

Revista Brasileira de

Mastologia

VOLUME 16, NÚMERO 2, JUNHO de 2006

Para mulheres menopausadas após tratamento
adjuvante padrão com tamoxifeno

Tratamento de adjuvância
estendida comprovado.



Essa é a confiança que
FEMARA oferece.

FEMARA é a primeira e única opção com vantagens comprovadas em comparação
ao placebo como tratamento de adjuvância estendida¹

* **42%** de redução da recidiva, independentemente do estado
linfonodal axilar ou antes da quimioterapia (p=0,00003)¹

* **39%** de redução nas metástases à distância (p=0,003)¹

* **39%** de redução da mortalidade em pacientes com linfonodo axilar positivo (p=0,035)¹

www.femara.com.br

FEMARA® (letrozol)
Formas farmacêuticas e apresentações: Comprimidos revestidos contendo 2,5mg de letrozol. Embalagens com 28 comprimidos.
Indicações: Tratamento de primeira escolha de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa. FEMARA é também indicado para o tratamento de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa (natural ou artificialmente induzida), que tenham sido tratadas previamente com antiestrogênicos. Terapia pré-operatória em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama localizado positivo para receptor hormonal para permitir subsequente cirurgia conservadora de mama em mulheres não originalmente consideradas candidatas para este tipo de cirurgia. O tratamento pós-cirúrgico subsequente deve estar de acordo com os padrões atuais.
Posologia: Adultos e pacientes idosos: A dose recomendada de FEMARA é de 2,5 mg, uma vez ao dia. O tratamento com FEMARA deve continuar até que a progressão do tumor seja evidente. Nenhum ajuste de dose é necessário para o tratamento de pacientes idosos. Pacientes com insuficiência renal ou hepática: Nenhum ajuste na dosagem é necessário para pacientes com insuficiência renal ou hepática (clearance (depuração) de creatinina < 10 mL/min). Entretanto, pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh score C) devem ser monitorados sob cuidadosa supervisão.
Contra-indicações: Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Pré-menopausa, endócrina, gravidez e lactação.
Precauções e advertências: Considere cuidadosamente o potencial de risco/benefício para pacientes com clearance (depuração) de creatinina < 10 mL/min. Pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh score C) devem ser monitorados sob cuidadosa supervisão.
Reações adversas: As reações adversas mais comuns, possivelmente relacionadas ao fármaco em estudo são: cefaleia, náusea, edema, pericardite, fadiga e ossas de calor.
Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação.
Reg. MS: 1.008.01.00. Medicamento de venda sob prescrição médica. Uso adulto.
MATERIAL DESTINADO À CLASSE MÉDICA.

Referências:
1. Dados de arquivo. Novartis Oncology, East Hanover, NJ; 2. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Updated analysis of the NCIC CTG MA.17 randomized placebo (P) controlled trial of letrozole (L) after five years of tamoxifen in postmenopausal women with early stage breast cancer [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol. 2004;23:87. Abstract 847.



NOVARTIS
ONCOLOGIA

NOVARTIS BIOCIÊNCIAS S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
FAX 5532-4556 - São Paulo - SP - 04706-900
Caixa Postal 21460 - @ - Marca registrada
www.novartis.com.br

Femara[®]
(letrozol)



Revista Brasileira de

Mastologia

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Fundador: Antonio Figueira Filho

EDITOR

Alfredo Carlos S. D. Barros

EDITORES ASSOCIADOS

Carlos Ricardo Chagas
Juvenal Mottola Júnior

CORPO EDITORIAL

Diógenes L. Basegio
Presidente

Ana Leide Guerra dos Santos
Ana Lucia Rezende Gomes
Ana Rosa Oliveira Dellagiustina
Elizete Martins dos Santos
Ivo Carelli
Jacir Balen
José Couto Oliveira Filho
José Roberto Filassi
Julia Y. Shinzato
Letícia Guerra Monteiro Pinheiro

Maria Aparecida Cardoso
Maria do Socorro Maciel
Marianne Pinotti
Marilana Geimba de Lima
Rita de Cássia Dardes
Sergio Tessaro
Teresa Cristina A. Oliveira
Thiers Deda
Vicente Tarricone
Vinícius Milani Budel

EX-PRESIDENTES

Alberto L. M. Coutinho (1959-61)
Jorge de Marsillac (1962-63)
Eduardo Santos Machado (1964-65)
Carlos Zanotta (1966-67)
Alberto L. M. Coutinho (1968-69)
Adayr Eiras de Araújo (1970-71)
João Luiz de Campos Soares (1972-73)
Jorge de Marsillac (1974-75)
Alberto L. M. Coutinho (1976-77)
João Sampaio Góes Júnior (1978-82)
Hiram Silveira Lucas (1982-86)
José Antonio Ribeiro Filho (1986-89)
Antonio Figueira Filho (1989-92)
Marconi Luna (1992-95)
Henrique M. Salvador Silva (1995-98)
Alfredo Carlos S. D. Barros (1998-2001)
Ezio Novais Dias (2001-2004)

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Fundador: Alberto L. M. Coutinho

Gestão 2005-2007

Presidente

Vice-Presidente Norte

Vice-Presidente Nordeste

Vice-Presidente Centro-Oeste

Vice-Presidente Sudeste

Vice-Presidente Sul

Secretário-Geral

Secretário-Adjunto

Tesoureiro-Geral

Tesoureiro-Adjunto

Diógenes L. Basegio (RS)

Ewaldo Lúzio Fôro de Oliveira (PA)

Cláudia Studart Leal (PB)

Maria de Fátima Brito Vogt (DF)

Jairo Luiz Coelho Júnior (MG)

Carlos Gilberto Crippa (SC)

Luiz Antonio Lopes Silveira (RJ)

Marcos Desidério Ricci (SP)

Rafael Henrique S. Machado (RJ)

Plínio Gasperin Júnior (PR)



**Sociedade Brasileira
de Mastologia**

Sociedade Brasileira de Mastologia

Praça Floriano, 55, sala 801, Centro – 20031-050 – Rio de Janeiro/RJ
Tel.: (21) 2262-7306 / 2220-7111 Fax: (21) 2524-6227
e-mail: sbmasto@domain.com.br

EXPEDIENTE

Revista Brasileira de Mastologia, ISSN 0140-8058, é uma publicação trimestral da Sociedade Brasileira de Mastologia. A responsabilidade por conceitos emitidos nos artigos é exclusiva de seus autores.

Tiragem: 2.000 exemplares

Produção: Segmento Farma Editores Ltda. Rua Cunha Gago, 412, sala 21 – 05421-001 – Pinheiros, São Paulo/SP
Tel.: (11) 3039-5669 - e-mail: segmentofarma@segmentofarma.com.br

Diretor geral: Idelcio D. Patricio **Diretor executivo:** Jorge Rangel **Controller:** Antonio Carlos Alves Dias **Diretor editorial:** Maurício Domingues **Coordenadora editorial:** Caline Devèze **Assistente editorial:** Fabiana Souza **Diagramação:** Ana Maria Totaro Delgado **Revisão:** Jandira Queiroz e Michel Kahan Apt **Produção gráfica:** André Mendonça e Fabio Rangel
Cód. da publicação: 2545.07.06



Sumário

EDITORIAL

49 A nomenclatura carcinoma *in situ* chega ao fim

Laurival A. De Luca

ARTIGOS ORIGINAIS

51 Resultados preliminares da oncoplastica no tratamento conservador do câncer de mama

Cícero de Andrade Urban, Eduardo Shünemann Júnior, Rubens Silveira de Lima, Cleverton Spautz, Íris Rabinovitch, Luiz Fernando Bleggi-Torres

58 Frequência dos achados mamográficos em associação ao perfil de usuárias em um serviço de mamografia no Espírito Santo

Maria Helena Mariano, Carlos Ricardo Chagas, Hilton Augusto Koch, Eliana Zandonade

65 Drenagem linfática manual e compressão pneumática em linfedemas de membro superior

Katharine Félix Praça, Celina Cordeiro de Carvalho

RELATO DE CASO

71 Carcinoma de células claras da mama rico em glicogênio

Paulus Fabrício Mascarenhas Ramos, Francisco Alves Moraes Neto, Ailton Joioso, João Ricardo Auler Paloschi, José Roberto Fígaro Caldeira

ARTIGOS DE REVISÃO

74 Mastectomia redutora de risco

Carlos Ricardo Chagas, Fabiana Tonello, Sandra Mendes Carneiro, Andréa Alves da Silva, Leila Najjar

81 Genética, biologia molecular e carcinogênese mamária

Alfredo Carlos S. D. Barros

89 Carcinoma ductal *in situ*: classificação e recomendações ao patologista cirúrgico

Ângela Flávia Logullo, Marcello Franco

NORMAS EDITORIAIS

Informações Gerais

A Revista Brasileira de Mastologia é uma publicação oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia, com periodicidade trimestral. É indexada na base de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), sob o número ISSN 0140-8058. Os textos devem vir acompanhados de carta assinada pelo autor principal e por todos os co-autores para serem avaliados pelo Conselho Editorial e receberem aprovação para publicação. Os trabalhos devem ser enviados para: A/C Cátia Borges – Revista Brasileira de Mastologia – Rua Dr. Renato Paes de Barros, 750 cj. 35 – CEP 04530-001 – Itaim Bibi – São Paulo/SP.

Seções da revista

A Revista Brasileira de Mastologia publica os seguintes trabalhos:

1. Artigos originais, sejam prospectivos, experimentais ou retrospectivos.
2. Artigos de revisão, sob solicitação do conselho editorial.
3. Relatos de casos.

Apresentação dos trabalhos

É necessário que os trabalhos sejam apresentados em três vias, em páginas separadas e numeradas no ângulo superior direito. Os artigos deverão ser enviados com no máximo 10 laudas (de 2.100 caracteres, com espaço), sem contar as referências. Para os artigos que contenham gráficos ou fotos, o número de laudas deverá ser menor, dependendo da quantidade de imagens. Devem ser também gravados e apresentados em disquete, mencionando-se o nome do arquivo e do software utilizado e a versão.

a) Primeira página

- Título do artigo
- Nome(s) do(s) autor(es) e titulação(ões)
- Nome do Serviço onde foi realizado o trabalho
- Endereço, número do telefone, fax do autor principal e e-mail.

b) Segunda página

- Resumo com, no máximo, 200 palavras
- Unitermos, no máximo cinco, formulados com base no vocabulário estruturado DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), que pode ser encontrado no endereço eletrônico HYPERLINK "http://www.bireme.br" www.bireme.br

c) Terceira página

- Título em inglês
- Abstract
- Key words

d) Texto

1. Os artigos originais devem obedecer à seguinte seqüência: Introdução, Método, Resultados e Discussão. Referências bibliográficas: no máximo 20.
2. Os relatos de caso devem obedecer à seguinte seqüência: Introdução, Apresentação do Caso e Comentários, Referências bibliográficas: no máximo 5.

Referências bibliográficas

Devem ser ordenadas alfabeticamente, com base no último sobrenome do autor principal, e numeradas. As citações serão identificadas no texto por suas respectivas numerações sobrescritas. Para apresentação das referências, devem ser adotados os critérios do International Committee of Medical Journal Editors, os quais podem ser consultados no endereço eletrônico HYPERLINK "http://www.pcrs.br/vancouver.htm" www.pcrs.br/vancouver.htm. Exemplos:

a) Artigos em periódicos

DUPONT W, PAGE D. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 146-11.

Obs.: Quando houver mais de seis autores, devem-se mencionar os três primeiros seguidos de et al.

b) Capítulos de livros

SWAIN SM, LIPPMAN ME. Locally advanced breast cancer. In: Bland KI, Copeland EM. *The Breast. Comprehensive management of benign and malignant diseases*. Philadelphia: WB Saunders. 1991; 843-62.

c) Livros

HUGHES LE, MANSEL RE, WEBSTER DJT. *Benign disorders and diseases of the breast. Concepts and clinical management*. London: Baillière-Tindall. 1989.

d) Referência de trabalhos apresentados em eventos

TARRICONE V, NOVAES SP, PINTO RC, PETTI DA. Tratamento conservador do câncer de mama. XI Congresso Brasileiro de Mastologia. Foz do Iguaçu; 1998.

e) Referência de trabalho de autoria da entidade

AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION. Mammographic criteria for surgical biopsy of non-palpable breast lesions. Report of the AMA Council on Scientific Affairs. Chicago: American Medical Association. 1989; 9-20.

f) Referência de tese

NARVAIZA DG. Expressão do antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) no epitélio da mama de usuárias e não-usuárias de anticoncepcional hormonal combinado oral. São Paulo: 1998. Tese de Mestrado, Unifesp-EPM.

g) Artigo de periódicos em formato eletrônico

MORSE SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.ede.gov/neidod/EID/eid.htm>.

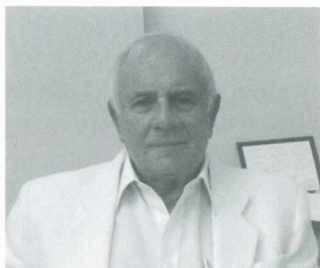
Ilustrações

Solicita-se que tabelas, gráficos, figuras e fotografias sejam apresentados em folhas separadas, com legendas individualizadas, ao final do trabalho. Preferencialmente, as fotografias devem ser em preto-e-branco, em slide ou papel, e as despesas com eventual reprodução de fotografias coloridas correrão por conta dos autores. Fotos eletrônicas só serão aceitas em formato JPG com 300dpi de resolução. Os desenhos em traço precisam ter qualidade profissional para permitir reprodução.

Pontos a conferir

Antes de enviar seu artigo para publicação, verifique respostas afirmativas para todos os seguintes pontos:

1. O resumo está de acordo com o abstract?
 Sim Não
2. Os unitermos estão de acordo com as key words?
 Sim Não
3. Na terceira página, consta o título em inglês?
 Sim Não
4. A carta de autorização para publicar o artigo, com a assinatura do autor e co-autores, foi enviada?
 Sim Não
5. A divisão de tópicos está correta?
 Sim Não
6. O artigo está com o número máximo de laudas?
 Sim Não
7. Referências
 - a) O número de referências está correto?
 Sim Não
 - b) Todos os artigos citados no texto estão presentes nas referências?
 Sim Não
 - c) Todos os artigos presentes nas referências estão citados no texto?
 Sim Não
 - d) Os artigos estão digitados de acordo com as normas da RBM?
 Sim Não
 - e) Os artigos estão em ordem alfabética?
 Sim Não
8. Tabelas
 - a) As legendas são auto-explicativas?
 Sim Não
 - b) As tabelas apresentam autores que não estão apresentados nas referências?
 Sim (acrescentar nas referências) Não
9. Figuras e fotos
 - a) As legendas são auto-explicativas?
 Sim Não
 - b) Todas as figuras/fotos estão citadas no texto e vice-versa?
 Sim Não
10. Os valores numéricos (principalmente porcentagens) estão calculados corretamente?
 Sim Não
11. O disquete a ser enviado contém todo o texto do artigo em Word?
 Sim Não
12. As fotos eletrônicas estão em formato JPG com 300dpi?
 Sim Não



A NOMENCLATURA CARCINOMA *IN SITU* CHEGA AO FIM

No começo deste ano, U. Veronesi, G. Viale, N. Rotmenz e A. Goldhirsch publicaram artigo crítico sobre a classificação TNM aplicada ao câncer de mama (*The Breast* 2006; 15: 3-8). Ao se referirem às lesões precursoras intraductais e intralobulares, foram enfáticos em propor a abolição do termo “carcinoma *in situ*”.

Há cerca de dez anos, em várias publicações nacionais e em *abstracts* de congressos internacionais, temos proposto nova nomenclatura e classificação das lesões proliferativas *in situ*.

A designação “carcinoma *in situ*, intraductal ou intralobular”, além de iatrogênica, não é defensável do ponto de vista científico e é causa de ansiedade da paciente, erradamente informada de ser portadora de câncer *in situ*. Não se trata de câncer, pois esse termo é sinônimo de carcinoma: tumor maligno de origem epitelial de caráter invasivo que pode ressurgir localmente e se disseminar pelas metástases. As proliferações *in situ* são benignas, embora precursoras de câncer. Não originam metástases e são curadas em 100% dos casos quando completamente extirpadas.

Com base nesses argumentos, Veronesi e col. (2006) aboliram o termo “carcinoma *in situ*”. Recomendam a classificação de Tavassoli, que utiliza a nomenclatura neoplasia intraepitelial lobular e neoplasia intraepitelial ductal com as respectivas categorias: LIN 1, LIN 2 e LIN 3 e DIN 1, DIN 2 e DIN 3.

A terminologia proposta por Tavassoli para as lesões intraepiteliais tem as seguintes especificações:

Intralobulares

- LIN 1: hiperplasia lobular atípica.
- LIN 2: clássico carcinoma lobular *in situ*.
- LIN 3: carcinoma lobular *in situ* de alto grau e pleomórfico.

Intraductais

- DIN 1a: atipia epitelial plana.
- DIN 1b: hiperplasia ductal atípica.
- DIN 1c: carcinoma ductal *in situ* grau I (cribriforme ou micropapilar).
- DIN 2: carcinoma *in situ* grau II (cribriforme ou micropapilar com necrose ou atipias pronunciadas).
- DIN 3: carcinoma ductal *in situ* grau III” (anaplástico com ou sem necrose).

Em 1997, propusemos pela primeira vez que a terminologia “carcinoma *in situ*” fosse abandonada e se adotasse as classificações LEPIS (lesões proliferativas intraductais) e LEPIAS (lesões proliferativas intraalveolares), assim resumidas:

LEPIS

- LEPI I: lesão proliferativa intraductal com raras atipias, ausência de necrose, pequena distensão dos ductos. Baixo potencial de evolução.
- LEPI II: lesão proliferativa com atipias, figuras de mitose, distensão dos ductos, pode haver necrose. Potencial intermediário de evolução para câncer.
- LEPI III: lesão proliferativa com muitas atipias, numerosas mitoses aberrantes, intenso pleomorfismo, necrose presente, mas não obrigatória, exagerada distensão dos ductos. Alto potencial de evolução para câncer.

LEPIAS

- LEPIA I: lesão proliferativa intra-alveolar com raras atipias. Potencial muito pequeno de evolução para carcinoma lobular.
- LEPIA II: lesão proliferativa com atipias e mitoses atípicas, distensão moderada do alvéolo. Potencial intermediário de evolução para carcinoma lobular.
- LEPIA III: lesão proliferativa com intenso pleomorfismo e grande distensão dos alvéolos. Potencial muito alto de evolução para carcinoma lobular.

Essas classificações têm as seguintes vantagens sobre a de Tavassoli: exclui proliferações habituais sem risco de evolução para câncer (classificação DIN 1a de Tavassoli); evita misturar letras e números, que torna difícil a memorização; permite a descrição pormenorizada da lesão e que se baseie nela o prognóstico, o que deveria ser feito pelo próprio patologista. Aliás, a descrição e a sugestão do potencial de evolução são mais importantes para o clínico do que qualquer classificação.

Apesar de argumentos irrefutáveis, nem patologistas, nem cirurgiões mudaram de opinião. Continuam a se servir obstinadamente da nomenclatura inadequada. Agora, quem sabe, com a aliança de autores internacionais famosos, poderemos conduzir a questão para o lado certo, ou seja, eliminando definitivamente o termo “carcinoma *in situ*” e, considerando que a palavra carcinoma indica sempre invasão, abandonando o pleonasma “carcinoma invasivo”.

Laurival A. De Luca

Professor Emérito da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista. Diretor Médico e Coordenador de Ensino do Instituto Brasileiro de Controle do Câncer.



Cícero de Andrade Urban
 Eduardo Shünemann Júnior
 Rubens Silveira de Lima
 Cleverton Spautz
 Íris Rabinovitch
 Luiz Fernando Bleggi-Torres

RESULTADOS PRELIMINARES DA ONCOPLÁSTICA NO TRATAMENTO CONSERVADOR DO CÂNCER DE MAMA

Rev bras Mastol 2006; 2:58-64

*Serviços de Oncologia
 e de Anatomia
 Patológica do Hospital
 Nossa Senhora das
 Graças, Curitiba*

UNITERMOS

Câncer de mama;
 Cirurgia conservadora;
 Morbidade pós-operatória.

RESUMO

A oncoplástica (OP) associa as técnicas de cirurgia plástica à cirurgia conservadora no tratamento do câncer de mama. O seu emprego na Europa tem sido cada vez mais difundido, mas ainda existem poucos trabalhos demonstrando seus resultados em nosso meio. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os resultados oncológicos e estéticos preliminares da OP em 33 pacientes consecutivas submetidas à cirurgia conservadora de mama com remodelamento bilateral por meio de técnicas de OP no ano de 2004, no Serviço de Oncologia do Hospital Nossa Senhora das Graças, em Curitiba/PR. A média de idade das pacientes foi de 51 anos. O local da mama mais freqüentemente envolvido foi a união dos quadrantes superiores (30%), e a média do tamanho tumoral foi de 15 mm. O peso médio da ressecção cirúrgica foi de 89 g, e as margens foram negativas em 85% dos casos. A maioria das pacientes foi submetida à reconstrução empregando a técnica de mamoplastia baseada no pedículo inferior (36,4%). Os resultados estéticos foram considerados bons ou excelentes em 80% dos casos. Este estudo demonstrou que a OP é segura como procedimento oncológico e com resultados estéticos satisfatórios.

INTRODUÇÃO

A modificação conceitual nos paradigmas terapêuticos do câncer de mama foi a cirurgia conservadora (CC). O seguimento de mais de 20 anos dos ensaios clínicos de Milão e do National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) nos Estados Unidos a consolidaram como tratamento de escolha nos estádios iniciais do câncer de mama^{5,20}. Além disso, os critérios para conservação da mama se expandiram nos últimos anos e passaram a incluir tumores maiores, tradicionalmente tratados apenas com a mastectomia. Dessa forma, mais da metade das pacientes diagnosticadas com câncer de mama atualmente pode ter a sua mama preservada¹⁶.

Entretanto, o risco de recidiva local após uma CC é difícil de ser completamente eliminado. É possível que a falência local reflita uma doença com características biológicas mais agressivas. Essas falhas podem ocorrer como consequência da seleção de pacientes ou tratamentos inadequados e diminuem com o uso de exames de imagem de alta qualidade, radioterapia pós-operatória, tratamento sistêmico adjuvante apropriado e com excisão cirúrgica com margens negativas⁷.

Em relação a este último ponto, o mastologista se defronta diariamente com o dilema de realizar ressecções com margens amplas, com o objetivo de atingir um controle oncológico ideal e, ao mesmo tempo, de não remover tanto tecido mamário que possa resul-

tar em grandes deformidades ou assimetria entre as mamas. Pois, se o controle loco-regional representa o objetivo principal da CC, o resultado estético constitui a base da filosofia da conservação da mama desde o seu princípio.

Uma forma de atenuar esse conflito é a aplicação de técnicas de cirurgia plástica à cirurgia oncológica mamária, recentemente denominada como oncoplástica (OP). Esse novo conceito, que vem se difundindo em alguns centros de tratamento do câncer na Europa, é baseado em três pontos fundamentais: cirurgia oncológica ideal, reconstrução homolateral e remodelamento contralateral imediatos empregando técnicas de cirurgia plástica. Permite, dessa forma, ressecções mais extensas na CC sem comprometer de maneira importante os resultados estéticos finais^{1,4,11}.

Entretanto, existem ainda poucos dados sobre a OP em nosso meio, sobretudo em relação a suas indicações oncológicas e seus resultados estéticos. Assim, o objetivo deste estudo foi analisar os resultados preliminares oncológicos e estéticos da OP no tratamento conservador do câncer de mama inicial.

MÉTODO

Foram selecionadas em uma série consecutiva das primeiras 33 pacientes operadas no Serviço de Oncologia do Hospital Nossa Senhora das Graças, em Curitiba/PR, pacientes portadoras de câncer de mama *in situ* ou invasor, comprovado por exame histopatológico no pré-operatório, submetidas à OP mamária, consistindo de CC e remodelamento bilateral com técnicas de cirurgia plástica mamária, no período de janeiro a outubro de 2004. Essas pacientes foram aquelas que apresentavam seguimento de mais de 6 meses e que já haviam completado o tratamento oncológico. As pacientes selecionadas segundo os critérios de inclusão e exclusão, a seguir descritos, foram esclarecidas sobre os objetivos deste estudo e, após tal apresentação, desde que a paciente concordasse com a sua participação, seus dados clínicos eram incluídos, juntamente com uma fotografia frontal das mamas operadas, para análise dos resultados estéticos.

Foram incluídas as pacientes que preencheram os seguintes requisitos:

- carcinoma de mama *in situ* ou invasor, palpáveis ou clinicamente ocultos (identificados por meio de mamografia e/ou ecografia mamária), comprovado por exame anatomopatológico no pré-operatório;

- ausência de metástases a distância documentadas nos exames pré-operatórios;
- ausência de tratamentos oncológicos prévios;
- pacientes submetidas a OP mamária, compreendendo CC e remodelamento mamário bilateral com técnicas de cirurgia plástica;
- concordância em participar do estudo após serem devidamente esclarecidas pelo autor.

Embora preenchidos os critérios anteriores, a exclusão das pacientes ocorreu nas seguintes situações:

- parte do tratamento cirúrgico (excluindo procedimentos diagnósticos, tais como punções aspirativas por agulha fina, *core biopsy*, mamotomia ou biópsias cirúrgicas) realizado fora do Hospital Nossa Senhora das Graças;
- carcinoma inflamatório;
- cirurgia plástica mamária prévia;
- perda do seguimento oncológico;
- quimioterapia pré-operatória;
- gestantes ou em fase de amamentação na ocasião do diagnóstico do câncer de mama.

Todos os critérios clínicos e metodológicos deste trabalho cumpriram os termos das normas vigentes para pesquisas em seres humanos, a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e a última revisão da Declaração de Helsinque. A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Nossa Senhora das Graças, em Curitiba. A privacidade das pacientes foi respeitada em todas as fases deste estudo.

Cirurgia oncoplástica

No dia anterior à cirurgia, com a paciente em pé, eram realizados os desenhos na pele para a programação da OP. Eram demarcados os pontos fundamentais para o remodelamento: sulcos mamários, a linha médio-esternal, a posição do novo complexo areolomamilar (CAM) (entre 17 e 22 cm da fúrcula esternal) e as incisões. Essas marcas dependiam da posição do tumor na mama, da técnica que seria empregada para remodelamento mamário (moplastia baseada nos pedículos superior, inferior, lateral ou medial; ou reconstrução com retalhos miocutâneos) e da quantidade de pele a ser ressecada. Além disso, eram úteis para orientar o cirurgião oncológico/mastologista a evitar incisões desnecessárias, lesões na pele e no CAM durante o procedimento oncológico. A mama contralateral era demarcada de acordo com a programação para a mama com o tumor (figura 1).

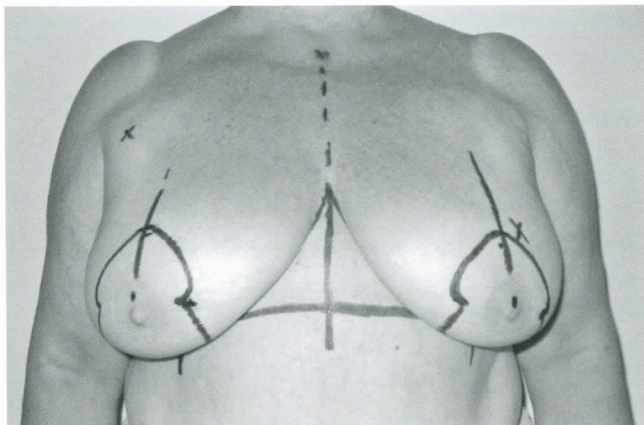


Figura 1. Planejamento pré-operatório para oncoplastia bilateral em paciente com tumor localizado na junção de quadrantes superiores de mama esquerda (técnica de mamoplastia baseada no pedículo inferior)

Todas as pacientes foram submetidas à OP sob anestesia geral, com duas equipes cirúrgicas trabalhando simultaneamente em ambas as mamas. No tempo oncológico, a excisão do tumor era realizada em bloco, de maneira a ressecar pelo menos 1 cm de margem macroscópica. Após a remoção do tumor, a mama era palpada com as duas mãos simultaneamente, nas suas porções superficial e profunda, buscando possíveis lesões ocultas, não detectadas nos exames realizados no pré-operatório. A cirurgia axilar (esvaziamento completo nos três níveis de Berg ou biópsia do linfonodo sentinela) era realizada com incisão independente das incisões mamárias.

A totalidade das peças cirúrgicas era demarcada no centro cirúrgico com botões coloridos, indicando as diferentes margens. O objetivo desses botões era orientar o patologista em suas avaliações macroscópica e microscópica das margens no exame definitivo. Eram medidas em seu volume e pesadas em balanças de precisão.

Os espécimes cirúrgicos eram marcados com tinta nanquim antes de serem seccionados, fixados em formalina e avaliados macroscopicamente conforme recomendações da literatura; as amostras coletadas, incluindo margens cirúrgicas, foram incluídas em parafina, e os cortes eram então corados com hematoxilina-eosina. Dentro da rotina do Serviço de Patologia, as margens são consideradas como negativas quando a distância entre a neoplasia e o tecido normal está em 1 cm. Entretanto, como a maioria dos estudos considera > 2 mm como margem negativa, para que os resultados desta pesquisa pudessem ser comparáveis aos existentes na literatura, também foi utilizado o limite > 2 mm para a caracterização da margem negativa. As margens positivas foram definidas como aquelas em que havia células tumorais na superfície de corte, e as margens exíguas, como aquelas $\leq 2 \text{ mm}^{14}$.

Todas as pacientes foram estadiadas de acordo com as modificações da American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer, em vigor desde 2002¹³.

