% (margem de erro), cuja precisão, então, equivale-se a 90%, é um dos mais usuais.
EGRF	Receptor de fator de crescimento epidérmico
ER	Receptor hormonal de estrógeno
EST	Estrógeno Sulfotransferase.
<i>et al.</i>	e outros
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HC	Hospital das Clínicas
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IGF-2	Fator de crescimento semelhante à insulina
IMC	Índice de Massa Corpórea
MSRP	Moduladores Seletivos de Receptor de Progesterona
N	Em Estatística, "Número de elementos" ou tamanho da amostra desejada
P	Proporção de ocorrência do fato observado; quando se desconhece, previamente, o valor populacional, adota-se $P = 50\%$ (0,5000), o que permite a maximização do valor de 'n'; neste caso, adotaremos o valor de 50%, pois desconhecemos a taxa de prevalência populacional oficial.

p	São as proporções dos grupos 0 e 1
p. Ex.	por exemplo
PASH	Hiperplasia Pseudoangiomatosa Estromal proveniente do Inglês <i>Pseudoangiomatous Stromal Hyperplasia</i>
PDGRF	Fator de crescimento derivado de plaqueta
PR	Receptor Hormonal de Progesterona
SERM	<i>Selective Estrogen Receptors Modulators</i> - Moduladores Seletivos de Receptores de Estrógeno
t	Abscissa da curva Normal determinada por uma área de tamanho α (alfa), que é o risco calculado, para que a margem de erro máximo adotado seja a menor possível; neste caso, $t = 1,96$.
TCLA	Termo de Consentimento Cirúrgico Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF-Beta	Fator de Necrose Tumoral
TSEC	<i>Tissue Selective Estrogen Complex</i> – Moduladores de Estrógeno Tecido Seletivo
USP	Universidade de São Paulo
X	vezes

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados da literatura em uma metanálise de 2006 sobre gigantomastia	5
Tabela 2 - Classificação de Dancey <i>et al.</i> ¹⁴ conforme características da gigantomatias	9
Tabela 3 - Determinação do valor das variáveis estatísticas	29
Tabela 4 - Demonstrado poder do teste <i>post-hoc</i> para os grupos de ER+ e PR+ nos grupos 1 e 2. Demonstrado um bom poder de teste de mais de 70% em todos os grupos.....	43
Tabela 5 - Distribuição da população analisada segundo subgrupos. Os subgrupos são comparáveis, exceto pelo peso da mama direita e esquerda que são propositalmente diferentes pela própria constituição do grupo.	44
Tabela 6 - Estatística dos casos pareados por peso da mama e total dos pacientes, analisando as variáveis faixa etária, receptores de progesterona positivos, negativos e receptores de progesterona positivos e negativos, % de liposs substituição	45
Tabela 7 - Associação entre PASH, receptores hormonais e peso da mama.....	47
Tabela 8 - Mostra a presença de receptor de estrógeno e progesterona pareado para IMC, idade, peso mamário e porcentagem de liposs substituição da mama.....	48
Tabela 9 - Regressão logística de acordo com os grupos. A tabela mostra a diferença de porcentagem de ligação entre grupo 1 e grupo 2, estatisticamente significativa maior a ligação no grupo 2 (>300g), $p < 0,01$. Os outros fatores estudados não influenciaram na porcentagem de ligação, logo, foram excluídos como bias para receptores de estrógeno.....	49
Tabela 10 - Diferença de porcentagem de ligação entre grupo 1 e grupo 2, estatisticamente significativa maior a ligação no grupo 2 (>300g), $p < 0,01$. Os outros fatores estudados não influenciaram na porcentagem de ligação, logo, foram excluídos como bias para receptores de progesterona.	50

Tabela 11 - Mostra uma média e mediana maior, estatisticamente significativa, nos receptores de estrógeno do grupo 2 (>300g) ($p < 0,01$)	51
Tabela 12 - Mostra uma comparação entre as medianas, sendo maior, estatisticamente significativa, somente na diferença entre os grupos de peso mamários diferentes, nos receptores de grupo 2 (>300g), as medianas de ligação são maiores do que no grupo 1 ($p < 0,01$). Já nos outros grupos estudados, as medianas não têm diferença estatística, logo, os grupos têm amostras similares entre as comparações de idade, liposs substituição e IMC.....	52
Tabela 13 - Mostra uma média e mediana maior, estatisticamente significativa, nos receptores de progesterona do grupo 2 (>300g) ($p = 0,03$)	52
Tabela 14 - Mostra uma comparação entre as medianas dos receptores de progesterona, sendo maior, estatisticamente significativa, somente na diferença entre os grupos de peso mamários diferentes, nos receptores de grupo 2 (>300g), as medianas de ligação são maiores do que no grupo 1 ($p < 0,01$). Já nos outros grupos estudados, as medianas não têm diferença estatística, logo, os grupos têm amostras similares entre as comparações de idade, liposs substituição e IMC.....	53
Tabela 15 - Nova proposta de classificação	54
Tabela 16 - Nova proposta de classificação (diagnósticos e seus possíveis tratamentos).....	65

LISTA DE QUADRO

Quadro 1 - Etiologias históricas possíveis da hipertrofia mamária	8
--	---

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Campimetria – as lâminas eram cortadas e avaliadas sempre em um mesmo padrão de divisão, e estimada a área epitelial e estromal de ligação	30
Figura 2 -	BenchMark Ultra, Ventana® (Roche) utilizado para realizar os testes de ligação com receptores	34
Figura 3 -	Lâmina de anatomopatológico de glândula mamária demonstrando imunomarcadores em marrom no epitélio mamário.....	35
Figura 4 -	Lâmina de anatomopatológico de glândula mamária demonstrando imunomarcadores em marrom no epitélio mamário.....	35
Figura 5 -	Lâmina de mama com marcador hormonal negativo e 60% de lipossustituição por campimetria.....	36
Figura 6 -	Imunomarcada para o receptor de estrógeno em zoom de 4 x maior que a Figura 7	37
Figura 7 -	Imunomarcada para o receptor de estrógeno em 12%.....	37
Figura 8 -	Atrofia lobular com predomínio de tecido adiposo, marcação em 100% do tecido epitelial	38
Figura 9 -	Imunoexpressão nuclear de receptor de estrógeno positivo em células epiteliais ductais, com 65% de lipossustituição	38
Figura 10 -	Imunoexpressão nuclear de receptor de progesterona em células epiteliais ductais de lóbulos mamários	39
Figura 11 -	Em zoom de 12x - Imunoexpressão nuclear de receptor de progesterona em células epiteliais ductais de lóbulos mamários.....	39
Figura 12 -	Lipossustituição de 95% da lâmina analisada	40

RESUMO

Teixeira NH. Análise de receptores hormonais de estrógeno e progesterona em normomastia *versus* hipertrofia mamária, presença e densidade com uma nova proposta de classificação das hipertrofias mamária [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

A hipertrofia mamária é considerada uma patologia com potencial incapacitante. É uma patologia que impinge consequências fortemente deletérias para as pacientes que a portam graças aos seus sintomas debilitantes¹. Um grande aumento de volume mamário acomete número significativo de mulheres, com impacto na saúde, incluindo dano postural^{2, 3}, dermatites de sulco mamário, danos psicossociais⁴, sexuais⁵ e de autoestima⁶, reduzindo diretamente a qualidade de vida das pacientes acometidas⁷⁻¹². Este estudo visa, definitivamente, organizar o conhecimento acerca da presença e expressão mais densa de receptores hormonais de estrógeno e progesterona na hipertrofia mamária, avaliando 166 casos operados prospectivamente. A comparação entre os casos será entre os pesos mamários, além de detalhar sua densidade de ligação com receptor hormonal e em qual tecido estes receptores se encontram, epitelial ou estromal, avaliando ambos hormônios em 100% dos casos. Alguns fatores de confusão vão ser analisados como IMC e liposs substituição, e idade. Após avaliação dos resultados, objetiva-se deixar clara a relação de presença dos receptores hormonais em hipertrofia mamária, provar seu aumento de densidade em hipertrofias mamárias e propor uma classificação nova, mais funcional, classificação tal que realmente interessem ao seu tratamento e seguimento.

Descritores: Hipertrofia mamária; gigantomastia; macromastia; mama; receptor hormonal.

ABSTRACT

Teixeira NH. *Analysis of estrogen and progesterone hormone receptors in normomastia versus mammary hypertrophy, presence and density new proposal for the classification of breast hypertrophy* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Introduction: Breast hypertrophy is considered a pathology with disabling potential. It is a condition that causes severe deleterious consequences for patients with it, due to its debilitating symptoms.¹ A large breast enlargement affects a significant number of women, with health impact including postural damage^{2,3}, breast groove dermatitis, damage psychosocial⁴, sexual⁵ and self-esteem⁶, directly reducing the quality of life of affected patients.^{7,8,9,10,11,12,13} Objective: To compare the presence and density of estrogen and progesterone hormone receptors in two groups of different weight breasts: first group with normo or hypomastia and the second group with mammary hypertrophy. At the end of the study a new classification will be proposed. Methods: A total of 166 cases were operated, 138 cases of mammary hypertrophy and 28 cases of normomastia. Normomastia cases were evaluated with breast resection weight of 300g or less, while breast hypertrophy will be considered 300g or more of resected weight. This study is unheard of to have an extremely relevant “N”, evaluate both estrogen and progesterone receptors in 100% of cases, assess binding density in all cases and statistically compare density between groups, and evaluate other data. such as age, BMI and breast liposubstitution as possible bias. Results: The mammary hypertrophy group presented higher percentage of estrogen and progesterone hormone receptors than in the normomastia group, with a statistically significant difference ($p < 0.01$). In normomastia there are cases of estrogen and progesterone receptors, both negative in 25% of cases, in mammary hypertrophies there are not, being at least one of the two hormonal receptors positive.

Descriptors: breast; breast diseases; mammoplasty; hypertrophy; gigantomastia, macromastia; breast hypertrophy; hormone receptor; estrogens; progesterone.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A hipertrofia mamária é considerada uma patologia com potencial incapacitante relatada em publicações científicas desde 1910¹³. É uma patologia que impinge consequências fortemente deletérias para as pacientes que a portam, graças aos seus sintomas debilitantes¹.

Um grande aumento de volume mamário acomete número significativo de mulheres, com impacto na saúde, incluindo dano postural^{2, 3}, dermatites de sulco mamário, danos psicossociais⁴, sexuais⁵, e podem gerar mastalgia¹⁴, dorsalgia¹⁴, tração crônica neural, gerando dor¹⁴, perda de sensibilidade de aréola¹⁴, mudança de eixo de gravidade³, danos posturais³ e de autoestima⁶, reduzindo diretamente a qualidade de vida das pacientes acometidas⁷⁻¹⁰.

O tratamento desta patologia realmente melhora a dor cervical, lombar, cifose torácica, o ângulo lombossacral e as dores de coluna vertebral reduzem, conforme inúmeros testes aplicados e publicações^{11, 15-18}.

Epítetos como *hipertrofia mamária*^{7, 8}, *macromastia*^{5, 9} e *gigantomastia*^{1, 19, 20} são termos que denominam o aumento exacerbado do volume mamário. O primeiro artigo que se encontra usando o termo *gigantomastia* foi de Lewison *et al.* em 1960^{1, 19, 20}.

Entretanto, a denominação precisa e padronização de quando usar cada uma das diversas alcunhas já foi tema de vários artigos, sem consenso até o momento.

O peso mamário é tradicionalmente adotado como critério de denominação e classificação, contanto, inovações foram tentadas em estudos até com tomografia volumétrica para padronizar hipertrofias mamárias, também sem adoção unânime¹. Outro estudo tentou padronizar como gigantomastias mamas que impactavam em redução de mais do que 3% do IMC da paciente após ressecção¹.

Houve proposta de fórmula matemática para calcular o volume a ser ressecado, tal fórmula aplicada durante a avaliação pré-operatória²¹, quando

poderia haver dúvida se o peso que seria ressecado atingiria o parâmetro padrão estabelecido para ser gigantomastia²¹.

Muitos autores já tentaram padronizar como dividir e nomear o aumento de volume mamário^{1,14,22,23}, todavia, realmente sem consenso até o momento.

Sobre a frequência da hipertrofia mamária, esta se mantém desconhecida, contudo, estima-se que o subgrupo gestacional desta patologia ocorra em 1 a cada 100.000 gestações^{24,25}.

A celeuma continua e, para avaliar adequadamente como uma gigantomastia, poderia crescer tanto, o estudo do seu desenvolvimento deve ser retomado, assim como sua diferenciação e proliferação do tecido glandular mamário.

Essas transformações são conduzidas pela capacidade do tecido mesenquimal e epitelial mamário de responder a hormônios e fatores de crescimento, tendo o estrogênio e a progesterona os papéis mais importantes neste desenvolvimento^{26,27}.

Os efeitos do estrogênio são mediados pela ligação do hormônio ao *receptor de estrogênio (ER)* ou ao *receptor de progesterona (PR)*²⁷⁻²⁹.

Nesta tese e em diversos estudos, a análise mamária correta e padronizada da gigantomastia deve ser feita em mamas de mulheres adultas que apresentam níveis séricos normais de estrogênio e progesterona, com fatores de inclusão e exclusão adequados para não haver fatores de confusão ou doenças associadas que atrapalhem o correto diagnóstico de gigantomastia primária²⁸⁻³⁰.

Ao nível celular e molecular, uma certa complexidade de produção de proteínas ao se ligar o hormônio em seu receptor acontece. Existem dois tipos de receptores de estrogênio, **o alfa e o beta**³¹, sendo o agonista mamário majoritariamente o receptor de estrogênio alfa e o majoritariamente antagonista receptor de estrogênio beta. Tais receptores são encontrados no interior das células epiteliais e estromais.

Os receptores dos Estrogênios Alfa, o mais abundante no organismo, são codificados pelo gene ESR1, localizado no cromossoma 6; e o Receptor

dos Estrógenos-Beta, codificado pelo gene ESR2, situado no cromossoma 14³².

Vários polimorfismos têm sido identificados em ambos os genes, com graus variáveis de evidência da sua importância biológica e de associação a determinadas doenças ginecológicas, principalmente para o câncer. Em hipertrofias mamárias, suspeita-se que seja o alfa-ER (*alfa-estrogen receptor*) o responsável pelo crescimento³². Já a progesterona atua com receptores na mama, além de atuarem no ciclo menstrual e na gestação.

A interação hormônio e seu receptor mamário leva à expressão de genes, produção de proteínas, assim, podendo resultar em multiplicação e diferenciação celular.

Neste ponto essencial, em conhecimento de fisiologia, denota-se que uma forma de ter a taxa de resposta majorada a um determinado hormônio seria ter a presença notoriamente aumentada de seu receptor em um determinado tecido. Por meio de seu receptor agonista mais presente, será maior aquela resposta ao hormônio se houver *mais receptores* neste tecido.

A maior densidade de receptor hormonal ou maior tempo de ligação, maior tempo para degradação desta ligação e tempo maior de exposição deste receptor do que o seu período fisiológico habitual podem ser fatores envolvidos ou a peça fundamental na fisiopatogenia da hipertrofia mamária.

Entretanto, quando se almejam esclarecimentos sobre este assunto, os estudos publicados não são claros, em sua maioria, com pouca relevância por serem estudos com padrão de evidência fracos, e baixo “N”.

Em 2006, foi realizada metanálise de estudos em gigantomastias demonstrando exatamente isso. Estudos publicados em sua totalidade se apresentam com poucos casos (1 a 4 casos, em média, por estudo), valorizando, majoritariamente, a informação sobre o peso mamário nos estudos e relatar o caso, com pouco aprofundamento etiológico, sem se preocupar com “N” estatisticamente significante, sem avaliar receptores hormonais, sem se preocupar com classificação adequada e padronizada, tampouco com a real etiologia da hipertrofia mamária quando é denominada idiopática¹⁴:

Tabela 1 - Resultados da literatura em uma metanálise de 2006 sobre gigantomastia

Reference	Author	Year	Age	BMI	Familial	Total breast tissue excised /Kg	Cause	Management
69	Albert	1910	14	NK	No	24.5	Juvenile	Mastectomy
51	Simpson	1920	32	NK	No	NA	Pregnancy	Died prior to surgery
70	Honan	1920	16	NK	No	NK	Juvenile	Mastectomy
71	Keyser	1921	15	NK	No	6.7	Juvenile	Mastectomy
72	Greig	1922	14.5	NK	No	NA	Juvenile	Died prior to surgery
75	Wakeley	1934	16	NK	No	7.6	Juvenile	Mastectomy
75	Wakeley	1934	15	NK	No	9.77	Juvenile	Mastectomy
75	Wakeley	1934	18	NK	No	13.07	Juvenile	Mastectomy
75	Wakeley	1934	17	NK	No	14.32	Juvenile	Mastectomy
73	Goodman	1934	14.5	NK	No	18.9	Juvenile	Mastectomy
74	Gaines	1937	14	NK	No	5	Juvenile	BBR
76	Fisher	1943	11	NK	No	15.9	Juvenile	Mastectomy
77	Harris	1945	15	NK	No	NK	Juvenile	Mastectomy
52	Burslem	1952	27	NK	No	NA	Pregnancy	Post delivery some regression
52	Burslem	1952	NK	NK	No	NA	Pregnancy	Post delivery some regression
53	Williams	1957	31	NK	No	NK	Pregnancy	Mastectomy plus further excision axillary breasts
54	Blaydes	1958	23	NK	No	NK	Pregnancy	Mastectomy
3	Lewison	1960	20	NK	No	NA	Pregnancy	Post delivery some regression
3	Lewison	1960	18	NK	No	NA	Pregnancy	Post delivery regressed to normal
84	Erich	1960	13	NK	No	NK	Juvenile	BBR
55	Nolan	1962	22	NK	No	NK	Pregnancy	Post delivery some regression
56	Ramsden	1963	20	NK	No	NK	Pregnancy	Spontaneous abortion followed by BBR
5	Dingman	1963	12	NK	No	5.57	Juvenile	Mastectomy plus further excision
57	Greeley	1965	29	NK	No	NK	Pregnancy	Therapeutic abortion followed by BBR
81	Wilkins	1965	10	NK	No	NK	Juvenile	Mastectomy
24	Kapur	1968	37	NK	No	12	Pregnancy	spontaneous abortion followed by mastectomy
8	Scott	1970	NK	NK	no	NA	Neothetazone	Stopped medication
17	Ship	1971	16	NK	No	3.3	Juvenile	BBR & Mastectomy
78	Fisher	1971	10	NK	No	4	Juvenile	BBR
78	Fisher	1971	18	NK	No	5	Juvenile	BBR & Mastectomy
6	Hollingsworth	1973	14	NK	No	4.85	Juvenile	Mastectomy plus further excision
10	Sperling	1973	12	NK	No	NK	Juvenile	BBR(x2) plus Progesterogen
15	Mayl	1974	11	NK	No	1.8	Juvenile	BBR(x2) plus Gynonest
25	Kullander	1976	24	NK	No	2.7	Pregnancy	BBR & 2 Br- Alpha Ergocryptin
79	Goldwyn	1976	11	NK	No	8	Juvenile	BBR(x2)
46	Cardoso	1977	12	30.5	No	10	Juvenile	BBR & Mastectomy
80	Oberman	1979	11	NK	No	NK	Juvenile	BBR
80	Oberman	1979	13	NK	No	NK	Juvenile	BBR
80	Oberman	1979	17	NK	No	NK	Juvenile	BBR & Mastectomy
27	Hedberg	1979	26	NK	No	NA	Pregnancy	Bromocriptine
26	Miller	1979	26	NK	No	NK	Pregnancy	Therapeutic abortion some regression

cotinua

continuação

Table 1 (continued)

