



**Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer  
Coordenação de Ensino  
Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica**

**JOÃO VICTOR RICCI ALVES**

**CÂNCER DE MAMA EM HOMEM JOVEM COMO CONSEQUÊNCIA DE  
RADIOTERAPIA DE CORPO INTEIRO APÓS TRANSPLANTE ALOGÊNICO  
PARA LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA: RELATO DE CASO**

**Rio de Janeiro  
2023**

**JOÃO VICTOR RICCI ALVES**

**Câncer de mama em homem jovem como consequência de radioterapia de  
corpo inteiro após transplante alogênico para leucemia linfóide aguda:  
relato de caso**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Nacional de  
Câncer como requisito parcial para a  
conclusão do Programa de Residência  
Médica em Oncologia Clínica.

Orientador: Dr. Alexandre Boukai

Revisão: Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2023

A474c Alves, João Victor Ricci.

Câncer de mama em homem jovem como consequência de radioterapia de corpo inteiro após transplante alogênico para leucemia linfóide aguda - relato de caso. / João Victor Ricci Alves. – Rio de Janeiro, 2023.

18 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica) – Instituto Nacional de Câncer, 2023.

Orientador(a): Dr. Alexandre Boukai.

Revisor(a): Dra. Shirley Burburan.

1. Irradiação Corporal Total, efeitos adversos. 2. Neoplasias da Mama Masculina. 3. Leucemia Linfocítica Aguda. 4. Transplante Alogênico. I. Boukai, Alexandre (Orient.). II. Burburan, Shirley (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.994 49

Catálogo na fonte  
Núcleo de Sistema Integrado de Bibliotecas / INCA  
Kátia Simões CRB7/5952

**JOÃO VICTOR RICCI ALVES**

**Câncer de mama em homem jovem como consequência de radioterapia de corpo inteiro após transplante alogênico para leucemia linfóide aguda:  
relato de caso**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer  
como requisito parcial para a conclusão do Programa de  
Residência Médica em Oncologia Clínica

Aprovado em: 23/12/2023

Banca examinadora:

Dr. Alexandre Boukai  
Orientador

Dr. Cristiano Guedes Duque  
Coordenador

Rio de Janeiro  
2023

## RESUMO

ALVES, João Victor Ricci. **Câncer de mama em homem jovem como consequência de radioterapia de corpo inteiro após transplante alogênico para leucemia linfóide aguda**: relato de caso. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Oncologia) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2023.

Conforme novos tratamentos e tecnologias surgiram, vemos cada vez mais casos de neoplasias curadas com quimioterapia, radioterapia e cirurgia. Com esse aumento de pacientes curados, começamos a identificar efeitos adversos graves que podem se apresentar até mais de 10 anos após o primeiro tratamento. Dentre essas complicações, algumas das piores são as neoplasias secundárias. Traremos a seguir um relato de caso de um homem jovem que foi diagnosticado com câncer de mama aos 28 anos como consequência do tratamento da leucemia linfóide aguda que teve aos 7 anos de idade, o qual envolvia irradiação de corpo inteiro (TBI) seguido de transplante alogênico. Nossa conclusão é que esses pacientes que recebem TBI devem ter um acompanhamento mais de perto durante toda a vida e com medidas de rastreio mais precoces e individualizadas.

Palavras-chave: leucemia linfocítica aguda; irradiação corporal total, efeitos adversos; neoplasias da mama masculina; transplante alogênico.

## ABSTRACT

ALVES, João Victor Ricci. **Breast cancer in a young man as consequence of total body irradiation after allogeneic transplantation for acute lymphoblastic leukemia:** case report. Final paper (Medical Residency in Clinical Oncology) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2023.

As new treatments and technologies have emerged, we see more and more cases of cancer cured with chemotherapy, radiotherapy and surgery. With the increase in cured patients, we began to identify serious adverse effects that can appear even more than 10 years after the first treatment. Among these complications, one of the worst are secondary neoplasms. We will now present a case report of a young man who was diagnosed with breast cancer at the age of 28 as a result of the treatment for acute lymphocytic leukemia that he had at the age of 7, which involved total body irradiation (TBI) followed by allogeneic transplantation. Our conclusion is that those patients who receive TBI should have a lifelong closer follow-up and with earlier and more individualized screening measures.