Análise dos resultados estéticos

Para avaliação objetiva dos resultados estéticos após a OP mamária, as pacientes foram fotografadas em posição frontal, 2 a 3 meses após o término da radioterapia. Foi utilizado escore proposto por Calabrese e col., variando de 1 a 3, valorizando parâmetros que poderiam ser facilmente identificados e quantificados pelo pesquisador: forma, volume e simetria entre as mamas operadas. A somatória dos escores desses três parâmetros entre 8 e 9 foi considerada como excelente; entre 6 e 7, como boa; entre 4 e 5, como regular; 3 ou menos, como insatisfatório. Essa pontuação era diminuída em 1 ponto toda vez que fosse identificado os seguintes elementos: cicatriz aparente, CAM mal posicionado ou efeitos cutâneos visíveis da radioterapia² (figura 2).

RESULTADOS

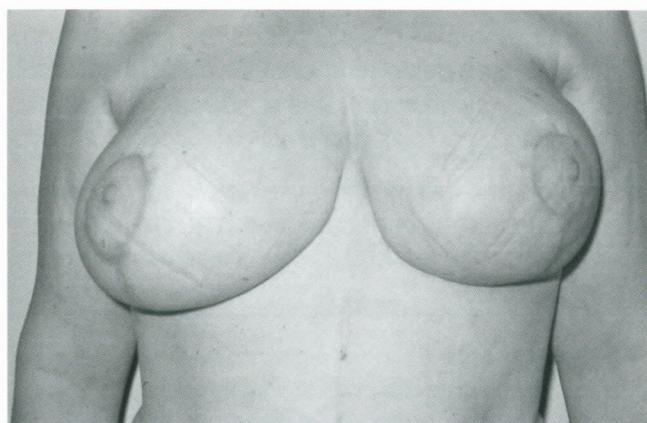
Entre janeiro de 2004 e dezembro de 2005, 86 pacientes foram submetidas à OP mamária (sendo 67 submetidas à cirurgia bilateral). Entre estas, foram selecionadas as 33 primeiras pacientes operadas, que possuíam seguimento maior do que 6 meses e que foram submetidas à OP mamária bilateral. A média etária foi de 51 anos (variando de 34 a 69 anos), com 16 (48%) na pré-menopausa. As demais características encontram-se na tabela 1. O local da mama mais frequentemente envolvido foi a junção QQSS em 10 pacientes (30%) (figura 3).

Houve 29 (88%) pacientes com carcinomas invasivos e 4 (12%) com CDIS – carcinoma ductal *in situ*. Entre os tumores invasivos, predominou o CDI em 23 (79%) pacientes. Em 14 (48%) pacientes havia CDIS – carcinoma ductal invasivo – associado ao carcinoma invasivo, 3 pacientes apresentaram invasão angiolinfática, 1 apresentava tumor multicêntrico e 1 tumor multifocal (ambos descobertos no exame anatomopatológico definitivo). A média do tamanho tumoral foi de 15 mm no exame anatomopatológico definitivo, variando de 1 a 30 mm. O lado mais acometido foi o esquerdo, em 17 pacientes (51%).

O peso médio do tecido mamário ressecado da mama com tumor foi de 89 g (variando de 25 g a 500 g). A avaliação das margens na Patologia demonstrou ressecção completa com margens livres em 28 pacientes (85%), 2 pacientes (6%) com margem exíguas e 3 pacientes (9%) com margens comprometidas (2 com CDIS e 1 com CDI). Duas destas últimas foram submetidas à mastectomia simples com reconstrução ime-



Paciente 1



Paciente 2

Figura 2. Exemplos de avaliação estética objetiva após a cirurgia oncoplástica mamária

	Paciente 1	Paciente 2
• Forma	3	3
• Volume	3	2
• Simetria	3	2
• CAM mal posicionado	0	-1
• Cicatriz grosseira	0	-1
• Radioterapia na pele	0	0
Total	9	5
Avaliação final	Excelente	Regular

CAM: complexo aréolomamilar.

diata com prótese, e a outra, com CDIS, a hormonoterapia com tamoxifeno e radioterapia complementar na mama.

Todas as pacientes deste grupo foram submetidas à biópsia do linfonodo sentinela. Apenas duas pacientes que apresentaram metástases detectadas no exame anatomopatológico peroperatório deste linfonodo foram para o esvaziamento axilar completo nos três níveis de Berg.

A radioterapia na mama foi realizada na dose de 50 Gy, com *boost* de 10 Gy na região do tumor em todas as pacientes, após a conclusão da quimioterapia ou 30 dias após a cirurgia, quando a quimioterapia não estava indicada. Todas as pacientes foram submetidas ao tratamento

Tabela 1. Características das pacientes submetidas à oncoplástica mamária.

	HNSG Casos (n = 33)
Idade (anos)	
< 40	3 (9%)
40-49	12 (36%)
50-59	13 (39%)
60-69	5 (15%)
≥ 70	0 (0%)
Tamanho tumoral (mm)	
1-10	6 (24%)
11-20	16 (64%)
21-30	3 (12%)
> 30	0 (0%)
Gradação histológica	
I	12 (36%)
II	15 (45%)
III	3 (9%)
Desconhecida	3 (9%)
Invasão vascular	
Sim	3 (9%)
Não	30 (91%)
Tumores multifocais	
Sim	1 (3%)
Não	32 (97%)
Margens cirúrgicas	
Negativas	28 (85%)
Positivas	3 (9%)
Próximas (< 2 mm)	2 (6%)
Receptores hormonais	
RE e/ou RPg positivos	12 (36%)
RE e RPg negativos	1 (3%)
Desconhecidos	20 (60%)
Axila	
NX	4 (12%)
N0	27 (82%)
N1mi	0 (0%)
N1a	2 (6%)
N2a	0 (0%)
N3a	0 (0%)
Radioterapia complementar	
Sim	31 (94%)
Não	2 (6%)

sistêmico adjuvante pós-operatório (quimioterápico e/ou hormonoterápico).

Complicações consideradas precoces (até 2 meses após a cirurgia) e relacionadas ao procedimento cirúrgico ocorreram em 4 pacientes (12%): 3 deiscências parciais de sutura, que se resolveram com cuidados locais, sem necessidade de cirurgia adicional e 1 caso de infecção de ferida cirúrgica (3%), que necessitou de tratamento clínico com antimicrobiano via oral, sem a necessidade de internamento. Nenhuma dessas complicações atrasou o início da terapia adjuvante ou comprometeu o tempo para o início ou o andamento desta.

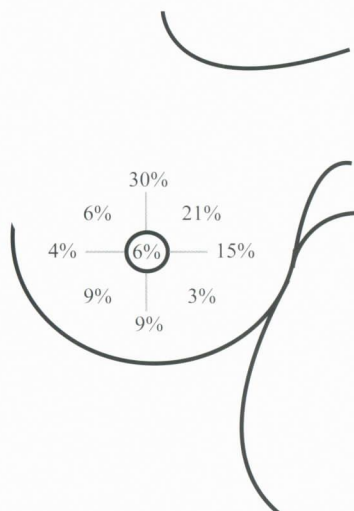


Figura 3. Localização dos tumores na mama das pacientes submetidas à oncoplastia.

As técnicas de OP empregadas para simetriação na mama contralateral após CC de mama e os achados histológicos correspondentes estão demonstrados nas tabelas 2 e 3.

Os resultados estéticos a longo prazo das pacientes que foram submetidas à OP encontram-se no gráfico 1. Na análise objetiva, realizada por fotografias na posição frontal, foram encontradas alterações na forma e/ou na posição do CAM em 40%, cicatriz aparente em 45% e alterações cutâneas da radioterapia em 15%.

Tabela 2. Técnicas de remodelamento oncoplastico.

Remodelamento oncoplastico da mama contralateral	HNSG N = 33
Mamoplastia redutora	32
<i>Round block</i>	10
Pedículo inferior	12
Pedículo superior	8
Bolsa de tabaco	1
<i>Grisotti</i>	1
Mastopexia	1
Achados histopatológicos na mamoplastia redutora	N = 32

Tabela 3. Achados histopatológicos da mama contralateral.

Tecido mamário normal	15
Doença fibrocística não proliferativa	10
Doença fibrocística proliferativa	5
Doença fibrocística com atipias	1
CDIS	1
CLIS	0
CDI	0

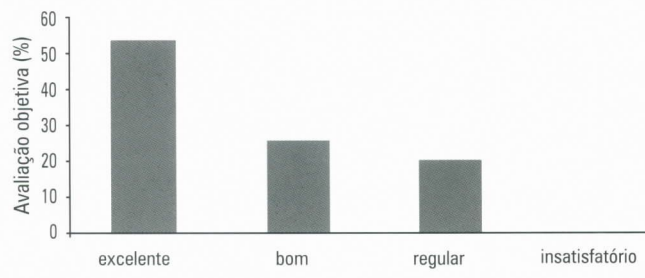


Gráfico 1. Avaliação objetiva dos resultados estéticos.

DISCUSSÃO

Existe um conflito inato entre os objetivos da cirurgia oncológica (erradicar a doença) e da cirurgia plástica (preservar o máximo de tecido mamário possível para manter a integridade da mama e não comprometer a estética). Ressecções oncológicas com margens livres de pelo menos 5 mm (ou 1 cm, como preconizado na quadrantectomia) podem comprometer severamente os resultados estéticos em alguns casos. Também é preciso ressaltar que a quimioterapia, a hormonoterapia e a radioterapia adjuvantes podem contribuir para o controle local, mas não são suficientes para compensar as margens comprometidas com tumores invasivos.

O tratamento adjuvante também interfere nos resultados estéticos em longo prazo, sobretudo a radioterapia e a hormonoterapia. A radioterapia provoca edema intersticial e alterações na consistência da mama definitivos. O sulco mamário tende a subir 1 a 2 cm na mama irradiada e esta aumenta de volume (devido ao edema intersticial) em relação ao que era depois da cirurgia e antes da radioterapia. Além disso, a fibrose em consequência da radioterapia tende a tornar as deformidades pós-CC mais evidentes³. A hormonoterapia provoca lipossustituição acelerada em ambas as mamas, acentuando a sua ptose e flacidez. Esses fatores precisam ser levados em conta no planejamento da OP, antes de se realizar o remodelamento mamário bilateral.

A preservação da mama está associada a menor controle local da doença e a riscos mais elevados de margens positivas quando comparados com a mastectomia. Os índices de margens positivas pós-CC de mama variam de 10% no ensaio clínico NSABBP B-06 até 48% no ensaio clínico da European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)^{5,19}. Estudos não randomizados têm encontrado também valores semelhantes de margens exíguas (2 mm) ou comprometidas. Ambos os tipos de estudos, em sua maioria, encontraram associação positiva das margens com risco maior de recorrência local, e, até o momento, todos os esforços para evitar a re-ex-

ção empregando tratamentos adjuvantes mais agressivos têm falhado no que diz respeito ao controle local nestes casos^{8,12,14,15}.

Embora as margens livres sejam elementos fundamentais para o sucesso da CC da mama, algumas ressecções tumorais podem ser tão amplas a ponto de eliminar mais de 20% do volume mamário. Além disso, essas mamas precisam ser submetidas a radioterapia pós-operatória. Com isso, em alguns casos, os resultados estéticos indesejáveis podem ser comparáveis aos da mastectomia isolada sem reconstrução. Estes são diretamente proporcionais ao volume da mama que foi ressecado^{3,4}. Conseqüentemente, após a CC da mama sem o emprego de técnicas de OP, seguida de radioterapia no pós-operatório, é esperado que cerca de 30% das pacientes necessitem de correção cirúrgica da deformidade residual³. Devido a isso, as indicações atuais para a OP são principalmente para tumores grandes, em que a CC *standard* não esteja indicada, ou para aquelas pacientes nas quais o risco de deformidade seja importante com a conservação da mama⁴. Na presente série, a ressecção média foi de 89 g. Tal fato pode explicar os bons resultados em relação às margens cirúrgicas, que são melhores do que os das séries de CC de mama, mesmo nos tumores maiores deste estudo^{5,19}.

O procedimento de simetrização da mama contralateral permitiu a realização de um rastreamento do tecido glandular para eventuais alterações que não estivessem presentes nos exames de imagem pré-operatórios. Em publicações prévias, já havia sido determinado o valor do exame do tecido glandular proveniente das simetrizações^{9,10}. Em nossa série, estiveram presentes lesões proliferativas com atipias (marcador de risco para câncer de mama bilateral) e um caso de CDIS radiologicamente ocultos. Não existem até o momento dados suficientes em relação aos efeitos positivos da cirurgia redutora da mama para a diminuição do risco de câncer de mama nesse grupo de pacientes ou para aquelas com doença proliferativa com atipias.

Os resultados estéticos deste estudo demonstram que é possível atenuar o conflito entre a ressecção oncológica e o resultado estético. Foram realizadas ressecções amplas neste grupo de pacientes. O peso médio dessas ressecções foi cerca de duas a três vezes maior que o da quadrantectomia, e as margens foram negativas na maioria dos casos. Mesmo assim, o percentual de resultados estéticos objetivos que foram considerados bons ou excelentes ficaram acima de 75% dos casos.

As alterações de forma ou posição do CAM, que ocorreram em 40% dos casos desta série, foram discretas em sua maioria. Mesmo a cicatriz aparente (40% dos casos), algo comum nesse tipo de cirurgia (mesmo quando é mastopexia ou mastoplástica redutiva pura-

mente estética), também não foi importante na maioria dos casos. A assimetria decorrente das técnicas de CC clássicas, bem como suas cicatrizes e alterações de forma e volume, diferenças entre os CAMs e retrações, são bem mais acentuadas do que as da OP que apareceram nesse grupo. Considerando a avaliação estética final, apenas as pacientes que tiveram resultados insatisfatórios não se beneficiariam da OP. Ou seja, possivelmente, teriam resultados semelhantes com a CC sem o emprego do remodelamento por meio da OP.

Como ficou demonstrado, a união dos critérios oncológicos em termos de controle local e estéticos em relação a integridade, forma, volume e simetria entre as mamas, foi satisfatória para a maioria das pacientes deste estudo. O dualismo oncológico-plástico não foi anacrônico, mas sincrônico, e demonstrou benefícios que foram somatórios às pacientes estudadas, inclusive na mama simetrizada, onde foi possível a detecção de lesões ocultas.

Todos os esforços para expandir os critérios de elegibilidade das CC de mama e diminuir sua morbidade têm como foco principal a melhoria da qualidade de vida⁷. A eficácia e a segurança da OP até alguns anos atrás não tinham sido testadas em ensaios clínicos específicos devido a dificuldades técnicas e éticas para o seu desenvolvimento. O que já estava comprovado era a sua utilidade para obter resultados estéticos melhores e menos desfigurantes (que se confirmaram também nas duas fases deste estudo), além de possibilitar ressecções mais extensas do que a CC sem o apoio das técnicas de OP⁴. Os resultados de recente tese de doutorado realizada no Instituto Europeo di Oncologia, em Milão, Itália, e no Hospital Nossa Senhora das Graças demonstraram baixos índices de recorrência local em 10 anos de seguimento mesmo em pacientes com tumores maiores do que 2 cm, o que fala a favor desse tipo de procedimento¹⁷. Outro estudo recente demonstrou que as margens ressecadas na OP são mais amplas do que na CC⁶. Portanto, a OP pode ser considerada segura do ponto de vista oncológico, e os seus resultados em termos de radicalidade e controle local da doença são similares aos da mastectomia (superiores aos da CC).

A preocupação com os resultados estéticos, ainda que secundária ao resultado oncológico, vai além das indicações da conservação da mama, pois atinge diretamente os aspectos psicológicos e de auto-estima das pacientes e que também podem influenciar na aceitação e no andamento da terapêutica oncológica. Portanto, é preciso estimular a formação de profissionais com dupla formação (oncológica e reparadora de mama) em nosso meio, para tornar acessível a OP à maioria das pacientes que estejam enquadradas dentro dos grupos que possam se beneficiar com essa cirurgia.

KEY WORDS

Breast cancer;
Breast conserving-therapy;
Postoperative morbidity.

ABSTRACT

PRELIMINARY RESULTS OF ONCOPLASTIC SURGERY IN BREAST CONSERVING-THERAPY

Oncoplastic (OP) surgery combines breast conserving-therapy (BCT) and plastic surgery techniques. This surgery is being diffused in Europe but there are few data concerning their results in Brazil. The aim of this study was to assess the oncological and aesthetical outcomes of a consecutive series of 33 early breast cancer patients who underwent to BCT and concomitantly bilateral plastic remodeling at Surgical Oncology Division, Hospital Nossa Senhora das Graças in Curitiba in 2004. The median age of the patients was 51 years. Superior quadrants were the most frequent involved local of the breast (30%), and the medium tumor size was 15mm. The mean volume of excised specimen was 89cc. Assessment of excision margins showed complete excision in 85% of the cases. The inferior pedicle was performed for the majority of breast reconstructions (36,4%). This study confirms that OP surgery is oncologically safe and aesthetically suitable.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAILDAM AD. Oncoplastic surgery of the breast. *Br J Surg* 2002; 89:532-3.
2. CALABRESE C. Immediate reconstruction with mammaplasty in conservative breast cancer treatment: long-term cosmetic results. *Osp Ital Chir* 2001; 7:38-46.
3. CLOUGH KB, THOMAS SS, FITOUSSI AD, COUTURAUD B, REYAL F, FALCOU MC. Reconstruction after conservative treatment for breast cancer: cosmetic sequelae classification revisited. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114:1743-53.
4. CLOUGH KB, LEWIS JS, COUTURAUD B, FITOUSSI A, NOUS C, FALCOU MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg* 2003; 237:26-34.
5. FISHER B, ANDERSON S, BRYANT J et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1233-41.
6. KAUR N, PETIT JY, URBAN CA et al. Comparative study of surgical margins in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:1-7.
7. MORROW, M. Rational local therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1270-1.
8. NEUSCHATZ AC, DI PETRILLO T, SAFI H, PRICE LL, SCHMIDT-ULLRICH RK, WAZER DE. Long-term follow-up of a prospective policy of margin-directed radiation dose escalation in breast-conserving therapy. *Cancer* 2003; 97:30-9.
9. PETIT JY, RIETJENS M, CONTESSO G, BERTIN F, GILLES RI. Contra lateral mastoplasty for breast reconstruction: a good opportunity for glandular exploration and occult carcinomas diagnosis. *Ann Surg Oncol* 1997; 4:511-5.
10. RIETJENS M, PETIT JY, CONTESSO G et al. The role of reduction mammaplasty in oncology. *Eur J Plast Surg* 1997; 20:245-50.
11. RIETJENS M, URBAN CA. Oncoplástica mamária. *Rev Lat Mastol* 2003; 4:7.
12. ROUKOS DH, KAPPAS AM, AGNATIS NJ. Perspectives and risks of breast-conservation therapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:718-21.
13. SINGLETARY SE, ALLRED C, ASHLEY P et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:3628-36.
14. SINGLETARY SE. Surgical margins in patients with early stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg* 2002; 184:383-93.
15. SMITT MC, NOWELS KW, ZDEBLICK MJ et al. The importance of the lumpectomy surgical margins status in long-term results of breast conservation. *Cancer* 1995; 76:259-67.
16. TYLDESLEY S, FOROUDI F, BARBERA L et al. The appropriate rate of breast conserving surgery: an evidence-based estimate. *Clin Oncol* 2003; 15:144-55.
17. URBAN CA. Resultados da oncoplástica no tratamento conservador do câncer de mama. Curitiba: 2004. Tese de Doutorado, UFPR.
18. URBAN CA, LIMA RS, SCHÜNEMANN JR E et al. Ethics in sentinel node in breast cancer: an open question. *Breast J* 2002; 8:253-7.
19. VAN DONGEN JA, VOOGD AC, FENTIMAN IS et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 Trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1143-50.
20. VERONESI U, CASCINELLI N, MARIANI L et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1227-32.

Endereço para correspondência:

Cícero de Andrade Urban
Rua Pe. Agostinho, 913 – ap. 51
80430-050 – Curitiba/PR
E-mail: urban@onda.com.br



Maria Helena Mariano
Carlos Ricardo Chagas
Hilton Augusto Koch
Eliana Zandonade

*Clínica Radiológica Santa
Ana de Vila Velha, ES*

FREQÜÊNCIA DOS ACHADOS MAMOGRAFICOS EM ASSOCIAÇÃO AO PERFIL DE USUÁRIAS EM UM SERVIÇO DE MAMOGRAFIA NO ESPÍRITO SANTO

Rev bras Mastol 2006; 2:65-71

UNITERMOS

Câncer de mama;
Detecção precoce;
Mamografia.

RESUMO

O trabalho objetivou traçar perfil epidemiológico, na região da Grande Vitória/ES, associando-o a freqüência dos achados mamográficos, contribuindo para um programa de detecção precoce de câncer mamário. Um total de 16.100 mulheres foram submetidas a exames físico, mamográfico e ecográfico e a questionário que identificasse riscos para câncer mamário em serviço de diagnóstico por imagem da mama na Grande Vitória. A freqüência dos achados mamográficos foi: 3,8% (categoria 1), 79,2% (2), 15,2% (3), 1,4% (4) e 0,3% (5). Testes de associação entre achados mamográficos e variáveis estudadas mostraram valor de $p = 0$ para idade, história familiar e pessoal pregressa de câncer mamário. Dos resultados histopatológicos obtidos, 50,3% foram negativos e 47,5% positivos para câncer mamário. A associação das mamografias suspeitas com resultados histopatológicos mostrou-se estatisticamente significativa, com valor de $p = 0$. Houve indícios de difícil acesso à mamografia nesta região. A freqüência da mamografia (41,3%) foi menor após os 50 anos de idade. Idade avançada, primiparidade idosa, menopausa, hormonoterapia, cirurgias mamárias anteriores, história familiar e pessoal pregressas positivas para câncer mamário mostraram aumento da freqüência de exames suspeitos, assim como mulheres que se submetem ao primeiro exame tardiamente.

INTRODUÇÃO

A alta incidência, a falta de diagnóstico precoce, a alta morbidade e mortalidade do câncer de mama têm estimulado ações que influenciem positivamente as suas conseqüências, individual e coletivamente¹.

O aumento da população feminina com idade avançada levou ao aumento da mortalidade por câncer de mama no Brasil. O Ministério da Saúde estimou 730 novos casos para o Espírito Santo, sendo 110 em Vitória, em 2005. A mortalidade no Brasil é elevada, e o motivo mais provável é o diagnóstico tardio^{5,7}. A prevenção secundária objetiva o diagnóstico precoce, e a mamografia tem sido boa arma. Mesmo assim, o Brasil não possui programa oficial para padronização de exames mamográficos^{3,8,18}.

O Ministério da Saúde, a Sociedade Brasileira de Mastologia e outras entidades realizaram encontro em 2003, quando se definiram recomendações referentes ao câncer de mama e a possíveis estratégias a serem utilizadas, dando origem ao *Controle de Câncer de Mama – Documento de Consenso*^{4,15}.

A identificação de pacientes de alto risco enseja a adoção de medidas diferenciadas de controle, desde mamografia basal em mulheres com menos de 35 anos até mesmo adenomastectomia profilática³. Apesar da comprovação da eficácia do *screening*, existem divergências sobre como os benefícios do exame mamográfico devem ser utilizados em sua excelência¹¹. O estudo dos achados mamográficos em cotejo com variáveis significativas poderá contribuir para a compreensão dos benefícios do rastreamento.

Este estudo objetiva relacionar a distribuição de achados mamográficos em mulheres atendidas em serviço privado de diagnóstico por imagem com certificado de qualidade em mamografia, localizado na região metropolitana da Grande Vitória, com faixa etária, histórias gestacional, hormonal, de intervenções cirúrgicas nas mamas e familiar, buscando contribuir para a linha de pesquisa *Bases para um Programa de Detecção Precoce do Câncer de Mama*.

MÉTODO

Foi realizado estudo epidemiológico retrospectivo de 16.100 mulheres entre outubro de 1998 e março de 2002, na Clínica Santa Ana, no Estado do Espírito Santo. Todas as mulheres responderam a um questionário-padrão e foram submetidas a exames físico das mamas e mamográfico, que seguiu a rotina preconizada. Incidências adicionais foram realizadas quando necessárias.

O laudo mamográfico obedeceu aos padrões propostos na 1ª Reunião de Consenso para Padronização dos Laudos, promovida pelo Colégio Brasileiro de Radiologia, com participação da Sociedade Brasileira de Mastologia, que, a partir de setembro de 1998, adotou o modelo BI-RADS, criado pelo Colégio Americano de Radiologia (ACR)⁷. Do total de 22.000 exames realizados, 16.100 enquadraram-se nos critérios de inclusão e fazem parte desta pesquisa, tendo sido excluídos todos os exames de repetição.

As informações coletadas foram transferidas para um banco de dados e analisadas utilizando-se o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 8.0. Foram utilizadas técnicas de análise descritiva para caracterizar a amostra estudada e testar associações entre variáveis qualitativas (fatores); para a situação final do paciente (resultado de biópsia), foi utilizado o teste do Qui-quadrado ou o teste exato de Fischer, quando apropriado. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

A média de idade das usuárias foi de 48,98 anos ($\pm 10,64$). O número delas estratificado por décadas de idade mostrou: 2.995 (18,7%) com até 39 anos; 6.458 (40,1%) dos 40 aos 49 anos; 3.891 (24,2%) dos 50 aos 59 anos; 2.746 (17,1%) com mais de 60 anos de idade.

O número de mulheres submetidas ao exame pela primeira vez foi de 5.680 (35,4%), sua média de idade foi de 45,25 anos ($\pm 11,36$). Essas usuárias, agrupadas por décadas, assim se mostraram: 37,9% com até 39 anos;

35,6% dos 40 aos 49 anos; 13,2% dos 50 aos 59 anos; 13,4% com mais de 60 anos de idade.

Da amostra, 80,7% das mulheres tiveram filhos. A média de idade da primeira gestação a termo foi de 22,59 anos ($\pm 4,79$). Das 12.851 mulheres que aderiram ao aleitamento, contabilizado em meses, a média foi de 14,02 ($\pm 13,84$).

A média de idade da ocorrência da menarca foi de 13,20 anos ($\pm 1,78$). Na amostra, 5.364 mulheres (37,9%) eram pós-menopausadas, e a média de idade destas foi de 48,05 anos ($\pm 5,31$). O gráfico 1 ilustra a distribuição de idades das mulheres em cinco momentos importantes já descritos: idade à época do exame, menarca, primeira gestação e menopausa. Destacamos a presença de pontos discrepantes (círculos) e altamente discrepantes (asteriscos) em todas as idades.

Faziam uso de terapia hormonal 19,8% do percentual válido. Das 2.760 (17,22%) pacientes que relataram procedimentos prévios nas mamas, 1.801 (11,19%) submeteram-se a cirurgia estética, 848 (5,27%) a biópsias, punções, drenagens e nodulectomias, e 111 (0,69%) a tratamento de câncer. A história familiar foi positiva em 5% do percentual válido da amostra. Neste estudo, foram considerados os motivos encontrados durante o exame físico; assim, 1.133 (7%) tiveram motivos específicos para a realização do exame.

Do total da amostra, 606 (3,8%) foram BI-RADS categoria 1; 12.759 (79,2%), categoria 2; 2.453 (15,2%), 3; 226 (1,4%), 4; e 56 (0,3%) foram categoria 5. O gráfico 2 ilustra os percentuais obtidos.

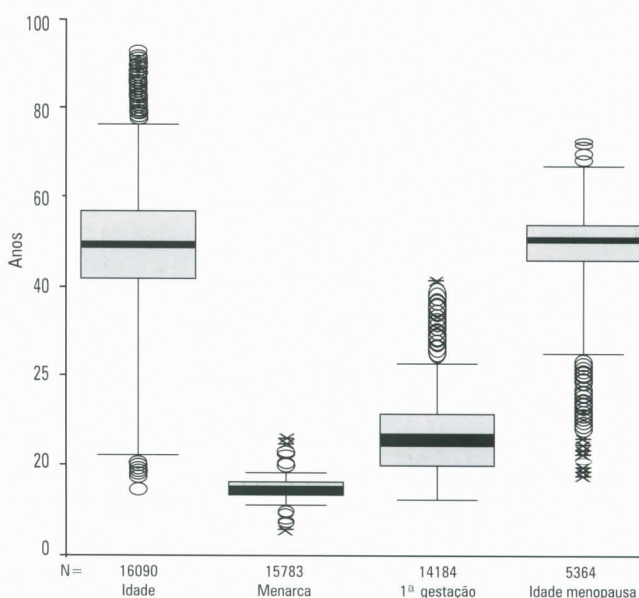


Gráfico 1. Box-plot das variáveis idade, menarca, 1ª gestação e menopausa.

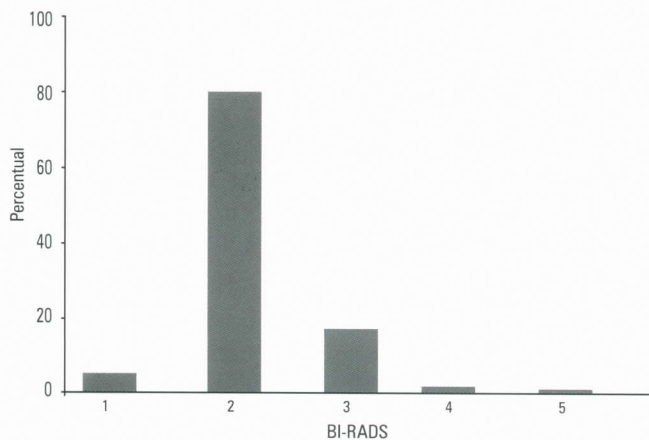


Gráfico 2. Percentual dos resultados dos exames mamográficos de acordo com BI-RADS.

Com a intenção de buscar possíveis influências intrínsecas ou extrínsecas para o aparecimento do câncer de mama, foram calculados os testes de associação qui-quadrado para medir associações estatisticamente significativas entre as variáveis qualitativas estudadas e as categorias de acordo com a classificação BI-RADS. A tabela 1 apresenta os resultados das variáveis estatisticamente significativas.