Reference	Author	Year	Age	BMI	Familial	Total breast tissue excised /Kg	Cause	Management
26	Miller	1979	22	NK	No	NK	Pregnancy	Therapeutic abortion same regression
28	Wolner-Hanssen	1981	30	NK	No	4.76	Pregnancy	BBR
82	Furnas	1982	11	NK	No	7.07	Juvenile	Mastectomy plus 3 further excisions
48	Boyce	1984	24	NK	No	6.22	Juvenile and then pregnancy	Provera, Danocrine, Tamoxifen, Mastectomy (x2)
29	Lafreniere	1984	18	NK	No	7.51	Pregnancy	prednisolone, bromocriptine, tamoxifen, Mastectomy
30	Gargan	1986	32	25.1	No	13.6	Pregnancy	BBR
31	Stavrides	1987	28	NK	No	3.55	Pregnancy	Bromocriptine & Mastectomy
5	Dingman	1988	12	NK	No	5.95	Juvenile	BBR(x2)
83	Samuelov	1988	12	NK	No	8.2	Juvenile	BBR & Mastectomy
33	Belscher	1989	27	NK	No	NK	Pregnancy	BBR
33	Belscher	1989	28	NK	No	8.4	Pregnancy	BBR
32	Jackson	1989	24	NK	No	NK	Pregnancy	Mastectomy
34	Tchabo	1989	28	NK	No	3.8	Pregnancy	termination, BBR & dihydroprogesterone
44	Sagot	1990	11	NK	No	1.8	Juvenile	BBR
35	Propper	1991	24	NK	No	N/A	Pregnancy	resolved secondary to vasculitis
5	Kupfer	1991	11	NK	Yes	5.57	Juvenile	Mastectomy
5	Kupfer	1991	12	NK	Yes	7.4	Juvenile	BBR(x2)
39	Colon	1991	34	22.2	No	8.7	Pregnancy	Mastectomy
85	Gilosci	1993	14	NK	No	NK	Juvenile	BBR (x2) & dydrogesterone
85	Gilosci	1993	14	NK	No	6.5	Juvenile	BBR & dydrogesterone
85	Gilosci	1993	20	NK	No	NK	Juvenile	BBR & dydrogesterone
85	Gilosci	1993	15	NK	No	N/A	Juvenile	Dydrogesterone (surgery declined)
43	Sridhar	1994	18	NK	No	3	Juvenile	BBR
43	Sridhar	1994	16	NK	No	NA	Juvenile	Declined surgery
43	Sridhar	1994	12	NK	No	NK	Juvenile	BBR & medroxyprogesterone
63	Koger	1994	31	NK	No	4.4	Idiopathic	BBR
36	Wolf	1995	30	NK	No	9.4	Pregnancy	BBR
45	Szczurowicz	1996	35	NK	No	NK	Pregnancy	BBR
58	Ohlsen	1996	35	NK	no	2.44	Ostrogen	BBR
58	Ohlsen	1996	21	NK	no	9.55	Pregnancy	BBR & Mastectomy & axillary tissue removal
68	el-boghdady	1997	36	NK	no	16.11	Pregnancy	Mastectomy + axillary breast removal
37	cheung	1997	34	NK	No	N/A	Pregnancy	bromocriptine. Declined reduction
38	Windom	1999	26	NK	No	N/A	Pregnancy	patient died of high grade lymphoma
47	Zargar	1999	30	22.5	No	4.3	Pregnancy	Unilateral BR
9	Cervelli	1999	38	NK	No	NK	Cyclosporine	BBR
49	O'Hare	2000	12	NK	No	NA	Juvenile	tamoxifen, lost to follow up
49	O'Hare	2000	14	NK	No	1.35	Juvenile	BBR
13	Arcott	2001	12	NK	No	15.4	Juvenile	BBR & near total Mastectomy then complete Mastectomy
4	Baker	2001	10	NK	No	NK	Juvenile	BBR & Mastectomy & Re-excision(x2)
4	Baker	2001	11	NK	No	NK	Juvenile	Left BR
4	Baker	2001	17	NK	No	NK	Juvenile	BBR
4	Baker	2001	24	NK	No	NK	Pregnancy	NK
7	Sakai	2002	25	NK	No	12	Rheumatoid Arthritis & Bucillamine	Mastectomy
61	Skillman	2002	36	NK	No	12	Idiopathic	Mastectomy

continua

conclusão

Table 1 (continued)

Reference	Author	Year	Age	BMI	Familial	Total breast tissue excised /Kg	Cause	Management
40	Agarwal	2002	24	20	No	NA	Pregnancy	Bromocryptine
65	Govrin Yehudain	2003	13	NK	Yes	3.9	Juvenile	BBR
65	Govrin Yehudain	2003	17	NK	Yes	4	Juvenile	BBR & Mastectomy
66	Chrominski	2003	51	NK	No	9	Idiopathic	BBR
41	Ahcan	2003	27	NK	No	10.23	Pregnancy	Mastectomy
42	Vidaeff	2003	NK	NK	no	11.41	Pregnancy	mastectomy
65	Govrin Yehudain	2003	12	NK	Yes	11.6	Juvenile	BBR & Mastectomy
65	Govrin Yehudain	2003	14	NK	Yes	NK	Juvenile	BBR(x2)
59	wechselsberger	2004	15	NK	No	9.75	Juvenile	BBR
86	Sakai	2005	23	NK	No	NK	Pregnancy	Unilateral BR
62	misirlioglu	2005	39	NK	Yes	4.1	Juvenile	BBR
62	misirlioglu	2005	48	NK	Yes	4.3	Juvenile	BBR
50	Touraine	2005	12	NK	No	NK	Juvenile & Myaesthesia Gravis	BBR
50	Touraine	2005	13	NK	No	NK	Juvenile & Arthritis	BBR
50	Touraine	2005	13	NK	No	NK	Juvenile & Hashimotos Thyroiditis	BBR
50	Touraine	2005	13	NK	No	NK	Juvenile & Psoriasis	BBR
50	Touraine	2005	26	NK	No	NK	Pregnancy & Myaesthesia Gravis	BBR
50	Touraine	2005	28	NK	No	NK	Pregnancy & Myaesthesia Gravis	BBR
50	Touraine	2005	35	NK	No	NA	Chronic Arthritis Penicillamine	Stopped Penicillamine
50	Touraine	2005	44	NK	No	NK	Idiopathic & Myaesthesia Gravis	NK
23	Swelstad	2006	34	NK	No	17	Pregnancy	Mastectomy
51	Kaviani	2006	19	NK	No	12	Pregnancy	BBR
67	Kulkarni	2006	36	NK	No	12	Idiopathic	Mastectomy
	setly oak		38	32	No	3	Idiopathic	BBR
	setly oak		NK	33	No	3.12	Idiopathic	BBR
	setly oak		56	30	No	3.16	Idiopathic	BBR
	setly oak		28	22	No	3.22	Idiopathic	BBR
	setly oak		44	29	No	3.25	Idiopathic	BBR
	setly oak		55	34	No	3.55	Idiopathic	BBR
	setly oak		26	NK	No	12.46	Idiopathic & myaesthesia gravis	BBR & Mastectomy

Na Tabela 1, Dancey *et al.*¹⁴ mostram, em metanálise de estudos sobre gigantomastias desde 1910 até 2006, os seguintes dados: Coluna 1: enumeração do artigo na referência do estudo de Dancey. Coluna 2: ano da execução do estudo. Coluna 3: idade do paciente. Coluna 4: IMC do paciente. Coluna 5: história familiar de Gigantomastia. Coluna 6: peso da ressecção de mama. Coluna 7: etiologia. Coluna 8: tratamento. BBR = redução mamária bilateral.

Existem inúmeros estudos acima desorganizados, de baixa relevância, sem padrão científico adequado, com 'N' irrelevante, tampouco classificação organizada, muitos citando as etiologias como idiopática para hipertrofia mamária, muitos referem somente a data fisiológica em que ela surgiu, p. ex.: gestacional ou juvenil.

Classificações históricas possíveis são idiopática²³, associada à obesidade¹⁴, gestacional^{22,23,25}, distúrbio hormonal^{14,34}, tumores benignos^{35,36}, tumores malignos³⁷, juvenil³⁸⁻⁴⁰, hiperplasia pseudoangiomatosa estromal (*Pseudoangiomatous Stromal Hyperplasia – PASH*)⁴¹⁻⁴⁵ e farmacológica^{14,46}.

Seguem, no Quadro 1, exemplos reunidos com denominações e classificações diversas, expondo os diagnósticos desorganizados distribuídos na literatura.

Quadro 1 - Etiologias históricas possíveis da hipertrofia mamária

Diagnósticos históricos da hipertrofia mamária	Sugestão de sua etiopatogenia
Gestacional patológica ^{22,25,33}	Surgiu durante gestação ou lactação ^{24,25} .
Aumento hormonal sérico	Ex.: Neoplasias a distância benignas ou malignas primárias ou secundárias produtoras de hormônio.
Hiperplasia tecidual	Ex.: PASH – hiperplasia pseudoangiomatosa Ex.: estromal hipertrofia virginal benigna ^{45,47-49}
Farmacológica	Neohetazone, tamoxifeno ⁴⁶ , ciclosporina, estrógeno, bucilamina, penicilamina ¹⁴ , prednisolona ⁵⁰
Tumor benigno	Lipoma, fibroadenoma ³⁵ Cystosarcoma ⁴⁷ Tumor phylloids ⁴⁷ , miofibroblastoma ⁵¹
Tumor maligno	Linfoma ³⁷ , Carcinoma Ductal invasivo
Idiopática	Sem causa conhecida
Gestacional fisiológica	Fisiológica, mobilização para lactação de glândula mamária
Juvenil ou pediátrica ou virginal	Surgimento juntamente com puberdade ^{40,52}
Infecção	Mastite primária ou secundária após sepse (associada a implante mamário ou não)
Doença sistêmica	Psoríase, miasthenia gravis ⁵³ , tireoidite Hashimoto, lupus ⁵⁴ , artrite reumatoide ¹⁴

O Quadro 1, muitas vezes, prioriza demonstrar em suas classificações históricas a data fisiológica que foi diagnosticada a hipertrofia mamária, ou o momento em que ela surgiu. Porém, saber a data em que se inicia a gigantomastia pode ajudar na suspeita sobre qual hormônio seria seu causador, contudo, a análise de receptor hormonal e sua classificação como receptor hormonal positivo avaliando sua densidade ajuda na conduta de sugestão de tratamento e nas pesquisas de tratamento futuras, tentando evitar recidivas.

Após a metanálise de 2006, reuniram-se 115 casos operados historicamente e relatados em literatura internacional, e propôs-se uma classificação:

Tabela 2 - Classificação de Dancey *et al.*¹⁴ conforme características da gigantomatias

Grupo	Características
1a	Idiopática, crescimento mamário espontâneo em paciente com IMC > 30
1b	Idiopática, crescimento mamário espontâneo em paciente com IMC < 30
2a	Crescimento mamário excessivo relacionado ao desbalanço de produção de hormônio durante a puberdade.
2b	Crescimento mamário excessivo relacionado ao desbalanço de produção de hormônio durante a gestação.
3	Crescimento mamário excessivo induzido por agente farmacológico

Na Tabela 2, Dancey *et al.*¹⁴ mostram a classificação na qual consideravam tipo 1 ou idiopática aquelas gigantomastias nas quais não foram relatadas ou descobertas as suas causas, a ou b segundo o IMC do paciente. Tipo 2: desbalanço hormonal não comprovado, pois muitas tinham aumento fisiológico do hormônio, ainda coligado com a época fisiológica da paciente e 3 causas exógenas.

Contudo, inúmeros tipos e fatores ficaram fora da classificação, não sendo universalmente aceita.

Para que a hipertrofia mamária seja adequadamente diagnosticada e tratada, é muito importante que sua causa seja definida. Fica impossível organizar o diagnóstico e tratamento com estudos desorganizados, antigos e sem qualidade de evidência, nem padronização.

A grande parte dos estudos nesta área é baseada em relatos de casos¹⁴, série de casos ou opiniões de especialistas (nível de evidência C e D)⁵⁵.

Um modelo padrão de diagnóstico e a classificação moderna seria com parâmetros universais, enquadrando todos os tipos, indicando a provável conduta pela própria classificação, fato impossível até o momento graças ao grande número de etiologias possíveis e desorganizadas para tal condição.

A exemplo, vemos que a obesidade cada vez mais se mostra epidêmica e não se encontra como causa de hipertrofia mamária na maioria dos estudos.

Para tanto, a direção que os estudos vêm tomando é aprofundar-se mais na fisiopatologia da hipertrofia mamária. Neste momento, o foco são os receptores hormonais de estrógeno e progesterona, e suas produções moleculares, sinalizadores e proteínas geradas, que estão envolvidos no crescimento mamário. Os receptores hormonais se mostram fatores fundamentais a serem estudados na fisiopatologia, diagnóstico e até em uma classificação mais moderna e completa acerca das hipertrofias mamárias, visando a padronizações para permitir tratamentos medicamentosos futuros. Em 1990, Jabs *et al.*⁵⁶, em estudo pioneiro, tentam, pela primeira vez, relacionar receptores hormonais de estrógeno e progesterona com a hipertrofia mamária. Mais tardiamente, na evolução dos estudos (2001), foram aparecendo estudos evidenciando relação de gigantomastias com aumento de expressão de receptores de estrógeno e/ou progesterona, mesmo que em estudo com baixo nível de evidência, ressurgem relatos de caso com aumento de receptores glandulares de estrogênio⁵⁷.

Todavia, a maior parte dos estudos só avaliou 01 (**um**) tipo de receptor hormonal e não avalia outro, neste caso, receptor de estrógeno (ER) somente é analisado^{30,58}, deixando a falha de não analisar progesterona e ainda em número baixo de pacientes (13), além de não avaliar os receptores com dados quantitativos de densidade ou potência de ligação ou frequência⁵⁸. Das *et al.*⁵⁹ perceberam ER+ e PR+ em 2 casos de gigantomastia e receptor de prolactina negativo.

A proposta deste estudo é contribuir com um estudo comparativo entre pacientes com hipertrofia e mama normal ou hipotrófica para, de forma inédita, identificar a presença e densidade de receptores hormonais nas hipertrofias mamárias, e, a partir dos dados coletados, propor uma nova classificação para hipertrofias mamárias.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Revisão do diagnóstico

Este tema, apesar de bastante debatido, deixa o leitor confuso em relação à padronização da denominação da patologia devido aos inúmeros epítetos que a descrevem. Confundem o leitor, pois existem, em número, fartos estudos, porém fracos, não controlados, em sua maioria, relatos de caso, sem 'N' adequado para sua melhor performance estatística e correlação definitiva.

Remotamente nos primórdios dos estudos sobre suspeitas etiológicas da hipertrofia mamária, os autores que denominavam a gigantomastias a classificavam pelo *status* fisiológico ou na idade em que a patologia surgia^{60,61} - tipo gestacional ou tipo juvenil/puberal/virginal^{40,48,49} eram consideradas gigantomastias primárias, que ocorriam “fisiologicamente” no período de início puberal (pico de estrógeno) ou gestacional (pico de progesterona ou prolactina²⁴ envolvidos)⁶².

Com o passar dos anos, o fato mais importante para denominar a mama como hipertrófica era seu peso.

A denominação de acordo com o peso mamário foi tomando força, p. ex.: 1.500g ressecados por mama seria o mínimo para determinar o que é gigantomastia¹⁴.

Mas, na literatura, este peso sugerido foi variando imensamente. Indefinidos autores variavam este peso conforme a sua própria determinação e classificação para qual peso seria o mínimo para gigantomastia, entre 0.8 e 2kg, foram várias sugestões. Até o tamanho do sutiã era considerado¹⁴.

Em um estudo de questionários enviados por correio para 150 cirurgiões europeus, chegaram a uma variância de 0,2 até 2kg como sugestão de peso mínimo para gigantomastia, sendo que 44% consideraram

ressecções de > 1 kg por lado, 25% usaram 500 g, 19% usaram 2 kg e 12% usaram 1,5 kg¹⁴.

Por isso, ressaltar que, historicamente, as hipertrofias mamárias foram recebendo classificações baseadas em trabalhos com nível de evidência C e D⁵⁵.

Saber a data fisiológica em que se inicia a gigantomastias (p.ex.: na gestação ou na puberdade) pode ajudar na suspeita sobre qual hormônio seria seu causador, contudo, a análise de receptor hormonal e sua classificação como receptor hormonal positivo e sua densidade de receptor hormonal ajudam na conduta de sugestão de tratamento e nas pesquisas de tratamento futuras, tentando evitar recidivas.

Muitos casos de gigantomastias são dados como idiopáticos. Porém, existem relatos que muitos casos idiopáticos vieram por se apresentar como PASH (Hiperplasia Pseudoangiomatosa Estromal) após análise de patologista experiente, sendo uma patologia benigna oculta, muitas vezes, denominada como idiopática.

Descrita em 1986 por Vuitch *et al.*⁶³ e de prevalência desconhecida entre as hipertrofias mamárias, a Hiperplasia Pseudoangiomatosa Estromal é uma patologia populacionalmente rara e hipodiagnosticada, geralmente aparecendo como achados diagnósticos incidentais em lâminas após cirurgias mamárias^{41,44,51,63-72}.

A PASH pode ocorrer com disseminação homogênea de colágeno e proteínas intercelulares ou com nódulos grandes, bem definidos, podendo deixar a mama simétrica ou assimétrica⁷³, sendo esta última a apresentação nodular considerada a mais clássica.

Em sua apresentação clínica clássica, a PASH apresenta nódulo ou massa mamária em 59,8% em exames de avaliação por imagem pré-operatórias, em 40,2% dos casos, são achados de exames anatomopatológicos, geralmente nas difusas.

Já em outro estudo, a apresentação clássica com nódulos⁴⁵ ocorre em 97%⁷⁴ a 97,6%⁷⁵ dos casos e as formas proliferativas difusas sem nódulos⁶⁹ foram 2,4%⁷⁵ a 3%⁷⁴ dos casos. Variando novamente a estatística, neste

estudo, a apresentação pode ser focal em 34%⁷⁴ das pacientes ou difusa por toda mama⁷⁴ em 66% dos casos.