Keywords: acute lymphocytic leukemia; allogeneic transplantation; breast neoplasms, male; total body irradiation;

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

TBI	Irradiação de Corpo Inteiro
LLA	Leucemia Linfoide Aguda
TMO	Transplante de Medula Óssea
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LFN	Linfonodo
RE	Receptor de Estrogênio
RP	Receptor de Progesterona
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	1
2	MATERIAIS E MÉTODOS .....	2
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	3
3.1	Câncer em Pacientes Adultos Jovens.....	3
3.2	Câncer de Mama em Homens.....	4
3.3	Câncer Sólido pós-Radioterapia para Transplante de Medula Óssea .....	5
4	RELATO DE CASO .....	6
5	DISCUSSÃO.....	7
6	CONCLUSÃO.....	8
	REFERÊNCIAS .....	9



# 1 INTRODUÇÃO

Em tempos de residência médica em oncologia clínica dificilmente acompanharemos o desfecho a longo prazo dos pacientes que tratamos. Seja esse desfecho bom ou ruim.

Com a melhora das modalidades de tratamentos (quimioterapia, radioterapia e cirurgia) estamos cada vez mais vendo pacientes vivendo por muito tempo (1). Esses pacientes possuem um risco aumentado para desenvolver neoplasia secundária, chegando a 17-19% (2).

Em vista disso, buscamos um caso onde fica evidente como tratamentos intensivos envolvendo tanto quimioterapia e radioterapia podem trazer consequências potencialmente graves no futuro desses pacientes.

O objetivo deste trabalho é relatar um caso e discutir sobre um tipo extremamente raro de câncer de mama em paciente masculino e jovem submetido à irradiação de corpo inteiro (TBI) como parte do tratamento de leucemia linfóide aguda durante sua infância.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

O caso se trata de um paciente masculino com câncer de mama secundário ao tratamento realizado na infância para LLA. Percebemos que estávamos diante de um caso extremamente raro e propomos a formulação desse relato de caso.

A totalidade dos dados do paciente foram obtidas na Unidade 3 do Instituto Nacional do Câncer (INCA) via informações coletadas durante consultas (anamnese e exame físico) em posteriormente com análise retrospectiva do prontuário físico e eletrônico do paciente. Dentre estas, coletamos informações como: laudos histopatológicos e imuno-histoquímica; exames de estadiamento (tomografias, mamografias, ultrassonografias); tratamentos propostos e realizados; resposta ao tratamento e seus efeitos colaterais; sexo, idade, religião, estado civil; dentre outras informações.

Visto que os dados foram coletados após a finalização do tratamento mais intensivo e início de hormonioterapia (onde o paciente retornaria em consulta apenas em 6 meses, sendo custoso para o paciente que viesse ao hospital), optamos por solicitar isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Tanto a nossa programação para realização desse trabalho, quanto a solicitação de isenção do TCLE foram enviadas e aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional do Câncer.

Para Revisão de Literatura fizemos diversas buscas no PubMed utilizando as seguintes palavras-chave separadas ou em combinações: “*male breast cancer*”; “*breast cancer*”; “*total body irradiation*”; “*secondary neoplasms*”. Dentre os achados, conseguimos separar alguns artigos e livros para usarmos como referencial teórico.

Nessa mesma busca, conseguimos identificar apenas 3 relatos de caso semelhantes ao que propomos, o que confirmou a raridade do caso.

Para finalizar, realizamos toda análise descritiva retrospectiva e usamos o material teórico coletado para elaborar nossa discussão e conclusão sobre o tema apresentado.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

Para fins de embasamento científico e esclarecimento dos principais tópicos que serão abordados no caso, fizemos uma revisão de literatura explicando de forma resumida os temas apresentados nesse relato de caso.

#### 3.1 Câncer em Pacientes Adultos Jovens

As definições de Adulto Jovem vão variar dependendo dos artigos e do país em que esse dado é analisado. O termo mais utilizado é “Adolescentes e Adultos Jovens”. Teremos alguns lugares usando o intervalo entre 15 e 39 anos, enquanto outros limitarão até 29 anos. Independente da classificação, esse grupo vai corresponder entre 2 a 6% de todos os cânceres diagnosticados dependendo do país (3,4,5,7).

Pelos dados retirados do *Nacional Cancer Institute Progress Review Group*, nos Estados Unidos, em 2016, temos em ordem de incidência, câncer de mama (13%), câncer de colo de útero (10%), câncer de sistema nervoso central (6%), leucemias (6%) e câncer de fígado (5%) como as principais neoplasias em pacientes adultos jovens, podendo variar conforme fazemos recortes de idades (4).

Neoplasias de Mama, Pele, Fígado, Sarcoma e Linfoma em Adultos Jovens parecem estar bastante ligadas a síndromes genéticas como Neurofibromatose, Ataxia-telangiectasia, Síndrome de Li-Fraumeni, Xeroderma pigmentosa, Síndrome de Fanconi, Síndrome do nevo displásico hereditário, Síndrome do carcinoma basocelular nevóide, Síndrome de Neoplasia Endócrina Múltipla (NEM), Síndrome de Turner e mutações em BRCA1 e BRCA2. Apesar disso, os tumores relacionados a essas síndromes são poucos quando comparamos proporcionalmente ao total de tumores em pacientes jovens (5).