Não foram estatisticamente significativas as associações dos resultados mamográficos com a menarca ($\chi^2 = 2,98$; $p = 0,2320$), a presença ou não de filhos ($\chi^2 = 2,85$; $p = 0,2450$), a adesão ou não ao aleitamento ($\chi^2 = 3,76$; $p = 0,1524$) e a ocorrência da menopausa quando separadas em grupos de menopausa precoce, oportuna e tardia ($\chi^2 = 4,30$; $p = 0,3670$).

Foram estatisticamente significativas as associações dos resultados mamográficos com a faixa etária das usuárias ($\chi^2 = 50,23$; $p = 0$), a idade da primeira gestação a termo antes ou depois dos 30 anos de idade ($\chi^2 = 6,74$; $p = 0,0340$), a ocorrência da menopausa independentemente da idade desta ocorrência ($\chi^2 = 8,67$; $p = 0,0131$), a história familiar de câncer de mama ($\chi^2 = 227,22$; $p = 0$), a história pessoal progressiva de câncer de mama ($\chi^2 = 9,71$; $p = 0,0078$), a presença de motivo específico para a realização da mamografia ($\chi^2 = 640,82$; $p = 0$), o uso de terapia hormonal ($\chi^2 = 6$; $p = 0,0497$), a história progressiva de intervenções cirúrgicas sobre as mamas ($\chi^2 = 132,03$; $p = 0$) e a realização do primeiro exame mamográfico ($\chi^2 = 45,65$; $p = 0$).

Das 282 mulheres que se enquadraram nas categorias 4 e 5 do sistema BI-RADS para as quais foi recomendado estudo histopatológico, teve-se acesso ao resultado de 181 (64,2%) exames histopatológicos. Destes, 91 (50,3%) foram negativos para o câncer de mama, 4 (2,2%) apresentaram atipias e 86 (47,5%) foram positivos. Dos resultados positivos, 9,6% eram carcinoma *in situ*, 32,9% eram carcinomas menores que 2 cm/axila negativa, 26% axila positiva e 31,5% eram carcinoma maiores que 3 cm (tabela 2).

O resultado do exame histopatológico foi positivo em 31,9% dos exames categoria 4 e em 93,55% dos exames categoria 5 (tabela 3).

A associação das mamografias cujos resultados foram categoria 4 e 5 com o resultado do exame histopatológico é estatisticamente significativa ($\chi^2 = 53,300$; $p = 0$).

DISCUSSÃO

O município de Vila Velha possui 387.204 habitantes e é integrante da Grande Vitória, que possuía 47,53% da população do Estado em 2004⁵.

A média das idades das usuárias foi de 48,98 anos, sendo que 41,3% dos exames foram realizados em mulheres com mais de 50 anos. Há uma queda destes após os 50 anos, que se acentua mais após os 60 anos. É um resultado preocupante, pois a ocorrência do câncer de mama é mais freqüente nas mulheres mais idosas (78% dos novos casos de câncer de mama ocorrem em mulheres com mais de 50 anos)^{10,12,19}.

Foi observado que 49,82% dos resultados BI-RADS 4 e 5 eram de mulheres com menos de 50 anos, enquanto 51,18% tinham mais de 50 anos.

A média de idade das mulheres que se submeteram ao primeiro exame mamográfico foi de 45,25 anos, resultado semelhante ao encontrado por Godinho em Goiânia⁹ e em Porangatu⁸. Entre essas mulheres, 26,6% tinham mais de 50 anos. Verificou-se que 32,61% dessas usuárias apresentaram resultados BI-RADS 4 e 5, mostrando que elas fazem o primeiro exame tardiamente.

A associação entre os resultados mamográficos e a presença de filhos só se mostrou estatisticamente significativa quando separamos as mulheres que tiveram seu primeiro filho antes e depois dos 30 anos de idade, indicando que mulheres que tiveram seu primeiro filho antes dessa idade apresentaram resultados mamográficos nas categorias mais baixas. Tais dados são parcialmente concordantes com o modelo de risco de Gail.

O aleitamento, aderido por 79,8% das usuárias, com média de 14,02 meses, não mostrou influência nos resultados dos exames mamográficos, dado também encontrado por Lamas, que não detecta aumento da incidência do câncer de mama em decorrência do não-aleitamento em sua amostra^{12,13}. Esses resultados contrastam com lista multifatorial de risco para o aumento da incidência do câncer de mama idealizada por Kopans¹¹.

A ocorrência da menarca se deu em média aos 13,2 anos de idade e não influenciou os resultados mamográficos mesmo quando as mulheres foram separadas em

Tabela 1. Frequência absoluta e relativa das variáveis qualitativas pelos resultados dos exames mamográficos, de acordo com BI-RADS e resultados dos testes qui-quadrado (valor do teste e de p) para as variáveis estatisticamente significativas.

Variável	Categoria	BI-RADS						χ^2	Valor de p
		1 e 2		3		4 e 5			
		N	%	N	%	N	%		
Idade	até 29 anos	83	0,62	21	0,86	1	0,36	50,23	0,0000
	30 --- 40	2.488	18,62	372	15,17	30	10,83		
	40 --- 50	5.289	39,59	1.062	43,29	107	38,63		
	50 --- 60	3.182	23,82	635	25,89	74	26,71		
	mais 60 anos	2.318	17,35	363	14,80	65	23,47		
Total		13.360	100	2.453	100	277	100		
Idade 1ª gest.	até 30 anos	10.998	93,12	2.016	94,34	215	90,71	6,74	0,0340
	mais 30anos	812	6,87	121	5,66	22	9,28		
	Total		11.810	100	2.137	100	237		
Menopausa	S	4.501	38,15	763	35,86	100	44,84	8,67	0,0131
	N	7.296	61,85	1.365	64,14	123	55,16		
	Total		11.797	100	2.128	100	223		
Hist. familiar	N	12.654	95,10	2.305	94,51	259	93,84	227,22	0,0000
	S	652	4,90	134	5,49	17	6,16		
	Total		13.306	100	2.439	100	276		
Hist. passada	N	13.222	99,31	2.425	99,47	270	97,83	9,71	0,0078
	S	92	0,69	13	0,53	6	2,17		
	Total		13.314	100	2.438	100	276		
Sinal	N	12.687	94,93	2.099	85,57	181	64,18	640,82	0,0000
	S	678	5,07	354	14,43	101	35,82		
	Total		13.365	100	2.453	100	282		
TRH	N	10.708	80,46	1.910	78,34	218	78,99	6	0,0497
	S	2.601	19,54	528	21,66	58	21,01		
	Total		13.309	100	2.438	100	276		
1º exame	N	8.448	63,44	1.721	70,48	186	67,39	45,65	0,0000
	S	4.869	36,56	721	29,52	90	32,61		
	Total		13.317	100	2.442	100	276		
Proc. prév.	mamoplastia	1.504	11,30	268	10,99	29	10,51	132,03	0,0000
	trat. Cir. ca.	92	0,69	13	0,53	6	2,17		
	outras	587	4,41	234	9,60	27	9,78		
	não	11.131	83,60	1.923	78,88	214	77,54		
	Total		13.314	100	2.438	100	276		

Tabela 2. Frequência dos resultados do exame histopatológico

Histopatológico	Frequência	%	% válido
Borderline	4	1,4	2,2
Negativo	91	32,3	50,3
Positivo	86	30,5	47,5
Total	181	64,2	100
Sem informação	101	35,8	
Total	282	100	

Tabela 3. Frequência dos resultados histopatológicos em associação aos resultados mamográficos BI-RADS 4 e 5.

BI-RADS	Histopatológico			Total
	Borderline	Negativo	Positivo	
4	3	89	43	135
	2,2%	65,9%	31,9%	100%
5	1	2	43	46
	2,2%	4,3%	93,5%	100%
Total	4	91	86	181
	2,2%	50,3%	47,5%	100%

grupos de acordo com a época desta ocorrência. Diferentemente do estabelecido no modelo de risco de Gail, na amostra estudada, a menarca precoce não aumentou o número de exames mamográficos suspeitos, o que também foi verificado por Lamas¹².

A menopausa ocorreu em média aos 48,05 anos e se mostrou estatisticamente significativa na associação aos resultados mamográficos, quando 44,84% dos resultados mamográficos categoria 4 e 5 eram de mulheres já menopausadas. Esta significância estatística não ocorreu quando foi feita em relação à menopausa precoce e tardia. Os resultados mamográficos suspeitos são mais frequentes no período pós-menopausal, período que coincide com a idade mais avançada, o que poderia ser um viés da idade.

Faziam uso de terapia hormonal (TRH) 19,8% das mulheres estudadas e representaram 21,01% dos resultados mamográficos categoria 4 e 5, mostrando que o uso

de hormônios tende a aumentar o número de resultados suspeitos desses exames. O aumento de densidade mamária em decorrência da TRH diminui a sensibilidade do exame mamográfico¹⁷, que, associado ao possível aumento no risco de câncer de mama nestas usuárias¹⁶, implica a necessidade de acompanhamento mais cuidadoso.

Os procedimentos cirúrgicos prévios nas mamas em associação aos resultados mamográficos foram estatisticamente significativos. Como descrito por Camargo Júnior e col.⁶, a mamoplastia redutora interfere na interpretação das mamografias. Segundo Louveira e col.¹⁴, são várias as alterações mamográficas secundárias a cirurgia. Pode-se dizer que cirurgias progressivas tendem a demonstrar imagens suspeitas pela cicatriz residual sem significar aumento da incidência de câncer de mama nestas mulheres.

Na amostra, 5% das mulheres tinha história familiar de câncer de mama, semelhante ao achado por Godinho⁸ em Porangatu (7,3%). A história familiar e a história pessoal progressiva para câncer mamário formam grupos que apresentam resultados mamográficos de categoria mais alta, confirmando dados de Kopans, Souza^{11,19} e outros.

Foram consideradas com motivo específico para a realização do exame 1.133 mulheres, que, em associação ao resultado dos exames mamográficos, mostra que 35,82% destas mulheres apresentaram resultados categoria 4 e 5. Esse achado sinaliza a importância do auto-exame e a necessidade de exame médico minucioso na detecção precoce do câncer de mama.

A frequência dos achados mamográficos, segundo a classificação BI-RADS, mostrou números consistentes quando comparados aos encontrados em outros serviços. Segundo Lamas¹³, em Brasília, onde a categoria 0 não foi utilizada, 83,95% foram de categorias 1 e 2; 12,68%,

3; 0,06%, 4; e 0,15% categoria 5. Vieira e Toigo²⁰, na cidade de Passo Fundo, que também não utilizaram a categoria 0, encontraram 91,01% nas categorias 1 e 2; 7,47% na 3; 0,87% na 4; e 0,64% na categoria 5. Dos estudos que utilizaram a categoria 0, Azevedo² encontrou no Rio de Janeiro 4,71% como categoria 0; 87,27% como 1 e 2; 6,05% como 3; 1,52% como 4; e 0,38% como categoria 5. Godinho⁹, em Goiânia, encontrou 7,4% na categoria 0; 85,9% nas categorias 1 e 2; 6,8% na 3; 1,1% na 4; e 0,04% na 5.

Os resultados dos serviços que utilizaram a categoria 0 apresentam diferença quanto a esta categoria, havendo semelhança em relação às demais. Os percentuais das categorias 1 e 2, mesmo quando comparados os serviços que incluíram mulheres sintomáticas ou não, mostraram-se próximos. Para a categoria 3, os percentuais foram semelhantes nos Estados de Goiás, Rio Grande do Sul e Rio de Janeiro, porém, mais altos e semelhantes entre si no Distrito Federal e no Espírito Santo. Os números semelhantes não dependeram do uso da categoria 0 ou do estudo de mulheres sintomáticas. Os percentuais dos resultados mamográficos categorias 4 e 5, que têm maior significado no que diz respeito ao câncer de mama, foram semelhantes, sendo que o Estado de Goiás somou 1,14%, o Distrito Federal 0,21%, o Rio Grande do Sul 1,51%, o Rio de Janeiro 1,90% e o Espírito Santo 1,70%, com variação para menos no Distrito Federal. Esta variação no Distrito Federal pode ter ocorrido em decorrência da amostra que só contemplou mulheres assintomáticas (tabela 4).

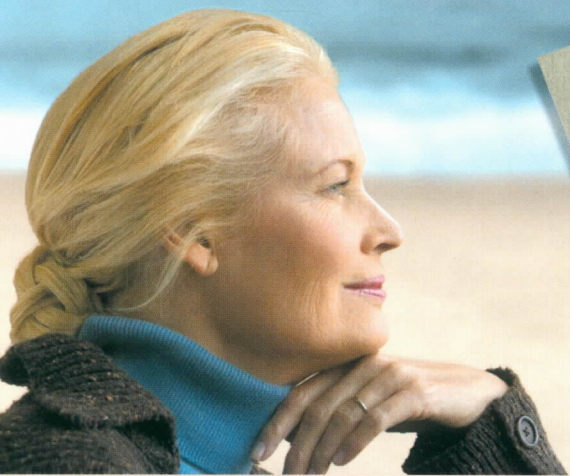
Por fim, fez-se a associação dos resultados mamográficos categorias 4 e 5 com o resultado dos histopatológicos indicados (a pesquisa inclui 64,2% destes) a fim de lhes conferir maior credibilidade. Essa associação foi estatisticamente significativa, com 31,9% dos exames categoria 4 e 93,55% dos exames categoria 5 resultando em estudo histopatológico positivo para câncer de mama.

Tabela 4. Comparação dos resultados dos exames mamográficos segundo o modelo BI-RADS em diferentes serviços e cidades brasileiras.

	Goiânia 01/02 a 12/02 2.271	Brasília 12/93 a 07/96 3.209	Passo Fundo 08/99 a 06/02 6.999	Rio de Janeiro 05/97 a 07/98 1.570	Vila Velha 10/98 a 03/02 16.100
Categoria	0 = 165	0 = **	0 = **	0 = 74	0 = **
	1 e 2 = 1.925	1 e 2 = 2.694	1 e 2 = 6.360	1 e 2 = 1.371	1 e 2 = 13.365
	3 = 155	3 = 407	3 = 523	3 = 95	3 = 2.453
	4 = 25	4 = 95	4 = 61	4 = 24	4 = 226
	5 = 1	5 = 11	5 = 45	5 = 6	5 = 56
Categoria (%)	0 = 7,4%	0 = **	0 = **	0 = 4,71%	0 = **
	1 e 2 = 85,9%	1 e 2 = 83,95%	1 e 2 = 91,01%	1 e 2 = 87,27%	1 e 2 = 83%
	3 = 6,8%	3 = 12,68%	3 = 7,47%	3 = 6,05%	3 = 15,20%
	4 = 1,1%	4 = 0,06%	4 = 0,87%	4 = 1,52%	4 = 1,40%
	5 = 0,04%	5 = 0,15%	5 = 0,64%	5 = 0,38%	5 = 0,30%

* Categorização de pacientes assintomáticas; ** A categoria 0 (zero) não foi utilizada.

PRÓXIMA PARADA



MAIS MULHERES LIVRES DO CÂNCER DE MAMA^{1,2}

AROMASIN^{*}

exemestano

drágeas

MUDE A DIREÇÃO, AUMENTE A CHANCE.^{1,2}

AROMASIN^{*} É O PRIMEIRO E ÚNICO INIBIDOR DE AROMATASE QUE DEMONSTROU CLARAMENTE BENEFÍCIO DE SOBREVIDA EM UM ESTUDO CLÍNICO MULTINACIONAL, RANDOMIZADO E DUPLO-CEGO.²

Redução no risco de morte de 17% com a estratégia sequencial vs. continuação do tratamento com tamoxifeno (população com ER+/desconhecido; $p=0,05$)²

MUDAR PARA AROMASIN^{*} MANTÉM MAIS MULHERES LIVRES DE RECORRÊNCIA¹

Probabilidade de SLD[#] 31% maior com a estratégia sequencial vs. continuar o tratamento com tamoxifeno (população ITT; $p=0,00003$)¹

* A SLD foi definida como o tempo desde a randomização até o momento da recorrência (local ou à distância) do câncer de mama, câncer de mama contralateral ou até o óbito por qualquer causa.

Referências – 1.Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med. 2004 Mar 11;350(11):1081-92. 2.Coombes RC, Paridaes R, Jassem J et al. Firts mature survival analysis of the Intergroup Exemestane Study: A randomized trial in disease-free, postmenopausal patients with early breast cancer randomized to continue tamoxifen or switch to exemestane following an initial 2-3 years of adjuvant tamoxifen. J Clin Oncol. 2006 Jun 20; 24(18S): 9s (LBA527).

A mini-bula do produto encontra-se no corpo desta edição.



FalePfizer

0800-16-7575
www.pfizer.com.br
falpfizer@pfizer.com

Reg. MS 1.0216.0141. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
USO ADULTO.

A persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.



Laboratórios Pfizer Ltda. - CNPJ 46.070.868/0019-98
R. Alexandre Dumas, 1860 - São Paulo - SP - CEP 04717-904 - www.pfizer.com.br
© Copyright Laboratórios Pfizer Ltda. 2006 - Todos os direitos reservados.
*marca depositada

Recommended Storage: Room temperature (25°C).
Avoid excessive heat. See Package Insert.

Rx only

In Canada, distributed by:
B. Braun Medical Inc.
Vaughan, Ontario L4K 4T7

Y94-002-622

75



AJUDANDO SEUS PACIENTES

COM METÁSTASE ÓSSEA
A DEFENDER SUA

INDEPENDÊNCIA^{1,2,3}

ZOMETA[®]
ácido zoledrônico 

ZOMETA[®] - ácido zoledrônico - Forma farmacêutica e apresentações: Solução concentrada para infusão acondicionada em frasco-ampola de plástico incolor. Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 5 ml.
Indicações: • Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto (fraturas patológicas, compressão espinhal, radioterapia/cirurgia nos ossos ou hipercalemia induzida por tumor) em pacientes com tumor maligno avançado com comprometimento ósseo. • Tratamento da hipercalemia induzida por tumor.

Posologia: Para tratamento de metástases ósseas e de lesões osteolíticas em associação com terapêutica antineoplásica padrão, a dose recomendada é 4 mg administrada por infusão intravenosa durante 15 minutos, cada 3 ou 4 semanas. Para o tratamento da HIT - Hipercalemia induzida por tumor, a dose recomendada é de 4 mg administrada em infusão intravenosa única, durante 15 minutos. Pacientes que mostrarem resposta completa e recaída ou que são refratários ao tratamento inicial, devem ser retratados com Zometac 8 mg administrado em infusão intravenosa única, durante 15 minutos. No entanto, deve haver espera de pelo menos uma semana antes do retratamento de forma a permitir uma resposta completa da dose inicial. Não deve haver ajuste de dose em pacientes com problemas renais leves a moderados.

Contra-indicações: Pacientes grávidas, lactantes, pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa ao ácido zoledrônico ou, outros bisfosfonatos ou a qualquer um dos componentes da formulação.
Precauções e advertências: Monitorar os parâmetros metabólicos padrões relacionados com a hipercalemia como, níveis séricos de cálcio, fosfato e magnésio, assim como de creatinina sérica. Em vista do impacto potencial dos bisfosfonatos na função renal, e a falta de amplos dados de segurança clínica em pacientes com insuficiência renal grave com Zometac; o seu uso nesta população não é recomendado. Em pacientes que necessitem de repetidas doses de Zometac, a creatinina sérica deve ser determinada antes da administração de cada dose. Se a função renal estiver deteriorada, o tratamento deve ser interrompido. Em função dos dados clínicos limitados para pacientes com insuficiência hepática severa, não há recomendações específicas para esta população de pacientes. Em pacientes com risco de insuficiência cardíaca, deve ser evitada a hidratação excessiva. Não há experiência em crianças.

Interações medicamentosas: O ácido zoledrônico não apresenta ligação importante às proteínas plasmáticas e às enzimas do P450 humano, in vitro, mas não foram realizados estudos formais de interação clínica. Recomenda-se precaução quando os bisfosfonatos são administrados com aminoglicosídeos, uma vez que estes agentes podem ter um efeito aditivo, resultando num nível sérico de cálcio mais baixo durante períodos mais prolongados do que o requerido. Deve-se ter cautela quando usado com outras drogas potencialmente nefrotóxicas. Também deve-se ter atenção à possibilidade de desenvolvimento de hipomagnesemia durante o tratamento. Em pacientes com mieloma múltiplo, o risco de disfunção renal pode ser aumentado quando bisfosfonatos intravenosos são utilizados em combinação com talidomida.

Reações adversas: As reações adversas ao ZOMETAC são geralmente leves e transitórias, e semelhantes às relatadas para outros bisfosfonatos. Aumento da temperatura corporal, comumente, síndrome tipo gripe consistindo de febre, fadiga, arrepios, e dores nos ossos, juntas e/ou músculos; anemia, dor de cabeça; frequentemente, a redução da excreção de cálcio renal é acompanhada pela queda dos níveis séricos de fosfato; o cálcio sérico deve cair a níveis assintomáticos de hipocalcemia; ocasionalmente: reações gastrointestinais como, náuseas e vômitos; perda de apetite; reações no local da infusão como, vermelhidão ou inchaço; elevação da creatinina sérica, alguns casos de rash (erupção) e prurido; casos isolados de conjuntivite; alguns relatos de comprometimento da função renal, mas sem o estabelecimento da relação causal.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO ADULTO, RESTRITO A HOSPITAIS. - Reg. MS n 1.0068.0154 - Informações adicionais estão disponíveis mediante solicitação ao departamento médico da Novartis.

Referências Bibliográficas: 1. Monografia do Produto 2. Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P, et al. Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration. Br J Cancer. 2005;92:1-8 3. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life patients with metastatic prostate cancer. Ann Oncol. 2005;16:579-584 4. Berenson J and Hirschberg - Safety and Convenience of a 15-Minute Infusion of Zoledronic Acid. The Oncologist. vol 9 (3); pp 319-329 5. Rosen L, Gordon D., et al - Zoledronic Acid Significantly Reduced the occurrence of Skeletal Related Events (SREs) in patients with Osteolytic Bone Metastases from Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and other Solid Tumor. Lung Cancer. 2001 vol 34 (suppl): 67.

SIC
SERVIÇO DE INFORMAÇÕES
AO CLIENTE
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

NOVARTIS
ONCOLOGIA

NOVARTIS BIOCÍENCIAS S.A.*
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
FAX 5532-4556 - São Paulo - SP - 04706-900
Caixa Postal 21460 - @= Marca registrada
www.novartis.com.br

Como conclusão, observa-se que houve indícios de que tenha ocorrido dificuldade de acesso ao exame mamográfico, na Região da Grande Vitória. A baixa positividade para câncer de mama nos casos classificados como categoria 4 aponta para a oportuna revisão realizada na Classificação BI-RADS, em particular quanto a essa categoria. As mulheres fazem seu primeiro exame tardiamente, e a frequência de exames mamográficos é menor entre aquelas com mais de 50 anos. Primiparidade idosa, menopausa, hormonoterapia, cirurgias mamárias, histórias familiar e pessoal

pregressa de câncer de mama mostraram-se como influenciadores para o aumento de exames mamográficos suspeitos. Os fatores que não influenciaram nos resultados dos exames foram o número de filhos, o aleitamento e a idade da menarca e da menopausa. A frequência dos achados mamográficos segundo a classificação BI-RADS e a associação destes com os resultados dos exames histopatológicos, quando comparados com estudos semelhantes, mostram resultados consistentes.

KEY WORDS

Breast cancer;
Early detection;
Mammography.

ABSTRACT

FREQUENCY OF MAMMOGRAPHY FINDINGS IN ASSOCIATION WITH WOMEN'S PROFILE IN A MAMMOGRAPHY SERVICE IN ESPÍRITO SANTO

This research aimed to outline epidemiologic profile in the Great Vitoria region in the state of Espírito Santo, in association with the frequency of mammography findings, contributing to an early detection breast cancer program. A total of 16,100 women underwent physical, mammography, and echogram examinations as well as a questionnaire to identify the risks of breast cancer in a breast imaging diagnosis clinic. The frequency of the mammogram findings was: 3.8% for category 1, 79.2% for category 2, 15.2% for category 3, 1.4% for category 4, and 0.3% for category 5. Association tests between mammogram findings and the studied variables showed a value $p = 0$ for age, personal and family history prior to breast cancer. From the results of histopathology, 50.3% were negative and 47.5% were positive for breast cancer. The association of suspected mammograms with histopathology results was statistically significant, value $p = 0$. There were traces of difficult access to mammograms in this region. The frequency of mammograms after the age of 50 decreased by 41.3%. Advanced age, elderly primiparity, menopause, sexual hormone therapy, prior breast surgeries, prior positive personal and family histories as well as women that underwent late first examination showed an increase in the frequency of suspected examinations.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGUILLAR VLN, BAUAB SP. Rastreamento mamográfico para detecção precoce do câncer de mama. *Rev bras Mastol* 2003; 13(2):82-9.
2. AZEVEDO AC. Auditoria em centro de diagnóstico mamário para detecção precoce de câncer mamário. Dissertação de mestrado. Rio de Janeiro: 1999. Tese de mestrado, UFRJ.
3. BARROS ACS, PINOTTI JA. Estratégias para a prevenção primária do câncer de mama. *Femina* 2001; 29(7):465-69.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer-INCA. Estimativas da Incidência e Mortalidade por Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2003.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2005: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2004.
6. CAMARGO JÚNIOR HSA, CAMARGO MM, TEIXEIRA SRC. Alterações radiológicas associadas a mamoplastia redutora. *Rev bras Mastol* 2003; 13(2):75-81.
7. COLÉGIO BRASILEIRO DE RADIOLOGIA. 1ª Reunião de consenso de radiologia. Padronização dos laudos mamográficos. boletim publicado pelo Colégio Brasileiro de Radiologia. Participação: Sociedade Brasileira de Mastologia e Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetria. São Paulo: Colégio Brasileiro de Radiologia, 1998.
8. GODINHO ER, JUNIOR UGA, KOCH HA. Avaliação do perfil da mulher que se submete a mamografia em Porangatu (GO). *Rev bras Mastol* 2004; 14(1):9-14.
9. GODINHO ER, KOCH HA. O perfil da mulher que se submete a mamografia em Goiânia – uma contribuição a “Bases para um Programa de Detecção Precoce do Câncer de Mama”. *Radiol Bras* 2002; 35(3):139-45.
10. HENDERSON IC. Risk factors for breast cancer development. *Cancer* 1993; 15;71(6 suppl.):2127-40.
11. KOPANS, DB. Breast imaging. Epidemiology, etiology, risk factors, survival and prevention of breast cancer. Filadélfia: Lippincott-Raven, 1998; 29-54
12. LAMAS JM, PEREIRA MG. Fatores de risco para o câncer de mama e para lesões pré-malignas em mulheres assintomáticas no Distrito Federal. *Rev bras Mastol* 1999; 9:108-14.

13. LAMAS JM. Avaliação dos resultados de exames mamográficos para detecção precoce do câncer da mama no Distrito Federal, segundo indicadores de qualidade. Rio de Janeiro: 2000; Tese de Doutorado, UFRJ.
14. LOUVEIRA MHS. Alterações mamárias pós-cirúrgicas: aspectos de imagem (mamografia digital e ultra-sonografia). Radiol Bras 2001; 34(supl. 1):1-59.
15. BRASIL. Ministério da Saúde. Controle de Câncer de Mama. Documento de Consenso, 2003. www.inca.gov.br
16. MONTORO AF. Terapêutica de reposição hormonal e risco de câncer mamário. Rev bras Mastol 2000; 10(1):1-2.
17. SANTOS CC. Efeitos da terapia de reposição hormonal (TRH) na densidade mamográfica de mulheres na pós-menopausa. Rev bras Mastol 2000; 10(4):165-7.
18. SCARANELO AM. Normatização no laudo de mamografia no Brasil: utilização do modelo americano (BI-RADS™). Rev bras Mastol 1999; 9:156-62.
19. SOUZA RM, DEFFERRARI R. Relação da história familiar em primeiro grau com câncer de mama. Rev bras Mastol 1998; 8:123-8.
20. VIEIRA VV, TOIGO FT. Classificação BI-RADS™: categorização de 4.968 mamografias. Radiol Bras 2002; 35(4):205-8.

Endereço para correspondência:

Maria Helena Mariano

Av. Antônio Gil Veloso, 1800 – Ed. Twin Towers – ap. 401 – torre 1.
29101-011 – Vila Velha/ES

E-mail: mhelenam@superig.com.br



Katharine Félix Praça
Celina Cordeiro de Carvalho

Faculdade Integrada
do Recife

DRENAGEM LINFÁTICA MANUAL E COMPRESSÃO PNEUMÁTICA EM LINFEDEMAS DE MEMBRO SUPERIOR

Rev bras Mastol 2006; 2:72-77

UNITERMOS

Câncer de mama;
Compressão pneumática;
Drenagem linfática manual;
Linfedema.

RESUMO

O objetivo do artigo foi analisar a resposta linfática após acompanhamento terapêutico de linfedemas de membro superior utilizando-se as técnicas de drenagem linfática manual seguidas da compressão pneumática seqüencial em pacientes submetidas a cirurgia por câncer de mama. A amostra foi dividida aleatoriamente em dois grupos: grupo 1, pacientes submetidas a drenagem linfática manual ($n = 6$), e grupo 2, pacientes submetidas a drenagem linfática manual seguida de compressão pneumática ($n = 10$). Todas as voluntárias realizaram avaliação perimétrica inicial e, ao término das dez intervenções, uma avaliação final. Após a realização das intervenções fisioterapêuticas, as médias das medidas perimétricas finais do grupo 1 foram menores em todos os pontos avaliados ($18,08 \pm 0,970$; $14,96 \pm 0,516$; $19,17 \pm 1,751$; $23,18 \pm 2,482$; $27,83 \pm 2,442$; $29,58 \pm 2,268$; $38,50 \pm 1,897$, $p < 0,05$). Da mesma forma, as médias das medidas perimétricas finais do grupo 2 também foram menores em todos os mesmos sete pontos avaliados ($18,10 \pm 1,206$; $16,24 \pm 1,200$; $21,72 \pm 2,587$; $26,22 \pm 2,754$; $30,61 \pm 4,071$; $32,38 \pm 4,860$; $40,30 \pm 4,043$, $p < 0,05$). A relação das medidas perimétricas dos membros superiores tratados dos dois grupos mostra que as médias dessas medidas nas pacientes do grupo 1 foram menores em relação às do grupo 2, apresentando valores com diferença significativa nas variáveis 2, 3 e 4. A relação das medidas perimétricas dos membros superiores tratados dos dois grupos mostra que as médias dessas medidas nas pacientes do grupo 1 foram menores em relação aos membros superiores tratados do grupo 2.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a causa mais freqüente de morte entre as mulheres no Brasil. Dos 467.440 novos casos de câncer com previsão de diagnóstico em 2005, o câncer de mama foi o segundo mais incidente entre a população feminina (49.470 novos casos)^{3,12,15}.