Contanto, as formas proliferativas difusas sem nódulos⁶⁹, na maior parte dos estudos, são relatadas como mais raras. Justamente por ser difusa, é a apresentação que mais aparece como diagnóstico diferencial com gigantomastia idiopática, visto que, de apresentação nodular clássica, inspira exames complementares invasivos, pois levanta suspeita na maioria das vezes nos exames pré-operatórios.^{64,66,72}

Em 1990, Jabs *et al.*⁵⁶, em estudo pioneiro, tenta, pela primeira vez, relacionar receptores hormonais de estrogênio e progesterona com a hipertrofia mamária. Neste estudo, relatava não haver associação entre a receptores hormonais e a hipertrofia mamária, na época, ele relata não haver hipersensibilidade dos receptores. Contudo, verificou-se que a seleção dos pacientes não era rigorosa e uso do estrogênio exógeno não era fator de exclusão. Além do que a própria hipersensibilidade em si não foi testada.

Vários estudos mesmo assim suspeitavam de hipersensibilidade de receptores. Vieram à tona publicações de inúmeras mal desenhadas, tentando demonstrar a correspondência desta mesma premissa, em sua maioria, relatos de casos ou série de casos, estudos baseados em opinião de especialistas, com baixos níveis de evidência.

Chrominski *et al.*⁷⁶, relatam um caso cirúrgico, neste caso, levantando a suspeita de gigantomastias por hipersensibilidade aos dos receptores de estrogênio e progesterona.

Wølner-Hanssen *et al.*⁷⁷ relatam um caso e suspeitam de hipersensibilidade à prolactina, sem chegar à conclusão nenhuma.

Troccola *et al.*⁷⁸ relatam um caso de gigantomastias iniciado em uma paciente com câncer de ovário tratada com cortisona e quimioterapia, um caso relatando causas químicas externas como desencadeante de gigantomastias.

Gerber *et al.*⁵² sugerem em um relato de caso com revisão de literatura que a etiologia da gigantomastia juvenil seja hipersensibilidade do receptor de estrogênio e tenta tratamento com tamoxifeno sem sucesso⁵².

Já Baker *et al.* relatam um caso de sucesso tratada com tamoxifeno, em um relato de 4 casos. Mas não sabia se havia receptor hormonal positivo ou não⁴⁰.

A mama como um órgão sensível a diversos hormônios, submetida aos fatores hormonais da adolescência para o desenvolvimento de características femininas secundárias, apresenta respostas diversas de crescimento, muitas vezes, com a mesma faixa normal de exposição aos hormônios atuantes na mama, o crescimento mamário é diferente.

Este fato sugere que número de receptores (quantitativo) **ou** sensibilidade desses ao estímulo (qualitativo) influencia no crescimento mamário, além de fatores genéticos.

Com isso, mais tardiamente (2001), foram aparecendo estudos evidenciando relação de gigantomastias com aumento de expressão de receptores de estrógeno e/ou progesterona, mesmo que, em estudo com baixo nível de evidência, ressurgem relatos de caso com aumento de receptores glandulares de estrogênio⁵⁷.

Todavia, a maior parte dos estudos só avaliou 01 (**um**) tipo de receptor hormonal e não avalia outros, neste estudo, somente o receptor de estrógeno (ER) é analisado^{30,58}, analisaram um número baixo de pacientes (13)⁵⁸.

Das *et al.*⁵⁹ perceberam ER+ e PR+ em 2 casos de gigantomastia e receptor de prolactina negativo após a gestação.

Finalmente, até em estudos em homens com mamas grandes, começam relatar e suspeitar da importância de ER+ para crescimento de glândula mamária masculina, na *ginecomastia*. Pei *et al.* demonstraram presença e a importância do ER+ em homens com ginecomastia⁷⁹.

Yang *et al.*⁸⁰ avançam para os sinalizadores intracelulares e levantam a hipótese, porém, sem testar os receptores, que a expressão ou presença diminuída de EST (estrogênio sulfotransferase), um transformador do estrógeno em subprodutos, pode ser mais um fator na hipertrofia mamária⁸⁰. Em somente 15 pacientes com mama normal e 32 com hipertrofia mamária, porém, observou-se diferença estatística nas hipertrofias, apresentando

níveis reduzidos de EST, sugerindo que o estrógeno fica mais tempo íntegro nos casos de gigantomastia⁸⁰.

Zang e Sun⁸¹ notam que quase 40% das hipertrofias mamárias têm expressão positiva de aromatase P450, enquanto, nas normomastias, não existe esta expressão, podendo estar no ciclo etiológico da gigantomastias.

Em estudo recente de 2019, já inicia-se uma abordagem mais moderna da tentativa de diagnóstico ao nível molecular, sugerindo a etiologia da gigantomastia idiopática, porém com apenas 3 casos no estudo, reduzindo muito sua significância, enfraquecendo o estudo⁵⁹. Teve uma abordagem interessante em demonstrar fatores de atividade celular elevada, como IGF-2 (fator de crescimento semelhante à insulina) elevado, TNF-Beta (fator de necrose tumoral) elevado, PDGRF (fator de crescimento derivado de plaqueta) elevado e o EGRF (receptor de fator de crescimento epidérmico)⁵⁹.

Em câncer, é sabido que inibidores de receptor de estrógeno sinalizam para célula e inibem proliferação celular⁸². Li *et al.*⁸² usaram a lógica para testar drogas que são usadas para inibir proliferação celular em câncer de mama para tentar inibir o crescimento mamário que seria o puberal, porém, em células *in vitro* provenientes de ratos em desenvolvimento mamário, foi notado que a sinalização de receptores hormonais tem papel no desenvolvimento mamário puberal.

Em patologias benignas, o pioneirismo vem de 1986, quando foi notado e estudado por Kouyoumdjian *et al.*⁸³ perfis de receptores hormonais em mamas normais e patologias benignas. Já Rutteman *et al.* notaram que mamas benignas têm mais receptores de estrógeno e progesterona positivo do que células tumorais – câncer de mama – *in loco* ou a distância (metástase não tem ER+ e PR+)⁸⁴. Estudos de Nizze *et al.*⁸⁵ também demonstram que normomastia também apresentam receptores hormonais ER+ e PR+ em 64% dos casos⁸⁵. E o perfil ER – e PR – foi presente em 15% das mamas normais⁸⁵.

A análise comparativa do perfil hormonal do tecido mamário normal e patológico mostrou uma correlação biológica gradualmente inversa entre a diminuição do ER + PR + e o aumento da frequência do ER-PR- desde

alterações benignas da mama até carcinomas mamários não invasivos e invasivos⁸⁵. Mamas com gigantomastias não foram analisadas no estudo de Nizze *et al.*⁸⁵.

2.2 Revisão da classificação

As atuais classificações são ultrapassadas e confusas, são elas: hipertrofia gestacional fisiológica ou patológica, hormonal por aumento de hormônio sérico, hiperplasia tecidual benigna, farmacológica, tumoral benigna ou maligna, idiopática, juvenil ou virginal, e doenças sistêmicas ou infecções.

Muitos autores ainda usam estas denominações^{22,25,33,37,40,46,47,51,54,86} que não reúnem e classificam as hipertrofias mamárias de forma sistemática, classificações antigas que não demonstram a etiologia da hipertrofia mamária.

Em alguns casos, denominam de idiopática por não nem terem investigado a causa. Esse tipo de classificação não direciona ao tratamento nem possibilitam direcionamento para pesquisas futuras.

Há suspeita de padrão de herança em algumas famílias⁸⁷, podendo haver um padrão genético de expressão de densidade aumentada de receptores hormonais⁸⁷.

Inúmeras classificações já foram tentadas, desde todas descritas no Quadro 1 e nas Figuras 1, 2 e 3, todavia sem consenso na literatura.

Ainda em estudos bem recentes de 2019, usa-se esta denominação de gigantomastia puberal, gestacional ou idiopática. Publicam-se relatos de caso como se fosse extrema novidade ou inovação, aparentando não evoluir essa literatura^{48, 49}.

2.3 Revisão do tratamento

Como seria de esperar, existem várias opções de tratamento para essa condição. Uma premissa que é verdadeira inclui sempre a redução cirúrgica da mama:

Redução mamária de varias técnicas⁷.

Mastectomia com reconstrução mamária, ressecando 100% do tecido mamário necessitando dos vários tipos de reconstrução mamárias possíveis.

Já o tratamento hormonal é um início de desenvolvimento ou uma combinação dos itens acima.

A maioria dos autores concorda que a hipertrofia mamária não pode ser tratada exclusivamente por tratamento medicamentoso conservador⁶² e sim que esta patologia seria resolvida por manobras cirúrgicas, um ou múltiplos tempos cirúrgicos, aliados ou não a tratamento medicamentoso^{14,62,88}.

2.3.1 Sobre a terapia

Foram feitas várias tentativas para controlar o crescimento pré e pós-operatório da mama com terapia hormonal¹⁴ e os relatos de sucesso são variados^{25,89}.

Os tratamentos medicamentosos incluem pesquisas de uso de bromocriptina⁸⁸, medroxiprogesterona⁹⁰, tamoxifeno⁹¹, e danazol⁹².

A bromocriptina é um composto derivado da ergotamina que atua como um agonista da dopamina, resultando em uma diminuição significativa na liberação de prolactina pela glândula pituitária anterior. Quando os médicos suspeitam de gigantomastia por aumento de prolactina, mesmo que com nível sérico de prolactina normal, o habitual é a administração de bromocriptina, mesmo que seja para controle de sintomas²².

Altas doses de bromocriptina podem causar involução das mamas com lactação em preparo com grande volume mamário, todavia com lentidão na regressão do crescimento durante a gravidez.

Alguns autores suspeitam de envolvimento da prolactina na causa da gigantomastia gestacional, porém sem comprovação com nível de evidência adequado até o momento, pois ainda há resultados divergentes quanto ao papel da prolactina na etiologia real e ao sucesso da terapia com derivados de ergotamina⁸⁸. Porém, quando ocorre a gigantomastia durante a gestação, a maior parte dos autores tenta a ergotamina, mesmo que sintomático, e relevam a hipótese de tratamento cirúrgico durante a gravidez, que pode ocorrer, portanto, melhor ser evitado até a mamoplastia de redução pós-parto²².

Foi sugerido que a terapia com bromocriptina deve ser administrada após o parto e continuada por, pelo menos, 6 meses antes de se considerar a redução cirúrgica. Apesar de seu sucesso relativo em alguns estudos na gigantomastia induzida durante a gravidez, esses resultados não foram alcançados em casos juvenis⁹³.

Em estudo importante sobre os receptores de prolactina, esta mantém seu receptor exposto e prolactinemia aumentada **somente durante a gestação**.

Após este período, os testes de receptor de prolactina são negativos, mesmo em casos em que a gigantomastia tenha surgido na gestação, no período pós-gestacional, o receptor de prolactina é negativo⁵⁹.

Já o tamoxifeno é um antiestrogênio que pode ser útil para reduzir necessidades de mamoplastia em gigantomastia juvenil, se aplicado bem precocemente. Houve sugestão de um estudo em que esta medicação pode gerar regressão do tecido hipertrofiado⁹¹, em contraste com a hidrogesterona e a medroxiprogesterona, que apenas retardam ou interrompem o crescimento⁹¹.

A medroxiprogesterona é um inibidor do hormônio lutenizante com efeitos antiestrogênicos diretos. Foi sugerido em estudo que interrompe o crescimento mamário em fases de crescimento por alta exposição hormonal,

embora esteja associado à amenorreia e à formação de nódulos mamários benignos⁹⁴. Este medicamento teria que ser aplicado durante a fase de crescimento para ter sentido.

Em outro estudo, foi sugerido que a hidrogesterona é uma progesterona potente que reduz a hipertrofia mamária antes da cirurgia e evita a recorrência após a redução da mama⁹⁵.

Porém, nota-se que estudos visando a tratamento, muitas vezes, são conduzidos^{61,93} sem ao menos ter certeza da real etiologia. Alguns autores tentam tratamentos com bromocriptina^{61,96}, suspeitando da elevação dos níveis séricos de prolactina ser a causa da gigantomastia e, muitas vezes, a tentativa de tratamento falha, pois não foi feito correto diagnóstico da etiologia da gigantomastia.

Bromocriptina não é o tratamento padrão, a não ser que a intenção seja tratar níveis séricos elevados de prolactina e não a gigantomastias em si, podendo aliviar algum tipo de mastite, porém não reduz o tamanho da mama^{61,96}.

Com a disponibilidade de exames de receptores hormonais crescendo e melhorando devido à correlação bem conhecida de receptores hormonais, principalmente estrógeno, no tratamento de câncer de mama⁹⁷⁻¹⁰², ficou mais fácil, barato e fidedigna a aferição de receptores hormonais em patologias benignas também.

Estudos mais modernos relacionando a maior expressão de receptores hormonais com proliferação celular de glândulas mamárias estão surgindo, sendo mais disponíveis e acessíveis⁸².

Com estudos recentes nos cânceres de mamas e notando papéis importantes dos ER e PR nos cânceres, levanta-se a suspeita dos papéis dos receptores hormonais nestas patologias benignas também.

Assim, a força de suspeita da associação entre a expressão de receptor hormonal de estrógeno e a proliferação celular epitelial mamária vem sendo estabelecida⁸².

Com as pesquisas para cânceres de mamas e os papéis importantes de novas drogas nestes tratamentos, uma nova proposta de tratamento medicamentoso com complexos de ligação seletiva de estrógeno (**TSEC** – *Tissue Selective Estrogen Complex*) e os moduladores seletivos de receptores de estrógeno (**SERMs** – *Selective Estrogen Receptors Modulators*) vem aumentando, e são opções que vêm surgindo para ligação seletiva. Estes medicamentos podem ser o novo caminho para novos estudos clínicos de tratamento ou prevenção de gigantomastia também¹⁰³.

Os SERMs, como o tamoxifeno, clomifeno, droloxifene, toremifeno, idoxifeno e raloxifeno, cada vez mais seletivos, são antagonistas de estrógeno no tecido mamário, este último já sem efeito simulatório no endométrio, e vêm sendo testados em tecidos mamários ER+, majoritariamente em estudos de câncer¹⁰⁴.

Não esquecendo que a medicação e estudos clínicos de real aplicabilidade para gigantomastia destes novos medicamentos, os tratamentos cirúrgicos de redução mamária indubitavelmente são indicados, porém, a técnica é bem variável. Em nosso estudo foi utilizado o Pedículo supero medial fino⁷, em outros estudos relatam pedículo inferior ou Thorek¹⁰⁵.

Mesmo com a cirurgia de redução mamária, existem relatos inúmeros de recidiva. Mastectomia subcutânea preservando pele e aréola somente é uma técnica definitiva, porém com envolvimento de riscos de necrose e necessidade de reconstrução com prótese⁴⁰.

2.3.2 Recorrência

Primeiramente, ressalta-se que uma parcela reopera por achado de câncer incidental, 2,3% têm câncer incidental, e 13,8% têm lesões proliferativas que devem ser reavaliadas¹⁰⁶.

A recorrência é um fato real nos casos de pacientes operadas por hipertrofia mamária. Casos de recorrência são relatados abundantemente na literatura, desde relatos de casos⁸⁷ até séries de casos⁴⁰.

Algumas publicações estimam estatísticas de recorrência da patologia, demonstrando-se altos os índices de recidivas, de 15 a 22%, relatados com ressecções incompletas (mamoplastias redutoras)^{63,107-109}.

3 HIPÓTESE E OBJETIVOS

3 HIPÓTESE E OBJETIVOS

3.1 Hipótese

Há correlação entre a presença e densidade de receptores hormonais de estrógeno e progesterona com a hipertrofia mamária, podendo indicar uma fisiopatogenia daquelas, a princípio, consideradas idiopáticas.

A hipertrofia mamária está correlacionada à expressão mantida de receptores hormonais de estrogênio e/ou progesterona, e na presença de hipertrofia mamária pode ser maior sua densidade, quanto maior o peso. Os receptores hormonais podem se expressar tanto nos tecidos epiteliais quanto estromais, devendo ser pesquisados nos dois. Quando menor o peso mamário, menos presente estão os receptores hormonais, ou estes estão presentes, porém em menor densidade.

3.2 Objetivos

Comparar a presença e densidade de receptores hormonais de estrógeno e progesterona em dois grupos de pacientes com tamanhos de mamas distintos, primeiro grupo com normomastia e segundo grupo com hipertrofia mamária, tanto nos tecidos estromais quanto nos epiteliais. Propor uma nova classificação para as das hipertrofias mamárias baseada na avaliação dos receptores hormonais de estrógeno e progesterona, correlacionando aos tratamentos futuros a serem empregados.

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

Este estudo foi submetido ao comitê de ética e aprovado para avaliar a importância dos receptores hormonais de estrógeno e progesterona no desenvolvimento da hipertrofia mamária, foi traçado um desenho de estudo de comparação de dois grupos, tal estudo necessitará em inúmeros anos de cirurgias para coletar dados e realizar ao fim um coorte retrospectivo para analisar os dados de ***ligação dos receptores hormonais de estrógeno e progesterona***, coletados durante os anos de cirurgias realizadas.

As pacientes serão operadas pelo doutorando Nuberto Hopfgartner Teixeira ou pelo orientador, Dr. Marcio Paulino da Costa.

Será aplicado termo de consentimento livre e esclarecido (TCLA), explicado e assinado. Haverá sempre a presença de um residente de Cirurgia Plástica na cirurgia por ser um ambulatório de ensino e pesquisa, sendo a paciente submetida a exames pré-operatórios, que, obrigatoriamente, devem ser normais.

A paciente deve apresentar-se com baixo risco por análise pré-operatória de complicações previsíveis.

Sem presença de tumor benigno ou maligno nos exames de imagem e exame clínico pré-operatório de mastologista; todas pacientes receberam liberação de mastologista sendo caracterizadas como hipertrofia mamária idiopática encaminhada para tratamento cirúrgico. As pacientes receberam classificação cirúrgica de ASA 1 ou 2 para operar.

Divisão dos grupos de estudo:

- a) **Grupo 1 - mamas normais ou normomastia^{110,111} com ressecções de pesos até 300g.** Pacientes serão submetidas à mastopexia para correção de ptose ou implante mamário em que a biópsia ou o produto de ressecção foi enviado/a para exame anatomopatológico (AP);

b) **Grupo 2** - hipertrofia mamária, com ressecções após mamoplastia resultando em peso maior que 300g (número mínimo de corte já utilizado)^{30,58}, enviados para exame anatomopatológico (AP)⁵⁸.

As pacientes deste estudo serão provenientes do ambulatório de Gigantomastia do HC-FMUSP.

Após a cirurgia, as lâminas dos produtos de ressecção foram analisadas em exame anatomopatológico, avaliando o aspecto histológico e teste para marcação de receptores hormonais.

Os exames foram analisados por 2 (dois) patologistas experientes do subgrupo de especialistas em mama da disciplina de patologia do HC-FMUSP.