Quando pensamos em etiologias fora das principais síndromes, não encontramos uma causa bem definida. O esperado é que, conforme a população é exposta a fatores carcinogênicos como tabaco, álcool e radiação solar, vão se acumulando diversas mutações que se traduzirão em câncer apenas na vida adulta tardia. A hipótese lógica seria que adultos jovens que desenvolvem câncer após uma exposição carcinogênica tenham alguma predisposição genética que facilite e acelere o fenótipo de câncer (5).

Um dos principais desafios é a demora no tempo do diagnóstico. Uma das hipóteses é o fato de se demorar a reconhecer a importância de algum sintoma específico. Outra hipótese que parece justificar esse atraso seria ao fato de pacientes jovens estarem mais distantes de acompanhamento médico comparado à população adulta tardia. É estimado que causas demográficas correspondem apenas a 20% do tempo de demora para o diagnóstico, o que reforça as 2 hipóteses acima (6).

Apesar do câncer seguir sendo a principal causa de morte relacionada à doença em adolescentes e adultos jovens em países desenvolvidos, a sobrevivência global em 5 anos dessa população chega a 80% (7). Isso mostra a importância de começarmos a pensar no seguimento pós-tratamento. Intervenção psicossocial precoce é de extrema importância (8). Mesmo depois de um tratamento completo e com resultados positivos, esses pacientes precisarão de acompanhamento psicológico devido à dificuldade no retorno à normalidade de suas vidas (9).

### **3.2 Câncer de Mama em Homens**

Atualmente no Brasil temos uma incidência de apenas 1% de câncer de mama em homens comparado a todos os casos de câncer de mama. Pelas estatísticas do INCA de 2020 foram registrados cerca de 662 novos casos de Homens com Câncer de mama (11). Em outros lugares do mundo esses valores podem variar de 0,5% até 6%, sendo mais incidente em países Africanos (12,13).

Como fator de risco temos alguns que se assemelham aos das mulheres, como Idade e Parente de primeiro grau com histórico de câncer de mama (14). O desbalanço entre nível de estrogênio e androgênio também parece aumentar essa incidência (15). A Síndrome de Klinefelter leva a um aumento dos níveis de estrogênio circulante, gerando uma desregulação na proporção de estrogênio e androgênio, o que se mostrou como importante fator de risco para câncer de mama em Homem (16). Outras síndromes genéticas também possuem um papel relevante, sendo as Mutações de BRCA (Principalmente BRCA2), Síndrome de Li-Fraumeni e Síndrome de Lynch as mais comuns (17). Por fim, temos a exposição à radioterapia em região torácica como fator de risco para ambos os sexos (18).

Fazendo uma análise comparativa, vemos diferenças entre as Neoplasias Malignas de Mama em homens e em mulheres. Nos pacientes masculinos temos uma maior incidência de tumores bem diferenciados, porém normalmente com estágio

clínico maior. Quando falamos dos subtipos moleculares, temos uma maior quantidade de tumores Receptor Hormonal positivos no câncer de mama em homens (19,20).

Por fim, quando falamos de tratamento, poucas coisas mudam. Uma das diferenças é na parte cirúrgica, onde não são feitas muitas cirurgias conservadoras de mama, visto o pouco tecido mamário do público masculino e a pouca preocupação estética nesse tipo de paciente. Outra diferença é o tratamento adjuvante nos pacientes com receptor hormonal positivo. Atualmente a tendência é fazer sempre Tamoxifeno adjuvante visto poucos dados com Inibidores de Aromatase. Uma opção em pacientes com contraindicação ou efeitos adversos, seria uso de Análogos de GnRH associados a Inibidores de Aromatase (21).

### **3.3 Câncer Sólido pós-Radioterapia para Transplante de Medula Óssea**

Já se sabe que terapias oncológicas podem aumentar o risco de neoplasias secundárias. Quando falamos em pacientes levados ao Transplante de Medula Óssea, teremos o uso de terapias oncológicas intensivas envolvendo tanto quimioterapia quanto radioterapia, sendo a irradiação de corpo inteiro um de seus métodos de indução para transplante.