Os protocolos terapêuticos são estabelecidos multidisciplinarmente, sempre precedidos de avaliação clínica por meio de exame físico, avaliação laboratorial

(incluindo-se os marcadores tumorais CA 15-3 e CEA) e por imagem, na qual a mamografia é imprescindível. Os tratamentos podem ser isolados ou combinar cirurgias, radioterapia, quimioterapia e hormonoterapia, sendo que os dois primeiros podem gerar conseqüências físicas, como dificuldade momentânea na movimentação do ombro e alterações de sensibilidade do braço, que chegam a acometer até 100% das pacientes tratadas com cirurgia. Além disso, o edema linfático do braço, decorrente da retirada total ou parcial dos linfonodos da axila na cirurgia ou a irradiação daqueles, dificulta a drenagem de

linfa do membro superior no lado operado, sendo que até 1/3 das pacientes operadas e/ou irradiadas na axila pode desenvolver linfedema de membro superior¹⁵.

O sistema linfático apresenta as funções de defesa contra os agentes invasores, a formação do mecanismo imunológico e o retorno do excesso de líquido intersticial e proteínas à corrente sanguínea. Pode-se afirmar ainda que uma das principais funções do sistema linfático seja a prevenção de edema^{5,6,10,11,13,16}.

Uma das formas de se tratar um linfedema é aumentar a oferta de vasos disponíveis e o funcionamento dos linfonodos e vasos linfáticos, estimulando a circulação colateral por meio da linfodrenagem manual. O primeiro processo a ser realizado na linfodrenagem manual é o de evacuação, que libera as vias linfáticas das regiões adjacentes à zona edemaciada, sendo estas as regiões que receberão o líquido drenado. Após a realização da evacuação, executa-se a captação, conjunto de manobras aplicadas sobre a região do edema, buscando a drenagem e a absorção do líquido acumulado no interstício. A captação só é iniciada quando, à palpação, observa-se amolecimento da região afetada e diminuição do volume nas regiões mais proximais. A direção das manobras deverá ser definida na avaliação, quando se determina a extensão do comprometimento e as regiões para onde a linfa deve ser evacuada. A pressão é outro ponto importante da drenagem linfática manual, devendo ser leve e suave, de modo a preservar a integridade dos ténues capilares superficiais. O ritmo deve ser contínuo e lento. O tempo ideal de duração de cada terapia é preconizado como sendo de 30 a 45 minutos^{6,10,13}.

Após as faixas de Smarch e os tubos de Van der Mollen utilizados no passado, atualmente, as compressões pneumáticas, segmentares ou não segmentares, são empregadas em determinados casos de linfedema. Segundo Camargo e Marx⁵, seus efeitos são satisfatórios somente se associados à linfodrenagem manual, considerando-se o princípio básico da drenagem linfática, sendo necessário o controle da intensidade da pressão exercida pelas compressões pneumáticas, já que os vasos linfáticos superficiais podem ser lesados e rompidos com pressões superiores a 60 mmHg. Em contrapartida, é um método reconhecido mundialmente. Atua como massagem, promovendo a redistribuição de líquidos que migram para fora dos vasos, reincorporando-os à circulação venosa e/ou linfática^{5,6,10,13}.

O estudo tem como objetivo analisar a resposta linfática após acompanhamento terapêutico de linfedemas de membro superior utilizando-se as técnicas de drenagem linfática manual e de drenagem linfática manual seguida da compressão pneumática segmentar, comparan-

do os grupos entre si, em pacientes submetidas a cirurgia de mastectomia unilateral por câncer de mama.

MÉTODO

A amostra foi constituída por 20 voluntárias do sexo feminino, com idade entre 42 e 79 anos (média de 58,7 anos), que foram submetidas a cirurgia de mastectomia unilateral por câncer de mama, que sofreram terapia complementar de esvaziamento ganglionar axilar homolateral à cirurgia e que apresentavam linfedemas grau 2 de membro superior, respeitando a classificação de intensidade determinada por Földi¹⁴. As voluntárias eram provenientes do ambulatório do Hospital do Câncer de Pernambuco e da Clínica de Fisioterapia Especializada, entre os meses de setembro e novembro de 2003.

Todas as voluntárias passaram por uma primeira consulta que se traduziu na avaliação perimétrica inicial. A amostra foi dividida aleatoriamente em dois grupos: grupo 1, com intervenção fisioterapêutica determinada por drenagem linfática manual, que, inicialmente, contava com dez voluntárias, sendo que quatro delas desistiram ao longo da pesquisa (n = 6); e grupo 2, com intervenção fisioterapêutica determinada por drenagem linfática manual seguida de compressão pneumática segmentar, composto por dez voluntárias (n = 10). Ao término das dez intervenções fisioterapêuticas, foi realizada uma avaliação perimétrica final em ambos os grupos que serviram como objeto de análise do presente estudo.

Os critérios para a exclusão das voluntárias foram: febres, infecções agudas, processos metastáticos, bacteremias, viremias, eczema agudo e duas faltas seguidas à terapia.

Os membros superiores das voluntárias foram avaliados perimetricamente segundo uma ficha de avaliação desenvolvida para o estudo. As medidas das circunferências dos membros superiores foi realizada bilateralmente nas regiões da prega palmar, no punho, sete centímetros acima do processo estilóide do rádio (antebraço a 7 cm), quatorze centímetros acima do processo estilóide do rádio (antebraço a 14 cm), sete centímetros acima do olecrânio (braço a 7 cm), quatorze centímetros acima do olecrânio (braço a 14 cm) e circunferência axilar. Foram utilizados para esse fim uma fita métrica simples da marca Venosan® e lápis dermográfico. Foram consideradas as medidas perimétricas obtidas acima das marcas. As medidas das circunferências foram coletadas com as voluntárias sentadas e com os membros superiores semifletidos e semi-abduzidos. A coleta das medidas perimétricas foi realizada nos grupos 1 e 2, no primeiro (inicial) e décimo (final) dias de atendimento. Os dados coletados do grupo 1 correspondem às medidas circunferenciais em centímetros do

membro superior ipsilateral e do membro superior contralateral à cirurgia. Na avaliação inicial, essas medidas foram realizadas antes da drenagem linfática manual, e na avaliação final, após a drenagem linfática manual. Os dados coletados do grupo 2, da mesma forma, correspondem às medidas circunferenciais em centímetros do membro superior ipsilateral e do membro superior contralateral à cirurgia, sendo a avaliação inicial antes da drenagem linfática manual seguida pela compressão pneumática seqüencial, e na avaliação final, após a drenagem linfática manual seguida da compressão pneumática seqüencial.

No primeiro encontro, todas as voluntárias foram submetidas à explicação da conduta adotada em ambos os grupos, após a qual foram submetidas a dez intervenções fisioterapêuticas realizadas duas vezes por semana, com duração de 50 minutos para a drenagem linfática manual (grupo 1) e de 80 minutos para drenagem linfática manual seguida da compressão pneumática seqüencial (grupo 2), sendo 50 minutos para a drenagem linfática manual e 30 minutos para a compressão pneumática seqüencial, com pressões entre 50 e 60 mmHg. Toda a intervenção fisioterapêutica foi realizada na Clínica Escola de Fisioterapia da Faculdade Integrada do Recife (37,5%) e na Clínica de Fisioterapia Especializada (62,5%).

A compressão pneumática utilizada foi do tipo seqüencial da marca BIO-Compression, Kaimed®, modelo 2004, com compressões pré-calibradas 10-110 mmHg, em que quatro compartimentos bombeiam em seqüência e com pressão máximas variando entre 50 e 60 mmHg¹³.

A presente pesquisa foi autorizada pelo Comitê de Ética do Hospital Agamenon Magalhães, por meio do centro de pesquisa científica conforme a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. As voluntárias selecionadas encaminhadas a avaliação e posterior intervenção fisioterapêutica foram esclarecidas do propósito

do projeto científico e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

A análise estatística foi realizada comparativamente entre os grupo 1 e o grupo 2 e entre as avaliações inicial e final de cada grupo. Os dados obtidos foram analisados pelo Teste U de Mann-Whitney e Teste *t*-Student, com significância 0,05 em ambos os testes, e os resultados expressos em média \pm desvio-padrão. Foram utilizados os *softwares* SPSS 11.0 for Windows e MINITAB 13.0, além do programa Microsoft® Excel 2000 para a montagem dos bancos de dados e dos gráficos.

RESULTADOS

Após a realização de dez intervenções fisioterapêuticas em pacientes submetidas a cirurgia por câncer de mama, as médias das medidas perimétricas finais dos membros superiores tratados com drenagem linfática manual (grupo 1) foram menores que as médias das medidas perimétricas iniciais em todos os pontos avaliados, sendo 1: palma; 2: punho; 3: antebraço a 7 cm; 4: antebraço a 14 cm; 5: braço a 7 cm; 6: braço a 14 cm; 7: axila (tabela 1 e gráfico 1).

As médias das medidas perimétricas finais dos membros superiores tratados com drenagem linfática manual e compressão pneumática seqüencial (grupo 2) também foram menores em todos os mesmos sete pontos avaliados em relação ao mesmo grupo em sua avaliação inicial (tabela 1 e gráfico 2).

A relação das medidas perimétricas dos membros superiores tratados dos dois grupos mostra que as médias dessas medidas nas pacientes do grupo 1 foram menores em relação aos membros superiores tratados do grupo 2, apresentando valores com diferença significativa nas variáveis 2, 3 e 4, como ilustrado na tabela 2 e no gráfico 3.

Tabela 1. Valores médios das medidas perimétricas inicial e final dos membros superiores dos grupos 1 e 2.

Pontos	Grupo 1			Grupo 2		
	Inicial	Final	<i>p</i> valor(*)	Inicial	Final	<i>p</i> valor(*)
1	18,22 \pm 0,813	18,08 \pm 0,970	0,9362	18,79 \pm 0,995	18,39 \pm 1,206	0,1859
2	15,30 \pm 0,442	14,96 \pm 0,516	0,3785	16,55 \pm 1,393	16,33 \pm 1,200	0,4963
3	19,42 \pm 1,855	19,17 \pm 1,751	0,8728	21,38 \pm 2,826	21,57 \pm 2,587	0,9397
4	23,63 \pm 2,871	23,18 \pm 2,482	0,7488	25,94 \pm 3,281	26,20 \pm 2,754	0,9397
5	28,38 \pm 2,724	27,83 \pm 2,442	0,4712	30,66 \pm 4,686	30,74 \pm 4,071	0,8798
6	29,73 \pm 2,639	29,58 \pm 2,268	0,7488	32,55 \pm 5,213	32,47 \pm 4,860	1,0000
7	30,03 \pm 1,762	38,50 \pm 1,897	0,5218	40,72 \pm 3,307	30,61 \pm 4,043	0,7913

(*) Teste Mann-Whitney. Os valores são expressos em média \pm desvio-padrão das medidas perimétricas em centímetros dos membros superiores estudados, sendo 1: palma; 2: punho; 3: antebraço a 7 cm; 4: antebraço a 14 cm; 5: braço a 7 cm; 6: braço a 14 cm; 7: axila.

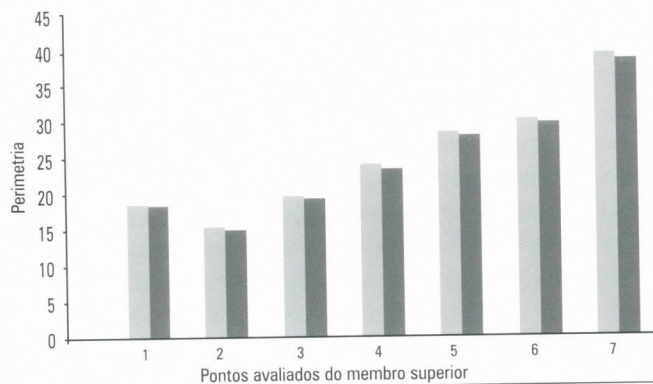


Gráfico 1. Avaliação objetiva dos resultados estéticos da oncoplastia mamária no Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba/PR.

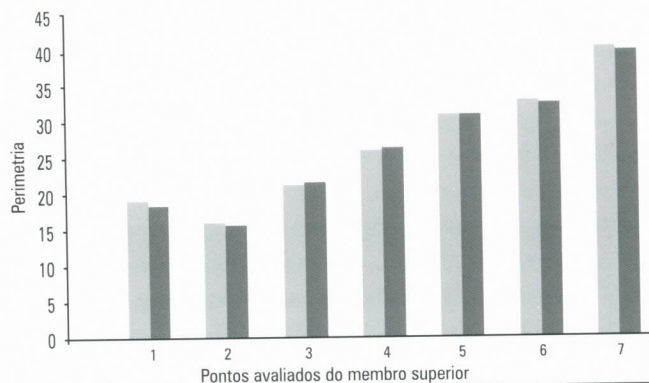


Gráfico 2. Valores médios das medidas perimétricas iniciais e finais dos membros superiores tratados com drenagem linfática manual e compressão pneumática (grupo 2).

Tabela 2. Análise dos valores médios das medidas perimétricas finais dos membros superiores dos grupos 1 e 2 entre si.

Pontos	Grupo 1	Grupo 2	p valor(*)
1	18,08±0,970	18,10±1,331	0,9792
2	14,97±0,516	16,24±1,396	0,0226*
3	19,17±1,751	21,72±2,467	0,0443*
4	23,18±2,482	26,22±2,679	0,0409*
5	27,83±2,443	30,61±4,043	0,1527
6	29,58±2,268	32,38±4,826	0,2077
7	38,50±1,897	40,30±3,750	0,2964

(*) Teste t-Student. Os valores são expressos em média ± desvio-padrão das medidas perimétricas em centímetros dos membros superiores estudados, sendo 1: palma; 2: punho; 3: antebraço a 7 cm; 4: antebraço a 14 cm; 5: braço a 7 cm; 6: braço a 14 cm; 7: axila.

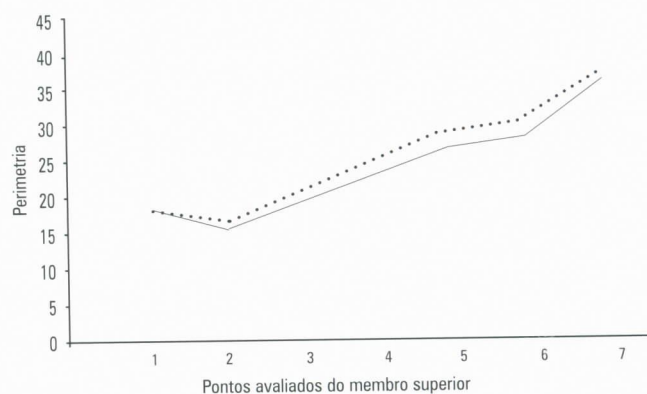


Gráfico 3. Valores médios das medidas perimétricas finais dos membros superiores tratados do grupo 1 em relação ao grupo 2.

DISCUSSÃO

Os efeitos do tratamento do câncer não se limitam apenas à remoção e destruição das células cancerosas¹³⁻¹⁵. Os tratamentos são isolados ou combinados com cirurgias, radioterapia, quimioterapia e hormonoterapia, sendo que os dois primeiros podem gerar conseqüências físicas, como o edema linfático do braço^{3,4,15}.

O ato cirúrgico associado à remoção dos linfonodos predispõe a mulher a desenvolver o linfedema e, por isso, ela precisa proteger esse membro por toda a vida^{7,9}.

Os linfedemas secundários ao câncer de mama são surpreendentemente comuns, porém, a falta de informações sobre os cuidados e as melhores condutas expõem as mulheres à enfermidade e à dificuldade de adaptação, fazendo com que muitas pacientes não tenham o suporte adequado no combate e na prevenção dessa morbidade^{1,2,12,18}. Infelizmente, a maioria das pacientes que busca a ajuda de profissionais na área de saúde é submetida a tratamentos que nem sempre correspondem satisfatoriamente a melhor qualidade de vida.

A drenagem linfática é uma função fisiológica que tem como objetivo a evacuação de dejetos e o transporte de elementos nutritivos por intermédio de canalizações denominadas de vasos linfáticos. Os linfáticos associados às veias regulam o conteúdo do espaço intersticial do corpo humano^{4,8,13}.

Desde os capilares iniciais, passando pelos coletores linfáticos até o ducto torácico, o sistema linfático perde água em abundância, sais e moléculas de baixo peso molecular, ao contrário do sistema venoso. Quando o sistema linfático falha fisiologicamente por obstrução de segmento, por exemplo, se formará o linfedema com alta concentração de proteína¹⁴, o que ocorre na amostra desse estudo.

Esse é um dos fatores que sustenta a utilização da drenagem linfática manual nas diversas terapias descongestivas da fisioterapia no tratamento de linfedemas. Das pacientes pertencentes à amostra, pode-se observar que, ao serem submetidas ao tratamento, todas apresentaram melhora em seus quadros clínicos, porém, as pacientes do grupo 1 submetidas a drenagem linfática manual apresentaram melhora mais expressiva quando comparadas às

pacientes do grupo 2 submetidas a drenagem linfática manual seguida da compressão pneumática seqüencial. Isso pode ser explicado pelo direcionamento e pela pressão exercidos pela drenagem linfática manual, o que permite melhor absorção e transporte de linfa e macromoléculas pelos capilares linfáticos colaterais.

Em contrapartida, a compressão pneumática, apesar de seqüencial, não direciona o líquido intersticial para as vias colaterais linfáticas, promove apenas atuação sobre as massas líquidas intersticiais, facilitando a reabsorção pela via venosa. Ela age muito pouco sobre o retorno das proteínas para o interior dos vasos linfáticos. Utiliza, portanto, uma pressão suave e um tempo de repouso suficientemente significativo entre dois ciclos de compressão, dando tempo para que as veias se encham novamente⁶. Outra limitação da compressão pneumática é que ela retirará mais água do que proteínas¹⁴, fato que pode ser observado no presente estudo pela maior resistência na redução das medidas perimétricas no grupo 2, devido à concentração protéica dos linfedemas.

Os capilares sangüíneos perdem proteínas em todo o organismo, sendo a drenagem linfática indispensável para transportar essas proteínas, em geral, dos tecidos, a fim de manter a pressão oncótica sangüínea normal e eficiente. Mesmo quando em algumas regiões do organismo as proteínas plasmáticas retornam pelos capilares venosos, sempre, e em todas as regiões, os linfáticos têm a seu cargo a reabsorção de macromoléculas^{10,14}. Daí a importância da drenagem linfática manual utilizada, comprovada e defendida por outros pelo seu direcionamento e pressão, que deverá ser definida na avaliação, devendo ser leve e suave, de modo a preservar a integridade dos tênues capilares superficiais, e com ritmo contínuo e lento⁵.

Os aparelhos de compressão pneumática devem atuar com pressões extrínsecas baixas para evitar a ruptura dos

linfáticos iniciais e de suas fibrilas, que são extremamente delicadas^{6,10}. Apesar de terem sido utilizadas pressões baixas variando entre 50 e 60 mmHg, o estudo foi realizado em um curto prazo, não sendo possível observar lesões de capilares linfáticos e/ou outras complicações especuladas em estudos anteriores.

Seguindo esse contexto, pode-se afirmar que, apesar de suas divergências, ambos os tratamentos terapêuticos propostos foram bem-sucedidos (tabela 1 e gráfico 3). Tal fato já era esperado e entra em concordância com a literatura existente^{5,6,13,14,17}.

O papel do fisioterapeuta contra a insuficiência linfática pode se resumir em quatro tipos de intervenção: drenagem linfática manual, compressão pneumática, bandagens com múltiplas camadas e contenções elásticas. A ação da drenagem linfática manual é a abordagem terapêutica de opção para o início de tratamento e deve estar sempre presente, sendo utilizada de forma conjunta às outras técnicas por possuir ação evidente sobre as proteínas, assim como sobre as massas líquidas^{3,4,13}.

O linfedema deve ser foco de reflexão e de maior atenção dos profissionais, principalmente para os procedimentos envolvidos na reabilitação de pacientes submetidas a tratamentos por câncer de mama, em conjunto com a adoção de práticas que lhes garantam melhor qualidade de vida, independentemente do estágio de sua morbidade.

Como conclusão, observou-se que o estudo da drenagem linfática manual e da compressão pneumática seqüencial em pacientes com linfedemas de membro superior pós-mastectomia sugere que houve eficácia nas duas condutas fisioterapêuticas empregadas, traduzida em diminuição das medidas perimétricas dos membros acometidos. Porém, o grupo 1 obteve melhores benefícios, com maior redução das medidas perimétricas finais.

KEY WORDS

Breast Cancer;
Lymphedema;
Manual lymphatic drainage;
Pneumatic compression.

ABSTRACT

MANUAL LYMPHATIC DRAINAGE AND PNEUMATIC COMPRESSION IN UPPER LIMB LYMPHEDEMA

The aim of the study was to analyse the lymphatic response after treatment of upper limb lymphedema using by techniques of manual lymphatic drainage alone or followed of the sequential pneumatic compression in patients submitted to the breast cancer surgery. The sample was at random divided in two groups: group 1 – submitted to the manual lymphatic drainage (n = 6) and group 2 – submitted to the manual lymphatic drainage followed of pneumatic compression (n = 10). All the volunteers had carried through a perimetrical initial evaluation and at the end of the 10 interventions, a final evaluation. After the accomplishment of the physical therapy interventions, the averages of the final perimetrical measures of group 1, had been lesser in all points evaluated (18,08±0,970; 14,96±0,516; 19,17±1,751; 23,18±2,482; 27,83±2,442; 29,58±2,268; 38,50±1,897, p < 0,05). In the same way, the averages of the final perimetrical measures of group 2, had also been lesser in all same seven evaluated points (18,10±1,206; 16,24±1,200; 21,72±2,587; 26,22±2,754; 30,61±4,071; 32,38±4,860; 40,30±4,043, p < 0,05). The perimetrical analyses of treated upper limbs in two groups showed that the average in group 1 were lower when compared to the group 2 with significant difference in the 2, 3 and 4 dates. The relation of the perimetrical measures of the upper limb treated in both groups showed that the averages of these measures in the patients of group 1 had been lesser in relation to the upper limb treated to group 2.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAMOF S. Qualidade de vida em mulheres sob tratamento fisioterapêutico pós-cirurgia oncológica mamária em Recife/PE. Trabalho de conclusão do curso de graduação em fisioterapia, Faculdade Integrada do Recife. Recife, 2003.
2. ALMEIDA AM, PRADO MAS, GUIDORIZZI LLF, ROSSINI FP. Mulheres com câncer de mama: um estudo de morbidade. *Acta Oncol Bras* 2002; 22(2):263-9.
3. BERGMANN A. Diagnóstico do linfedema: análise dos métodos empregados na avaliação do membro superior após linfadenectomia axilar para tratamento do câncer de mama. *Rev Bras Cancerol* 2004; 4(50):311-20.
4. BERGMANN A. Prevalência de linfedema subsequente a tratamento cirúrgico para câncer de mama no Rio de Janeiro. Dissertação de Mestrado. Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2000.
5. CAMARGO AC, MARX AG. Reabilitação física no câncer de mama. São Paulo: Roca, 2000.
6. CASLEY-SMITH JR, CASLEY-SMITH JR. Other treatment for lymphoedema. *Lymphoedema Association of Australia* 1998 [Acesso em: 12/01/06]. Disponível em: <http://www.lymphoedema.org.au>
7. CLARK TJ. Breast cancer. [Acesso em 12/01/06] Disponível em: http://www.tjclarkminerals.com/diseases/d_breast_cancer.htm
8. DANGELO JG, FATTINI C. A. Anatomia humana básica. Rio de Janeiro: Atheneu. 2002.
9. FREITAS JUNIOR R, RIBEIRO LFJ, TAIA L, KAJITA D, FERNANDES MV, QUEIROZ GS. Linfedema em pacientes submetidos à mastectomia radical modificada. *Rev Bras Gin Obst* 2001; 23(4):205-8.
10. GUIRRO ECO, GUIRRO RJ. Fisioterapia dermatofuncional: fundamentos, recurso, patologias. 3.ed. São Paulo: Manole, 2002.
11. GUYTON AC. Tratado de fisiologia médica. Tradução: Charles Alfred Esberard. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
12. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Estimativa 2005 – Incidência de Câncer no Brasil. [Acesso em 01.06.05]. Disponível em: <http://www/inca.gov.br/index.asp>
13. LEDUC A, LEDUC O. Drenagem linfática: teoria e prática. 2.ed. Tradução: Marcos Ikeda. São Paulo: Manole, 2000.
14. MAFFEI FHA, LASTÓRIA S, YOSHIDA WB, ROLLO HA. Doenças vasculares periféricas. 3.ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2002.
15. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde, Instituto Nacional do Câncer. Controle do Câncer: uma proposta de integração ensino/serviço. 3.ed. Rio de Janeiro: INCA, 1999.
16. MORAES IN. Propedêutica vascular. 2.ed. São Paulo: Savier, 1988.
17. PANOBIANCO MS, MAMEDE MV. Complicações e intercorrências associadas ao edema de braço nos três primeiros meses pós mastectomia. *Rev Lat Am Enf* 2002; 10(4).
18. SALES CACC, PAIVA L, SCANDIUZZI D, ANJOS ACY. Qualidade de vida de mulheres tratadas de câncer de mama: funcionamento social. *Rev Bras Cancerol* 2001; 47(3):263-72.

Endereço para correspondência:

Celina Cordeiro de Carvalho
Rua Rio Tejió, 183/201
CEP: 50721-640 – Recife/PE
E-mail: celina@fir.br



Paulus Fabrício M. Ramos
Francisco Alves Moraes Neto
Ailton Joioso
João Ricardo Auler Paloschi
José Roberto Fígaro Caldeira

Hospital Amaral
Carvalho – Jaú, SP

CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS DA MAMA RICO EM GLICOGÊNIO

Rev bras Mastol 2006; 2:86-88

UNITERMOS

Carcinoma de mama;
Carcinoma de células claras
da mama.

RESUMO

O carcinoma rico em glicogênio da mama é uma variante rara de carcinoma ductal infiltrativo. Clinicamente, não difere de outros tipos de carcinoma mamário. Relatamos um caso de paciente de 56 anos, com nódulo não-palpável de mama direita, cujo diagnóstico por biópsia foi de carcinoma de células claras da mama. Posteriormente, a paciente foi submetida a setorectomia com biópsia do linfonodo sentinela. Como apresentava receptores de estrógeno e progesterona positivos, optou-se por radioterapia e hormonoterapia como tratamento adjuvante. De história pregressa, há cinco anos, a paciente havia sido submetida a nefrectomia por carcinoma renal, diagnosticado à época como carcinoma de células claras, sugerindo que o tumor mamário atual fosse de natureza metastática, hipótese afastada por estudo imunoistoquímico. A revisão do tumor renal, no entanto, mostrou tratar-se de carcinoma de células cromóforas do rim, variante de prognóstico favorável e sem potencial metastático

INTRODUÇÃO

O carcinoma rico em glicogênio da mama é uma variante rara de carcinoma ductal infiltrativo caracterizada histologicamente pela presença de células claras². Carcinomas que acumulam grande quantidade de glicogênio no citoplasma das células tumorais aparecem em diversos órgãos, como pulmões, cérvix uterina, ovário e endométrio. A extração desse glicogênio hidrossolúvel durante o processamento histológico causa a aparência de citoplasma claro, daí a denominação “carcinoma de células claras”⁴. Este pode ser rico em glicogênio ou lipídio, e a diferenciação é feita por meio de coloração histoquímica denominada *periodic acid shift* (PAS) sem e com diástase, enzima que digere o glicogênio. Clinicamente, acomete pacientes em peri e pós-menopausa, com o nódulo palpável podendo se manifestar por outras alterações, como infiltração da pele, retração ma-

mililar e dor⁴. O receptor de estrógeno é positivo em 50% dos casos, e o de progesterona geralmente é negativo^{1,5}. Podem ocorrer metástases para linfonodos axilares ou a distância, e o prognóstico é semelhante ou pior ao do carcinoma ductal invasivo usual quando comparados os mesmos estádios clínicos^{2,3}.

APRESENTAÇÃO DO CASO

ACF, 56 anos, sexo feminino, encaminhada ao ambulatório de Mastologia do Hospital Amaral Carvalho em abril de 2005 com queixa de nódulo mamário à direita visualizado aos exames de imagem e assintomática do ponto de vista clínico. Mamografia categoria IV (BI-RADS) e ultra-som apontaram nódulo irregular medindo 6,8 mm localizado no quadrante lateral superior da mama direita (figuras 1 e 2).

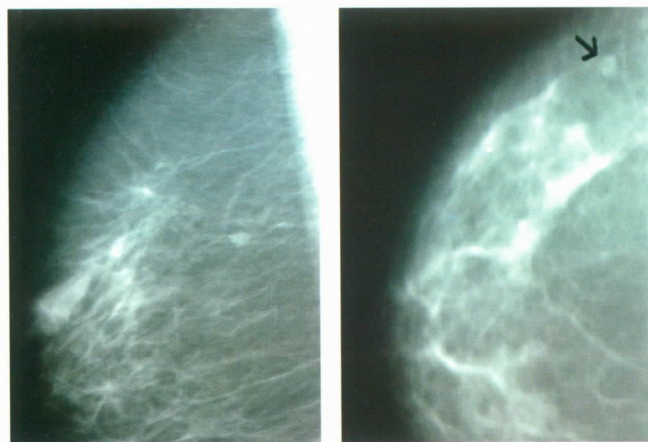


Figura 1. Representação mamográfica nodular com microcalcificações agrupadas.