O tamanho da amostra foi estabelecido segundo conceito de COCHRAN¹¹² ao adotar a seguinte fórmula para calcular o tamanho mínimo da amostra.

$$n = \frac{\frac{t^2 \cdot P \cdot (1 - P)}{d^2}}{1 + \frac{1}{N} \times \left(\frac{t^2 \cdot P \cdot (1 - P)}{d^2} - 1 \right)}$$

Sendo:

N - Tamanho da população-alvo; segundo o pesquisador, no período compreendido entre 2009 a 2013, foram encontrados 200 registros de gigantomastias operados.

n - Tamanho da amostra desejada.

t - Abscissa da curva Normal determinada por uma área de tamanho α (alfa), que é o risco calculado, para que a margem de erro máximo adotado seja a menor possível; neste caso, $t = 1,96$.

d - Margem de erro máximo adotado, ou, também chamada de precisão adotada; valores entre 1% e 20% são passíveis de adoção; o valor 10% (margem de erro), cuja precisão, então, equivale a 90% é um dos mais usuais.

P - Proporção de ocorrência do fato observado; quando se desconhece, previamente, o valor populacional, adota-se $P = 50\%$ (0,5000), o que permite a maximização do valor de 'n'; neste caso, adotaremos o valor de 50%, pois desconhecemos a taxa de prevalência populacional oficial.

Já que $N = 200$.

Tabela 3 - Determinação do valor das variáveis estatísticas

t	t ²	P	1-P	d	d ²	N
1,96	3,8416	0,5000	0,5000	0,10	0,0100	66

Adotando uma margem de erro aceitável de 10,0%, necessitaremos de uma amostra de tamanho mínimo de sessenta e seis (**66**) elementos amostrais por grupo (quando $N = 200$), como mostra a tabela acima.

Logo, como temos um estudo com 'dois' grupos formados, o tamanho da amostra (n) deverá ser de, no mínimo, $2 \times 66 = \mathbf{132}$ (cento e trinta e dois) elementos amostrais (quando $N = 200$). O grupo 1 seria com tamanho amostral de um quarto do tamanho do grupo foco deste estudo.

Subgrupos deverão ser avaliados para excluir "*bias*" ou *fatores de confusão*:

- (i) IMC maior que 30 menor que 35;
- (ii) IMC menor que 30;
- (iii) Idade maior de 40 anos;
- (iv) Idade menor de 40 anos;
- (v) Lipossustituição maior que 80% na mama;
- (vi) Lipossustituição menor que 80% na mama.

Serão pesquisados perfis em grupos separados pelo tipo de ligação com os receptores hormonais:

- 1) PR+ER+ (receptor de estrógeno e progesterona positivos);
- 2) ER + (receptor de estrógeno positivo);

- 3) PR + (receptor de progesterona positivo);
- 4) ER- PR- (receptor de estrógeno e progesterona negativos).

O produto da ressecção mamária foi enviado para AP, avaliado histologicamente para presença de PASH e, sequencialmente, enviado para imunomarcção de receptores hormonais.

A avaliação será quantitativa verificando densidade de ligação dos receptores hormonais, avaliando-se por campimetria e sugerindo a porcentagem de ligação dos receptores de estrogênio estromal e epitelial, progesterona epitelial ou estromal.



Figura 1 - Campimetria – as lâminas eram cortadas e avaliadas sempre em um mesmo padrão de divisão, e estimada a área epitelial e estromal de ligação

O resultado será dado em porcentagem de ligação com a lâmina da glândula mamária analisada, neste exemplo, 3 campos apresentaram ligação de uma área de 25 campos, gerando o número de 3/25 campos com ligação, ou 12% de ligação.

4.1 Critérios de inclusão

Pacientes do sexo feminino portadoras de hipertrofia mamária ou também denominada gigantomastia em nosso ambulatório de diagnóstico clínico, suspeitando-se que, ao ser ressecada a mama, sairia 300g ou mais de cada mama, as quais foram operadas no centro cirúrgico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, grupo de Gigantomastia.

As pacientes deveriam estar na faixa etária de 18 e 50 anos, não ter doença sistêmica nem estar gestante, estar com níveis hormonais normais, e não ter nenhum tumor benigno ou maligno. Possuir liberação de mastologista para operar a princípio como hipertrofia mamária idiopática ou primária. Hormônios normais, marcadores tumorais normais: estrógeno, Progesterone, LH, FSH, GH, Prolactin, TSH, CA125, CA19-9, CEA.

4.2 Critérios de exclusão

Pacientes hipertensas não controladas, diabéticas não compensadas, portadoras de neoplasia mamária benigna ou maligna, nódulos da mama à palpação, tratamento hormonal dentro dos últimos 3 meses, secreção mamilar de qualquer mama, cisto ou concentração de líquido ou leite na glândula; história familiar de 1º grau de câncer de mama, doenças sistêmicas associadas prévia ou atual, pacientes em uso de imunossupressores qualquer ou em uso de terapia de reposição hormonal, obesidade de qualquer grau II ou mais, ou seja, IMC maior que 35, hormônios séricos elevados (pesquisados eram – bHCG, estrógeno, progesterona, prolactina), pacientes com doença autoimune, em uso atual de anticoncepcional.

4.3 Alocação das pacientes nos grupos

O recrutamento das pacientes era feito em unidades básicas de saúde que encaminhavam as pacientes portadoras de hipertrofias mamárias para a Cirurgia Plástica no HC-FMUSP. Após atendimento e confirmação do diagnóstico por um cirurgião Plástico e um ginecologista, as pacientes eram alocadas neste estudo e diagnosticadas como hipertrofia mamária idiopática. Aí seguiam-se exames pré-operatórios, avaliação de ginecologista, assinatura do TCLE, e, após tudo liberado, a cirurgia era executada pela técnica da redução mamária com pedículo superomedial fino⁷.

Nestas pacientes, serão avaliados os parênquimas mamários ressecados em exame anatomopatológico após mastoplastia redutora de 138 pacientes no grupo de estudo 2, as quais foram submetidas a ressecções superiores a 300g, já o grupo de estudo 1 com 28 pacientes, com normomastia ou hipomastia, algum material foi colhido para envio para AP. Se o peso da ressecção estimada não batia com o peso do estudo, a paciente era excluída.

4.3.1 Metodologia de avaliação de hipertrofias mamárias

Após a cirurgia, as mamas hipertróficas supostamente idiopáticas, eram enviadas para exame anatomopatológico e seguia, a partir daí, 2 passos para sua correta inclusão no estudo:

- 1º - foram avaliadas histologicamente que os patologistas envolvidos (2) diagnosticassem a presença de PASH, em seguida, era enviada para a 2ª etapa;
- 2º - imunomarcção de receptores hormonais, com outro método e outros corantes.

A avaliação será quantitativa verificando densidade de ligação dos receptores hormonais, avaliando-se por campimetria e sugerindo a porcentagem de ligação dos receptores de estrogênio estromal e epitelial, progesterona epitelial ou estromal. A importância de avaliar se está no estroma ou no epitélio se dá com objetivo de ver qual tipo de tecido está crescendo.

O resultado será dado em porcentagem de ligação com a lâmina da glândula mamária analisada.

4.4 Avaliação anatomopatológica

Serão avaliadas de 3 a 10 lâminas selecionadas no bloco ou na peça cirúrgica de cada mama direita e esquerda das 166 pacientes visando obter lâminas que contenham glândula/parênquima mamário. Será dado como inconclusivo após avaliar 10 lâminas de suposta glândula mamária e encontrar somente tecido gorduroso.

Quando a lâmina constar com mais de 95% de gordura em 10 lâminas selecionadas, esta será dada como hipertrofia mamária gordurosa. Serão avaliados em casos de obesidade, em pacientes com mais do que 40 anos ou mulheres em menopausa com grande atenção à lipossustituição.

A pesquisa hormonal a qual será feita com metodologia automatizada de reação imuno-histoquímica pelo equipamento BenchMark Ultra, Ventana® utilizando anticorpo marcador antirreceptor de estrógeno Clone SP1, referência 790-4324 da marca ventana e anticorpo antirreceptor de progesterona da mesma marca (Figura 2). O tempo de incubação hormonal foi de 52 minutos a 37°C com recuperação antigênica com solução *Ultra Cell Conditioninng* (ULTRA CC1) em pH de 8,4, referência 950-224, marca VENTANA, tempo de recuperação de 76 minutos, temperatura de 95°C.



Figura 2 - BenchMark Ultra, Ventana® (Roche) utilizado para realizar os testes de ligação com receptores

O Kit de detecção foi utilizado o *ULTRA VIEM DAB detection Kit*, referência 760-500, com tempo de incubação de 30 min a 37°C. No protocolo de avaliação do receptor de progesterona, foi avaliado pelo equipamento Benchmark Ultra também com o clonecPR 1E3 referência 790-2223 com período de incubação de 36 minutos a 37°C e recuperação antigênica com *ultra Cell Conditioning Ultra CC1* em pH 8,4; e o tempo de recuperação foi de 76 minutos à temperatura de 95°C, o kit para detecção da progesterona foi o *ultraview universal DAB detection* Ventana com tempo de incubação de 30 min a 37°C.

Resultando em lâminas deste aspecto, como das Figuras 3 e 4:

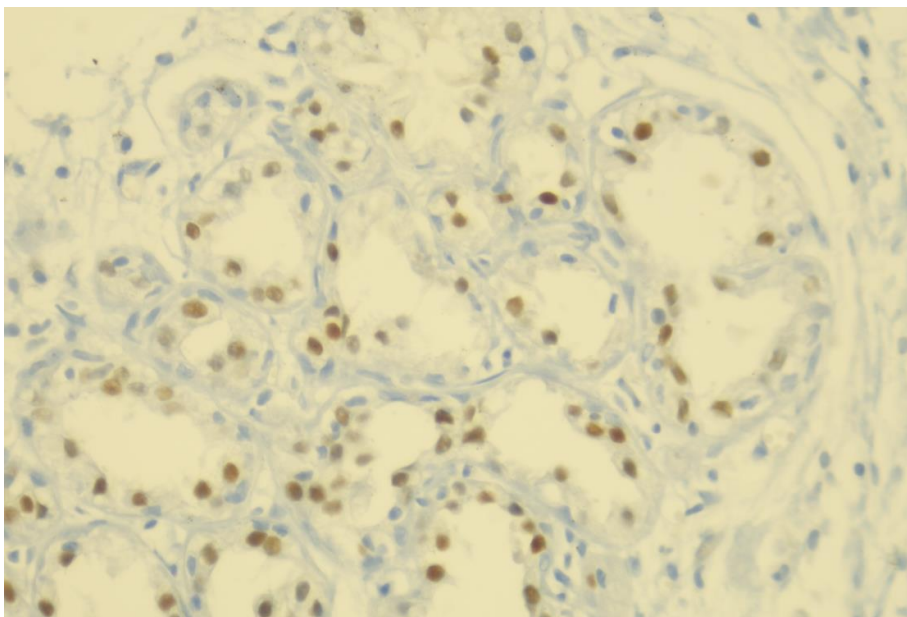


Figura 3 - Lâmina de anatomopatológico de glândula mamária demonstrando imunomarcadores em marrom no epitélio mamário

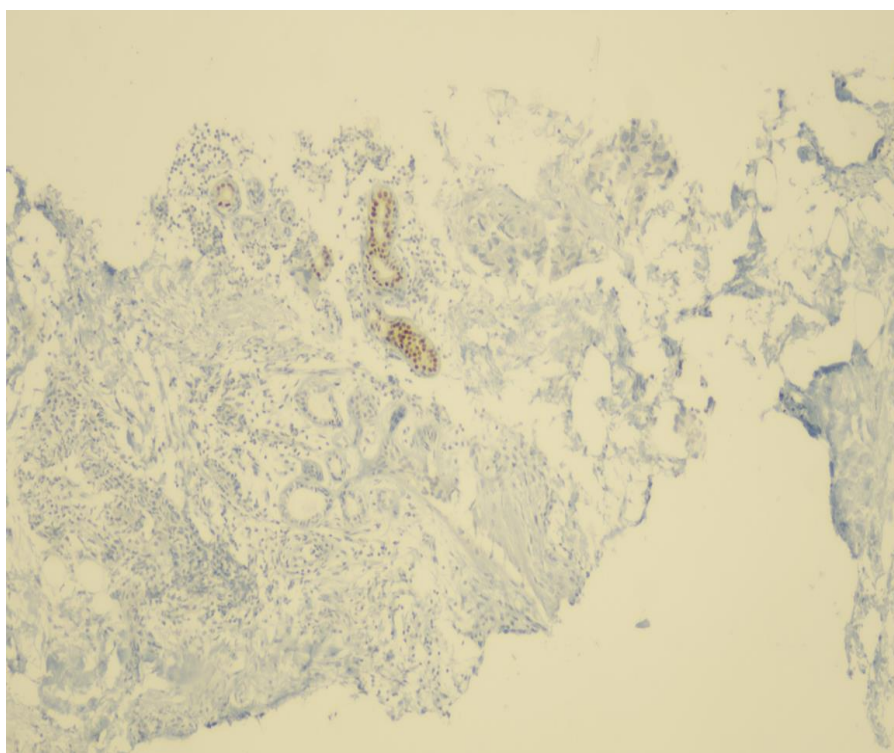


Figura 4 - Lâmina de anatomopatológico de glândula mamária demonstrando imunomarcadores em marrom no epitélio mamário

Quanto à avaliação da presença de PASH, foi feita histologicamente morfológica e arquitetural.

4.5 Metodologia de análise das lâminas de anatomopatológico

Ao avaliar a lâmina após reações de marcação, considerava-se negativa a ligação com imunoposição negativa para receptor de estrógeno e progesterona ao final se fosse encontrado um resultado assim, sem marcação de receptor hormonal (Figura 5):

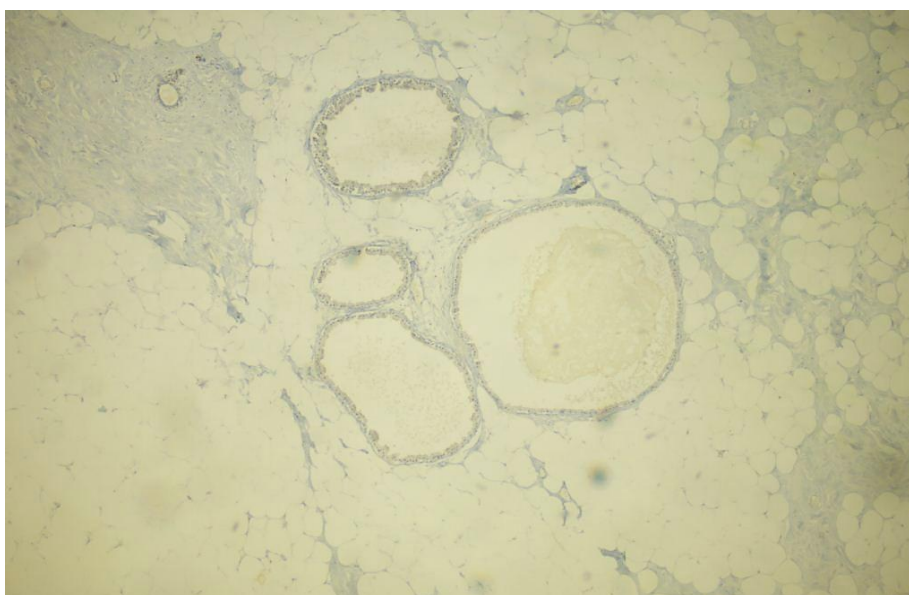


Figura 5 - Lâmina de mama com marcador hormonal negativo e 60% de lipossustituição por campimetria

Nas Figuras 6 e 7, mostram-se exemplos de imunoposição de receptor de estrógeno positivo em núcleos de células epiteliais ductais.

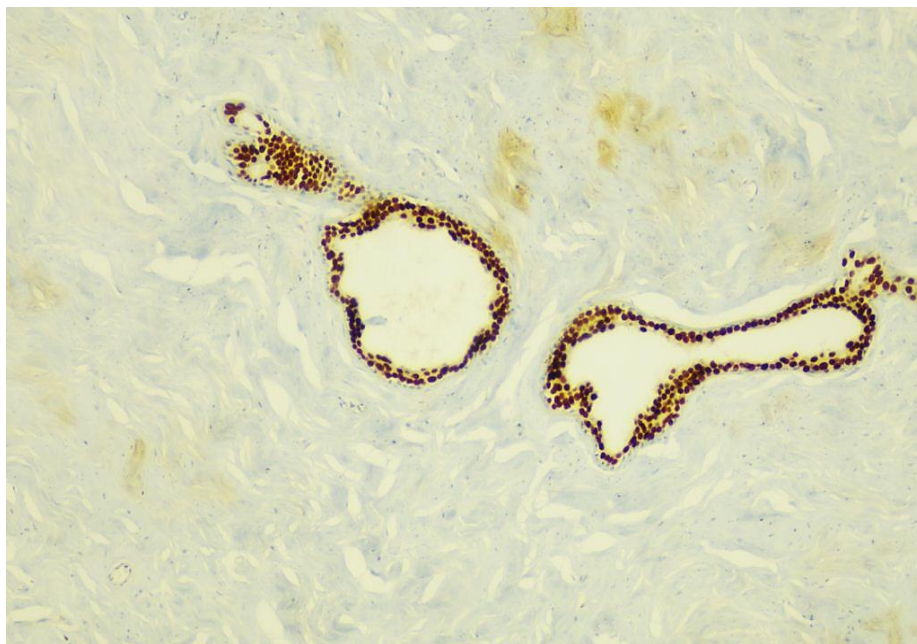


Figura 6 - Imunomarcada para o receptor de estrógeno em zoom de 4 x maior que a Figura 7