Na maior série retrospectiva internacional temos dados do “*Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)*”, envolvendo mais de 28.000 pacientes submetidos à transplante de medula óssea em todo mundo. Neste estudo foi realizado uma análise comparativa chamada de relação “Observado / Expectativa” (O/R), sendo a expectativa tirada dos dados de incidência considerados padrão em diversos países. Nesta análise, vemos que pacientes que foram irradiados tinham uma O/R de 2,7 (Mais que o dobro da chance de desenvolver tumores sólidos). Em análise secundária, temos um valor de 55 de O/R nos pacientes que receberam radioterapia antes dos 10 anos de idade, mostrando um aumento extremamente relevante neste subgrupo de pacientes (22).

Em vista desses dados, não nos restam dúvidas que o tratamento de condicionamento para TMO pode aumentar o risco de desenvolvimento de neoplasias sólidas secundárias em todo curso da vida desses pacientes.

## 4 RELATO DE CASO

Este é um relato de caso sobre um paciente masculino e jovem, de 28 anos, com diagnóstico de câncer (CA) de mama 18 anos após tratamento de leucemia linfóide aguda (LLA) com irradiação de corpo inteiro (TBI) seguido de transplante de medula óssea (TMO) alogênico.

Paciente foi diagnosticado aos 3 anos de idade com leucemia linfóide aguda fazendo o protocolo BFM-90, chegando em sua 1ª remissão completa aos 7 anos. Acabou tendo recidiva da doença após um ano, sendo reiniciado o mesmo protocolo de tratamento e seguindo em tratamento de manutenção até 2003.

Proposto TMO alogênico, sendo realizado condicionamento em fevereiro de 2003 envolvendo TBI seguido de TMO. Ficou em controle pela equipe de transplante do INCA recebendo alta anos após.

Em 2021 vem para o centro de tratamento de câncer de mama no INCA devido lesão em mama esquerda. Realizou Core-Biópsia de mama acometida e biópsia de linfonodo axilar, fechando laudo histopatológico como Carcinoma Ductal Invasivo (CDI) de mama esquerda. Imuno-histoquímica com Receptor de Estrogênio (RE) forte positivo, Receptor de Progesterona (RP) fraco positivo, HER2 negativo, com linfonodo (LFN) axilar comprometido (cN1). Realizou exames de estadiamento com tomografias, todos negativos para metástase a distância.

Foi submetido à mastectomia radical modificada em julho de 2021, com estadiamento patológico pT2 pN1a. Optado por tratamento com quimioterapia adjuvante com esquema CT (Ciclofosfamida com Docetaxel) por 6 ciclos. Não pôde fazer radioterapia adjuvante devido TBI prévio. Iniciado Hormonioterapia adjuvante com Tamoxifeno, fazendo uso do mesmo até os dias de hoje.

## 5 DISCUSSÃO

Encontramos na literatura poucos relatos de caso de câncer de mama em homem após TBI. Sabemos que TBI pode levar a um aumento do risco de malignidades sólidas secundárias, chegando a mantê-lo por até 30 a 45 anos (23). Sobre câncer de mama especificamente, em pacientes expostos antes dos 30 anos, este aumento chega a ser de mais de 4 vezes comparado a pacientes não expostos (24). Além disso, câncer de mama em homem também apresenta baixa incidência (Em torno de 1% das neoplasias de mama), o que torna o caso ainda mais raro (25). Aconselhamento genético será indicado para esse paciente, porém concordamos que estamos lidando com um caso pouco comum de neoplasia secundária à terapia de condicionamento para TMO envolvendo TBI.

## 6 CONCLUSÃO

Nossa conclusão se assemelha à conclusão dos outros relatos de caso que encontramos na literatura. Apesar de não existir um *screening* recomendado, esses pacientes que foram submetidos a condicionamento com TBI devem ter um *follow-up* de longo prazo e aconselhamento sobre risco de neoplasia secundária.