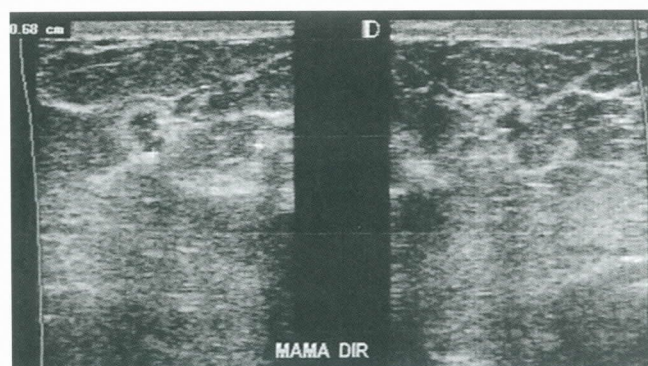


Figura 2. Nódulo de 6,8 mm com bordas irregulares e sombra acústica posterior ao ultra-som.

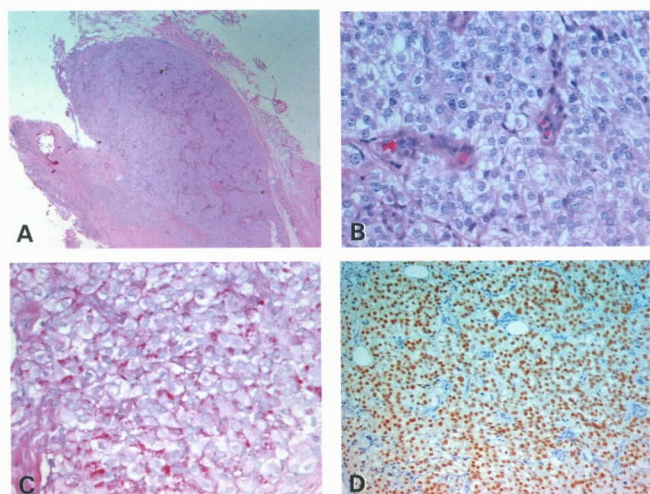


Figura 3. (A) Microfotografia panorâmica do nódulo de 7 mm mostrando a boa delimitação da neoplasia. (B) Grande aumento evidenciando o aspecto claro do citoplasma das células tumorais. (C) Coloração PAS sem diástase mostrando grânulos citoplasmáticos corados em púrpura (glicogênio). (D) Coloração imunoistoquímica com anticorpo monoclonal de coelho anti-receptor de estrogênio (clone SP1, *Neomarkers*).

De história pregressa, havia uma cirurgia de tumor renal à direita em maio do ano 2000, com linfadenectomia retroperitoneal, cujo diagnóstico anatomopatológico foi de carcinoma de células claras do rim medindo 7,7 x 7,5 cm. Não havia metástases dos 14 linfonodos retroperitoneais extraídos.

Optou-se pela exérese da lesão mamária após agulhamento ultra-sonográfico. O diagnóstico anatomopatológico foi de carcinoma de células claras, possivelmente de natureza metastática, haja vista a história pregressa de carcinoma de células claras renal. No entanto, o estudo imunoistoquímico mostrou positividade para receptores de estrogênio e progesterona para citoqueratina 7 e para GCDFP-15 (*gross cystic disease fluid protein 15*), caracterizando o tumor como primário da mama (figura 3). As lâminas do tumor renal foram revisadas e mostraram se tratar, na verdade, de carcinoma de células cromóforas do rim, variante sem potencial metastático.

Foram realizados exames de estadiamento (ultra-som de abdome total, cintilografia óssea, raios X de tórax e bioquímicos), que não apresentaram alterações.

O diagnóstico final foi de carcinoma de mama à direita, EC I, T1b N0 M0 (UICC), optando-se por realizar setorectomia à direita com biópsia do linfonodo sentinela pela técnica combinada (azul patente e radioisótopo).

O anatomopatológico da cirurgia não mostrou neoplasia residual e indicou ausência de metástase em um linfonodo sentinela. Encaminhamos a paciente para radioterapia e, considerando-se a positividade para receptores hormonais, foi indicada hormonoterapia com tamoxifeno 20 mg/dia por 5 anos.

COMENTÁRIOS

O carcinoma rico em glicogênio da mama é uma variante rara de carcinoma ductal infiltrativo. É caracterizado histologicamente por células com citoplasma claro. Embora poucos casos tenham sido descritos na literatura, parece que essa neoplasia exibe comportamento biológico agressivo. Outro ponto fundamental do tratamento é afastar possível metástase para mama de outro foco, principalmente o renal, como no presente caso, devido ao seu aspecto microscópico muito semelhante. Isso é possível pelo exame imunoistoquímico com o uso de anticorpos específicos^{1,3,5}. No presente caso, optamos por setorectomia e biópsia do linfonodo sentinela devido ao tamanho pequeno do tumor (6,8 mm). Por se tratar de estágio pT1b N0 M0, encaminhamos para tratamento adjuvante com radioterapia e hormonoterapia com citrato de tamoxifeno 20 mg/dia por 5 anos.

KEY WORDS

Breast carcinoma;
Clear cell;
Carcinoma of the breast.

ABSTRACT

GLYCOGEN-RICH CLEAR CELL CARCINOMA OF THE BREAST

The glycogen-rich carcinoma of the breast is an uncommon type of ductal invasive carcinoma. Its clinical presentation does not differ from other types of invasive carcinoma of the breast. Herein, we report a case of a 56-year old woman presenting with a nonpalpable nodule in the right breast whose biopsy diagnosis was glycogen-rich clear-cell carcinoma. A lumpectomy was performed later on with sentinel lymph node biopsy. As it expressed estrogen and progesterone receptors, radiotherapy and hormonotherapy were given as adjuvant treatment. Of interest, 5 years ago, the patient had been underwent a nephrectomy due to a renal carcinoma diagnosed as clear-cell carcinoma of the kidney raising the suspect that the breast tumor might be a metastase. This hypothesis, however, was eliminated by immunohistochemistry. Moreover, the review of the slides of the renal tumor showed a chromophobe-cell carcinoma, a variant associated with favorable prognosis and no metastatic potential.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BENISCH B, PEISON B, NEWMAN R, SOBEL HJ, MARQUET E. Solid glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast (a light and ultrastructural study). *Am J Clin Pathol* 1983; 79:243-5.
2. HARRIS JR, LIPPMAN ME, MORROW M, OSBORNE CK. *Doenças da mama*. 2.ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2002.
3. HAYES MMM, SEIDMAN JD, ASHTON MA. Glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:904-11.

4. ROSEN PP. *Breast cancer pathology*. 2.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
5. SORENSEN FB, PAULSEN SM. Glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast: a solid variant with mucus. A light microscopic, immunohistochemical and ultrastructural study of a case. *Histopathology* 1987; 11:857-69.

Endereço para correspondência:

Paulus Fabricio M. Ramos
Av. Isaltino do Amaral Carvalho, 700 – apto 112
17210-020 – Jd. Diamante – Jaú/SP
E-mail: paulusfabricio@ig.com.br



Carlos Ricardo Chagas
 Fabiana Tonellotto
 Sandra Mendes Carneiro
 Andréa Alves da Silva
 Leila Najjar

Centro Especializado
 em Mamografia
 – Nova Iguaçu/RJ

MASTECTOMIA REDUTORA DE RISCO

Rev bras Mastol 2006; 2:51-57

UNITERMOS

Câncer de mama;
 Mastectomia profilática.

RESUMO

A mastectomia redutora de risco (MRR) é uma opção controversa para a prevenção em mulheres de alto risco para câncer de mama. Entre os principais fatores que aumentam a probabilidade de desenvolvimento de câncer de mama estão história familiar importante de câncer de mama e mutações nos genes BRCA-1 e 2. Atualmente, podem ainda ser consideradas outras possibilidades para a prevenção (como história pessoal), concomitantes a alto risco de recorrência, e alguns casos de carcinoma lobular *in situ*. Existem outras opções de redução de risco além da mastectomia, como monitoramento freqüente (por meio do auto-exame), exame clínico e mamografia, ooforectomia bilateral e quimioprevenção. Nossa revisão na literatura incluiu diversos tópicos, como eficiência da MRR, estimativa de risco, situação psicológica após a cirurgia, múltiplas opções para a redução do risco e aspectos relacionados à cirurgia: técnica, efeitos colaterais, complicações e opções para a reconstrução das mamas. Em comparação com dados publicados anteriormente por outros autores, a previsão do risco de câncer de mama pode ser atualmente mais bem avaliada, e os benefícios da MRR são superiores em virtude do aprimoramento das técnicas cirúrgicas e da abordagem das pacientes.

A alta incidência do câncer de mama gerou uma grande procura por medidas que possam diminuir sua mortalidade. Uma das metas principais é identificar as pacientes de maior risco e submetê-las a vigilância mais rigorosa por meio de estratégias para diagnóstico da doença ainda em fases iniciais, como o exame clínico, a mamografia e a ultra-sonografia. Este último exame deve ser utilizado principalmente em mamas densas, para as quais, mais recentemente, a ressonância magnética tem sido indicada como um outro auxiliar importante.

As outras medidas disponíveis procuram diminuir a incidência do câncer de mama nas mulheres de risco elevado, dispondo-se até o momento da quimioprevenção (prin-

cipalmente pelo tamoxifeno) e das cirurgias redutoras de risco (mastectomia bilateral e ooforectomia bilateral)^{1,4,12}.

A mastectomia redutora de risco (MRR), também conhecida como mastectomia profilática, continua sendo uma opção controversa²⁴. Em nossa opinião, a denominação MMR deve ser a preferível, pois, a despeito da técnica utilizada – com ou sem a retirada do complexo areolopapilar (CAP) –, consegue-se reduzir, mas não eliminar, o risco de câncer de mama⁴.

Um dos estudos mais conhecidos sobre a sua eficiência foi o de Hartmann e col.⁶, da Mayo Clinic, Estados Unidos, publicado em 1999, cujos resultados apontaram

para uma redução de pelo menos 90% no risco de desenvolvimento de câncer após uma MRR. A pesquisa foi um estudo do tipo retrospectivo, baseada na experiência com mastectomia redutora de risco em mulheres com história familiar de câncer de mama, divididas em dois grupos (um para risco alto e outro para moderado). Um grupo-controle incluiu irmãs de pacientes de alto risco, e o modelo de Gail serviu para predizer o número de cânceres esperados em ambos os grupos se a mastectomia não fosse realizada^{6,12}.

Muitos autores acreditam que a MRR deve ser indicada somente para mulheres com história familiar de câncer de mama e para aquelas com testes genéticos que indiquem mutações nos genes BRCA-1 e BRCA-2. Um outro grupo de candidatas à MRR inclui mulheres consideradas como de alto risco por meio de testes matemáticos (como os de Gail e Clauss), que avaliam outros fatores além da história familiar. Assim, ao contrário do que já aconteceu no passado, a maioria dos autores concorda que não ela deve ser indicada em casos de mastalgia crônica, “doença fibrocística”, “displasia mamária” e cancerofobia^{4,24}.

A partir da preocupação com a complexidade do tema, foi formado um grupo de trabalho para a avaliação do risco de câncer de mama, incluindo personalidades como Alan B. Hollingsworth, Eva Singletary e Monica Morrow, sendo uma das principais finalidades avaliar as aplicações práticas de conclusões¹¹. Em publicação de 2004, os autores concluíram que, à luz do conhecimento atual, a mastectomia profilática diz interesse a portadoras de mutações genéticas (conhecidas ou supostas) ou a pacientes selecionadas e de muito alto risco¹¹. Em 2005, a American Cancer Society também sinalizou com situações para que a MRR seja avaliada¹.

Sempre após a análise criteriosa da possibilidade de outras medidas cabíveis para prevenção, as candidatas à MRR devem ser aquelas mulheres que se enquadrem nos conceitos de risco muito alto para o desenvolvimento de câncer de mama^{1,11,12,24}:

- em primeiro lugar, aquelas com teste positivo para mutações nos genes BRCA-1 e BRCA-2;
- pacientes com história familiar que preencham um dos seguintes critérios:
 - dois ou mais casos em parentes de primeiro grau com menos de 50 anos de idade;
 - parente de primeiro grau e dois ou mais parentes de segundo ou terceiro grau com câncer de mama;

- parente de primeiro grau com diagnóstico antes de 45 anos e um outro com câncer de mama;
 - parente de primeiro grau com câncer de mama e um ou mais parentes com câncer de ovário;
 - dois parentes de segundo ou terceiro grau com câncer de mama e um ou mais com câncer de ovário;
 - parente de segundo ou terceiro grau com câncer de mama e dois mais com câncer de mama;
 - três ou mais parentes de segundo ou terceiro grau com câncer de mama;
 - parente de primeiro grau com câncer de mama bilateral.
- mulheres que tenham sido submetidas a radiação torácica (inclusive das mamas) antes dos 30 anos de idade, incluindo as tratadas por linfoma de Hodgkin;
 - em alguns casos, mulheres com diagnóstico de carcinoma lobular *in situ* (marcador de risco aumentado para câncer de mama);
 - após análise ainda mais criteriosa, mulheres que tenham risco aumentado de câncer de mama e que apresentem microcalcificações ou mamas muito densas à mamografia, com seguimento por imagens de difícil interpretação.

A decisão de uma mulher fazer MRR é influenciada por muitos fatores, sendo o principal a percepção de seu grau de risco^{14,24}. No entanto, muitas vezes, a percepção do risco real de desenvolvimento de câncer de mama é exagerada, daí a necessidade de aconselhamento por profissionais habilitados, como no caso das que tenham história familiar, que precisam ser devidamente esclarecidas e encaminhadas para aconselhamento e, quando indicado, testes genéticos.

A MRR nunca é um procedimento de urgência, mas é irreversível. Desse modo, algum tempo deve ser tomado em discussão, aconselhamento e contemplação; todos os esforços devem ser feitos para que a paciente tome uma decisão verdadeiramente informada⁴.

A mulher deve se sentir consciente e confortável com sua decisão de permitir a MRR, discutir com seus familiares mais próximos, amigos e outras mulheres que já realizaram o procedimento e ser incentivada a consultar outros mastologistas^{4,12}.

Para as mulheres com risco aumentado e para os profissionais de saúde, uma das maiores preocupações a respeito da MRR é o grau de redução de risco que ela pode proporcionar²⁴. Está claro que por nenhuma técnica cirúrgica se consegue remover todas as células mamárias durante uma mastectomia, e segundo Hartmann e col., somente três células seriam necessárias para o desenvolvimento de um câncer^{6,12}. A mastectomia com conservação do CAP (mastectomia subcutânea) parece deixar cerca de 10% a 20% de epitélio remanescente. A mastectomia simples, com a retirada do CAP, mesmo com a preservação cutânea, pode retirar uma quantidade maior de tecido mamário, mas, ainda assim, deixar tecido nos retalhos cutâneos⁴.

No entanto, alguns autores vêm realizando a conservação do CAP no tratamento do carcinoma inicial e também quando realizam MRR^{15,20,21}. Segundo Metcalfe e col.¹⁵, as mulheres costumam relatar maior satisfação com os resultados cosméticos da conservação do CAP, e algumas chegam a desistir da MRR se não lhes é oferecida esta opção; mais ainda, dizem que não costumam encontrar cirurgiões que queiram realizar o procedimento. Assim, deveria ser avaliada para as mulheres com mutações nos genes BRCA-1 e BRCA-2, com a finalidade de aumentar o número das que concordem com sua realização. Acham que se elevaria de 20% a 50% o número de cirurgias realizadas, e, logo, haveria benefício¹⁵.

As mulheres com história de carcinoma unilateral de mama apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de doença contralateral. No entanto, sua incidência na população geral pode ser considerada baixa (alguns a estimam em 2,7%), mas em pacientes de risco elevado, principalmente nas portadoras de mutações genéticas, pode ser elevada⁸⁻¹⁰. Entende-se por mastectomia contralateral, ou unilateral, redutora de risco aquela que é realizada em pacientes que tenham sido submetidas a mastectomia terapêutica para carcinoma *in situ* ou invasivo. Peralta e col.¹⁷ publicaram sua experiência com a realização de mastectomia contralateral profilática em um grupo de mulheres que realizaram mastectomia para tratamento de carcinomas, demonstrando benefício em potencial com a MRR quando o risco de câncer contralateral é alto. As cirurgias realizadas foram mastectomias simples, sem conservação do CAP, realizadas em 64 pacientes submetidas a MRR contralateral, comparadas com 182 pacientes-controle: foram encontrados três casos de carcinomas contralaterais, não esperados no grupo com MRR, não ocorrendo nenhum caso subsequente de câncer no lado contralateral nestas pacientes. Por outro lado, foram diagnosticados 36 casos entre as 182 pacientes-controle (incidência de 19,8%).

Goffman e col.⁵ acreditam que é difícil determinar quais pacientes têm risco aumentado a ponto de merecer a indicação de MRR contralateral, mas julgam que é importante procurar identificá-las. Os autores insistem que as candidatas a tal procedimento devem ser muito bem avaliadas preliminarmente, uma vez que devem ter risco dobrado para complicações no pós-operatório (que podem retardar o início do tratamento adjuvante)⁵.

A norte-americana Society of Surgical Oncology sugere os seguintes critérios para a MRR contralateral: microcalcificações difusas (principalmente com diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* na mama ipsilateral e biópsias múltiplas), carcinoma lobular *in situ*, mamas muito grandes e/ou ptosadas. As seguintes condições constituem um risco adicional e podem indicar a mastectomia unilateral redutora de risco: diagnóstico de câncer de mama antes de 40 anos de idade, história familiar de câncer bilateral, hiperplasia atípica, tumor primário multicêntrico e presença de mutação genética (BRCA-1 e/ou 2)²³.

Como na realização de uma mastectomia tradicional e naquela com preservação de pele, para tratamento de carcinomas, a MRR deve seguir um rígido protocolo que discutiremos a seguir:

Incisões cirúrgicas

A incisão cutânea deve seguir as realizadas para a realização de mastectomias tradicionais, preferencialmente, fusiformes. Quando estiver prevista a reconstrução imediata, deverão ser aquelas das mastectomias com preservação de pele.

Geralmente, são realizadas incisões que englobam o CAP e arredondadas ou periarolares, fusiformes, inframamárias, em raquete de tênis, em “T” invertido, em “L” ou em forma de “gota” invertida, sendo esta última a de nossa preferência pessoal (figuras 1 e 2)^{23,25}. Caso exista cicatriz anterior que tenha servido para a retirada de lesões com algum potencial de risco, também deve ser retirada, se possível, por meio de prolongamento da incisão principal ou por outra em separado (figuras 3 e 4)^{23,25}.

A cicatriz em gota invertida inicia-se logo acima da aréola, onde é arredondada, desce lateralmente e seus dois lados vão se aproximando para formar a parte mais fina da gota e terminar 1 ou 2 cm acima do sulco inframamário. O formato final após a colocação da prótese ou do retalho miocutâneo é o de um círculo, com um prolongamento medial e vertical em linha reta, o que possibilita simetrização posterior com a mama oposta²⁵, (figura 2).

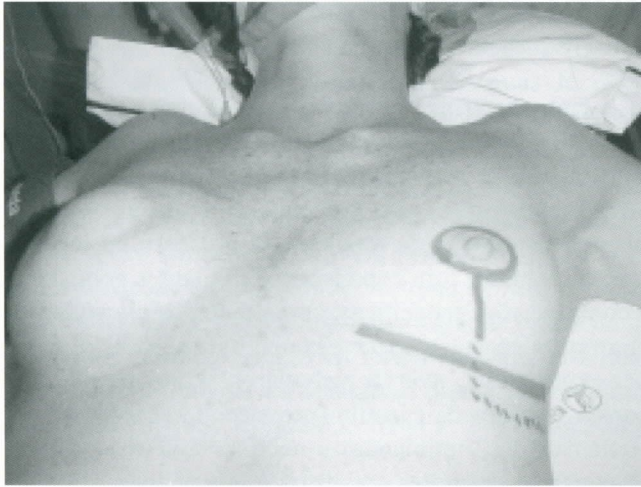


Figura 1. Desenhos na pele de diversas opções para incisões para a mastectomia redutora de risco: periareolar com e sem prolongamento inferior, em "T" invertido e em "L" (tracejado). O caso apresentado foi realizado em mastectomia contra-lateral.



Figura 2. Aspecto após o término da incisão em "gota" invertida²⁵.

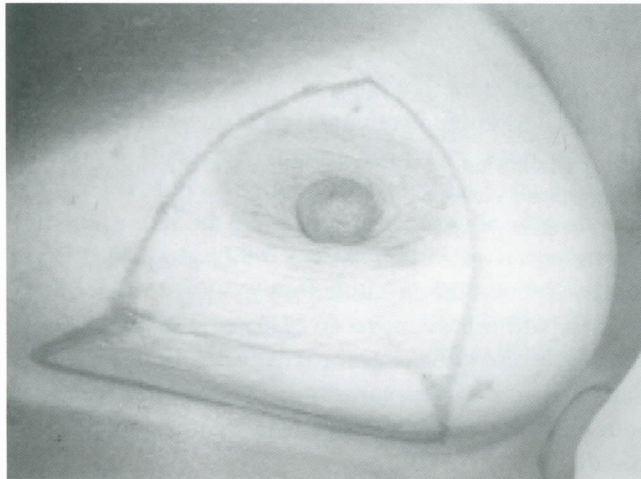


Figura 3. Neste caso, mostra-se desenho para a realização de incisão que engloba cicatriz cirúrgica preexistente.



Figura 4. Aspecto após a retirada da glândula mamária no caso apresentado na figura 3. Observar a forma em "T" invertido a ser conseguida após a colocação da prótese e a incisão, em separado, para a biópsia do linfonodo sentinela.

Retirada da glândula mamária

Deve-se proceder à dissecação cuidadosa dos retalhos cutâneos, que deve ter espessura de 5 mm; extensão à clavícula superiormente, ao esterno medialmente, à borda superior do músculo reto abdominal inferiormente, ao músculo grande dorsal lateralmente e a retirada da cauda axilar de Spencer. Na parte caudal, embora o sulco inframamário deva ser preservado, a dissecação dessa região deve ser cuidadosa e permitir a obtenção de retalho cutâneo adequado e se deve procurar preservar o contorno inferior da mama – mais uma vez, a parte estética não deve impedir a segurança da resposta oncológica⁴.

Biópsia do linfonodo sentinela

A biópsia do linfonodo sentinela deve ser sempre realizada quando a MRR é realizada. Trabalhos como os de Dupont e col.³ demonstram que a ausência de doença mamária conhecida na mama não exclui a possibilidade de um carcinoma oculto ou de doença metastática regional, e a biópsia do linfonodo sentinela, procedimento considerado minimamente invasivo, pode ser a única forma de detecção.

Em nossa opinião, a incisão axilar para a biópsia axilar do linfonodo sentinela (BLNS) pode ser feita em separado, na base da axila, ou pela mesma via de acesso

da utilizada para a mastectomia. Este último, sem dúvida, é um acesso mais trabalhoso em casos com incisões periareolares, em pacientes com CAP de pequenas dimensões, porém é realizável com afastadores e iluminação adequados, ou com pequenas variações em seu desenho (como um prolongamento vertical do corte, inferiormente). Julgamos que diversos fatores deverão influir na escolha do melhor acesso (o tamanho da mama, o tipo de incisão, a localização do tumor, a elasticidade cutânea, a idade da paciente e a experiência do cirurgião, entre outros). Tal regra também deve orientar a biópsia em linfonodos localizados medialmente na cadeia da veia mamária interna, embora as incisões centrais, realizadas para a mastectomia, mais facilmente se prestem à biópsia dos linfonodos desta cadeia.

Quanto ao uso dos marcadores (corantes e/ou radiofármacos) e ao local de injeção, o cirurgião deve se prender à técnica à qual estiver mais acostumado.

Opções para reconstrução

A maioria das mulheres que se decidem pela MRR também realiza reconstrução das mamas imediatamente ou algum tempo mais tarde. Antes da realização da reconstrução, o cirurgião deve examinar de forma cuidadosa a paciente e discutir as alternativas possíveis, incluindo-se aqui as indicadas para as reconstruções pós-mastectomias habituais. As primeiras opções para as reconstruções basearam-se no uso de implantes, geralmente de silicone gel de alta densidade, cobertos com uma cápsula de silicone, no tempo da mastectomia, que podem ser colocados em loja retromuscular ou ântero-muscular^{18,23}. Jaimovich¹³ acha que a colocação retromuscular entre os músculos e as costelas confere proteção maior e permite um declive mais suave na parte superior do neocolo mamário.

Spear e Majidian²² consideram mais seguro que a reconstrução seja realizada em dois estágios, com a colocação de um expansor de tecidos acoplado a uma válvula que permite a injeção de líquidos no primeiro tempo da reconstrução. Posteriormente, em um segundo estágio cirúrgico, um implante definitivo é colocado em substituição. Esses autores acreditam que as complicações possíveis por esse método são extremamente menos frequentes^{22,23}.

Outras técnicas de reconstrução utilizam retalho miocutâneo transverso do reto do abdome (RMTRA), pediculado ou não, ou o músculo grande dorsal (com ou sem uso de próteses)¹⁸.

Spear e col.²³ indicam os seguintes fatores como os principais para a previsão de bons resultados e maior risco de complicações: tamanho das mamas, ptose mamária acentuada, presença de cicatrizes anteriores, obesidade,

quantidade de tecido disponível na área doadora e expectativa da paciente quanto ao tamanho final.

Entre as principais complicações com a realização da MRR bilateral, incluem-se dor, infecção, hematoma e formação de seroma, mais frequentes quando se realiza reconstrução, seja por meio de colocação de implantes ou rotação de retalhos². O processo de reconstrução mamária com expansores e implantes pode levar a complicações específicas, como mau posicionamento, contratatura capsular, extravasamento do soro fisiológico per-expansional, avarias valvulares, exposição de expansor, ruptura da cápsula (provocando reações locais (inflamatórias, ondulações e necrose cutânea) e gerais (hipertemia, tremores, calafrios e leucocitose, celulite, *rush* cutâneo)¹³. Com os retalhos miocutâneos, ainda pode acontecer perda parcial ou completa do retalho, necrose gordurosa; com o RMTRA, formação de hérnias abdominais. Outros tipos de problemas, como deiscência da cicatriz cirúrgica e complicações pulmonares e cardíacas, também são mais frequentes com os retalhos miocutâneos.

As mulheres submetidas à reconstrução devem ser seguidas cuidadosamente, para que qualquer complicação possa ser prontamente detectada e tratada. Barton e col.² relatam ter encontrado pelo menos um tipo de complicação em quase 2/3 de sua casuística e reforçam a importância de a indicação da MRR ser sempre precedida de cuidadosa avaliação das outras opções para a prevenção do câncer de mama. Outros autores frisam que a maior parte das complicações são transitórias, e que a maioria das pacientes demonstra pouca ou nenhuma alteração na neomama após um ano da reconstrução²³.

Além de as mulheres potencialmente candidatas à MRR necessitarem de uma detalhada explicação da impossibilidade de ser anulado o risco para o desenvolvimento do câncer, outro aspecto muito importante a ser abordado é o da possibilidade de seqüelas sociais ou psicológicas após a cirurgia. Na literatura, não são encontrados muitos trabalhos sobre esse assunto, mas, segundo Metcalfe e Narod¹⁴, as mulheres geralmente se preocupam mais com o resultado cosmético final, a manutenção da sensibilidade na mama e as complicações operatórias e pós-operatórias.

Um estudo prospectivo, realizado na Inglaterra, por Hatcher e col.⁷, avaliou morbidade psicológica, ansiedade, imagem corporal e alterações no desempenho sexual, comparando um grupo de mulheres de alto risco que realizaram MRR com outro, no qual as participantes não haviam concordado com sua realização, encontrando diminuição significativa na morbidade psicológica e na ansiedade nas pacientes submetidas à

MRR em relação àquelas que não a realizaram. De um modo geral, os resultados parecem demonstrar que as mulheres se apresentam satisfeitas com suas decisões de optarem pela MRR e se ajustam emocionalmente bem após a cirurgia, embora o grau de satisfação com a reconstrução da mama não costuma ser considerado ótimo na maioria das vezes. Dessa forma, as explicações sobre os prováveis resultados finais e as possibilidades de morbidades futuras devem ser bem realizadas. Os autores acham encorajador o fato de as pacientes submetidas à MRR terem mantido uma imagem corporal positiva e relatarem pouca ou nenhuma alteração em suas atividades sexuais⁷. No entanto, as-

sim como outros, acham que existem muitas questões por responder sobre as implicações psicológicas e sociais do procedimento^{7,19,24}.

Os benefícios conseguidos atualmente com a MRR parecem superiores aos publicados há alguns anos, geralmente baseados em trabalhos de revisões. Principalmente porque é realizada depois de adequada abordagem das pacientes e com técnica mais refinada por cirurgiões mais preocupados com a segurança oncológica, incluindo os especialistas em cirurgias para tratamento do câncer de mama, em nosso meio, o mastologista.

KEY WORDS

Breast cancer;
Prophylactic mastectomy.