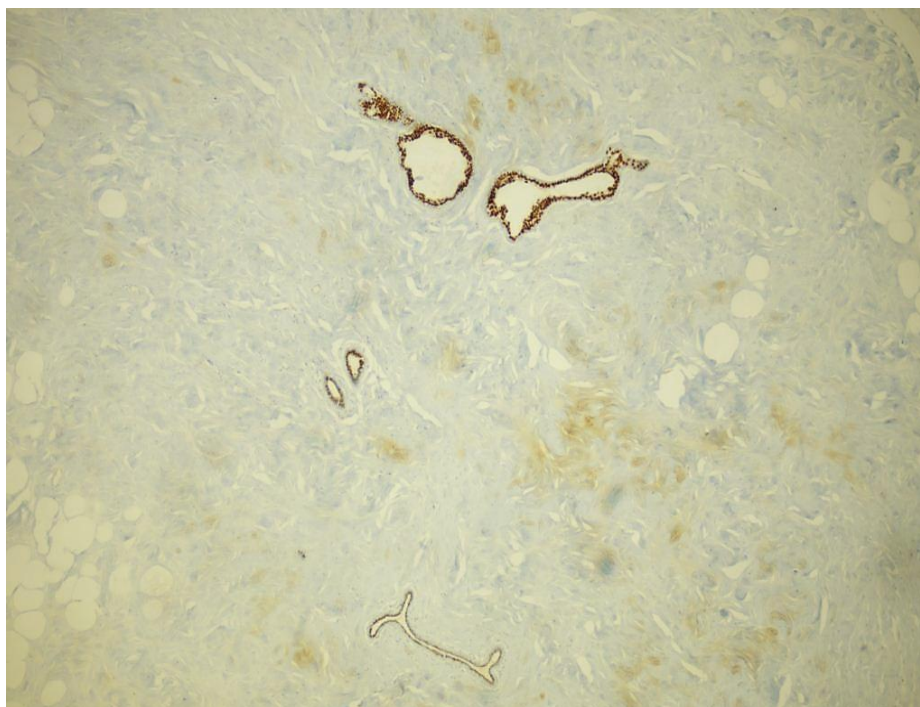


Figura 7 - Imunomarcada para o receptor de estrógeno em 12%

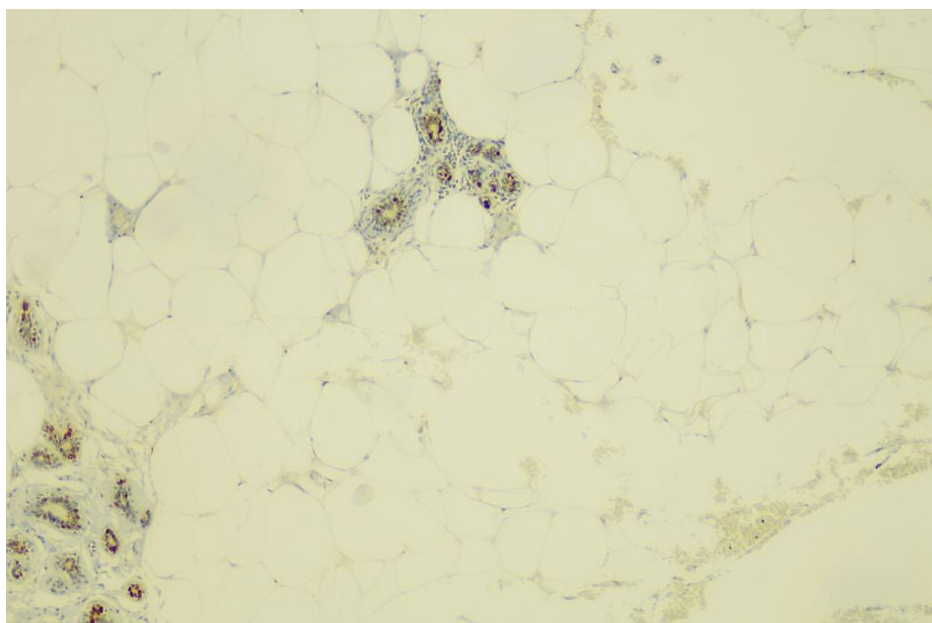


Figura 8 - Atrofia lobular com predomínio de tecido adiposo, marcação em 100% do tecido epitelial

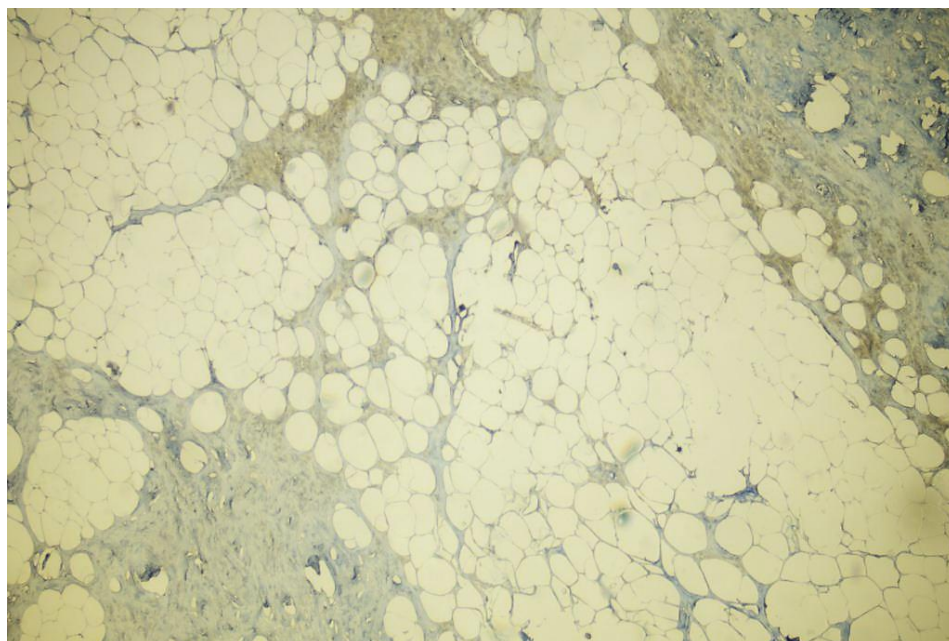


Figura 9 - Imunoexpressão nuclear de receptor de estrógeno positivo em células epiteliais ductais, com 65% de lipossubstituição

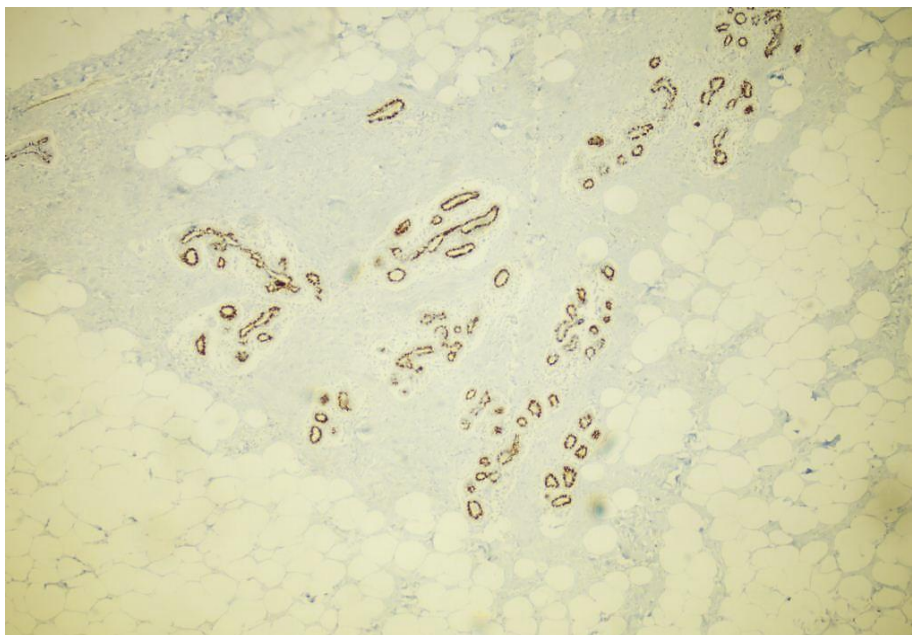


Figura 10 - Imunoexpressão nuclear de receptor de progesterona em células epiteliais ductais de lóbulos mamários

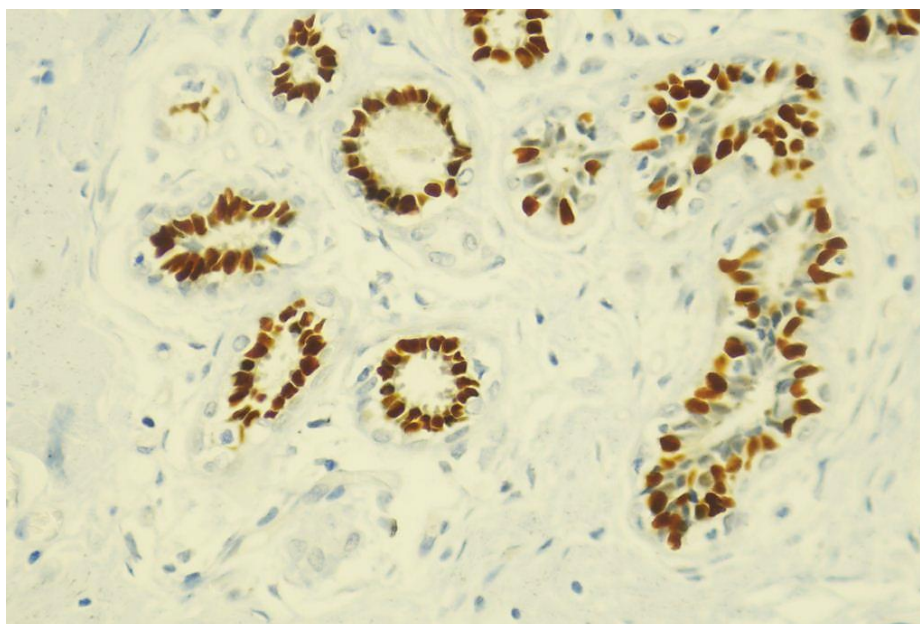


Figura 11 - Em zoom de 12x - Imunoexpressão nuclear de receptor de progesterona em células epiteliais ductais de lóbulos mamários

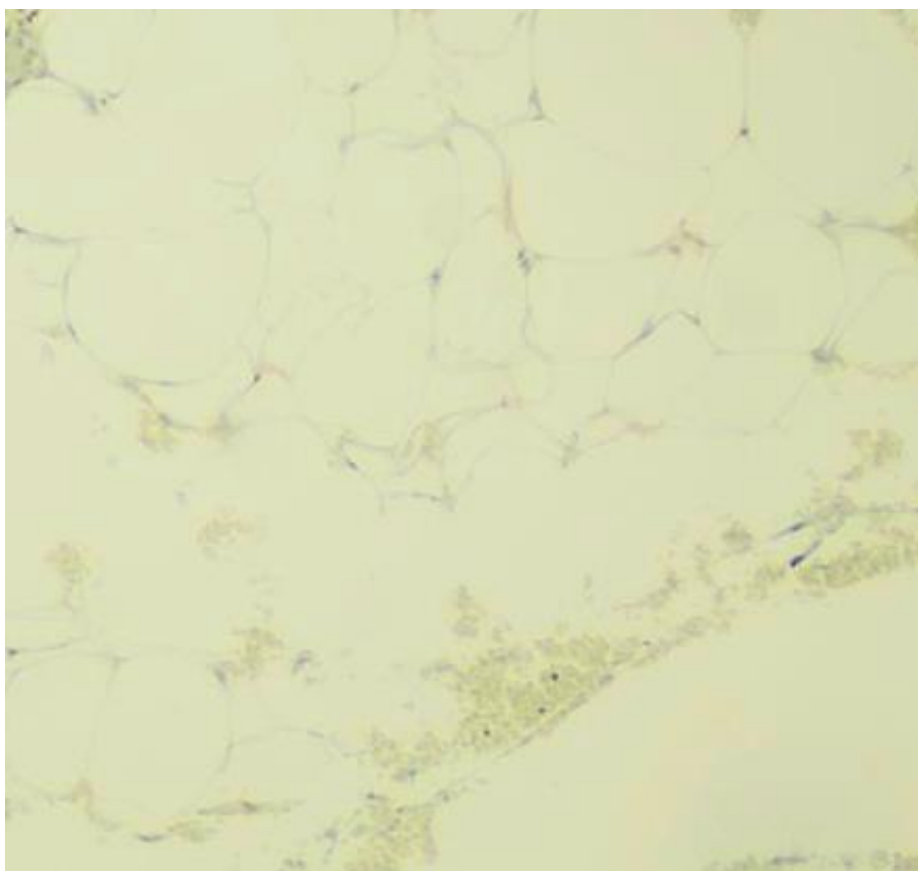


Figura 12 - Lipossustituição de 95% da lâmina analisada

Após aplicados critérios de inclusão e exclusão, das 310 mulheres pré-selecionadas, foram incluídas 166 mulheres para o estudo; sendo 138 mulheres no grupo de estudo 2 e 28 no grupo de estudo 1. Após receber e juntar os dados de todas as lâminas analisadas, proceder-se-á o corte retrospectivo para análise dos resultados (Figuras 8 a 12).

4.6 Metodologia estatística

Inicialmente, os dados foram descritos por frequências absolutas e percentuais (variáveis qualitativas), e por meio de medidas como média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo (variáveis quantitativas).

Para verificar se grupo é preditor de resultado POSITIVO nos receptores hormonais, e verificar o efeito de covariáveis, foram calculados *odds ratio* pela regressão logística simples e múltipla.

Para comparar os grupos quanto aos percentuais de ligação dos receptores hormonais, foi proposto um modelo de regressão quantílica Koenker¹¹³, uma vez que ele permite a comparação de K medianas entre os diferentes grupos de interesse e ajuste por covariáveis.

As associações envolvendo variáveis qualitativas foram feitas por meio do teste exato de Fisher¹¹⁴.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Avaliação do tamanho amostral e poder do teste

Sendo 138 mulheres no grupo de mamas maiores que 300g e 28 mulheres no grupo de mamas menores que 300 gramas de ressecção, as quais serão avaliadas em um coorte retrospectivo para ligação com receptores hormonais.

Na avaliação do tamanho amostral pós-estudo, encontra-se indicada para conferir o cálculo amostral de duas proporções independentes a proporção de positivos dentre os grupos <300g e >300g, a equação de Levy e Lemeshow¹¹⁵ adequada é a que segue:

$$n = \frac{[z_{\alpha/2}\sqrt{p_0(1-p_0)} + z_{\beta}\sqrt{p_1(1-p_1)}]^2}{(p_0-p_1)^2}$$

onde α é o nível de significância, $(1-\beta)$ é o poder do teste, e p são as proporções dos grupos 0 e 1.

O cálculo foi aplicado para mostrar o poder do teste *post-hoc* ou da amostra para esta comparação. Considerando o tamanho amostral de cada grupo e a proporção de positivos nos receptores hormonais (Tabela 4):

Tabela 4 - Demonstrado poder do teste *post-hoc* para os grupos de ER+ e PR+ nos grupos 1 e 2. Demonstrado um bom poder de teste de mais de 70% em todos os grupos.

Grupo	n total (% de positivos)	
	Receptor Estrógeno	Receptor Progesterona
< 300g	27 (70,37%)	27 (74,07%)
> 300g	136 (89,71%)	135 (91,85%)
Poder do teste	71,60%	70,80%

O poder do teste para estrógeno foi 71,6% e de progesterona foi 70,8%, sendo um bom poder de teste para estudos em saúde.

O poder do teste para estrógeno foi 71,6% e de progesterona foi 70,8%, sendo um bom poder de teste para estudos da área da saúde, visto que deu uma grande diferença estatística com significância e $p < 0,01$ para o objetivo estudado. Mesmo sendo 80% o uso habitual, 70% com uma diferença estatística tão significativa em um $p < 0,01$ foi considerado um poder de teste adequado.

5.2 Sobre a análise histológica e imuno-histoquímica dos exames anatomopatológicos

Nas lâminas analisadas, os resultados foram consistentes, só havendo 7 resultados inconclusivos em mamas gordurosas (com mais de 95% de lipossustituição).

Foram analisados 138 casos de hipertrofia mamária e 28 casos de normomastia, assim distribuídos (Tabela 5):

Tabela 5 - Distribuição da população analisada segundo subgrupos. Os subgrupos são comparáveis, exceto pelo peso da mama direita e esquerda que são propositalmente diferentes pela própria constituição do grupo.

Variáveis	Grupo	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Idade	<300g	39,07	11,96	21	69
	>300g	41,18	14,5	14	91
% de gordura	<300g	77,96	19,23	30	95
	>300g	70,28	28,32	10	99
Peso da mama D	<300g	200,21	79,16	10	280
	>300g	705,82	611,58	305	7030
Peso da mama E	<300g	198,28	88,51	10	310
	>300g	715,07	691,28	302	8000

Tabela 6 - Estatística dos casos pareados por peso da mama e total dos pacientes, analisando as variáveis faixa etária, receptores de progesterona positivos, negativos e receptores de progesterona positivos e negativos, % de liposs substituição

Objetivo 1	Grupo		Total
	Grupo1: <300g	Grupo2:>300g	
	n (%)	n (%)	n (%)
Faixa etária			
<40	15 (55,56%)	72 (51,8%)	87 (52,41%)
≥40	12 (44,44%)	67 (48,2%)	79 (47,59%)
Recep. estrógeno			
NEGATIVO	8 (29,63%)	14 (10,07%)	22 (13,25%)
POSITIVO EPITELIAL	19 (70,37%)	121 (87,77%)	140 (84,94%)
inconclusivo	0 (0%)	3 (2,16%)	3 (1,81%)
Recep. progesterona			
inconclusivo	0 (0%)	4 (2,88%)	4 (2,41%)
NEGATIVO	7 (25,93%)	11 (7,91%)	18 (10,84%)
POSITIVO EPITELIAL	20 (74,07%)	116 (86,33%)	136 (84,34%)
POSITIVO EPITELIAL E ESTROMAL	0 (0%)	4 (2,88%)	4 (2,41%)
% de gordura			
<80%	9 (33,33%)	60 (43,17%)	69 (41,57%)
≥80%	18 (66,67%)	79 (56,83%)	97 (58,43%)
Total	27 (16,27%)	139 (83,73%)	166 (100%)

Em análise descritiva observa-se na Tabela 6:

51,8% do grupo de hipertrofias mamárias tinham menos de 40 anos.

A liposs substituição maior que 70% do tecido foi encontrada em 72,91% dos casos, mais que 80% de liposs substituição, em 58,43% dos casos, liposs substituições acima de 90% foram encontradas em 42,10% dos casos, e mamas consideradas de *etiologia GORDUROSA*, por ter mais de 95% do seu tecido gorduroso, foram 14,45% (34 casos) consideradas gigantomastias gordurosas.

Das gigantomastias gordurosas, 54% tinham IMC maior que 30 e menor que 35 (obesidade Grau 1) e 46% tinham sobrepeso (IMC de 25 a 30), 33,3% das pacientes com mama gordurosa tinham mais que 45 anos.

Nas mamas GORDUROSAS, mesmo assim, nos 5% de glândula que foram encontrados, e, nessa glândula avaliada, o resultado foi positivo para receptor hormonal 70,8% (17 casos), em 29,2%. Somente 7 casos foram inconclusivos por não encontrar glândula nas amostras colhidas, somente gordura.

Sobre o tecido em que o receptor se encontra, nota-se ligação positiva epitelial em 97,59% dos casos e Positivo Estromal em 4 casos (2,41%). Mas dado interessante se mostra quando avaliada a ligação do receptor hormonal estromal quando se demonstra que só existiu positividade estromal **com progesterona** e em **mamas acima de 1kg**.

Além disso, se houve ligação estromal com progesterona, houve ligação epitelial com progesterona também, logo, houve receptor nos dois tecidos.

Na avaliação histológica completa, nota-se presença de PASH difusa em 28 pacientes, 20,14% das pacientes com hipertrofia mamária previamente idiopática. **Nenhum** caso de PASH foi notado nas normomastias.

Além disso, demonstra-se que existe sim uma associação de PASH com receptor de progesterona positivo ($p < 0,05$). E se a paciente tem PASH, existe associação com hipertrofia mamária ($p < 0,01$), não houve nenhum caso de PASH em mamas com menos de 300g (Tabela 7).