## REFERÊNCIAS

1. DRACHAM, C.B.; SHANKAR, A.; MADAN, R. Radiation induced secondary malignancies: a review article. **Radiat Oncol J**, v.36, n.2, p. 85-94, 2018.
2. MORTON, L.M, *et al.* **The rising incidence of second cancers**: patterns of occurrence and identification of risk factors for children and adults. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014, pp 57-67.
3. SMITH, A.W., SEIBEL, N.L.; LEWIS, D.R. *et al.* Next steps for adolescent and young adult oncology workshop: an update on progress and recommendations for the future. **Cancer**, v. 122, n. 7, p. 988–999, 2016.
4. INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION. **GBD ResultsTool GHDx**. Seattle, WA: Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington; 2016.
5. ROSENBERG, S.A; LAWRENCE, T.S.; DE VITA JR, , V.T. **Cancer: Principles and Practice of Oncology**, 11th Edition.
6. BARR, R.D. ; GREENBERG, M.L. Cancer surveillance and control in adolescents—similarities and contrasts between Canada and the United States. **Pediatr Blood Cancer**, v. 46, n. 3, p. 273-277, 2006.
7. KEEGAN, T.H.M.; RIES, L.A.G.; BARR, R.D, *et al.* Comparison of cancer survival trends in the United States of adolescents and young adults with those in children and older adults. **Cancer**, v. 122, n. 7, p.1009-1016, 2016.
8. KWAK, M. ; ZEBRACK, B.J. ; MEESKE, K.A. *et al.* Prevalence and predictors of post-traumatic stress symptoms in adolescent and young adult cancer survivors: a 1-year follow-up study. **Psychooncology**, v. 22, n. 8, p.1798-1806, 2013.
9. EISER C. **Children With Cancer**: The Quality of Life. Lawrence Erlbaum Associates, Inc., Publishers: Mahwah, NJ, 2004.
10. BARR, R.D. ; FERRARI, A. ; RIES, L. ; WHELAN, J. *et al.* Cancer in Adolescents and Young Adults: A Narrative Review of the Current Status and a View of the Future. **JAMA Pediatr**, v. 170 n. 5. P. 495-501, 2016.
11. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2022.
12. SIEGEL, R.L.; MILLER, K.D.; JEMAL, A. Cancer Statistics, 2017. **Cancer J Clin**. v. 67, n.1, p. 7-30, 2017.
13. RUDLOWSKI, C. Male Breast Cancer. **Breast Care** (Basel), v. 3, n. 3, p.183-189. 2008.

14. BRINTON, L.A., *et al.* Prospective evaluation of risk factors for male breast cancer. **J Natl Cancer Inst**, v. 100, n. 20, p.1477–81, 2008.
15. NEWCOMB, P.A. ; TRENTAM-DIETZ, A. ; EGAN, K.M. ; TITUS-ERNSTOF, L. *et al.* Fracture history and risk of breast and endometrial cancer. **Am J Epidemiol**, v. 153, n. 11, p.1071–8, 2001.
16. SWERDLOW, A.J. ;SCHOEMAKER, M.J. ; HIGGINS, C.D. ; WRIGHT, A.F. *et al.* Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. **J Natl Cancer Inst**, v. 97, n.16, p.1204–10, 2005.
17. LYNCH, H.T. ; WATSON, P. ; NAROD, S.A. The genetic epidemiology of male breast carcinoma. **Cancer**, v.;86, n. 5, p. 744–6, 1999.
18. THOMAS, D.B. *et al.* Ionizing radiation and breast cancer in men (United States). **Cancer Causes Control**, v. 5, n. 1, p. 9–14, 1994.
19. ANDERSON, W.F. ; JATOI, I. ; TSE, J. ; ROSENBERG, P.S. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer. **J Clin Oncol**, v. 28, n. 2, p. 232, 2010.
20. ANDERSON, W.F., ALTHUIS, M.D. ; BRINTON, L.A. ; DEVESA, SS. Is male breast cancer similar or different than female breast cancer? **Breast Cancer Res Treat**. v. 83, n. 1, p. 77–86, 2004.
21. HASSETT, M.J. ; SOMERFELD, M.R. ; BAKER, E.R. ; CARDOSO, F. *et al.* Management of male breast cancer: ASCO guideline. **J Clin Oncol**, v. 38, n. 16, p. 1849–63, 2020
22. RIZZO, J.D. *et al.* Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Blood**, v.113, n. 5, p. 1175-83, 2009.
23. HALL, E.J. **Radiobiology for the Radiologist** (4<sup>a</sup> Ed). Philadelphia, PA, Lippincott, 1993, pp 323-350.
24. MCDONALD, A.M. *et al.* Total Body Irradiation and Risk of Breast Cancer After Blood or Marrow Transplantation: A Blood or Marrow Transplantation Survivor Study Report. **J Clin Oncol**, v.38, n. 25, p. 2872-2882, 2020.
25. AGRAWAL, A. *et al.* Male breast cancer: a review of clinical management. **Breast Cancer Res Treat**, v. 103, n. 1, p. 11-21, 2007.
26. O'FLYNN, E.A. *et al.* Metastatic breast cancer in a young adult man after total-body irradiation for acute lymphoblastic leukemia. **J Clin Oncol**, v. 29, n. 20, p. e607-9, 2011.
27. LOWE, T. *et al.* Male breast cancer 15 years after allogeneic hematopoietic cell transplantation including total body irradiation for recurrent acute lymphoblastic leukemia. **Onkologie**, v.31, n.5, p.:266-9, 2008.