ABSTRACT

RISK REDUCTION MASTECTOMY

Risk reduction mastectomy (RRM) is a controversial option for women who are at very high risk of breast cancer. Some of the factors that increase a woman's chance of developing breast cancer include women with a strong family history of breast cancer, BRCA1/2 mutation carriers and others preventive options as women with personal history and high risk for a recurrence and some cases with lobular carcinoma *in situ*. For these women there are a number of options available besides mastectomy as frequent monitoring by physician, with frequent clinical breast exams and mammograms, breast self examination, bilateral ooforectomy and chemoprevention. We review research in a number of areas, including recent data on the effectiveness of RRM, risk estimation, satisfaction and psychological status after surgery, multiple options for risk reduction and about surgery: surgical technique, side effects, complications and options for breast reconstruction. As compared with many of the published data breast cancer risk predictions seems now be more accurate and the beneficial of RRM are better because mastectomy techniques and the patient approach have improved.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

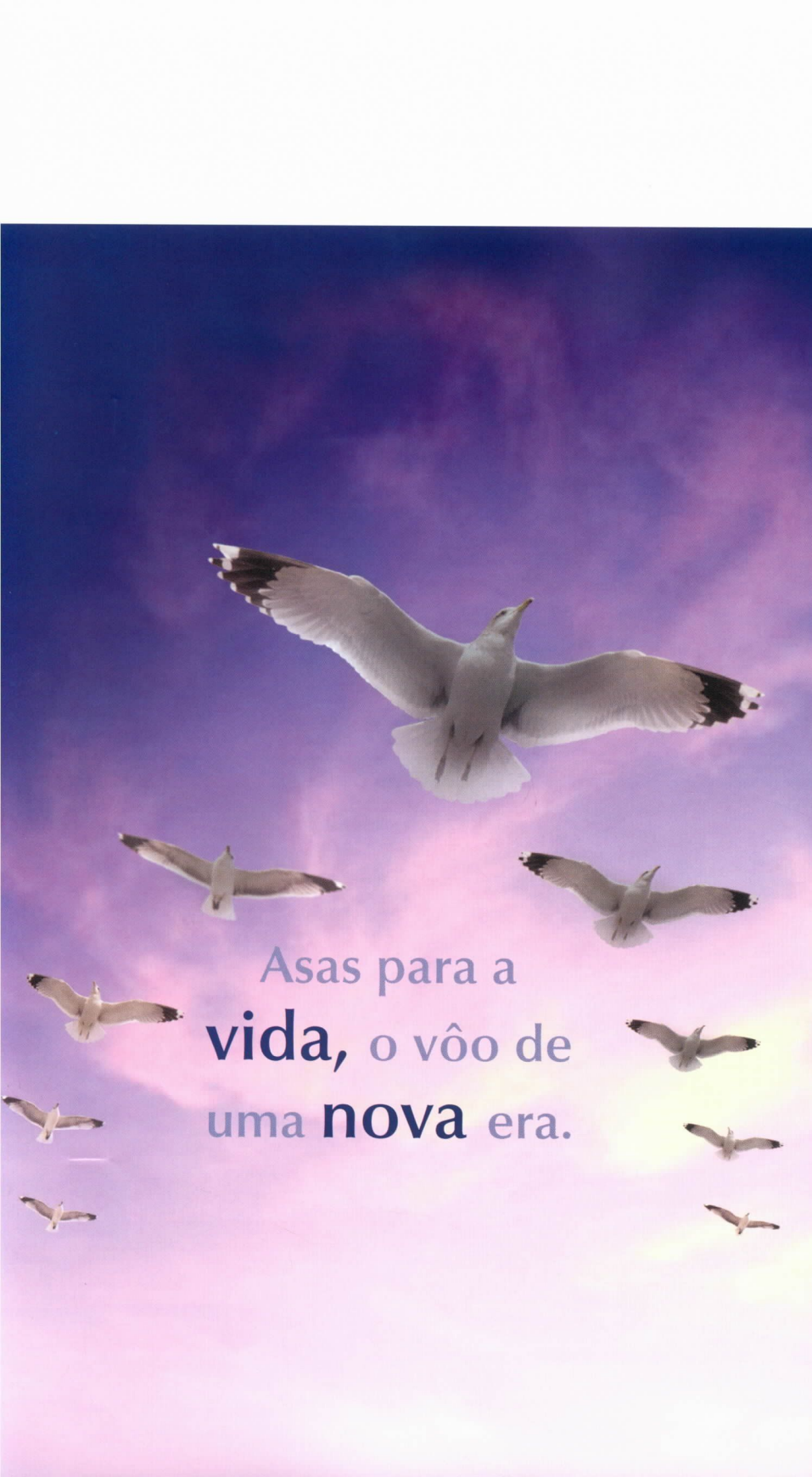
1. AMERICAN CANCER SOCIETY. Detailed Guide: Breast cancer: can breast cancer be prevented? www.cancer.org. Acesso em 01/03/2006.
2. BARTON MB, WEST CN, LIU IA et al. Complications following bilateral prophylactic mastectomy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 35:61-6.
3. DUPONT EL, KUHN MA, MCCANN C et al. The role of sentinel lymph node biopsy in women undergoing prophylactic mastectomy. *Am J Surg* 2000; 180(4):274-7.
4. EDGE SB. Prophylactic mastectomy. New York State Department of Health. Genetic susceptibility to breast and ovarian cancer: assesment, couesling and testing guidelines. www.health.state.ny.us. Acesso em: 25/12/2005.
5. GOLDFLAM K, HUNT KK, GERSHENWALD JE et al. Contralateral prophylactic mastectomy. Predictors of significant histologic findings. *Cancer* 2004; 101(9):1977-85.
6. HARTMANN LC, SCHAID DJ, WOODS JE et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N England* 1999; 340(2):77-84.
7. HATCHER MB, FALLOWFIELD, A'HERN R. The psychosocial impact of bilateral prophylactic mastectomy: prospective study using questionnaires and semistructured interviews. *Brit Med J* 2001; 322(7278):76.
8. HELZLSOUER KJ. Contralateral prophylactic mastectomy: quantifying benefits and weighing the arms. *J Clin Oncol* 2005; 23(19):4251-3.
9. HERRINTON LJ, BARLOW YU et al. Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project. *J Clin Oncol* 2005; 23(19):4275-86.
10. HENRY T, LYNCH J, LYNCH W, RUBINTEIN WS. Prophylactic mastectomy: obstacles and benefits. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(21):1586-7.
11. HOOLLINGSWORTH AB, SINGLETARY E, MORROW M et al. Current comprehensive assessment and management of women at increased risk for breast cancer. *Am J Surg* 2004; 187:346-62.
12. IMAGINIS. Breast Cancer Screening/Prevention. Disponível em: http://imagineis.com/breasthealth/prophylactic_mastectomy.asp. Acesso em 25/12/2005.
13. JAIMOVICH CA. Reconstrução mamária pós-mastectomia com expansores e implante de silicone mais poliuretano. In Ribeiro RC, Saltz R. Cirurgia da mama. Estética e reconstrutiva. Rio de Janeiro: Revinter, 2001; 123-39.

14. METCALFE KA, NAROD SA. Breast cancer risk perception among women who have undergone prophylactic bilateral mastectomy. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(20):1564-9.
15. METCALFE KA, SEMPLE JI, NAROD SA. Time to reconsider subcutaneous mastectomy for breast-cancer prevention? *Lancet Oncol* 2005; 6(6):431-4.
16. NATIONAL CANCER INSTITUTE. Preventive Mastectomy: questions and answers. Disponível em: <http://www.cancer.gov>. Acesso em 25/12/2005.
17. PERALTA EA, ELLENHORN JD, WAGMAN LD et al. Contralateral prophylactic mastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2000; 180(6):439-50.
18. RIBEIRO RC, SALTZ R. Reconstrução mamária com retalho miocutâneo do reto do abdome. In Ribeiro RC, Saltz R. *Cirurgia da Mama. Estética e Reconstructiva*. Rio de Janeiro: Revinter, 2001; 171-93.
19. SCHWARTZ MD. Contralateral prophylactic mastectomy: efficacy, satisfaction, and regret. *J Clin Oncol* 2005; 32(1):7777-8.
20. SIMMONS RM, BRENAM M, CHRISTOS P et al. Analysis of nipple/areolar involvement with mastectomy: can the areola be preserved? *Ann Surg Oncol* 2002; 9(2):165-8.
21. SIMMONS RM, HOLLENBECK ST, LATRENTA GS. Two-year follow-up of areola-sparing mastectomy with immediate reconstruction. *Am J Surg* 2004; 188:403-6.
22. SPEAR SL, MAJIDIAN A. Immediate breast reconstruction in two stages using textures, integrated-valve tissue expanders and breast implants: A retrospective review of 171 consecutive breast reconstructions from 1989 to 1996. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101(1):53-63.
23. SPEAR SL, CARTER ME, SCHWARZ K. Prophylactic mastectomy: indications, options, and reconstructive alternatives. *Plast Reconstr Surg* 2005; 118(3):891-909.
24. STEFANEK M, HARTMANN L, NELSON W. Risk-reduction mastectomy: clinical issues and research needs. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(17):1297-306.
25. VAN GEEL AN, CONTANT CME, JOE RT et al. Mastectomy by inverted drip incision and immediate reconstruction: data from 510 cases. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(4):389-95.

Endereço para correspondência:

Carlos Ricardo Chagas
 Rua 5 de Julho, 349 – ap. 203
 22051-030 – Rio de Janeiro/RJ
 E-mail: ricardochagas@uol.com.br

Uma nova
realidade em
câncer de mama
HER2 positivo está
a seu alcance.



Asas para a
vida, o vôo de
uma nova era.

O USO DE
TRASTUZUMABE
REDUZ:

- O risco de recaída das mulheres com câncer de mama HER2 positivo.^{1,2}
- Em 1/3 o risco de morte das pacientes.^{1,3}

Referência Bibliográfica: 1. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. N Engl J Med 2005; 353(16):1661-72. 2. Romand EH, Perez EA, Bryant J et al. N Engl J Med 2005; 353(16):1673-84. 3. Smith Ian and The Hera Study Team; Oral Presentation, ASCO 2006.

Herceptin® (Trastuzumabe), Apresentação: frasco multidose com 440 mg. USO ADULTO. **Composição:** Trastuzumabe. **Indicações:** câncer de mama metastático que superexpresse HER2. **Contra-indicações:** hipersensibilidade. **Precauções e Advertências:** descontinuar em reações infusionais graves, tratar e monitorar. Cautela na falência cardíaca: monitorar. Gravidez: avaliar custo/benefício. Lactação: uso não recomendado. **Reações adversas:** dor abdominal, nas costas, no pescoço e torácica, astenia, calafrios, febre, síndrome gripal, cefaléia, infecção, náusea, vômitos, tremores, tontura, erupção cutânea; reações anafilactóides; casos isolados; insuficiência cardíaca; toxicidade hematológica e hepática; infrequente: diarreia; taquicardia, desidratação, edema, hipocalcemia, artralgia, hipertonia, insônia, exacerbação da tosse, dispnéia, epistaxe, faringite, rinite, sinusite, acne, herpes simplex, erupção cutânea. **Posologia:** ataque: 4 mg/kg EV por 90 minutos. Interromper para controlar os sintomas (associados à infusão) e esta pode ser retomada quando houver resolução dos sintomas. Doses subsequentes: 2mg/kg EV por 30 minutos, semanalmente. Uma vez preparada a diluição, deve-se proceder imediatamente a infusão. Caso tenha sido diluída assepticamente, pode ser armazenada durante 24 horas sob refrigeração de 2°C a 8°C. Recomenda-se o uso até a progressão da doença. Não utilizar SG 5% para diluição e não misturar com outras drogas. *Testar HER2 antes de administrar.*

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. A persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado. Material para distribuição exclusiva para profissionais habilitados a prescrever e dispensar medicamentos. Registro MS-1.0100.0552. Informações adicionais disponíveis à classe médica mediante a solicitação a Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Av. Engenheiro Billings, 1.729 - Jaguaré - CEP 05321 - 900 - São Paulo - SP - Brasil. Direitos reservados - É proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.



Para mulheres menopausadas após tratamento
adjuvante padrão com tamoxifeno

Tratamento de adjuvância
estendida comprovado.



Essa é a confiança que
FEMARA oferece.

FEMARA é a primeira e única opção com vantagens comprovadas em comparação
ao placebo como tratamento de adjuvância estendida²

* **42%** de redução da recidiva, independentemente do estado
linfonodal axilar ou antes da quimioterapia (p=0,00003)¹

* **39%** de redução nas metástases à distância (p=0,003)¹

* **39%** de redução da mortalidade em pacientes com linfonodo axilar positivo (p=0,035)¹

www.femara.com.br

FEMARA® (letrozol)

Formas farmacêuticas e apresentações: Comprimidos revestidos contendo 2,5mg de letrozol. Embalagens com 28 comprimidos.

Indicações: Tratamento de primeira escolha de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa. FEMARA é também indicado para o tratamento de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa (natural ou artificialmente induzida), que tenham sido tratadas previamente com antiestrogênicos. Terapia pré-operatória em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama localizado positivo para receptor hormonal, para permitir subseqüente cirurgia conservadora de mama em mulheres não originalmente consideradas candidatas para este tipo de cirurgia. O tratamento pós-cirúrgico subseqüente deve estar de acordo com os padrões atuais.

Posologia: Adultos e pacientes idosos: A dose recomendada de FEMARA é de 2,5 mg uma vez ao dia. O tratamento com FEMARA deve continuar até que o progresso do tumor seja evidente. Nenhum ajuste de dose é necessário para o tratamento de pacientes idosos. Pacientes com insuficiência renal ou hepática: Nenhum ajuste na dosagem é necessário para pacientes com insuficiência renal ou hepática (clearance (depuração) de creatinina 10 mL/min). Entretanto, pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh score C) devem ser mantidos sob cuidadosa supervisão.

Contra-indicações: Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Pré-menopausa endócrina, gravidez e lactação.

Precauções e advertências: Considerar cuidadosamente o potencial de risco/benefício para pacientes com clearance (depuração) de creatinina < 10 mL/min. Pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh score C) devem ser mantidos sob cuidadosa supervisão.

Reações adversas: As reações adversas mais comuns, possivelmente relacionadas ao fármaco em estudo são: cefaleia, náusea, edema, peritórax, fadiga e ondas de calor.

Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação.

Reg. MS: 1.0068.01.00. Medicamento de venda sob prescrição médica. Uso adulto.

MATERIAL DESTINADO À CLASSE MÉDICA.

Referências:

1. Dados de arquivo. Novartis Oncology, East Hanover, NJ; 2. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Updated analysis of the NCIC CTG MA.17 randomized placebo (P) controlled trial of letrozole (L) after five years of tamoxifen in postmenopausal women with early stage breast cancer [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol. 2004;23:87. Abstract 847.

SIC
SERVIÇO DE INFORMAÇÕES
AO CLIENTE
0800 888 3003
sic.novartis@
pharma.novartis.com

NOVARTIS
ONCOLOGIA

NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
FAX 5532-4556 - São Paulo - SP - 04706-900
Caixa Postal 21480 - ® - Marca registrada
www.novartis.com.br

Femara
(letrozol)



Alfredo Carlos S. D. Barros

*Disciplina de Mastologia
da Faculdade de
Medicina da Universidade
de Santo Amaro e Núcleo
de Mastologia do Hospital
Sírio-Libanês de São Paulo*

GENÉTICA, BIOLOGIA MOLECULAR E CARCINOGÊNESE MAMÁRIA

Rev bras Mastol 2006; 2:78-85

UNITERMOS

Biologia molecular;
Câncer de mama;
Carcinogênese;
Genética.

RESUMO

Neste artigo são apresentados conceitos atuais sobre a carcinogênese mamária, enfocando aspectos de genética e de biologia molecular. Sabe-se que a carcinogênese pode ser subdividida em três fases: iniciação, promoção e progressão. A iniciação decorre de lesão genética em uma única célula-tronco, quase sempre localizada em lóbulo indiferenciado (tipo I). A alteração genética fundamental é a inativação de genes supressores (esporádica ou hereditária) ou a ativação de proto-oncogenes. A promoção é basicamente hormonal, destacando-se o papel dos esteróides sexuais, que atuam mediante interação com proteínas receptoras intranucleares. Na fase de progressão, ocorre a invasão da membrana basal e do estroma e embolização linfática, após perda no processo de adesão entre as células em consequência de ação de enzimas proleolíticas.

O câncer de mama inicia-se como doença local, com potencial genético determinado de maior ou menor probabilidade de se disseminar para linfonodos regionais e órgãos a distância. Diversos fatores, principalmente hormonais, podem contribuir para acelerar a evolução. Tais conhecimentos têm se enriquecido nos últimos anos com o progredir da biologia molecular, sendo hoje possível entender considerável parte de todo o processo.

ARQUITETURA MAMÁRIA E SUSCETIBILIDADE À CARCINOGÊNESE

Russo e Russo têm sido os maiores estudiosos da arquitetura glandular mamária como fator de suscetibilidade para o câncer de mama. Demonstraram que a diferenciação lobular inicia-se um a dois anos após a menarca, quando os brotos terminais se diferenciam em lóbulos, os quais podem se classificados em tipos I, II e III. O lóbulo tipo I (ou virginal) corresponde ao ducto terminal, com 4 a 10 ductulos. A gradual ramificação e

formação de novos ductulos determina a passagem para lóbulo tipo II, com média de 40 a 50 por lóbulo. No lóbulo tipo III, existem de 80 a 90 ductulos por lóbulo. De maneira decrescente, ao contrário, a traduzir decréscimo na cinética celular, no tipo I existem aproximadamente 32 células em cada corte transversal, no tipo II, 15 e no tipo III, 10²².

Por meio da análise de tecido obtido com peças de mamoplastia redutora, esses autores notaram que as mamas de nulíparas têm mais lóbulos indiferenciados (tipo I), e as que tiveram gestação de termo exibem padrão distinto (predomínio de lóbulo tipo III). Verificaram ainda que mamas de mulheres múltíparas na pré-menopausa que desenvolvem câncer de mama apresentam predomínio de lóbulos tipo I. Concluíram que o câncer de mama origina-se nas estruturas terminais indiferenciadas, brotos terminais e lóbulos tipo I, com atividade proliferativa máxima logo depois da adolescência²¹. Nesse sítio, as células-alvo (provavelmente os troncos e as progenitoras) são mais sensíveis a fatores genotóxicos e mutações.

O PAPEL DAS CÉLULAS TRONCO NA ORIGEM DO CÂNCER DE MAMA

Embora as células-tronco do epitélio mamário ainda não tenham sido individualizadas, sabe-se de sua existência e reconhece-se seu papel na carcinogênese mamária.

Em 2003, Al-Hajj e col. demonstraram que apenas uma minoria das células de carcinoma de mama tem capacidade de reproduzir o tumor em animais¹. Notaram que, ao inocular células indistintas de carcinoma de mama humana em ratos imunodeficientes, não logravam obter tumor no animal, porém, se injetassem apenas uma fração de certo tipo delas, as que exibiam determinados marcadores de superfície celular, separadas por citometria de fluxo, estas células conseguiam crescer *in vivo*, com propriedades de auto-renovação. Essas células foram reconhecidas como tumorigênicas (por hipótese células-tronco) e as demais como não tumorigênicas. A injeção de apenas 100 células-tronco permitia a formação de novo tumor de mama em ratas, enquanto outras dezenas de milhares, com fenótipos variados, não reproduziam o tumor.

Tudo indica que as primeiras mutações que ocorrem nas células que vão formar câncer de mama se dão em uma única célula-tronco nos lóbulos tipo I⁷.

Pesquisas efetuadas com as mulheres sobreviventes ao ataque nuclear de Hiroshima e Nagasaki demonstraram que a indução de câncer foi dependente da idade em mulheres expostas antes dos 10 anos, mas o risco se elevou enormemente naquelas irradiadas com idade entre 10 e 14 anos e manteve-se um pouco elevado nas irradiadas até os 29 anos; naquelas entre 30 e 49 anos não existiu elevação de risco; por fim, houve tendência de nova elevação de risco naquelas que, na época do acidente, tinham mais de 50 anos.

Segundo o modelo hierárquico de carcinogênese, a célula-tronco geneticamente modificada pode evoluir para duas linhagens de células neoplásicas: uma das células epiteliais luminiais que expressam receptores estrogênicos e outra das células basais mioepiteliais, formando tumores basalóides (sem receptores estrogênicos) ou tumores mioepiteliais^{6,8,25}.

O modelo anterior de carcinogênese, conhecido como estocástico, preconizava que a modificação genética inicial pode ocorrer em qualquer tipo de célula adulta, epitelial luminal ou mioepitelial.

Sabe-se que, após a menopausa, tanto em nulíparas como em múltiparas, o tecido mamário involui, passando a ser representado por lóbulos de tipo I, mas que têm suscetibilidade diferente à carcinogênese. Russo e col. relataram que os lóbulos tipo I das nulíparas são diferentes,

nunca sofreram diferenciação e retiveram alta concentração de células epiteliais passíveis de transformação neoplásica, que eles denominaram de células-tronco I⁹.

Nos lóbulos tipo I das múltiparas, as células são refratárias à carcinogênese, e a diferenciação tecidual verificada na gestação, principalmente em primeira gestação em idade precoce, leva a uma mudança na assinatura genética nas células-mães, denominadas por eles de células-tronco II.

Em diversos outros tipos de tumores malignos humanos, já se provou também a existência de células-tronco iniciadoras do câncer.

ETAPAS DA CARCINOGÊNESE MAMÁRIA

A tumorigênese em humanos é um processo longo, complexo e seqüencial, que demora anos ou décadas. Farber e Cameron, a partir de experimentos com indução de câncer em animais, propuseram a divisão da carcinogênese em três etapas: iniciação, promoção e progressão⁹.

Essa divisão é racional e didática por criar compartimentos, barreiras fisiológicas, que precisam ser ultrapassadas para a evolução do tumor. Na carcinogênese mamária, o processo é unidirecional e pode ser contínuo ou intermitente. Todavia, a ocorrência dos eventos biomoleculares não funciona perfeitamente em sistemas estanques, ou seja, podem existir momentos de intersecção e simultaneidade entre as etapas da carcinogênese.

Fase de iniciação

A iniciação neoplásica ocorre em única célula (tronco), que passa a se caracterizar pelo desequilíbrio entre seus processos de formação e morte (com predomínio do primeiro) e pelas condições específicas às células transformadas de invadir os tecidos adjacentes e embolizar por via linfática ou venosa, interagir em outro órgão a distância, onde pode passar a se multiplicar, sobreviver e se reproduzir em meios de cultura laboratoriais (imortalização).

A fase de iniciação depende da atuação de fatores carcinogênicos sobre a célula-alvo lesando seu conteúdo de DNA nuclear, promovendo alteração na regulação de seu ciclo celular e gerando um clone celular modificado⁴. A célula, assim iniciada, sofre modificação na sua carga genética e a transmite às células-filhas (figura 1).

As alterações estruturais genéticas (mutações) são de quatro tipos: translocação cromossômica (segmento cromossômico, genes ou parte de genes, após quebra da molécula do DNA, inserem-se em outros sítios no cromossomo), amplificação (em vez da única cópia no alelo

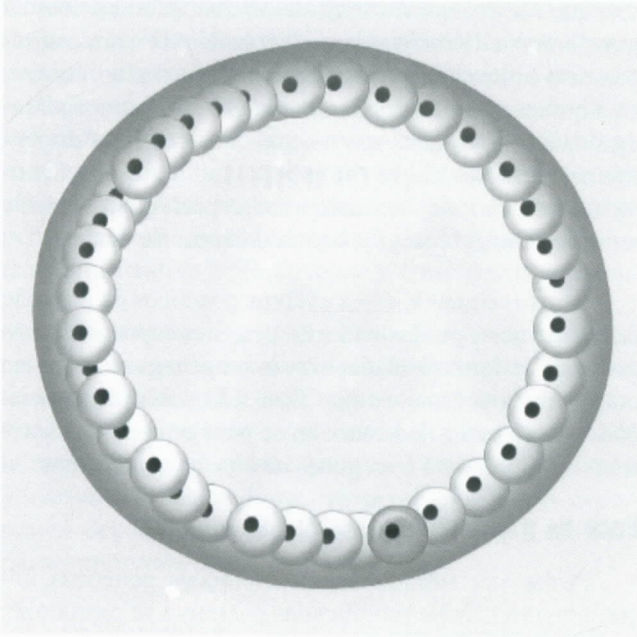


Figura 1. Fase de iniciação. Lesão genética em uma única célula-tronco.

de determinado gene, passa a ocorrer múltiplas cópias e, conseqüentemente, mais transcrição), deleção (perda completa ou parcial de um gene ou um segmento cromossômico com muitos genes) e mutação pontual (alteração no pareamento das bases nitrogenadas).

Além da mutação inicial, novas vêm a ocorrer. Estima-se que normalmente ocorra 1 mutação em cada 10^6 divisões de células, ou seja, a mutação é um evento raro. Para que um tumor se forme, ocorrem inúmeras outras mutações na expansão clonal; este aumento na taxa de mutação é denominado de instabilidade genômica, que ocorre nas neoplasias malignas nas quais genes mutados inativam vias de reparo do DNA lesado, como p53, ciclina D e ATM¹².

A via das proteínas codificadas pelo gene p53 normal não mutado (*wild*) é particularmente importante para evitar a evolução de células com DNA lesado. Atua reparando o DNA (enzima ribonucleotídeo redutase), inibindo o ciclo celular bloqueio pré-mitótico na fase G2, regulando a apoptose e inibindo a angiogênese. Cerca de 20% dos cânceres de mama apresentam p53 mutado. O gene p53 localiza-se no braço curto do cromossomo 17 (17p13.1)¹¹.

São reconhecidos como agentes iniciadores carcinogênicos: erros de duplicação gênica, agentes químicos, vírus, radiações e hormônios (como o estradiol e seus metabólitos)¹⁰. Na carcinogênese mamária, o papel fundamental é desempenhado pelas alterações genéticas, a tal ponto de se afirmar que todo câncer de mama tem origem genética, à medida que decorre basicamente de uma alteração na síntese do DNA induzida pelos genes cromossômicos.

Os fatores genéticos envolvidos são perda de ação de genes supressores (mais freqüente) e ativação de proto-oncogenes.

Os cânceres de mama podem ser subdivididos em esporádicos, ou não hereditários (90% a 95% dos casos), e hereditários ou familiares (5% a 10%), quando se herda ao nascimento uma predisposição genética.

Mesmo em cânceres de mama esporádicos, a alteração genética mais prevalente é a perda de função dos genes supressores, como CDH1, p53, p16, CHEK-2 e PTEN. O CDH1 é o gene mais comumente afetado; localiza-se no cromossomo 16q22.1 e codifica a expressão de E-caderina. Nos tumores hereditários, os genes supressores mais amiúde mutados são BRCA-1 e BRCA-2 (aproximadamente 40% dos casos).

Os genes supressores exercem função reguladora, promovendo a síntese de proteínas que bloqueiam a multiplicação celular ou a reparação de DNA lesado. Para ser inativados, requerem mutação pontual ou deleção, fenômenos que devem ocorrer em ambos os alelos. A inativação apenas em um dos alelos, herdada ao nascimento ou adquirida, é compensada pelo alelo normal.

Knudson propôs a teoria dos dois estágios para o determinismo genético da carcinogênese através da perda da ação dos genes supressores¹⁴. Para que uma alteração tumoral maligna se verifique, é necessário que ocorra mutação gênica nos dois cromossomos homólogos. Assim, nos casos esporádicos, são precisos dois processos mutagênicos distintos; nos casos hereditários, preexiste uma mutação genética ao nascimento e apenas mais uma mutação no outro cromossomo é necessária. O mecanismo de inativação da cópia normal de um gene supressor no cromossomo alelo é chamado de perda de heterozigose (*loss of heterozygosity*, LOH).

Por isso, os cânceres hereditários tendem a ocorrer mais cedo na vida de mulheres e a ser bilaterais, ao passo que os esporádicos costumam ocorrer em idade mais avançada. Já foi demonstrado também que os genes supressores podem ser inativados por fenômenos epigenéticos, como o silenciamento genético provocado por metilação, adição de um grupamento metil (CH3) em base nitrogenada nos nucleotídeos da molécula de DNA. Neste caso, não se altera a seqüência de nucleotídeos de um gene, mas a metilação impede a sua expressão e é transmitida nas divisões celulares às células-filhas.

Nos casos de câncer hereditário, a primeira mutação é germinativa (ocorre em todas as células do corpo ao nascimento), e a segunda é somática (só nas células tumorais); nos cânceres esporádicos, as duas mutações são somáticas e são verificadas apenas em células do tumor.

As proteínas produzidas pelos genes BRCA-1 e 2 normais (sem mutação) atuam bloqueando a proliferação celular, especialmente nas fases G1 e S, e colaborando no complexo de reparação do DNA. O gene BRCA-1, quando mutado, favorece a ocorrência de tumores de mama e ovário²⁷.

Nesses casos, a paciente já nasce com predisposição genética, decorrente de mutação germinativa em um dos alelos cromossômicos, na região correspondente a 17q-21, e pode ocorrer durante a vida a perda de heterozigose na região alela correspondente, o que implicaria a modificação necessária para desencadear a alteração no ciclo celular, obedecendo à teoria dos dois passos proposta por Knudson para a inativação de genes onco-supressores.

Um segundo gene que confere suscetibilidade ao câncer de mama foi mapeado no cromossomo 13 (13q12) e está relacionado igualmente a aparecimento de câncer de mama precoce, mas não se relaciona com a predisposição a câncer de ovário. Esse gene (BRCA-2) também está relacionado ao câncer de mama masculino.

Considerando-se os casos de câncer de mama com base hereditária, mutação de BRCA-1 são detectados em 20% de BRCA-2 em 20% de CHEK 2 em 5% de p53 em 1%, ou seja em aproximadamente 50% não se conhece ainda quais genes estão mutados. Do total dos casos de câncer de mama (hereditários mais esporádicos), apenas 2% a 3% se devem a mutações de BRCA-1 - 2. Esses genes (BRCA-1 - 2) surgem mutados ao nascimento, em média, em 1 para cada 1.000 mulheres, sendo que em judias asquenazes a mutação é muito mais freqüente, chegando até a 1 para 50. Em média, a literatura aponta que a mutação de BRCA-1 leva a 65% de risco cumulativo para câncer de mama e a 40% de câncer de ovário, enquanto a de BRCA-2 leva a 45% de chance de câncer de mama e a 10% de ovário.

A ativação dos oncogenes também se deve a transtornos genéticos. Os oncogenes *HER-2*, *c myc*, *ciclina D1*, *EGF*, *int-2*, que estimulam a divisão celular, são ativados por amplificação; o *ras*, também multiplicador celular, por mutação pontual; e o *bcl-2* é ativado por translocação e inibe a apoptose (morte celular geneticamente programada).