Tabela 7 - Associação entre PASH, receptores hormonais e peso da mama

	PASH		Valor p
	NEGATIVO	POSITIVO	
	n (%)	n (%)	
<i>Recep. estrógeno</i>			0,55
NEGATIVO	17 (12,69%)	5 (17,24%)	
POSITIVO	117 (87,31%)	24 (82,76%)	
<i>Recep. progesterona</i>			0,045
NEGATIVO	18 (13,53%)	0 (0%)	
POSITIVO	115 (86,47%)	29 (100%)	
<i>Grupo</i>			<0,01
<300g	27 (19,71%)	0 (0%)	
>300g	110 (80,29%)	29 (100%)	
Total	137 (82,53%)	29 (17,49%)	

Ao analisar o perfil de distribuição dos 4 subgrupos de perfis de presença de receptor hormonal, demonstra-se a seguinte tabela em análise descritiva (Tabela 8):

- 1 – PR+ER+ (receptor de estrógeno e progesterona positivos);
- 2 – ER + (receptor de estrógeno positivo);
- 3 – PR + (receptor de progesterona positivo);
- 4 – ER- PR- (receptor de estrógeno e progesterona negativos).

Tabela 8 - Mostra a presença de receptor de estrógeno e progesterona pareado para IMC, idade, peso mamário e porcentagem de liposs substituição da mama

	Ligação com				Valor p
	ER+ PR+	ER+	PR+	ER- PR-	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
IMC					0,47
< 30	71 (55,47%)	7 (58,33%)	11 (68,75%)	5 (83,33%)	
> 30	57 (44,53%)	5 (41,67%)	5 (31,25%)	1 (16,67%)	
faixa etária					0,59
< 40	63 (49,22%)	8 (66,67%)	9 (56,25%)	4 (66,67%)	
≥ 40	65 (50,78%)	4 (33,33%)	7 (43,75%)	2 (33,33%)	
Grupo					<0,01
< 300g	18 (14,06%)	1 (8,33%)	2 (12,5%)	6 (100%)	
> 300g	110 (85,94%)	11 (91,67%)	14 (87,5%)	0 (0%)	
% de gordura					0,83
< 80%	52 (40,63%)	5 (41,67%)	8 (50%)	3 (50%)	
≥ 80%	76 (59,38%)	7 (58,33%)	8 (50%)	3 (50%)	
Total	128 (79,01%)	12 (7,41%)	16 (9,88%)	6 (3,70%)	

O peso mamário demonstra que normomastia (<300g de mama) e hipertrofia mamária (>300g de mama) possuem um perfil bastante diferente entre os grupos.

Em negrito; a linha de diferenças de peso mamário, que foram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos >300 e < que 300g em todas variáveis pesquisadas; sendo 86,5% PR+ER+, 92,3%ER+, 87%PR+ e todos os casos ER- PR- foram encontrados no grupo de normomastia.

Em análise de regressão logística do receptor de estrógeno, observa-se presença de positividade maior estatisticamente significativa nas mamas maiores que 300g ($p < 0,01$).

Denota-se, também, que IMC maior ou menor que 30, idade maior ou menor que 40 anos e lipossustituição maior ou menor que 80% não influenciaram na positividade do receptor de estrógeno (Tabela 9).

Tabela 9 - Regressão logística de acordo com os grupos. A tabela mostra a diferença de porcentagem de ligação entre grupo 1 e grupo 2, estatisticamente significativa maior a ligação no grupo 2 (>300g), $p < 0,01$. Os outros fatores estudados não influenciaram na porcentagem de ligação, logo, foram excluídos como bias para receptores de estrógeno.

	Recep. estrógeno		Regressão logística (probabilidade em POSITIVO)							
	NEGATIVO	POSITIVO	Análise bruta			Análise ajustada				
	n (%)	n (%)	Odds Ratio	IC 95% OR		Valor p	Odds Ratio	IC 95% OR		Valor p
<i>IMC</i>										
< 30	16 (16,84%)	79 (83,16%)	ref=1				ref=1			
> 30	6 (8,82%)	62 (91,18%)	2,09	0,77	5,66	0,15	1,77	0,63	4,98	0,28
<i>faixa etária</i>										
<40	13 (15,48%)	71 (84,52%)	ref=1				ref=1			
>=40	9 (11,39%)	70 (88,61%)	1,42	0,57	3,54	0,45	1,28	0,50	3,33	0,61
<i>Grupo</i>										
<300g	8 (29,63%)	19 (70,37%)	ref=1				ref=1			
>300g	14 (10,29%)	122 (89,71%)	3,67	1,36	9,92	0,01	3,59	1,29	10,00	0,01
<i>% de gordura1</i>										
<80%	11 (15,94%)	58 (84,06%)	ref=1				ref=1			
>=80%	11 (11,7%)	83 (88,3%)	1,43	0,58	3,52	0,44	1,68	0,66	4,31	0,28
Total	22 (13,5%)	141 (86,5%)								

Ao avaliar o receptor de progesterona, em análise de regressão logística, observa-se presença de positividade maior estatisticamente significativa nas mamas maiores que 300g ($p < 0,01$).

Denota-se, também, que IMC maior ou menor que 30, idade maior ou menor que 40 anos e lipossustituição maior ou menor que 80% não influenciaram na positividade no receptor de progesterona (Tabela 10).

Tabela 10 - Diferença de porcentagem de ligação entre grupo 1 e grupo 2, estatisticamente significante maior a ligação no grupo 2 (>300g), $p < 0,01$. Os outros fatores estudados não influenciaram na porcentagem de ligação, logo, foram excluídos como bias para receptores de progesterona.

Objetivo 3	Recep. progesterona		Regressão logística (probabilidade em POSITIVO)							
	NEGATIVO	POSITIVO	Análise bruta				Análise ajustada			
	n (%)	n (%)	Odds Ratio	IC 95% OR		Valor p	Odds Ratio	IC 95% OR		Valor p
<i>IMC</i>										
< 30	12 (12,77%)	82 (87,23%)	ref=1				ref=1			
> 30	6 (8,82%)	62 (91,18%)	1,51	0,54	4,25	0,43	1,13	0,38	3,35	0,83
<i>faixa etária</i>										
<40	12 (14,29%)	72 (85,71%)	ref=1				ref=1			
>=40	6 (7,69%)	72 (92,31%)	2,00	0,71	5,62	0,19	1,94	0,67	5,67	0,22
<i>Grupo</i>										
<300g	7 (25,93%)	20 (74,07%)	ref=1				ref=1			
>300g	11 (8,15%)	124 (91,85%)	3,95	1,37	11,38	0,01	3,94	1,32	11,73	0,01
<i>% de gordura¹</i>										
<80%	8 (11,76%)	60 (88,24%)	ref=1				ref=1			
>=80%	10 (10,64%)	84 (89,36%)	1,12	0,42	3,01	0,82	1,29	0,46	3,60	0,63
Total	18 (11,11%)	144 (88,89%)								

Os dados de IMC maior ou menor que 30, idade maior ou menor que 40 anos e lipossustituição maior ou menor que 80% não se apresentaram como fator de confusão para positividade ou negatividade dos receptores de estrógeno ou progesterona.

Assim, observa-se que os receptores de estrógeno e progesterona não são afetados pelo IMC, nem pela lipossustituição, nem pela idade. Tal análise deixa clara a presença estatisticamente significante maior de receptores hormonais nas hipertrofias mamárias do que em normo e hipomastias ($p < 0,01$), assim como, a ausência de receptores (ER-PR- 100% grupo 1) só ocorreu em normo e hipomastias ($p < 0,01$).

Sobre a regressão quantílica visando demonstrar porcentagem de ligação maior em hipertrofias mamárias em relação às normomastias, observamos os seguintes dados na Tabela 11.

Tabela 11 - Mostra uma média e mediana maior, estatisticamente significativa, nos receptores de estrógeno do grupo 2 (>300g) ($p < 0,01$)

Recep. Estrógeno (%)			
Variável	n	Média (Desvio Padrão)	Mediana (Mín e Máx)
<i>IMC</i>			
< 30	90	54 (36,7)	70 (0;100)
> 30	66	62,03 (32,6)	80 (0;100)
<i>faixa etária</i>			
<40	83	55,05 (36,71)	70 (0;100)
>=40	73	60,07 (33,32)	70 (0;100)
<i>Grupo</i>			
<300g	27	34,81 (35,77)	10 (0;90)
>300g	129	62,12 (33,24)	80 (0;100)
<i>% de gordura</i>			
<80%	65	58,85 (35,67)	70 (0;100)
≥80%	91	56,36 (34,92)	70 (0;99)

Em análise média e mediana, os receptores positivos de estrógeno foram muito maiores em hipertrofias mamárias, apresentando a média de 62,12% de ligação (ER+) *versus* 34, 81% (ER-) e mediana de 80% de ligação (ER+) *versus* 10% (ER-) (Tabela 12).

Tabela 12 - Mostra uma comparação entre as medianas, sendo maior, estatisticamente significativa, somente na diferença entre os grupos de peso mamários diferentes, nos receptores de grupo 2 (>300g), as medianas de ligação são maiores do que no grupo 1 ($p < 0,01$). Já nos outros grupos estudados, as medianas não têm diferença estatística, logo, os grupos têm amostras similares entre as comparações de idade, liposs substituição e IMC.

Regressão quantílica (comparação de medianas)				
Comparação	Estimativa	IC 95%		Valor p
IMC (< 30 vs > 30)	-10,00	-21,64	1,64	0,09
faixa etária (<40 vs ≥ 40)	0,00	-12,75	12,75	0,99
<i>Grupo (<300 vs >300g)</i>	<i>-60,00</i>	<i>-92,66</i>	<i>-27,34</i>	<i><0,01</i>
% de gordura (<80% vs ≥80%)	0,00	-13,21	13,21	0,99

Sendo uma diferença estatisticamente significativa na porcentagem de ligação com receptor de estrogênio maior em hipertrofia mamária, estatisticamente significativa, do que nas normo e hipomastias ($p < 0,01$).

Para receptores de progesterona, encontramos dados parecidos (Tabela 13).

Tabela 13 - Mostra uma média e mediana maior, estatisticamente significativa, nos receptores de progesterona do grupo 2 (>300g) ($p = 0,03$)

Recep. Progesterona (%)			
Variável	n	Média (Desvio Padrão)	Mediana (Min e Máx)
<i>IMC</i>			
< 30	85	54,59 (32,92)	60 (0;100)
> 30	63	59,75 (32,39)	70 (0;100)
<i>faixa etária</i>			
<40	77	57,39 (32,96)	70 (0;100)
≥40	71	56,13 (32,61)	60 (0;100)
<i>Grupo</i>			
<300g	27	35,56 (33,09)	30 (0;90)
>300g	121	61,52 (30,78)	70 (0;100)
<i>% de gordura 1</i>			
<80%	62	60,16 (33,89)	70 (0;100)
≥80%	86	54,35 (31,77)	70 (0;99)

Em análise média e mediana, os receptores positivos de progesterona foram muito maiores em hipertrofias mamárias, apresentando a média de 61,52% de ligação (PR+) *versus* 35, 56% (ER-) e mediana de 70% de ligação (ER+) *versus* 30% (ER-).

Em revisão quantifica e análise do “p”, observa-se na Tabela 14:

Tabela 14 - Mostra uma comparação entre as medianas dos receptores de progesterona, sendo maior, estatisticamente significativa, somente na diferença entre os grupos de peso mamários diferentes, nos receptores de grupo 2 (>300g), as medianas de ligação são maiores do que no grupo 1 ($p < 0,01$). Já nos outros grupos estudados, as medianas não têm diferença estatística, logo, os grupos têm amostras similares entre as comparações de idade, lipossustituição e IMC.

Regressão quantílica (comparação de medianas)				
Comparação	Estimativa	IC 95%		Valor p
IMC (< 30 vs > 30)	0,00	-13,22	13,22	13,22
faixa etária (<40 vs ≥ 40)	0,00	-12,77	12,77	12,77
Grupo (<300 vs >300g)	-40,00	-75,55	-4,45	-4,45
% de gordura (<80% vs ≥80%)	0,00	-13,28	13,28	13,28

Há uma diferença estatisticamente significativa, sendo porcentagem de ligação com receptor de progesterona maior em hipertrofia mamária, estatisticamente significativa, do que nas normo e hipomastias ($p < 0,01$).

5.3 Proposta de nova classificação

A nova proposta de classificação visa dar um padrão fácil de ser seguido, moderno, que envolva análise do receptor hormonal e que contenha e englobe todas as categorias de gigantomastias e tratamentos possíveis (Tabela 15).

Tabela 15 - Nova proposta de classificação

Classificação	Receptor hormonal	Conduta: redução mamária ¹¹⁶ , podendo ser combinada com:
Tipo 1 - Primária (dependente do receptor)	A - ER+	Bloqueador hormonal seletivo de estrógeno
	B - PR+	Bloqueador hormonal seletivo de progesterona
	C - ER+PR+	Bloqueador hormonal seletivo de estrógeno e progesterona
Tipo 2 - Secundária (não dependeu do receptor para crescer, pois o fator de crescimento é extrínseco à mama)	A - Gordurosa > 80% gordura	Tratar fator desencadeante - emagrecer
	B - Farmacológica	Tratar fator desencadeante - suspender medicação
	C - Tumoral benigno	Tratar fator desencadeante - tratar o tumor
	D - Tumoral benigno	Tratar fator desencadeante - tratar o tumor
	E - Sistêmica	Tratar fator desencadeante - tratar a doença sistêmica
	F - Fisiológica gestacional	Tratar fator desencadeante - alta suspeita na prolactina. Tratar com Bromocriptina até o parto e pesquisar após parto tipo 1.
	G - Infecciosa	Tratar fator desencadeante - tratar a doença infecção

A PASH pode ser do tipo 1 A, B ou C, sendo mais importante relatar se a PASH é receptor positivo do que a própria classificação como PASH, pois é o receptor hormonal que vai guiar o tratamento. Logo, PASH perde força como diagnóstico, importando mais qual seu receptor positivo.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Este estudo pretende ser relevante na padronização nas hipertrofias mamárias, trazendo um estudo planejado para operar as pacientes com história clínica adequada que evite ao máximo bias, com critérios claros de inclusão e exclusão. Almeja analisar cuidadosamente as lâminas de anatomopatológico e os receptores hormonais de estrógeno e progesterona com uma amostra adequada e muito expressiva.

A relevância deste estudo fica bem aparente quando se nota, em comparação com estudos até 2006, na única metanálise do tema, que havia 115 casos publicados¹⁴, e só neste estudo avaliar-se-ão 138 pacientes, sendo 276 mamas examinadas.

Ainda parâmetro de qualidade de estudo e inovação ressalta-se que os receptores de ambos os hormônios mais importantes para a mama – estrógeno e progesterona – serão estudados, como poucos estudos avaliaram ambos, explicitar-se-á se o receptor está no epitélio ou no estroma em todos os casos, fato inédito, além de avaliar e comparar a densidade de receptores hormonais com densidade dentre múltiplos pesos mamários, fato inédito na literatura também.

A redução mamária é um passo indiscutível no tratamento da hipertrofia mamária. Pois, após a redução mamária, inúmeros sintomas melhoram, como dorsoalgia, postura, sintomas da depressão, e parâmetros de melhoria de melhoria de qualidade de vida aumentam, como atividade física, socialização, fadiga, sono, redução do IMC e reações emocionais significativamente melhoram^{1,3,15,16,117}.

Porém, inúmeras outras questões não estão padronizadas ainda, como classificação, etiologia e tratamento medicamentoso.

Moss⁶⁰, em 1968, relata um caso e juntamente revisa a literatura deixando bem claras as suspeitas etiológicas da época, que determinavam as gigantomastias pela época em que surgiam - gestacional e

juvenil/puberal/virginal⁴⁰ - hoje, já sabemos que são respectivamente fracamente demonstradas por prolactina^{25,96} ou progestagênica, já a segunda estrogênica, respectivamente, e com alta suspeita de aumento de receptores hormonais para os respectivos hormônios, no caso da prolactina, é a única que tem aumento sérico do hormônio¹¹⁸.

A prolactina, portanto, mantém seu receptor presente e prolactinemia aumentada somente durante a gestação. Após o parto, os testes de ligação com receptor de prolactina são negativos, mesmo em pacientes que especificamente tiveram a hipertrofia mamária que surgiu na gestação⁵⁹.

Este estudo prospectivo padronizou, pela primeira vez, com tamanha precisão, amplitude de informações e inovações o conhecimento das hipertrofias mamárias em pacientes com história clínica bem determinante, com critérios claros de inclusão e exclusão, analisando os receptores hormonais e com um "N" adequado.

Na Literatura, Chrominski *et al.*⁷⁶, Wølner-Hanssen *et al.*⁷⁷ e Trocolla *et al.*⁷⁸ relatam um caso de gigantomastia em seus estudos tentando correlacionar com hormônios.

Em 1990 Jabs *et al.*⁵⁶ em estudo pioneiro relatava não haver associação entre o aumento de receptores hormonais e a hipertrofia mamária. Contudo, o estudo somente possuía 25 pacientes analisados, sem comparativos, e, apesar de bem notado que o nível sérico das pacientes era normal, não houve comparação entre mamas normais visto que a média de peso de mama ressecada neste estudo foi de 752g. Em seu trabalho, foi postulado que seriam receptores hipersensitivos, e, para esta análise, chegou-se à conclusão de que a associação é negativa, porém não foi avaliada a densidade dos receptores e não foi feita análise quantitativa, somente tentativa de associação qualitativa. Para Jabs, **foi indetectável receptor de estrogênio em 100% dos casos**, o que gera suspeita do método de avaliação.

Diferentemente do apresentado por este estudo, foram demonstrados vários itens de comprovação da relação da hipertrofia mamária com os receptores: 1) o receptor de estrógeno tem relação estatística significativa

com a hipertrofia mamária. 2) Não existem casos de receptor negativo de ambos hormônios analisados, ER e PR, em hipertrofias mamárias. 3) Em normomastia, existem casos de ER e PR negativos (ER-PR-) em 25% dos casos. 4) A densidade de ligação é maior nas mamas hipertróficas tanto nos receptores de estrógeno quanto de progesterona, estatisticamente significativa.

Chrominski *et al.*⁷⁶ relatam UM caso cirúrgico e relata o caso levantando a suspeita de gigantomastias por hipersensibilidade aos dos receptores de estrógeno e progesterona. Wølner-Hanssen⁷⁷ *et al.* relatam um caso de gigantomastias e suspeitam de hipersensibilidade à prolactina sem ao menos testar receptores de estrógeno e progesterona, nem prolactina. Concluem o estudo sem chegar à conclusão nenhuma somente suspeitando da prolactina por ela estar em nível sérico aumentado como fator gerador, contudo, no fim do estudo, a paciente se mantém com gigantomastia, mesmo com níveis séricos de prolactina normal, praticamente afastando esta hipótese. Troccola *et al.*⁷⁸ relatam um caso de gigantomastia iniciado em uma paciente com câncer de ovário tratada com cortisona e quimioterapia, um caso relatando causas químicas externas como desencadeante de gigantomastia. Trocolla *et al.*⁷⁸ chamam a atenção para surgimento de gigantomastias em quimioterapia e hipercortisonemia em uma paciente com câncer de ovário. Porém, só relata um caso e não testa receptores hormonais, sequer gerando suspeita de qual seja a etiologia da gigantomastias neste caso.

Nesta tese, a análise mamária padronizada da gigantomastia foi feita em mamas de mulheres adultas que apresentam níveis séricos normais de estrogênio e progesterona, com fatores de inclusão e exclusão adequados, para não haver fatores de confusão ou doenças associadas que atrapalhassem o correto diagnóstico de gigantomastia primária²⁸⁻³⁰.

Para ressaltar a relevância deste estudo, sem considerar outros dados como receptores hormonais, utilizando como parâmetro de comparação apenas o número de casos publicados na Literatura até 2016¹⁴ (N=115), nesta casuística, avaliamos 138 pacientes, sendo 276 mamas examinadas.

Ainda como parâmetro de qualidade de estudo e inovação, ressalta-se que os receptores estrógeno e progesterona foram ambos estudados, diferentemente dos dados da Literatura em que poucos estudos avaliaram os dois simultaneamente. Determinou-se, também, se o receptor está no epitélio ou no estroma em todos os casos operados, e avaliou-se e comparou, a densidade de receptores hormonais dentre múltiplos pesos mamários, correlacionando com dados como IMC, idade, porcentagem de gordura dos pacientes, fatos inéditos na Literatura Mundial, tornando-se uma enorme contribuição no estudo das hipertrofias mamárias.

Alguns estudos tentaram demonstrar perfil de receptores hormonais em patologias mamárias benignas, como doença cística mamária, fibroadenoma, porém a hipertrofia mamária não foi estudada⁸⁶.

Uma grande mudança moderna que pode ter sido gerada no fluxo de conhecimento de doenças mamárias e suas relações com os receptores hormonais se deu em uma abordagem mais moderna para tratamento das doenças malignas de mama⁹⁷⁻¹⁰².

Com a disponibilidade de exames de receptores hormonais crescendo e melhorando devido à correlação bem conhecida de receptores hormonais, principalmente estrógeno, no tratamento de câncer de mama⁹⁷⁻¹⁰², ficou mais fácil, barato e fidedigna a aferição de receptores hormonais em patologias benignas também. Em câncer, é sabido que inibidores de receptor de estrógeno sinalizam para célula e inibem proliferação celular⁸². Li *et al.*⁸² usaram a lógica para testar drogas que são usadas para inibir proliferação celular em câncer de mama para tentar inibir o crescimento mamário que seria o puberal, porém em células *in vitro* provenientes de ratos em desenvolvimento mamário. Foi notado que a sinalização de receptores hormonais tem papel no desenvolvimento mamário puberal; aumentando estudos modernos que indicam crescimento tecidual mamário com maior densidade hormonal, com maior expressão hormonal de estrógeno.

Em patologias benignas, o pioneirismo vem de 1986, quando foram notados e estudados, por Kouyoumdjian *et al.*⁸³, perfis de receptores hormonais em mamas normais e patologias benignas. Já Rutteman *et al.*

notaram que mamas benignas têm mais receptor de estrógeno e progesterona positivo do que células tumorais – câncer de mama – *in loco* ou a distância (metástase não tem ER+ e PR+) ⁸⁴.

Estudos de Nizze *et al.* ⁸⁵ também demonstram que normomastia também apresenta receptores hormonais ER+ e PR+ em 64% dos casos ⁸⁵. E o perfil ER – e PR – foi presente em 15% das mamas normais ⁸⁵.

A análise comparativa do perfil hormonal do tecido mamário normal e patológico mostrou uma correlação biológica gradualmente inversa entre a diminuição do ER + PR + e o aumento da frequência do ER-PR-, desde alterações benignas da mama até carcinomas mamários não invasivos e invasivos ⁸⁵. Mamas com gigantomastias não foram analisadas no estudo de Nizze *et al.* ⁸⁵.

Alguns estudos tentaram demonstrar perfil de receptores hormonais em patologias mamárias benignas como doença cística mamária, fibroadenoma, porém gigantomastia não foi estudada ⁸⁶.

Até que, mais tardiamente (2001), foram aparecendo estudos evidenciando relação de gigantomastias com aumento de expressão de receptores de estrógeno e progesterona, mesmo que em estudo com baixo nível de evidência, ressurgem relatos de caso com aumento (quantitativo) de receptores glandulares de estrogênio ⁵⁷. Estudos, às vezes, só avaliam um receptor hormonal e não outro receptor de estrógeno (ER) puramente é analisado ^{30,58}, deixando a falha de não analisar progesterona e ainda em número baixo de pacientes (13) ⁵⁸. Neste estudo, Sun *et al.* ^{30,58} concluem que a hipertrofia mamária está relacionada à expressão excessiva de ER no tecido mamário, enquanto a micromastia e a hipotrofia mamária estão relacionadas ao nível mais baixo ou à inibição da expressão de ER, contudo, o “N” do estudo deixa dúvidas em relação a sua força e ao nível de evidência, além do que não avalia a progesterona, assim como não descreve se tem receptor no epitélio ou no estroma, tampouco gera dados quantitativos de densidade de ligação relacionada ao peso, como foi analisado nesta tese. Assim como o N de 3 casos no estudo de Das *et al.* ⁵⁹, em que notaram ER e PR positivos nos 3 casos, porém sua contribuição

mais importante foi o fato de demonstrar ausência de receptores de prolactina após o período gestacional, mesmo em gigantomastias surgidas na gestação, e demonstrar altos indícios de renovação e turnover celular em gigantomastias, com IGF-2 (fator de crescimento semelhante à insulina) elevado, TNF-Beta (fator de necrose tumoral) elevado, PDGRF (fator de crescimento derivado de plaqueta) elevado e o EGRF (receptor de fator de crescimento epidérmico) elevado⁵⁹. Contudo, esses fatores e sinalizadores podem ser elevados pela própria intermediação do estrógeno, que é o principal hormônio no papel de crescimento mamário, ou até da progesterona.

Ainda em relação aos receptores hormonais, os dados de IMC maior ou menor que 30, idade maior ou menor que 40 anos e lipossustituição maior ou menor que 80% não se apresentaram como fatores de confusão para positividade ou negatividade dos receptores de estrógeno ou progesterona, devendo-se fazer o teste de receptor em todas as faixas etárias, todos IMCs e qualquer que seja a lipossustituição, contanto que se encontrem nas lâminas tecido glandular.

Muitos estudos já tentaram usar tratamentos com antagonistas hormonais, como bromocriptina, medroxiprogesterone, tamoxifeno, e danazol, na intenção de interromper ou até regredir o crescimento mamário^{14,25,40}; porém com resultados completamente aleatórios em sucesso. Para isso, existe a hipótese de que estavam bloqueando receptores hormonais sem ao menos saber se naqueles casos eram positivos, diminuindo totalmente a eficácia do tratamento e a qualidade do estudo.

Em relação ao tratamento, novas expectativas estão por vir. Historicamente e conhecidamente, sabe-se que inibidores hormonais de ampla ligação em inúmeros tecidos não são a opção ideal para inibir uma doença benigna específica e localizada como a hipertrofia mamária. Já a nova proposta dos complexos de ligação seletiva de estrógeno (**TSEC** – *Tissue Selective Estrogen Complex*) e os moduladores seletivos de receptores de estrógeno (**SERMs** – *Selective Estrogen Receptors*

Modulators) são opções que vêm surgindo para ligação seletiva, estes podem ser o novo caminho para novos estudos clínicos de tratamento ou prevenção de gigantomastia^{103,104}.

Na mama, análises bioquímicas indicam que a degradação do ER é um mecanismo importante pelo qual os TSECs exercem seus efeitos antagônicos¹⁰³.

Já os tratamentos hormonais visando à progesterona, em outro estudo, foi sugerido que a hidrogesterona é uma progesterona potente que reduz a hipertrofia mamária antes da cirurgia e evita a recorrência após a redução da mama⁹⁵. Porém este estudo avaliou somente 4 casos, deixando o estudo fraco devido ao seu “N” minúsculo.

Outra classe de medicamentos que poderia ser testada são os **MSRP ou SPRM em inglês** (moduladores seletivos de receptor de progesterona) ou mesoprogestinas, com efeitos e ligações específicas em alguns órgãos que têm receptores de progesterona. Esta classe tem comercialização proibida no Brasil devido ao seu potencial de aborto. Contudo, seriam excelentes drogas para serem testadas nas gigantomastias PR+. A droga Onapristone, por exemplo, tem papel antagonista completo e antiproliferativo, além de ter a propriedade de se ligar ao tecido mamário, podendo, em pesquisas futuras, ter papel nas gigantomastias PR+^{95,119}.

Já sobre o tratamento das gigantomastias que surgiram na gestação, os tratamentos com bromocriptina ainda geram dúvidas, mas pode ser indicado somente como controle durante a gestação, assim como, a cabergolina³⁴, até que a paciente possa ser operada no pós-parto³⁴. Ambas as drogas apresentaram um resultado positivo em gestantes controlando o crescimento e a sintomatologia, mas não mostraram resultados em outros casos não gestacionais²². Como não foram investigados todos receptores hormonais, fica duvidosa a terapia. Os resultados de tratamentos com bromocriptina não tiveram os mesmos alcançados em casos juvenis⁹³. Ficando ainda a gigantomastia gerada na gestação com necessidade de investigação de receptor de estrógeno e progesterona, e com tratamento com Bromocriptina até o parto, e depois surgida pesquisa de ER e PR

para tratar após o parto, tendo o benefício da Bromocriptina, que pode ser administrada na gestação²².

Muitos estudos já tentaram usar tratamentos com antagonistas hormonais, como bromocriptina, medroxiprogesterone, tamoxifeno, e danazol, com a intenção de interromper ou até regredir o crescimento mamário^{14,25,40}; porém com resultados completamente aleatórios em sucesso. Para isso, existe a hipótese que estavam bloqueando receptores hormonais sem ao menos saber se naqueles casos eram positivos, diminuindo totalmente a eficácia do tratamento e a qualidade do estudo.

Sobre o câncer incidental, achado em 2,3% das pacientes¹⁰⁶, neste estudo, não houve nenhum caso de câncer como achado incidental.

Ainda em 2019, o que observamos são artigos em sua maioria relatos de caso ainda^{88,120}, necessitando a literatura acerca das gigantomastias avançar.

A porcentagem de ligação com receptor de estrogênio é maior em hipertrofia mamária, estatisticamente significativa, do que nas normo e hipomastias ($p < 0,01$), apresentando uma densidade maior de ligação quanto maior é a mama (corte maior ou menor que 300g).

6.1 Sobre a proposta de classificação

Saber a data em que se inicia a gigantomastias pode ajudar na suspeita de qual receptor hormonal seria seu causador, contudo, a análise de receptor hormonal e sua classificação como receptor hormonal positivo e sua densidade se mostra como indispensável nas pesquisas e visando a tratamentos futuros, sendo um exame indispensável nas reduções mamárias.

A padronização de uma classificação moderna visa à ampla correlação com diagnóstico e seu tratamento.

Nesta tese, visamos fazer um estudo único, padronizado, com “N” adequado, o maior “N” da história, maior que todos os casos publicados juntos até 2006¹⁴, quando se encontrou em metanálise juntando todos os casos publicados dariam 115 relatos de casos. Nenhum estudo planejou tantos pacientes operados prospectivamente já sabendo o que queríamos avaliar em cada caso e pensado para esclarecer de vez a correlação entre receptores hormonais e hipertrofia mamária, além de propor uma classificação funcional, que dê diagnóstico, e seu indício de tratamento e acompanhamento.

Reitera-se que é bem conhecida que a hipertrofia mamária idiopática é uma denominação pela falta de conhecimento que se tem a respeito de sua etiologia real, denominando-a como *idiopática*.

Na verdade, esta denominação tende a acabar, visto que os diagnósticos diferenciais difíceis e que, na maior parte das vezes, é dado como idiopático.

Vemos que, em nosso estudo Hiperplasia Pseudoangiomatosa Estromal (PASH), difusa foi uma das causas de classificação oculta como idiopática em 20,14% das hipertrofias mamárias previamente denominadas “idiopáticas”, no restante, sempre foi encontrado um ou foram encontrados dois receptores hormonais positivos, quando o fator de confusão foi excluído.

A nova proposta de classificação da tabela abaixo (Tabela 16) engloba os diagnósticos e seus possíveis tratamentos, ao contrário da metanálise de 2006, reuniram-se 115 casos operados, em nosso estudo, foram 166 casos operados prospectivamente. Na metanálise de 2006¹⁴, a proposta de classificação não foi funcional, não foi universalmente aceita e faltaram inúmeros tipos de gigantomastias nesta classificação, além de faltarem tratamentos a serem realizados¹⁴.

Tabela 16 - Nova proposta de classificação (diagnósticos e seus possíveis tratamentos)

Classificação	Receptor hormonal	Conduta: redução mamária¹¹⁶ podendo ser combinada com:
Tipo 1 - Primária	A - ER+	Bloqueador hormonal seletivo de estrógeno
	B - PR+	Bloqueador hormonal seletivo de progesterona
	C - ER+PR+	Bloqueador hormonal seletivo de estrógeno e progesterona
Tipo 2 - Secundária	A - Gordurosa > 80% gordura	Tratar fator desencadeante - emagrecer
	B - Farmacológica	Tratar fator desencadeante - suspender medicação
	C - Tumoral benigno	Tratar fator desencadeante - tratar o tumor
	D - Tumoral benigno	Tratar fator desencadeante - tratar o tumor
	E – Sistêmica	Tratar fator desencadeante - tratar a doença sistêmica
	F - Fisiológica gestacional	Tratar fator desencadeante - alta suspeita na prolactina. Tratar com Bromocriptina até o parto e pesquisar após parto tipo 1
	G - Infecçiosa	Tratar fator desencadeante - tratar a doença infecção

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

O Receptor de estrógeno tem relação estatística significativa com a hipertrofia mamária.

Não existem casos de receptor negativo de ambos os hormônios analisados, ER e PR, em hipertrofias mamárias, já em normomastia, existem casos de ER e PR negativos (ER-PR-) em 25% dos casos.

A densidade de ligação é maior nas mamas acima de 300g tanto de nos receptores de estrógeno quando progesterona, estatisticamente significativa.

Os dados de IMC maior ou menor que 30, idade maior ou menor que 40 anos e lipossustituição maior ou menor que 80% não se apresentaram como fator de confusão para positividade ou negatividade dos receptores de estrógeno ou progesterona, devendo-se fazer o teste de receptor em todas as faixas etárias, todos IMC e qualquer que seja a lipossustituição, contanto que se encontre nas lâminas tecido glandular.

Conclui-se que a bromocriptina e inibidores de prolactina só podem ser usados como controle sintomático durante a gestação, não como tratamento único de cura⁸⁸, e, após a gestação os receptores hormonais de prolactina, são negativos, não tendo mais função a bromocriptina. Devendo-se investigar mesmo em gigantomastias gestacionais, no período pós-gestação, o tipo 1 de hipertrofias mamárias.

A PASH tem relação com o receptor hormonal de progesterona ($p < 0,01$) e, em alguns casos, tem ambos receptores (PR+ ER+).¹⁻¹²²

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Dafydd H, Roehl KR, Phillips LG, Dancey A, Peart F, Shokrollahi K. Redefining gigantomastia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011;64(2):160-3.
2. Naufal RR PA, Maciel PJ, Mélega JM. Impacto da mamoplastia redutora com técnica do pedículo medial na redução dos sintomas dolorosos em pacientes com gigantomastia. *Rev Bras Cir Plast*. 2010;25(3 Suppl.1):55.
3. Barbosa AF, Raggi GC, Sa CS, Costa MP, Lima JE Jr., Tanaka C. Postural control in women with breast hypertrophy. *Clinics*. 2012;67(7):757-60.
4. Iwuagwu OC, Stanley PW, Platt AJ, Drew PJ, Walker LG. Effects of bilateral breast reduction on anxiety and depression: results of a prospective randomised trial. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2006;40(1):19-23.
5. Emami SA, Sobhani R. Impact of reduction mammoplasty on sexuality in patients with macromastia and their partners. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(10):1335-9.
6. Sigurdson L, Mykhalovskiy E, Kirkland SA, Pallen A. Symptoms and related severity experienced by women with breast hypertrophy. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119(2):481-6.
7. Costa MP, Ching AW, Ferreira MC. Thin superior medial pedicle reduction mammoplasty for severe mammary hypertrophy. *Aesthet Plast Surg*. 2008;32(4):645-52.
8. Sabino Neto M, Dematte MF, Freire M, Garcia EB, Quaresma M, Ferreira LM. Self-esteem and functional capacity outcomes following reduction mammoplasty. *Aesthet Surg J*. 2008;28(4):417-20.
9. Gonzalez F, Walton RL, Shafer B, Matory WE, Jr., Borah GL. Reduction mammoplasty improves symptoms of macromastia. *Plast Reconstr Surg*. 1993;91(7):1270-6.
10. Perez-Panzano E, Guemes-Sanchez A, Gascon-Catalan A. Quality of life following symptomatic macromastia surgery: short- and long-term evaluation. *Breast J*. 2016;22(4):397-406.

11. Perez-Panzano E, Gascon-Catalan A, Sousa-Dominguez R, Carrera-Lasfuentes P, Garcia-Campayo J, Guemes-Sanchez A. Reduction mammoplasty improves levels of anxiety, depression and body image satisfaction in patients with symptomatic macromastia in the short and long term. *J Psychosom Obst Gynaecol*. 2017;38(4):268-75.
12. Nuzzi LC, Firriolo JM, Pike CM, Cerrato FE, Webb ML, Faulkner HR, et al. The effect of reduction mammoplasty on quality of life in adolescents with macromastia. *Pediatrics*. 2017;140(5).
13. Albert H. Diffuse idiopathic hypertrophy of the mammary glands in the female. *JAMA*. 1910;55(16):1339-43.
14. Dancey A, Khan M, Dawson J, Peart F. Gigantomastia--a classification and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61(5):493-502.
15. Berberoglu O, Temel M, Turkmen A. Effects of reduction mammoplasty operations on the spinal column: clinical and radiological response. *Aesthet Plast Surg*. 2015;39(4):514-22.
16. Coltman CE, Steele JR, McGhee DE. Effect of breast size on upper torso musculoskeletal structure and function: a cross-sectional study. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(3):686-95.
17. Sanal B, Korkmaz M, Nas OF, Can F, Hacikurt K. The effect of gigantomasty on vertebral degeneration: a computed tomography study. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2017;30(5):1031-5.
18. McGhee DE, Coltman KA, Riddiford-Harland DL, Steele JR. Upper torso pain and musculoskeletal structure and function in women with and without large breasts: a cross sectional study. *Clin Biomech*. 2018;51:99-104.
19. Karacor-Altuntas Z, Dadaci M, Ince B, Karamese M, Savaci N. Central pedicle reduction in gigantomastia without free nipple graft. *Ann Plast Surg*. 2016;76(4):383-7.
20. Lewison EF, Jones GS, Trimble FH, da LL. Gigantomastia complicating pregnancy. *Surg Gynecol Obstetr*. 1960;110:215-23.
21. Drife JO. Breast development in puberty. *Ann New York Acad Sci*. 1986;464:58-65.
22. Rezai S, Nakagawa JT, Tedesco J, Chadee A, Gottimukkala S, Mercado R, et al. Gestational gigantomastia complicating pregnancy: a case report and review of the literature. *Case Rep Obstetr Gynecol*. 2015;2015:892369.