No caso dos oncogenes, basta ocorrer alteração em um dos cromossomos alelos para que o efeito deletório seja produzido. Esse efeito pode ser de dois tipos uma vez ativado um oncogene: a) estímulo ao crescimento tumoral pelo incentivo à divisão celular, resgatando células latentes em fase G₀ do ciclo celular e fazendo-as entrar no ciclo mitótico; ou b) inibição da apoptose (*bcl-2*).

A maior parte dos oncogenes, como o *HER-2*, leva à produção de proteínas da família das tirosina quina-

ses, que são receptores transmembrana, catalisadores da transferência de fosfato da molécula de ATP para o agrupamento hidroxila de tirosina nas proteínas-alvo. As tirosina quinases são importantes transdutoras intracelulares de sinais relacionados aos mecanismos celulares de proliferação, diferenciação e migração. Inibidores das tirosina quinases, como o trastuzumabe, representam eficiente arma de terapia biológica contra o câncer de mama.

Provavelmente, esses eventos genéticos de ativação de oncogenes e perda de função de genes supressores não ocorrem de forma isolada, eles interagem entre si e com outros ainda desconhecidos. Têm sido descritas associações entre a perda de heterozigose para genes supressores e a amplificação de oncogenes nas mesmas pacientes.

Fase de promoção

Uma vez submetidas às alterações genéticas iniciadoras, as células modificadas passam a se reproduzir, podendo ser influenciadas por fatores estimulantes (promotores) (figura 2). As alterações genéticas dependem dos estímulos promotores para, com efeito, causar um tumor, em processo lento que pode se estender por décadas. Acredita-se que, por ocasião do diagnóstico clínico de um tumor com a dimensão de 1 cm, existam 10⁹ células, tenha havido pelo menos 30 divisões mitóticas celulares e decorridos pelo menos 10 anos.

Entre os fatores promotores mais importantes da carcinogênese mamária estão os hormônios esteróides, cuja ação sobre a mama parece ser dependente do amadurecimento e da diferenciação da unidade ductolobular mamária²⁰.

Parecem existir dois períodos críticos para a promoção do câncer de mama, que foram sugeridos por

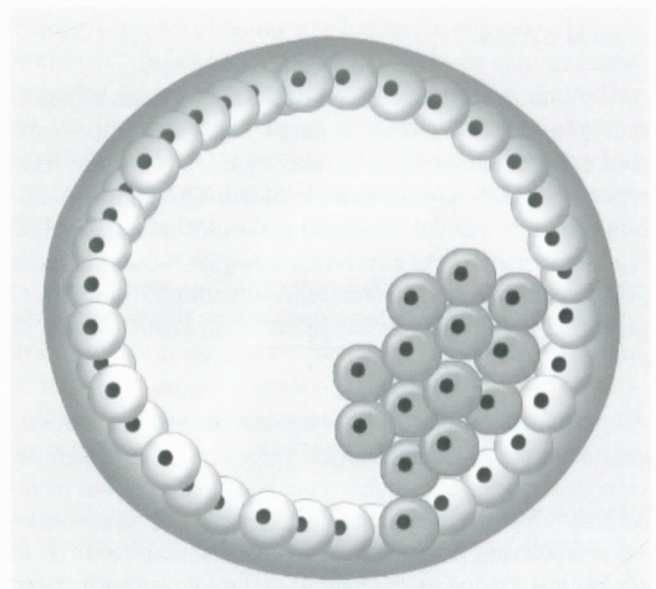


Figura 2. Fase de promoção. Multiplicação celular estimulada por hormônios esteróides.

Korenman, as denominadas “janelas de risco”. O primeiro, na época do desenvolvimento mamário, que corresponde ao intervalo entre os 10 anos de idade e a primeira gestação a termo. O segundo, na época esperada da involução mamária, na pós-menopausa, quando fisiologicamente o tecido epitelial se atrofia. Acredita-se que um efeito hormonal desbalanceado nesse período possa romper o equilíbrio dinâmico do órgão, estimulando a atividade proliferativa e promovendo o crescimento tumoral.

Na verdade, esses períodos de janelas de risco correspondem a períodos da vida da mulher em que existe suscetibilidade maior da célula-tronco mamária a eventuais agentes iniciadores da carcinogênese. Experimentalmente, a carcinogênese química é mais fácil nas ratas adolescentes. Além disso, inúmeras evidências decorrentes de iniciação oncológica por radiação apontam para a importância das janelas de risco.

Ressaltando a importância da primeira janela de risco, dados verificados com mulheres submetidas a repetidas fluoroscopias pulmonares por tuberculose pulmonar revelaram que o risco de câncer de mama foi maior naquelas submetidas a exames entre 15 e 20 anos, e o risco não se elevou quando elas foram examinadas depois dos 30 anos de idade.

Se a mulher herdar a suscetibilidade ao câncer de mama por alterações de p53, BRCA-1 ou BRCA-2, por exemplo, as suas células da unidade ductolobular, na interface entre o sistema ductal e a origem dos lóbulos, são predispostas a se malignizar. Na adolescência, com a estimulação hormonal estrogênica, essas células passam a se dividir, e existe intensa replicação do DNA. Havendo predisposição genética, as células anormais proliferam-se exageradamente, e dessa instabilidade genética resulta também a ativação dos proto-oncogenes.

Esse modelo teórico, aliado a evidências experimentais e epidemiológicas, sugere uma participação endócrina, especialmente de hormônios estrogênicos endógenos, na carcinogênese mamária.

Os estrogênios são reconhecidos como sendo os principais agentes estimuladores da proliferação celular mamária. Seu mecanismo de atuação parece ser primordialmente indireto, interagindo com outros hormônios e fatores de crescimento do epitélio e do estroma, mas pode ser até direto, induzindo transformações metabólicas locais. Por exemplo, através do processo de 16 alfa-hidroxilação, o estradiol metabolizado poderia exercer atividade genotóxica ou facilitar a aquisição de mutações durante as divisões mitóticas.

Pouco se sabe sobre a ação isolada da progesterona. Dados obtidos de biópsias sugerem que a proliferação celular influenciada pelo estrogênio é maior quando esse estímulo ocorre simultaneamente ao estímulo progeste-

rônico. Na primeira fase do ciclo menstrual, o volume nuclear das células do epitélio ductal é bem menor que na segunda fase, e mitoses só ocorrem nesta última quando existem ação sinérgica de estrogênicos e progesterona¹⁶.

Na segunda metade do século XX, ocorreram acentuadas mudanças no padrão reprodutivo das mulheres, que engravidar pouco e ter redução de períodos gestacionais e passaram de aleitamento, fazendo com que a mulher experimente longa sucessão de ciclos menstruais. Enquanto no passado a mulher menstruava aproximadamente 50 vezes em toda a sua vida, a mulher moderna o faz em média 350 vezes. Esses numerosos ciclos menstruais elevam o risco de câncer de mama, lembrando que na primeira metade do ciclo menstrual a concentração de estradiol chega a atingir 500 pg/ml.

Pinotti e col. demonstraram que o número de ciclos menstruais ovulatórios (portanto, sob ação também da progesterona) tem relação direta com o risco relativo de aparecimento de câncer de mama. Um total de 174 casos de câncer de mama foi comparado com 325 casos-controle¹⁸. A média do número de ciclos menstruais considerados ovulatórios (em toda a vida) foi de 323,6 no grupo com câncer de mama e de 279,7 no grupo-controle. O risco relativo para câncer de mama foi progressivamente maior, conforme o número de ciclos menstruais ovulatórios experimentados pelas pacientes, e, para um número de ciclos > 400, o risco relativo foi de 3,3 (IC 95%: 1,7-6,2).

Com efeito contrário, a ocorrência de gestação entre 15 e 20 anos de idade de maneira indiscutível o risco de câncer de mama. Os motivos dessa proteção devem estar relacionados à ação de hormônios placentários, como a gonadotrofina coriônica e o estriol sobre as células-tronco. A primeira, experimentalmente, tem ação protetora comprovada, conferindo refratariedade a animais aos estímulos de iniciação carcinogênica química. O estriol, cuja concentração é desproporcionalmente multiplicada na gestação, é a única fração estrogênica quase desprovida de atividade mitogênica, podendo, na gestação, ocupar os receptores hormonais que seriam estimulados pelo estradiol.

O estradiol (a fração mais potente dos estrogênios) e a progesterona atuam primordialmente mediante interação com proteínas receptoras de hormônios intranucleares, atividade genômica, transcrição e produção de fatores de crescimento. O estradiol liga-se com receptores estrogênicos (RE) e induzem a produção nas células epiteliais de TGF α (*transforming growth factor alpha*), IGF-1 (*insulin growth factor 1*), VEGF (*vascular endothelial growth factor*), PDGF (*platelet derived growth factor*) e IRS2 (*insulin receptor substrate 1*), que, depois de liberados, voltam a estimular a divisão celular destas próprias células por efeito autócrino (figura 3). Existem evidências de que o estradiol atue também de maneira

independente de RE, diminuindo a produção de TGF- β (*transforming growth factor beta*) nos fibroblastos do estroma por efeito parácrino, fator este que, por sua vez, tem ação antagônica e é inibidor da multiplicação celular (figura 4).

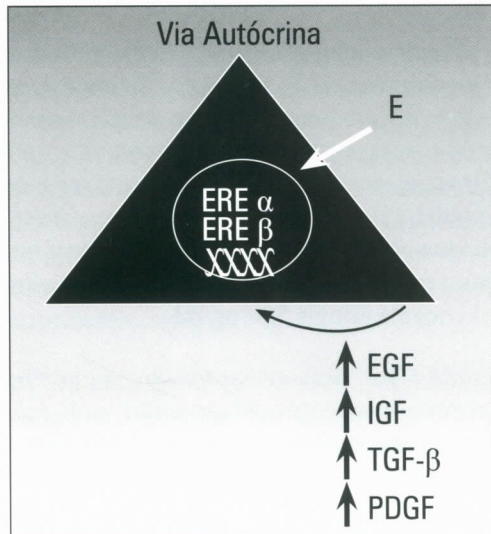


Figura 3. Efeito estrogênico autócrino.

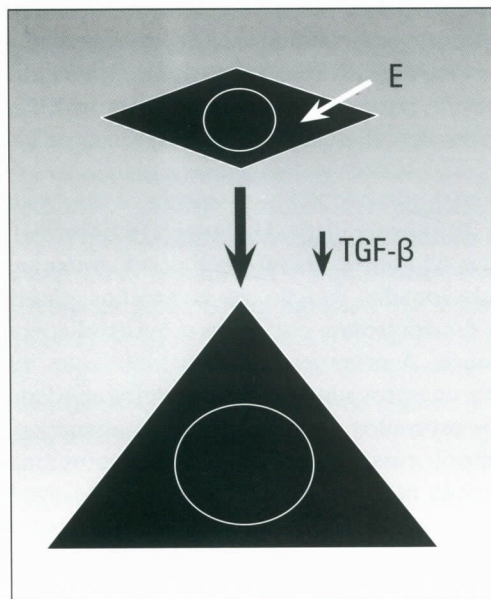


Figura 4. Efeito estrogênico parácrino.

A maioria dos genes regulados pelos estrogênios é importante para proliferação celular, inibição de apoptose, estímulo à invasão e progressão e favorecimento da angiogênese.

Os RE são de dois tipos: RE α e RE β , produtos de diferentes genes, localizados nos cromossomos 6 e 14, respectivamente¹⁷. Existem também dois receptores de progesterona: A e B.

O RE α é uma proteína com 595 aminoácidos com um domínio central (região C) para ligação com DNA e

um domínio para ligação hormonal (região E). O RE β é um pouco menor (530 aminoácidos), com a região C de domínio central com alta homologia (95%) em relação ao RE α , e as demais regiões com muitas diferenças. Não se sabe ao certo a função dos RE β , mas parecem exercer efeito contrário inibidor do crescimento tumoral.

O mecanismo de atuação do estradiol mediado pelos RE é fundamentalmente genômico, por meio de dois modelos que serão expostos a seguir¹⁷.

Modelo clássico: em primeiro lugar, ocorre a ligação do hormônio no domínio do receptor, e este conjunto dimeriza-se com outro receptor. O dímero liga-se a seqüências específicas do DNA, chamadas de elementos de resposta estrogênica, nos genes responsivos. Aos dímeros acoplam-se proteínas co-reguladoras (co-ativadoras ou co-repressoras) que modulam a transcrição desses genes. As co-ativadoras (AIB 1, CBP/300, PCAF) ligam-se quando os receptores já estão ocupados pelo estradiol, e, assim, são transcritos os genes de TGF α , VEGF, PDGF, IGF-1 e IRS1. As proteínas co-repressoras (NcoR, SMRT) são recrutadas quando o tamoxifeno liga-se ao receptor.

Modelo não-clássico: além dos elementos de resposta ao estrogênios, esses hormônios podem se ligar a sítios alternativos de molécula de DNA, como AP1, SP1 ou USF. Neste caso, os dímeros de estradiol e receptor não desempenham o papel principal para ativar a transcrição, eles se acoplam a outros fatores de transcrição que se ligam ao DNA, como *c-jun* e *c-fos*, e proteínas co-ativadoras. Neste modelo, os RE funcionam basicamente como co-ativadores. Muitos genes importantes na carcinogênese mamária podem ser ativados por este mecanismo, como IGF-1, ciclina D1, myc, bcl2 e catepsina D.

Existe uma outra via secundária, não genômica, de estímulo estrogênico, através de sinalização na membrana celular. Essa via foi bem demonstrada no ovário e no útero, mas, na mama, seu papel ainda é especulativo.

Fase de progressão

O epitélio ducto-alveolar é disposto em duas camadas: uma de células epiteliais luminais e outra que a circunda, de células mioepiteliais. As células das duas camadas são conectadas por caderinas, proteínas de adesão celular que exercem ação reguladora de sua polaridade, *turn-over* e migração. As células luminais aderem-se umas às outras por E-caderinas, as mioepiteliais entre si por P-caderina e as células luminais com as mioepiteliais pelas caderinas desmossômicas (Dsg 2 e 3 e Dsc 2 e 3); portanto, o sistema das caderinas é protetor contra a progressão tumoral, e o processo da progressão começa com desarranjo neste sistema, ao que tudo indica, geneticamente determinado desde o princípio pela perda de heterozigose no alelo CDH1⁵. Outro fator para a di-

minuição de atividade das caderinas é a sua degradação pelo sistema enzimático das ubiquitinas.

A fase de progressão manifesta-se depois que as células neoplásicas já se desenvolveram a ponto de formar um tumor inicial e conseguem invadir a membrana basal subepitelial e atingir o estroma subjacente (figura 5).

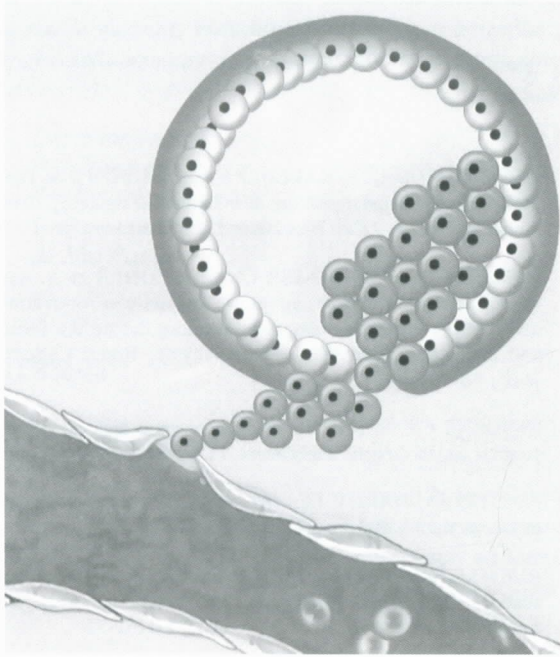


Figura 5. Fase de progressão: abertura da membrana basal, invasão estromal e capilar.

A invasão é a passagem de um carcinoma *in situ* para infiltrativo. Isso depende da interação entre as células malignas e a matriz extracelular, com as células tendo de atravessar a membrana basal e atingir o estroma intersticial. Para o carcinoma tornar-se invasivo, as células neoplásicas, além de reduzir sua capacidade de adesão intercelular, aumentam sua mobilidade, em processo conhecido como transição epitélio-mesenquimal. Esse processo parece depender de fatores genéticos e de integrinas, sendo que estes últimos decorrem de modificação nos fibroblastos da matriz extracelular^{13,15}. A partir daí, existe condição de acesso aos vasos linfáticos e/ou sangüíneos e de metástase (figura 6).

A capacidade de invasão é influenciada pela atividade enzimática. Entre as enzimas envolvidas, merecem atenção especial a metaloproteinase I, a catepsina D e a colagenase tipo IV. Essas enzimas têm ação proteolítica, lisam a membrana basal e são geneticamente determinadas desde o início do processo neoplásico (figura 7)²⁶.

Células estromais e macrófagos que circundam os ductos terminais colaboram na progressão tumoral, produzindo mais fatores de crescimento, como IGF-1, FGF-7 e CSF-1.

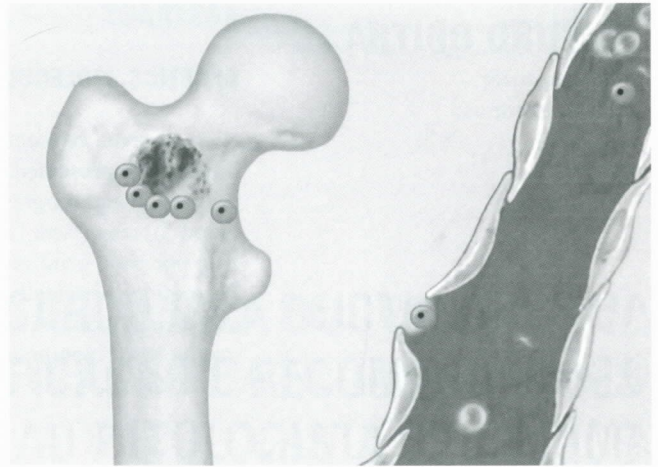


Figura 6. Embolização neoplásica linfática e metástase óssea.

As enzimas citadas, especialmente as metaloproteinases e as do sistema uroquinase ativador de plasminogênio (μ PA) que convertem plasminogênio em plasmina, degradam a matriz extracelular estromal e, associadas ao regime de hipóxia local, estimulam a neoangiogênese, fundamental para a disseminação neoplásica³.

Participam ainda células circulantes progenitoras de células endoteliais, que produzem fatores estimulantes de angiogênese. Os mais potentes deles são o VEGF e o PDGF, que exercem seu efeito por meio de receptores de tirosina quinase presentes nas células endoteliais^{23,24}. O VEGF estimula também a linfangiogênese peritumoral, sendo a via linfática a preferencial para a disseminação do câncer de mama. Aliás, os linfáticos neoformados são maiores do que os capilares sangüíneos e têm membrana basal incompleta, facilitando a disseminação. São proteínas marcadoras de linfangiogênese: podoplanina e LYVE-1 (*lymphatic vessel endothelial receptor-1*)².

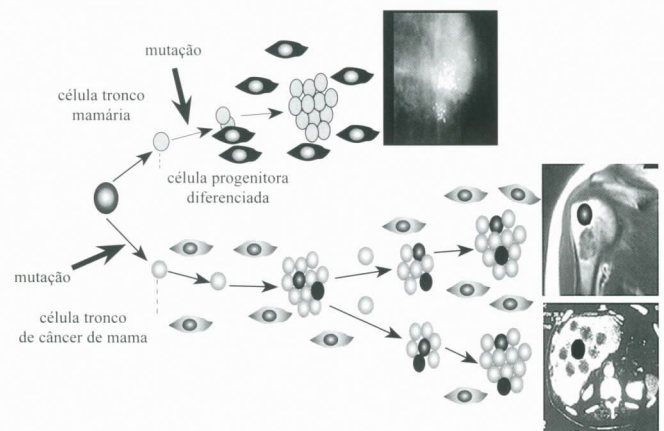


Figura 7. Modelo integrado de carcinogênese²⁶ pela qual a capacidade invasiva é geneticamente determinada pelo fato de a mutação inicial ocorrer em células-tronco basais ou em células progenitoras diferenciadas.

KEY WORDS

Molecular biology;
Breast cancer;
Carcinogenesis;
Genetics.

ABSTRACT

GENETICS, MOLECULAR BIOLOGY AND MAMMARY CARCINOGENESIS

Current concepts on mammary carcinogenesis focusing genetics and molecular biology are presented. The carcinogenic process can be divided in 3 phases: initiation, promotion and progression. Initiation occurs in only one stem cell located in undifferentiated lobules (type I) and is caused by a genetic damage. The main genetic alteration is suppressor gene inactivation (sporadic or hereditary) or proto-oncogene activation. Promotion is basically due to steroid hormones action which interacts with intra-nuclear receptor proteins. After losing adhesion malignant cells produce proteolytic enzymes, invade basal membrane and stroma and can embolize through lymphatic channels.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AL-HAJJ M, MICHA MS, BENITO-HERNANDEZ A, MORRISON SJ, CLARKE MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:3983-8.
2. AL-RAWI MAA, MANSEL RE, JIANG WG. Molecular and cellular mechanisms of lymphangiogenesis. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31:117-21.
3. BAJOU K, MAILLARD C, JOST M et al. Host derived plasminogen activator inhibitor -1 (PA-1) is critical for in vivo tumoural angiogenesis and growth. *Oncogene* 2004; 23:6986-90.
4. BARROS ACSD, MURANAKA E, MORI LJ et al. Induction of experimental mammary carcinogenesis in rats with 7,12-dimethylbenz(1)anthracene. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 2004; 59(5):257-61.
5. BERX G, VAN ROY F. The E-cadherin/catenin complex: an important gatekeeper in breast cancer tumorigenesis and malignant progression. *Breast Cancer Res* 2001; 3:289-93.
6. BIRBAUM D, BERTUCCI F, GINESTIER C et al. Basal and luminal cancers: basic or luminous. *Int J Oncol* 2004; 25:249-58.
7. CHANG CC. Recent translational research: stem cells as the roots of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2006; 8:103-5.
8. DONTU G, AL-HAJJ M, ABDALLAH WM, CLARKE MF, WICHA MS. Stem cells in normal breast development and breast cancer. *Cell Prolif* 2003; 36(suppl. 1):59-72.
9. FARBER E, CAMERON R. The sequential analysis of cancer development. *Adv Cancer Rev* 1980; 31:125-226.
10. FERNÁNDEZ SV, RUSSO IH, RUSSO J. Estradiol and its metabolites 4-hydroxiestradiol and 2-hydroxyestradiol induce mutations in human breast epithelial cells. *Int J Cancer* 2006; 118:1862-8.
11. GASCO M, SHAMI S, CROOK T. The p53 pathway in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002; 4:70-6.
12. HAHN WC, WEINBERG RA. Rules for making human tumor cells. *N Engl J Med* 2002; 20:1593-603.
13. KALLURY R, ZEISBERG M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6:392-401.
14. KNUDSON AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68:820-3.
15. LEE JM, DEDHAR S, KALLURI R, THOMPSON EW. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development and disease. *J Cell Biol* 2006; 172:973-81.
16. NAVARRETE MAH, MAIER CM, FALZONI R et al. Assessment of the proliferative, apoptotic and cellular renovation indices of the human mammary epithelium during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle. *Breast Cancer Res* 2005; 7:R306-13.
17. OSBORNE CK, SCHIFF R. Estrogen-receptor biology: continuing progress and therapeutic implications. *J Clin Oncol* 2005; 23:1616-22.
18. PINOTTI JA, HARDY EE, FAUNDES A. Ciclos ovulatórios y cancer de mama. *Bol Acad Nac* 1983; g1:117.
19. RUSSO J, BALOGH GA, FERNÁNDEZ SV et al. The concept of stem cell in mammary gland and its implication in morphogenesis, cancer and prevention. *Front Biosci* 2006; 11:151-72.
20. RUSSO J, BALOGH GA, HEULINGS R et al. Molecular basis of pregnancy-induced breast cancer protection. *Eur J Cancer Prev* 2006; 15:306-42.
21. RUSSO J, LYNCH H, RUSSO IH. Mammary gland architecture as a determining factor in the susceptibility of the human breast cancer. *Breast J* 2001; 7:278-91.
22. RUSSO J, RUSSO IH. Development of breast cancer. *Maturitas* 2004; 49:2-15.
23. RUSSO J, RUSSO IH. Biological and molecular bases of mammary carcinogenesis. *Lab Invest* 1987; 57:112-37.
24. SCHNEIDER BP, MILLER KD. Angiogenesis of breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:1782-90.
25. SORLIE T. Molecular portraits of breast cancer: tumor subtypes as distinct disease entities. *Eur J Cancer* 2004; 40:2667-75.
26. WEIGELT B, PETER SE JZ, VAN'T VEER LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer* 2005; 5:591-602.
27. WOOSTER R, WEBER BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:2339-47.

Endereço para correspondência:

Alfredo Carlos S. D. Barros
Rua Renato Paes de Barros, 750 – cj. 34/35
04530-001 – São Paulo/SP
E-mail: clinab@terra.com.br



Ângela Flávia Logullo
Marcello Franco

Departamento de
Patologia da Escola
Paulista de Medicina/
Universidade Federal
de São Paulo

CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*: CLASSIFICAÇÃO E RECOMENDAÇÕES AO PATOLOGISTA CIRÚRGICO

Rev bras Mastol 2006; 2:89-95

UNITERMOS

Carcinoma ductal *in situ*;
Patologia.

RESUMO

Com o advento da mamografia preventiva de rotina, o diagnóstico de lesões precoces e de carcinoma ductal *in situ* da mama tem aumentado progressivamente nos últimos 10 anos. A classificação do carcinoma ductal *in situ* obedece basicamente parâmetros morfológicos como atipia e presença de necrose. No entanto, várias classificações diferentes foram propostas ao longo dos anos, com abordagens nem sempre equivalentes. Neste trabalho, abordamos criticamente as diferentes classificações disponíveis em ordem cronológica de aparecimento e sua aplicabilidade na rotina diagnóstica e terapêutica destas lesões.

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) é considerado entidade clínica e histopatológica distinta do carcinoma infiltrativo mamário desde a década de 1940⁹. Lesão originária da unidade terminal ductolobular², o CDIS é descrito como proliferação irregular que acomete toda a extensão do diâmetro de um ou mais ductos⁷. Diagnóstico incomum até a introdução dos programas de recenseamento mamográfico⁵, a frequência e a importância da sua identificação têm aumentado nas últimas décadas. Evoluiu de lesão diagnosticada a partir de um nódulo mamário para entidade diariamente encontrada a partir de achados mamográficos não-palpáveis¹⁶, pois a freqüente associação com microcalcificações contribui para a sua identificação³. A mamografia detecta, inclusive, lesões de alto grau com maior eficiência devido à sua tendência a necrose e associação com calcificações¹³.

Seus critérios de definição morfológica por vezes se confundem com os de outras entidades pré-neoplásicas, como a hiperplasia ductal atípica¹⁷. No entanto, os inúmeros estudos interdisciplinares e multicêntricos de revisão de casos permitiram delinear suas características principais, e, hoje, o CDIS é diagnóstico freqüente em espécimes provenientes de *core biopsy*, mamotomias e nodulectomias⁶. É senso comum na literatura que o CDIS constitui-se em lesão pré-neoplásica e de risco

para o desenvolvimento do câncer infiltrativo. Sua história natural ainda é pouco conhecida³.

INCIDÊNCIA

Atualmente, o CDIS constitui cerca de 20% a 40% das lesões detectadas por mamografia^{3,19}. Nos Estados Unidos, entre 1973 e 1992, a incidência de CDIS aumentou mais de seis vezes, notadamente em mulheres com mais de 50 anos de idade¹⁰. Há índices de 4,5% a 15%-20% dos casos de diagnósticos mamográficos⁷.

EVOLUÇÃO

Carcinoma *in situ* é encontrado em 13% a 14% de autópsias consecutivas em mulheres com mais de 15 anos¹⁵. Está associada a mortalidade baixa e sobrevida alta (92% em dez anos). Sem tratamento, pode eventualmente evoluir para lesão invasiva⁶. Em estudo retrospectivo, cerca de 1/3 dos casos de CDIS não tratados desenvolveram câncer infiltrativo na mesma mama em período de 10 a 18 anos, e 1/6 morreram da doença¹³. Após o primeiro diagnóstico de CDIS, há risco 1 a 11

vezes maior para desenvolvimento de câncer de mama infiltrativo do que o risco da população normal, independente do tipo de CDIS¹⁸.

Outro achado prognóstico importante é a ocorrência de áreas ocultas de CDIS na mama normal¹⁸. Uma porcentagem pequena dos casos pode apresentar padrão multicêntrico. As lesões variam muito na tendência a recorrência e progressão para câncer invasivo¹.

Distribuição topográfica

A maior parte das lesões *in situ* é segmentar. Embora as lesões menos diferenciadas sejam freqüentemente contínuas, as bem diferenciadas podem se apresentar de forma descontínua⁷. Ao contrário do carcinoma lobular, o CDIS é doença geralmente unifocal, e recorrências desenvolvem-se freqüentemente no local da cirurgia prévia¹. Os subtipos multifocais são comumente associados aos padrões morfológicos papilar e micropapilar e têm evolução distinta da maioria dos CDIS.

CLASSIFICAÇÕES

O CDIS é doença heterogênea com diferentes potenciais de malignização¹⁰. Embora os critérios diagnósticos de CDIS sejam bem definidos, sua classificação permanece problemática. Várias classificações foram elaboradas na tentativa de se identificar o grupo de lesões que evoluirá com recorrência e invasão, separando-o das demais lesões de bom prognóstico nas quais provavelmente a excisão local ampliada é boa opção de tratamento. A correlação com marcadores tumorais não acrescentou valor prognóstico às classificações¹¹.