23. Cho MJ, Yang JH, Choi HG, Kim WS, Yu YB, Park KS. An idiopathic gigantomastia. *Ann Surg Treat Res*. 2015;88(3):166-9.
24. Turkan H, Gokgoz MS, Tasdelen I, Dundar HZ. Gestational gigantomastia. *J Breast Health*. 2016;12(2):86-7.
25. Antevski BM, Smilevski DA, Stojovski MZ, Filipovski VA, Banev SG. Extreme gigantomastia in pregnancy: case report and review of literature. *Arch Gynecol Obstetr*. 2007;275(2):149-53.
26. Muldoon TG. Steroid hormone receptor regulation by various hormonal factors during mammary development and growth in the normal mouse. *Ann New York Acad Sci*. 1986;464:17-36.
27. O'Malley BW, Means AR. Female steroid hormones and target cell nuclei. *Science*. 1974;183(4125):610-20.
28. Yamamoto KR. Steroid receptor regulated transcription of specific genes and gene networks. *Annu Rev Genet*. 1985;19:209-52.
29. King RJB. Oestrogen-receptors: an overview of recent advances in their structure and function. *Proc R Soc Edinb*. 1989;95B.
30. Sun J, Qiao Q, Qi K. The difference in estrogen receptor protein level between breast hypertrophy and micromastia. *Plast Reconstr Surg*. 2004;113(7):2241-2.
31. Choi YJ, Ko EY, Kook S. Diagnosis of pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast: ultrasonography findings and different biopsy methods. *Yonsei Med J*. 2008;49(5):757-64.
32. Celliers L, Wong DD, Bourke A. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia: a study of the mammographic and sonographic features. *Clin Radiol*. 2010;65(2):145-9.
33. Ezem BU, Osuagwu CC, Opara KA. Gestational gigantomastia with complete resolution in a Nigerian woman. *BMJ Case Rep*. 2011;2011.
34. Dellal FD, Ozdemir D, Aydin C, Kaya G, Ersoy R, Cakir B. Gigantomastia and macroprolactinemia responding to cabergoline treatment: a case report and minireview of the literature. *Case Rep Endocrinol*. 2016;2016:3576024.
35. Ng WK, Mrad MA, Brown MH. Juvenile fibroadenoma of the breast: Treatment and literature review. *Can J Plast Surg*. 2011;19(3):105-7.
36. Silfen R, Skoll PJ, Hudson DA. Florid juvenile (cellular) fibroadenomatosis in the adolescent: a case for subcutaneous mastectomy? *Aesth Plast Surg*. 1999;23(6):413-5.

37. Di Noto A, Pacheco BP, Vicala R, Itala J, Pellegrino J, Mendez Ribas J. Two cases of breast lymphoma mimicking juvenile hypertrophy. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 1999;12(1):33-5.
38. Soleimani T, Evans TA, Sood R, Hadad I, Socas J, Flores RL, et al. Pediatric reduction mammoplasty: a retrospective analysis of the Kids' Inpatient Database (KID). *Surgery*. 2015;158(3):793-801.
39. Gentimi F, Loupatatzi A, Euthimoglou KP, Michailidou EG, Tzovaras AA, Kaja AD, et al. Juvenile gigantomastia in a 12-year-old girl: a case report. *Aesthet Plast Surg*. 2011;35(3):414-7.
40. Baker SB, Burkey BA, Thornton P, LaRossa D. Juvenile gigantomastia: presentation of four cases and review of the literature. *Ann Plast Surg*. 2001;46(5):517-25; discussion 25-6.
41. Roy M, Lee J, Aldekhayel S, Dionisopoulos T. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia: a rare cause of idiopathic gigantomastia. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015;3(9):e501.
42. Reusche R, Winocour S, Degnim A, Lemaine V. Diffuse dermal angiomatosis of the breast: a series of 22 cases from a single institution. *Gland Surg*. 2015;4(6):554-60.
43. Alikhassi A, Ensani F, Omranipour R, Abdollahi A. Bilateral simultaneous pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breasts and axillae: imaging findings with pathological and clinical correlation. *Case Rep Radiol*. 2016;2016:9084820.
44. Bourke AG, Tiang S, Harvey N, McClure R. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia causing massive breast enlargement. *BMJ Case Rep*. 2015;2015.
45. Samaila MO, Aliyu HO, Yusufu LM, Abdullahi S. Concurrent giant tumoral pseudoangiomatous stromal hyperplasia necessitating bilateral mastectomy. *Ann African Med*. 2018;17(2):82-5.
46. Karaguzel G, Bilen S, Karacal N, Yildiz K, Livaoglu M. Virginal breast hypertrophy: different presentations of 2 cases and the role of tamoxifen as an adjuvant therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016;29(5):e71-e4.
47. Ewies T, Abbas A, Amr S, El Arini A. Unilateral virginal breast hypertrophy in an 11-year-old girl. *Breast J*. 2013;19(2):202-4.
48. Hariga CS, Badiu C, Jecan R, Lascar I. Virginal gigantomastia. *Acta Endocrinol*. 2016;12(1):102-3.
49. Barragan-Morteo Ade J, Martinez-Jimenez MA. Massive Idiopathic prepuberta Gigantomastial. *Indian Pediatr*. 2016;53(1):77.

50. Jabaiti S, Fayyad L, Isleem U. Prednisolone-induced virginal mammary hypertrophy: case report. *Int J Surg Case Rep.* 2019;59:140-3.
51. Huang Y, Chen F. Review of myofibroblastoma of breast and its most common mimickers. *North Am J Med Sci.* 2012;5:38-42.
52. Gerber B, Krause A, Lochmuller EM, Janni W, Friese K. [Juvenile gigantomastia. Case report and literature survey]. *Zentralbl Gynakol.* 2004;126(3):167-9.
53. Mangla M, Chhatwal J, Nautiyal R, Prasad D. Gestational gigantomastia in the setting of myasthenia gravis. *J Obstetr Gynaecol India.* 2019;69(Suppl 1):84-7.
54. Le EN, McGirt LY, Abuav R. Gigantomastia and autoimmunity: a case report. *Lupus.* 2009;18(11):1015-8.
55. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6.
56. Jabs AD, Frantz AG, Smith-Vaniz A, Hugo NE. Mammary hypertrophy is not associated with increased estrogen receptors. *Plast Reconstr Surg.* 1990;86(1):64-6.
57. Noczynska A, Wasikowa R, Myczkowski T. [Hypersensitivity of estrogen receptors as a cause of gigantomasty in two girls]. *Pol Merkur Lekarski.* 2001;11(66):507-9.
58. Sun JM, Qiao Q, Qi KM. [The expression of the estrogen receptor within the mammary gland of the breast hypertrophy and hypogenesis]. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.* 2004;20(6):415-7.
59. Das L, Rai A, Vaiphei K, Garg A, Mohsina S, Bhansali A, et al. Idiopathic gigantomastia: newer mechanistic insights implicating the paracrine milieu. *Endocrine.* 2019;66(2):166-77.
60. Moss WM. Gigantomastia with pregnancy. A case report with review of the literature. *Arch Surg.* 1968;96(1):27-32.
61. Kullander S. Effect of 2 br-alpha-ergocryptin (CB 154) on serum prolactin and the clinical picture in a case of progressive gigantomastia in pregnancy. *Ann Chir Gynaecol.* 1976;65(4):227-33.
62. Gerall CD, Jatoi I. Gestational gigantomastia. *Surgery.* 2019;165(2):485.
63. Vuitch MF, Rosen PP, Erlandson RA. Pseudoangiomatous hyperplasia of mammary stroma. *Human Pathol.* 1986;17(2):185-91.

64. Taira N, Ohsumi S, Aogi K, Maeba T, Kawamura S, Nishimura R, et al. Nodular pseudoangiomatous stromal hyperplasia of mammary stroma in a case showing rapid tumor growth. *Breast Cancer*. 2005;12(4):331-6.
65. Bowman E, Oprea G, Okoli J, Gundry K, Rizzo M, Gabram-Mendola S, et al. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia (PASH) of the breast: a series of 24 patients. *Breast J*. 2012;18(3):242-7.
66. Jordan AC, Jaffer S, Mercer SE. Massive nodular pseudoangiomatous stromal hyperplasia (PASH) of the breast arising simultaneously in the axilla and vulva. *Int J Surg Pathol*. 2011;19(1):113-6.
67. Shimpi TR, Baksa Reynolds V, Shikhare S, Srinivasan S, Clarke MJ, Peh WCG. Synchronous large tumoral pseudoangiomatous stromal hyperplasia (PASH) in the breast and axilla with subsequent carcinoma in the contralateral breast: routine and strain imaging with histopathological correlation. *BJR Case Rep*. 2015;1(3):20150017.
68. Ryu EM, Whang IY, Chang ED. Rapidly growing bilateral pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast. *Korean J Radiol*. 2010;11(3):355-8.
69. Hee Sun Go MaSKJ, MD. Radiologic imaging findings of bilateral infiltrating pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breasts: a case report. *J Korean Soc Radiol*. 2013;68:329-32.
70. Badve S, Sloane JP. Pseudoangiomatous hyperplasia of male breast. *Histopathology*. 1995;26(5):463-6.
71. Anderson C, Ricci A Jr, Pedersen CA, Cartun RW. Immunocytochemical analysis of estrogen and progesterone receptors in benign stromal lesions of the breast. Evidence for hormonal etiology in pseudoangiomatous hyperplasia of mammary stroma. *Am J Surg Pathol*. 1991;15(2):145-9.
72. Zubor P, Kajo K, Dussan CA, Szunyogh N, Danko J. Rapidly growing nodular pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast in an 18-year-old girl. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. 2006;114(5):389-92.
73. Baskin H, Layfield L, Morrell G. MRI appearance of pseudoangiomatous stromal hyperplasia causing asymmetric breast enlargement. *Breast J*. 2007;13(2):209-10.
74. Rosa G, Dawson A, Rowe JJ. Does Identifying Whether pseudoangiomatous stromal hyperplasia (pash) is focal or diffuse on core biopsy correlate with a PASH nodule on excision? *Int J Surg Pathol*. 2017;25(4):292-7.

75. Drinka EK, Bargaje A, Ersahin CH, Patel P, Salhadar A, Sinacore J, et al. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia (PASH) of the breast: a clinicopathological study of 79 cases. *Int J Surg Pathol.* 2012;20(1):54-8.
76. Chrominski W, Madej B, Maciejewski R, Torres K, Ciechanek R, Burdan F. A developmental anomaly of the mammary glands - gigantomastia. A case report. *Folia Morphol.* 2003;62(4):517-8.
77. Wolner-Hanssen P, Palmer B, Sjoberg NO, Astedt B. Gigantomastia. *Acta Obstetr Gynecol Scand.* 1981;60(5):525-7.
78. Troccola A, Maruccia M, Dessy LA, Onesti MG. Cortisone-induced gigantomastia during chemotherapy. *G Chir.* 2011;32(5):266-9.
79. Pei W, Jing R, Lixia Z. [Clinical studies on changes in sexual hormones and estrogen receptor in patients with gynecomastia]. *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery].* 1995;33(8):470-2.
80. Yang YQ, Sun JM, Li Q, Zhang RR, Guo K. [Expression of estrogen sulfotransferase in the mammary gland of hypertrophic breast and its significance]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2011;27(1):48-50.
81. Zhang Y, Sun JM. [The expression of aromatase P450 in the mammary gland of hypertrophic breast]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2009;25(2):136-9.
82. Li M, Fu X, Ma G, Sun X, Dong X, Nagy T, et al. Atbf1 regulates pubertal mammary gland development likely by inhibiting the pro-proliferative function of estrogen-ER signaling. *PloS One.* 2012;7(12):e51283.
83. Kouyoumdjian JC, Feuilhade F, Pinaudeau Y, Rymer JC. [Steroid hormone receptors in the normal breast and in benign mastopathies]. *Bull Cancer.* 1986;73(2):120-3.
84. Bonora M, Wieckowski MR, Chinopoulos C, Kepp O, Kroemer G, Galluzzi L, et al. Molecular mechanisms of cell death: central implication of ATP synthase in mitochondrial permeability transition. *Oncogene.* 2015;34(12):1475-86.
85. Nizze H, Al-Thobhani AK, Terpe H. Steroid hormone receptor profile of normal, benign, and malignant female breast epithelium: an immunohistochemical analysis of 325 biopsies. *Breast J.* 1998;4(3):156-64.
86. Nardelli GB, Lamaina V, Siliotti F. Steroid receptors in benign breast disease, gross cystic disease and fibroadenoma. *Clin Exp Obstetr Gynecol.* 1987;14(1):10-5.

87. Kupfer D, Dingman D, Broadbent R. Juvenile breast hypertrophy: report of a familial pattern and review of the literature. *Plast Reconstr Surg.* 1992;90(2):303-9.
88. Diallo AC, Ba MB. [A case of bilateral gestational gigantomastia]. *Pan African Med J.* 2019;32:50.
89. Swelstad MR, Swelstad BB, Rao VK, Gutowski KA. Management of gestational gigantomastia. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118(4):840-8.
90. Sperling RL, Gold JJ. Use of an anti-estrogen after a reduction mammoplasty to prevent recurrence of virginal hypertrophy of breasts. Case report. *Plast Reconstr Surg.* 1973;52(4):439-42.
91. Ryan RF, Pernoll ML. Virginal hypertrophy. *Plast Reconstr Surg.* 1985;75(5):737-42.
92. Craig HR. Penicillamine induced mammary hyperplasia: report of a case and review of the literature. *J Rheumatol.* 1988;15(8):1294-7.
93. Arscott GD, Craig HR, Gabay L. Failure of bromocriptine therapy to control juvenile mammary hypertrophy. *Br J Plast Surg.* 2001;54(8):720-3.
94. Griffith JR. Virginal breast hypertrophy. *J Adolesc Health Care.* 1989;10(5):423-32.
95. Afonso HG, Costa V, Lanzinha A, Corgo P. Modulador seletivo dos receptores da progesterona no tratamento de miomas em idade reprodutiva: a propósito de um caso clínico. *Acta Obstet Ginecol Port.* 2016;10:66-9.
96. Hedberg K, Karlsson K, Lindstedt G. Gigantomastia during pregnancy: effect of a dopamine agonist. *Am J Obstetr Gynecol.* 1979;133(8):928-31.
97. Fox EM, Davis RJ, Shupnik MA. ERbeta in breast cancer--onlooker, passive player, or active protector? *Steroids.* 2008;73(11):1039-51.
98. Helguero LA, Lindberg K, Gardmo C, Schwend T, Gustafsson JA, Haldosen LA. Different roles of estrogen receptors alpha and beta in the regulation of E-cadherin protein levels in a mouse mammary epithelial cell line. *Cancer Res.* 2008;68(21):8695-704.
99. Soldati R, Wargon V, Cerliani JP, Giulianelli S, Vanzulli SI, Gorostiaga MA, et al. Inhibition of mammary tumor growth by estrogens: is there a specific role for estrogen receptors alpha and beta? *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123(3):709-24.

100. Gustafsson JA, Warner M. Estrogen receptor beta in the breast: role in estrogen responsiveness and development of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2000;74(5):245-8.
101. Platet N, Cathiard AM, Gleizes M, Garcia M. Estrogens and their receptors in breast cancer progression: a dual role in cancer proliferation and invasion. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2004;51(1):55-67.
102. Hayashi SI, Eguchi H, Tanimoto K, Yoshida T, Omoto Y, Inoue A, et al. The expression and function of estrogen receptor alpha and beta in human breast cancer and its clinical application. *Endocr Relat Cancer.* 2003;10(2):193-202.
103. Komm BS, Mirkin S. Evolution of the tissue selective estrogen complex (TSEC). *J Cell Physiol.* 2013;228(7):1423-7.
104. Jirecek S, Pavo I, Huber JC. [Effect of selective estrogen receptor modulators on estrogen-sensitive tissues]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsc.* 1999;39(4):184-90.
105. Thorek M. Possibilities in the reconstruction of the human form 1922. *Aesth Plastic Surg.* 1989;13(1):55-8.
106. Mastroianni M, Lin A, Hughes K, Colwell AS. Proliferative lesions found at reduction mammoplasty: incidence and implications in 995 breast reductions. *Plast Reconstr Surg.* 2019;143(2):271e-5e.
107. Mercado CL, Naidrich SA, Hamele-Bena D, Fineberg SA, Buchbinder SS. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast: sonographic features with histopathologic correlation. *Breast J.* 2004;10(5):427-32.
108. Powell CM, Cranor ML, Rosen PP. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia (PASH). A mammary stromal tumor with myofibroblastic differentiation. *Am J Surg Pathol.* 1995;19(3):270-7.
109. Polger MR, Denison CM, Lester S, Meyer JE. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia: mammographic and sonographic appearances. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166(2):349-52.
110. Bozola AR, Longato FM, Bozola AP. Análise geométrica da forma da beleza da mama e da forma de prótese baseado na proporção Phi: aplicação prática. *Rev Bras Cir Plast.* 2011;26:94-103.
111. Iwuagwu O, Bajalan A, Platt A, Stanley P, Reese R, Drew P. Macromastia and carpal tunnel syndrome: is there an association? *Aesth Plastic Surg.* 2006;30(5):535-7.
112. Cochran WG. *Sampling techniques.* 3rd Edition. John Wiley & Sons. 1986.

113. Koenker R, Bassett G. Regression quantiles. *Econometrika*. 1978;46(1):33-50.
114. Gauvreau K, Pagano M. *Princípios de bioestatística*. São Paulo: Thomson. 2004.
115. Paul S. Levy SL. *Sampling of populations: methods and applications*. New Jersey:Wiley Publishers. 1999. 616p.
116. Kling RE, Tobler WD, Jr., Gusenoff JA, Rubin JP. Avoiding complications in gigantomastia. *Clin Plast Surg*. 2016;43(2):429-39.
117. Pike CM, Nuzzi LC, DiVasta AD, Greene AK, Labow BI. Weight changes after reduction mammoplasty in adolescents. *J Adolesc Health*. 2015;57(3):277-81.
118. Zargar AH, Laway BA, Masoodi SR, Shah NA, Darzi MA, Wani AH. Gestational macromastia not responding to termination of pregnancy. *Postgrad Med J*. 1995;71(832):124–5.
119. Silva ACJSR, Lara LAS. Moduladores seletivos dos receptores da progesterona: revisão da literatura. *FEMINA*. 2011;39(12):544:8.
120. Roland SO, Cyprien Z, Damien K, Adama D, Valentin K, Nassirou Y, et al. The place of reductive surgery in the management of gestational ulcerative gigantomastia: a case report at Sourou Sanou Teaching Hospital. *Case Rep Surg*. 2019;2019:7946240.
121. Goel NB, Knight TE, Pandey S, Riddick-Young M, de Paredes ES, Trivedi A. Fibrous lesions of the breast: imaging-pathologic correlation. *Radiographics*. 2005;25(6):1547-59.
122. Hargaden GC, Yeh ED, Georgian-Smith D, Moore RH, Rafferty EA, Halpern EF, et al. Analysis of the mammographic and sonographic features of pseudoangiomatous stromal hyperplasia. *Am J Roentgenol*. 2008;191(2):359-63.