Apesar disso, poucas classificações conseguem boa reprodutibilidade inter-observador¹⁴. Mais ainda, embora o aspecto morfológico ajude a prever o prognóstico de algumas lesões¹⁵, é difícil identificar quais características são úteis para prever o comportamento biológico de uma lesão.

No início, foi utilizado apenas o aspecto arquitetural da lesão para categorização. Outras características foram progressivamente introduzidas nas classificações subsequentes, como polarização celular, grau nuclear e presença de necrose. A escolha e o peso dados às diferentes variáveis foram sendo alterados, e algumas classificações são semelhantes entre si. Apresentamos cronologicamente as classificações mais citadas na literatura e seus respectivos critérios e validade.

Classificação arquitetural-histológica¹

Os tipos histológicos reconhecidos são comedo, sólido, cribriforme, micropapilar, papilar, aderente e misto¹⁰ (figura 1). Este esquema não atingiu correlação

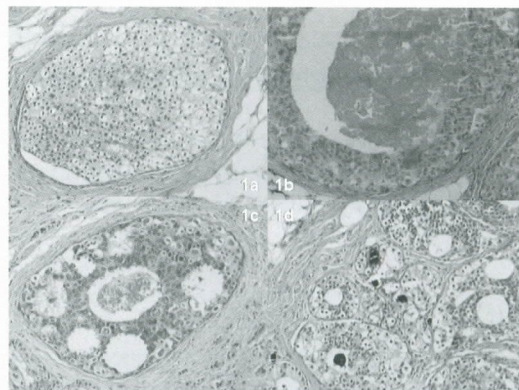


Figura 1. Exemplos de tipos morfológicos do carcinoma ductal *in situ*. 1a – sólido; 1b – comedo; 1c – cribriforme; 1d – cribriforme e sólido associado a microcalcificações.

clínica satisfatória³. Um dos motivos é que a categoria “misto” engloba grande número de casos, sendo mais utilizada do que as outras¹³.

Classificação de Bellamy²

A categorização histológica de 130 casos de CDIS levou Bellamy e col. a priorizarem a presença de necrose como um dos fatores importantes na classificação dessas lesões. Na CDIS do tipo comedo, mais de 50% do diâmetro de um ducto está comprometido pela necrose. Quando o montante de necrose não atinge 50%, a lesão é designada como “CDIS sólido com necrose”. O grau nuclear é igual ao da classificação RDB do carcinoma infiltrativo, definido de 1 a 3 (tabela 1; figura 2). Finalmente, sua categorização leva também em conta a extensão da lesão com a contagem dos ductos afetados e/ou o número de quadrantes comprometidos em mastectomias. Os tipos histológicos são comedo, sólido, cribriforme e micropapilar. Um dos problemas dessa categorização é que, quando aparece mais de um tipo histológico, as lesões são classificadas como do tipo misto. Esta categoria pode compreender até 46% das lesões², prejudicando o valor prognóstico dos subtipos arquiteturais.

Lagios, posteriormente, utilizou o grau nuclear na classificação de CDIS em casos mamograficamente identificados⁸. Comparou a freqüência de recorrência com a classificação elaborada a partir dos critérios utilizados por Bloom e Richardson para o grau histológico

Tabela 1. Grau nuclear utilizado por Bellamy e col. (1993)²

Grau	Tamanho	Forma	Grau do DCIS
1	pequeno	pequena variação	baixo
2	médio	moderada variação	alto
3	grande	intensa variação	alto com nucléolos

Tamanho do núcleo, considerando o tamanho de um núcleo de linfócito normal

Pequeno → 1 a 3 vezes

Intermediário → 3 a 5 vezes

Grande → > 5 vezes

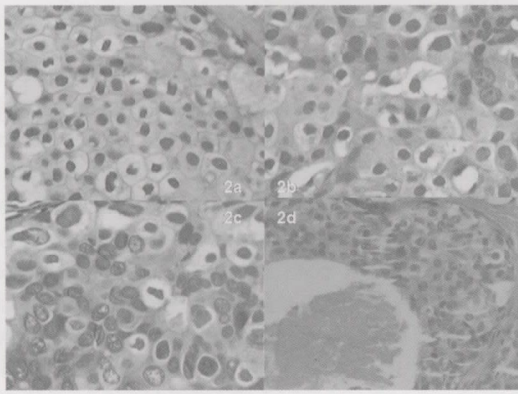


Figura 2. Detalhe do grau nuclear em carcinoma ductal *in situ*: 2a – grau 1; 2b – grau 2; 2c – grau 3 em comedo carcinoma (2d).

do carcinoma ductal infiltrativo. Elaborou, desta forma, classificação modificada na qual são arrolados o grau nuclear, a cito-arquitetura e a presença de necrose, perfazendo quatro graus decrescentes de CDIS.

A inovação consistiu em identificar uma categoria distinta de lesões em que, apesar da presença eventual de necrose, não se configura o diagnóstico de comedo-carcinoma. Usando essa classificação, 17% deste tipo de lesão foram detectados em 100 casos consecutivos de CDIS⁸. A maioria era do tipo cribriforme, compondo 22% dos casos de não-comedo.

Classificação de Poller¹²

Essa classificação está baseada nas categorias da classificação de Nottingham para a análise morfológica do carcinoma ductal infiltrativo. Leva em consideração, principalmente, a presença ou a ausência de necrose e, seguindo os parâmetros de Lajos, se esta necrose é comedo ou não-comedo, além de alterações citológicas e arquiteturais.

Tabela 2. Critérios da classificação de Holland e col. (1994)⁷

Características	Pouco diferenciado	Diferenciação intermediária	Bem diferenciado
Primárias			
Núcleos	pleomorfismo + + +	pleomorfismo	monomórfico
Tamanho	alguma variação no tamanho	tamanho, espaçamento e contornos irregulares	espaçamento e contornos uniformes
Cromatina	grosseira e grumosa	grosseira a fina	fina e uniforme
Nucléolos	proeminentes	evidentes	insignificantes
Mitoses	frequente/e presentes	ocasional/e presentes	raras
Secundárias			
Diferenciação arquitetural (polarização das células)	ausente ou mínima	presente	marcante
Freqüentemente associadas			
Necrose central	geral/e presente, proeminente	variável	ausente ou mínima
Necrose celular individual e autofagocitose	geral/e presente	pode estar focal/e presente	ausente
Padrão de crescimento	sólido, aderente ou micropapilar/cribriforme	todos padrões	aderente/micropapilar/cribriforme rara/e sólido
Calcificação	amorfa	amorfa ou laminada	laminada, <i>psamoma-simile</i> ou rara/e amorfa

A) Subtipo comedo puro: lúmen contendo debris centrais necróticos circundados por células viáveis pleomórficas em massas sólidas.

B) Subtipo CDIS com necrose: ductos com necrose central e células viáveis pleomórficas periféricas em massas sólidas. A arquitetura é cribriforme ou micropapilar, com quantidade significativa de debris celulares.

C) Subtipo CDIS sem necrose: CDIS no qual nenhum dos ductos examinados mostra necrose. Focos de células apoptóticas descamadas ou isoladamente necróticas nos espaços ductais não são suficientes para indicar necrose significativa.

Essa classificação apresenta correlação entre presença de necrose (subtipos A e B em conjunto com relação ao CDIS sem necrose) e maior taxa de recorrência e pior prognóstico. Foi usada também pelo ECWGBSP¹⁸ com valor de *k* de concordância entre os participantes de 0,34, o mais baixo das classificações testadas, denotando boa reprodutibilidade entre diferentes patologistas.

Classificação de Holland⁷ (tabela 2)

As características citonucleares são mais uniformemente representadas em uma lesão do que os padrões arquitetônicos. Assim, algumas classificações de CDIS tendem a focalizar variações da morfologia nuclear e a presença de comedonecrose. A classificação de Holland e col. do grupo europeu de patologistas foi proposta em 1994, baseada em diferenciação citonuclear e arquitetural (polarização). Em vez do volume celular, o tamanho do núcleo tem maior peso entre as variáveis, sendo a característica mais importante para o prognóstico. Por isso, a classificação prioriza alterações citonucleares e, secundariamente, o arranjo arquitetural, ou seja, a polarização. Esta última característica diferencia o grau

intermediário do pouco diferenciado. Hoje, essa classificação é muito utilizada na Europa. Foi aplicada por alguns autores em séries de CDIS que validaram sua capacidade de prever o prognóstico, quando comparada a outras classificações propostas. Existem ainda estudos correlacionando significativamente os resultados dessa classificação ao de expressão imunoistoquímica de p53, *cerb-B2* e PCNA²⁰.

A classificação de Holland mostrou significância estatística na correlação com risco de recorrência de CDIS ($p = 0,0007$) e risco de metástases ($p = 0,0083$)¹¹.

Classificação de Leal⁹

Descrita por autores portugueses, essa classificação descreve três graus distintos para CDIS, levando em consideração tipo histológico, grau nuclear e presença ou ausência de necrose. O tipo histológico obedece a parâmetros previamente estabelecidos (comedo, sólido, cribriforme, micropapilar ou papilar, e misto). O grau nuclear varia de 1 a 3, de acordo com pleomorfismo, tamanho e presença de nucléolos. Necrose é considerada presente quando há o tipo comedo. Células necróticas isoladas não são consideradas.

Classificação Van Nuys¹⁵ (tabela 3)

A classificação de Van Nuys leva o nome do instituto de pesquisa dos autores e foi proposta em 1995¹⁵. É baseada em duas decisões consecutivas: se há presença ou ausência de grau nuclear alto e depois de comedonecrose, estabelecendo três grupos distintos de lesões. Para definir o grau nuclear, utiliza os critérios da classificação de Lagios modificada.

Este organograma diagnóstico (figura 1) possibilita alto índice de concordância entre os observadores ($k = 0,42$)¹⁶. O tempo livre de doença e o risco de desenvolver recorrência local estão associados progressivamente aos grupos 1, 2 e 3¹⁵.

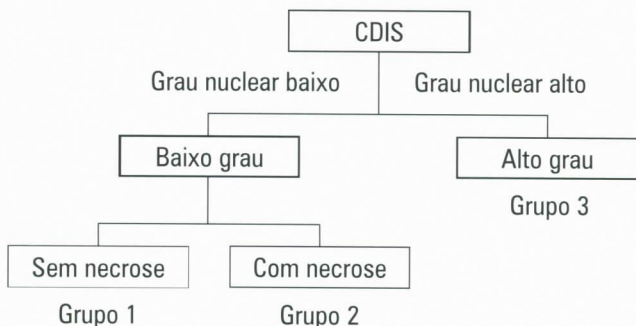


Figura 1. Algoritmo de decisões da classificação de Van Nuys

Tabela 3. Critérios de classificação de Van Nuys¹⁵

Critério	Alto grau	Baixo grau com necrose	Baixo grau sem necrose
Características nucleares	como alto grau da tabela AFIP	como baixo ou intermediário da AFIP	como baixo ou intermediário da AFIP
Necrose intraductal	presente ou ausente	necrose ocupa > 10% do ∅ ducto envolvido	ausência ou = 10% do ∅ ducto envolvido

Índice prognóstico de Van Nuys (tabela 4)

A situação das margens foi o fator prognóstico mais importante em trabalho que analisou 88 casos de câncer de mama tratados cirurgicamente com 8 anos de evolução média. Para auxiliar na interpretação dos parâmetros contidos na classificação de Van Nuys e introduzir o *status* das margens e o tamanho da lesão, dois parâmetros clínicos relacionados com recorrência, elaborou-se um índice prognóstico para o CDIS. A combinação da análise dessas três variáveis resultou em um índice numérico que pode variar de 3 a 9, dividido em 3 graus: 3 e 4 = 1, 5 e 7 = 2, 8 e 9 = 3. O grau 1 é considerado o de melhor prognóstico e o 3, o de pior. Em pacientes com CDIS tratadas com conservação da mama (setorectomia), há relatos de associação entre o tempo livre de doença e o índice de Van Nuys, em comparação com o alcançado pelas variáveis isoladamente. Os efeitos da radioterapia também se correlacionam com o índice, sendo que índices de 8 e 9 têm alta taxa de recorrência, independentemente de receber tratamento radioterápico adjuvante, e se beneficiam de mastectomia¹⁷.

Tabela 4. Índice prognóstico de Van Nuys em CDIS (IPVN)¹⁵

Variável/grau	1	2	3
▶ Tamanho (mm)	≤ 15	16-40	≥ 41
▶ Extensão da margem (mm)	≥ 10	1-9	< 1
▶ Classificação patológica (Van Nuys)	1	2	3

IPVN: grau da classificação patológica + grau da margem + grau do tamanho.

-: negativo; +: minimamente presente; ++: moderadamente presente; +++: abundantemente presente.

Classificação de Nottingham⁵

Reconhece apenas a presença de necrose, em que três categorias são definidas: sem necrose, com necrose, com extensa necrose (comedocarcinoma). A importância dessa variável isoladamente é descrita a seguir.

Classificação do Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)¹⁷

O sistema de graduação do CDIS do AFIP é baseado na avaliação de atipia celular e presença de necrose intraluminal. Consiste em sistema fácil e reproduzível, que divide as lesões em três graus crescentes. As lesões que não têm necrose ou atipia são consideradas grau 1, correspondendo aos tipos micropapilar e cribriforme. Quando necrose e atipia estão presentes, a lesão é consi-

derada grau 3. Se uma das características está ausente ou é inconspícua, a lesão é classificada como grau 2.

Classificação de Lagios modificado por Scott e col.¹⁴

Esta abordagem tem como variáveis grau nuclear, padrão histológico e presença de necrose. Seus pontos fortes são a facilidade de uso e a reprodutibilidade. É similar também à de Holland, mas reconhece que os tipos especiais puro, micropapilar e apócrino podem ser entidades distintas¹¹. A presença de uma categoria intermediária abrigou casos em que anteriormente a discordância de classificação era alta (44%); neste novo esquema, o nível de concordância passou a ser de 94%¹⁴.

Classificação da Comissão Européia de Patologia Mamária de Recenseamento (ECWGBSP) – classificação de Holland modificada¹⁶ (tabela 5)

Este grupo usou a classificação de Holland e do grupo de trabalho da EPWG (European Pathologists Working Group), mas excluiu o critério de polarização celular do contexto pelo fato de a maioria dos participantes considerar que a polarização não se correlaciona sempre com o grau nuclear. É, portanto, uma classificação de Holland modificada¹⁸. A classificação foi testada em 33 casos por 23 profissionais europeus, em 1998, com um valor estatístico (k) de concordância entre os participantes de 0,37¹⁶. No entanto, avaliar o tamanho das lesões pode ser difícil se a excisão não for completa, se a lesão for extensa ou multifocal, ou ainda se a lesão estiver presente em muitas lâminas irregularmente.

Classificação de neoplasia intraductal (DIN)¹⁷

A baixa concordância inter-observadores, encontrada em diagnóstico diferencial entre CDIS e hiperplasias, devida sobretudo à dificuldade de se distinguirem lesões hiperplásicas atípicas de CDIS bem diferenciados, em espécimes pequenos, levou Tavassoli e col. à tentativa de englobar as entidades proliferativas de potencial pré-

maligno da mama em uma única categoria, incluindo as hiperplasias típica e atípica e o carcinoma ductal *in situ*. A ordem crescente de hiperplasia típica, atípica e CDIS reflete também a progressiva associação com o câncer infiltrativo. O termo proposto é “DIN”, que significa neoplasia ductal intraepitelial (*ductal intraepithelial neoplasia*) (tabela 6).

O objetivo da classificação de DIN é diminuir o efeito de designações diferentes utilizadas para a mesma lesão. As vantagens são:

- colocar os casos de CDIS de baixo grau bem diferenciados no mesmo grupo das hiperplasias atípicas, já que a diferença entre os dois se baseia majoritariamente em sua frequência e quantidade;
- eliminar o termo “câncer” e as conseqüências desta terminologia para a paciente;
- diminuir o número de mastectomias em casos de CDIS bem diferenciados.

Incorpora também o termo “monomórfico aderente” (MC-CDIS, *monomorphous clinging*). Apesar de promissora, essa classificação não tem sido utilizada em larga escala nos grandes centros de diagnóstico por falta de familiaridade dos clínicos e cirurgiões com seus termos e significados. De fato, ela não acrescenta novas variáveis ou diferentes abordagens morfológicas, mas apenas atribui um juízo de valor às entidades já existentes.

Tabela 6. Classificação intraductal (DIN)¹⁷

Classificação	Designação corrente
de DIN	Hiperplasia ductal típica Hiperplasia ductal atípica
DIN 1 a	Hiperplasia ductal típica Hiperplasia ductal atípica
DIN 1 b	CDIS monomórfico aderente
DIN 1 c	CDIS grau 1 (cribriforme/micropapilar)
DIN 2	CDIS grau 2 (cribriforme/micropapilar) + necrose ou atipia
DIN 3	CDIS grau 3 (anaplásico, polimórfico aderente) +/-necrose

Tabela 5. Classificação da Comissão Européia de Patologia Mamária de Recenseamento (ECWGBSP) (Sloane e col., 1998)¹⁶

	Alto grau	Grau intermediário	Baixo grau
Critérios	pouco diferenciado	diferenciação intermediária	bem diferenciado
Núcleos	pleomorfismo	pleomorfismo discreto	esférico
	tamanho grande	alguma variação no tamanho e espaçamento	centrais
	espaços irregulares	contornos irregulares sem a	usual/e pequenos
	usualmente grandes	monotonia do baixo grau	membrana nuclear delicada
	razão N:C alta	contornos uniformes	
	contornos irregulares		
Cromatina	grosseira	grosseira e grumosa	fina e uniforme
Nucléolos	proeminentes, por vezes múltiplos	1-2 nucléolos podem estar presentes	inconspícuos
Mitoses	freqüente/e presentes	ocasional/e presentes	incomuns
	podem ter formas anormais		
Apoptose	geral/e presente	incomum	incomum
Outras características	fibrose periductal +/- infiltrado/inflamatório podem estar presentes		

Tabela 7. Reprodutibilidade entre classificações de CDIS

Ano	Autor	Número Classificação	Classificação 1	Classificação 2	Classificação 3	Melhor reprodutibilidade
1996	Douglas-Jones ⁵	6	Van Nuys	Nottingham	Holland	Van Nuys
2000	Wells ¹⁹	3	Van Nuys	Holland	Lagios	Holland
1998	Bethwaite ³	3	Van Nuys	Holland modf	Arquitetural	Van Nuys
1998	Badve ¹	6	Van Nuys	Holland modf	Holland	Holland Modf
1998	Sloane ¹⁶	4	Van Nuys	Holland modf	Holland	Van Nuys
1999	Wärnberg ¹⁸	2	Van Nuys	Holland	—	Van Nuys

Consistência e reprodutibilidade das graduações

As constantes modificações nos critérios utilizados para se classificar o CDIS constituem um dilema para o patologista, que deve se manter atualizado em relação às novas classificações e relatar critérios diagnósticos que tenham valor e significado para os clínicos¹⁹. A tabela 7 resume os principais estudos comparativos sobre reprodutibilidade das diferentes classificações.

RECOMENDAÇÕES AOS PATOLOGISTAS CIRÚRGICOS

Em 1997, publicou-se um consenso da classificação de CDIS após reunião realizada em Filadélfia, Estados Unidos⁴. Mais recentemente, um comitê de trabalho em patologia mamária citou causas de inconsistência no diagnóstico e no tratamento de lesões proliferativas da mama⁶.

Basicamente, qualquer classificação de CDIS deve refletir o potencial biológico dessas lesões para recorrência local e/ou progressão para carcinoma invasivo. Sem endossar nenhuma das classificações especificamente, o consenso indica que o laudo patológico deve documentar as seguintes características da lesão CDIS:

- grau nuclear;
- necrose;
- polarização;
- padrão arquitetural.

O registro dessas características individuais permitirá no futuro a categorização da lesão de acordo com qualquer das classificações principais estudadas.

Outras informações importantes que devem ser relatadas

- Situação das margens (distância da menor margem ao foco de ductos mais próximo);
- Tamanho da lesão;
- Presença de microcalcificações;

- Correlação do espécime com achados mamográficos e de raios X;
- Conclusão sinóptica.

Processamento ótimo do tecido

O espécime deve ser orientado pelo cirurgião para o patologista. Correlação com os achados de imagem é recomendável, e clipagem com metal é muito útil para identificação das áreas suspeitas. Se não foram enviadas e submetidas em separado, as margens devem ser pintadas com nanquim para permitir cortes orientados. Sempre que possível, todo o espécime deve ser submetido a análise. Em espécimes extensos que impedem tal procedimento, deve-se seccioná-lo transversalmente e radiografar as fatias sempre que houver dúvida na identificação da área suspeita.

A determinação do tamanho é sempre uma estimativa. Se o CDIS estiver presente em mais de uma fatia, a maior área com calcificações deve ser medida. A referência da medida (palpação, mamografia, macroscopia ou microscopia) deve ser citada no espécime. A margem mais exígua determina o *status* da margem. Quando margens retiradas da cavidade remanescente, após a exérese do espécime, são submetidas a análise em separado, qualquer envolvimento é considerado como margem positiva.

NOVAS PERSPECTIVAS

Lesões com padrão comedo ou grau nuclear alto exibem perfil de marcadores biológicos associado a comportamento agressivo, comparável ao do câncer invasivo. Estudos que determinem a melhor combinação de características do CDIS, que identifiquem marcadores biológicos que predigam recorrência, progressão e invasão, e que validem marcadores utilizados para o carcinoma invasivo – como reatividade a p53, c-erbB-2^{10,19} – trarão grande contribuição ao tratamento da doença.

A associação de características morfológicas e biológicas em um sistema híbrido de classificação poderá, no futuro, ser necessária para prover informações mais consistentes sob o ponto de vista clínico.

KEY WORDS

Ductal *in situ* carcinoma;
Pathology.

ABSTRACT

IN SITU DUCTAL CARCINOMA: CLASSIFICATION AND GUIDELINES FOR THE SURGICAL PATHOLOGIST

In the past ten years, the introduction of screening mammography in breast cancer detection progressively increased the rate of diagnosis of premalignant lesions, such as *in situ* ductal carcinoma of the breast. Classification of *in situ* ductal carcinoma basically obeys morphological parameters, such as presence of atypia or necrosis. However, multiple different classifications have been proposed by distinct groups, with not always comparable approaches. In this review, we enlist the main working classifications available chronologically disposed along with diagnosis and therapeutic remarks, their applicability and reproducibility.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BADVE S, A'HERN RP, WARD AM et al. Prediction of local recurrence of ductal carcinoma *in situ* of the breast using five histological classifications: a comparative study with long follow up. *Hum Pathol* 1998; 29:915-23.
2. BELLAMY CO, MCDONALD C, SALTER DM et al. Noninvasive ductal carcinoma of the breast: The relevance of histologic categorization. *Hum Pathol* 1993; 24:16-23.
3. BETHWAITE P, SMITH N, DELAHUNT B et al. Reproducibility of new classification schemes from the pathology of ductal carcinoma *in situ* of the breast. *J Clin Pathol* 1998; 51:450-4.
4. CONSENSUS CONFERENCE COMMITTEE. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma *in situ*. *Cancer* 1997; 4:317-20.
5. DOUGLAS-JONES AG, GUPTA SK, ATTANOOS RL et al. A critical appraisal of six modern classifications of ductal carcinoma *in situ* of the breast (CDIS): correlation with grade of associated invasive carcinoma. *Histopathology* 1996; 29:397-409.
6. ELSTON CW, ELLIS IO et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer. 1. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19:403-10.
7. HOLLAND R, PETERSE JL, MILLIS RR et al. Ductal carcinoma *in situ*: a proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11:167-80.
8. LAGIOS MD, MARGOLIN FR, WESTDAHL PR et al. Mammographically detected duct carcinoma *in situ*: Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer* 1989; 63:618-24.
9. LEAL CB, SCHMITT FC, BENTO MJ et al. Ductal carcinoma *in situ* of the breast. Histologic categorization and its relationship to ploidy and immunohistochemical expression of hormone receptors, p53, and c-erbB-2 protein. *Cancer* 1995; 75:2123-31.
10. LEONG AS, SORMUNEN RT, VINYUVAT S et al. Biologic markers in ductal carcinoma *in situ* and concurrent infiltrating carcinoma: a comparison of eight contemporary grading systems. *Am J Clin Pathol* 2001; 115:709-18.
11. MACK L, KERKVLIT N, DOIG G et al. Relationship of a new histological categorization of ductal carcinoma *in situ* of the breast with size and the immunohistochemical expression of p53, c-erbB-2, bcl-2, and ki-67. *Hum Pathol* 1997; 28:974-9.
12. POLLER DN, SILVERSTEIN MJ, GALEA M et al. Ideas in pathology ductal carcinoma of the breast: a proposal for a new simplified histological classification association between cellular proliferation and c-erbB-2 protein expression. *Mod Pathol* 1994; 7:257-62.
13. QUINN C, OSTROWSKI J. Terminology for carcinoma *in situ* of the breast. *Lancet* 1996; 347:1259.
14. SCOTT MA, LAGIOS MD, AXELSSON K et al. Ductal carcinoma *in situ* of the breast: reproducibility of histological subtype analysis. *Hum Pathol* 1997; 28:967-73.
15. SILVERSTEIN MJ, POLLER DN, WAISMAN JR et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma *in situ*. *Lancet* 1995; 345:1154-7.
16. SLOANE JP, AMENDOEIRA I, APOSTOLIKAS N et al. Consistency achieved by 23 European Pathologists in categorizing ductal carcinoma *in situ* of the breast using five classifications. *Hum Pathol* 1998; 29:1056-62.
17. TAVASSOLI A. Ductal carcinoma *in situ*: introduction of the concept of ductal intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 1998; 11:140-54.
18. WARNBERG F, NORDGREN H, BERGH J et al. Ductal carcinoma *in situ* of the breast from a population-defined cohort, an evaluation of new histopathological classification systems. *Eur J Cancer* 1999; 35:714-20.
19. WELLS WA, CARNEY PA, ELIASSEN MS et al. Pathologists agreement with experts and reproducibility of breast ductal carcinoma *in situ* classification schemes. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:651-9.
20. ZAFRANI B, LEROYER A, FOURQUET A et al. Mammographically-detected ductal *in situ* carcinoma of the breast analysed with a new classification. A study of 127 cases: correlation with estrogen and progesterone receptors, p53, and c-erbB-2 proteins, and proliferative activity. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11:208-14.

Endereço para correspondência:

Ângela Flávia Logullo
Av. Rebouças, 3799
05401-450 – São Paulo/SP
E-mail: aflw@patologia.epm.br



CALENDÁRIO DE EVENTOS

RIO BREAST CONFERENCE

Patrocínio: Sociedade Brasileira de Mastologia - Regional RJ

Rio de Janeiro, 1 e 2 de setembro de 2006

Informações: Tel. (21) 2247-6945

VII CONGRESSO LUSO-BRASILEIRO DE MASTOLOGIA

Patrocínio: Sociedade Brasileira de Mastologia – Regional RN

Natal, 20 a 23 de setembro de 2006

Informações: Tel. (84) 3201-0898

CONGRESSO PAULISTA DE MASTOLOGIA

Patrocínio: Sociedade Paulista de Mastologia

São Paulo, 9 a 11 de novembro de 2006

Informações: Tel. (11) 3107-6403

Revista Brasileira de Mastologia
Divulgação de Eventos
FAX: (11) 3078-1763

Aromasin* (exemestano) é um inativador irreversível da enzima aromatase, atuando pela sua similaridade estrutural com o substrato natural da aromatase, a androstenediona. O exemestano leva a uma depleção dos níveis de estrógeno e a privação estrogênica por inibição da aromatase é um tratamento eficaz e seletivo do câncer de mama hormônio-dependente em mulheres pós-menopausadas. **Indicações:** tratamento adjuvante em mulheres pós-menopausadas com câncer de mama inicial com receptor de estrogênio positivo ou desconhecido, após o tratamento com tamoxifeno durante 2 ou 3 anos (o tempo total do tratamento deve ser de 5 anos, sendo 2-3 anos com tamoxifeno e 3-2 anos de Aromasin*, de modo seqüencial); tratamento de primeira linha do câncer de mama avançado com receptor hormonal positivo em mulheres pós-menopausadas; tratamento de segunda linha do câncer de mama avançado com receptor hormonal positivo em mulheres pós-menopausadas, cuja doença progrediu após terapia antiestrogênica. Aromasin* é também indicado para o tratamento hormonal de terceira linha do câncer de mama avançado em mulheres pós-menopausadas, cuja doença progrediu após tratamento com antiestrógenos e/ou inibidores nãoesteroidais da aromatase ou progestágenos. **Contra-indicações:** hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou a qualquer um de seus excipientes, a mulheres pré-menopausadas, a gestantes ou lactantes. **Advertências e precauções:** Aromasin* não deve ser administrado a mulheres pré-menopausadas; sempre que for clinicamente apropriado, o estado pós-menopáusic deve ser confirmado pela avaliação dos níveis de LH, FSH e estradiol. Aromasin* não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos que contêm estrógenos, pois esses antagonizam sua ação farmacológica. Foram relatados casos de sonolência, astenia e tontura com o uso do fármaco; sendo assim, as pacientes devem ser advertidas de que, se ocorrerem esses sintomas, sua capacidade física e/ou mental necessária para operar máquinas ou dirigir automóveis poderá ser prejudicada. Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em diabéticos. Interações medicamentosas: evidências in vitro demonstraram que o fármaco é metabolizado através do citocromo P450 (CYP) 3A4 e aldooxetoredutases, não inibindo qualquer das principais isoenzimas do CYP. **Reações adversas:** os eventos adversos mais comuns relatados foram: insônia, cefaléia, rubor, náusea, aumento da sudorese, fadiga (vide bula completa do produto). Além disso, foi observada linfopenia sem repercussões infecciosas em aproximadamente 20% das pacientes tratadas com Aromasin*, particularmente em pacientes com linfopenia preexistente. Foram ocasionalmente reportadas trombocitopenia e leucopenia. Também foram observadas ocasionalmente elevações de enzimas hepáticas e da fosfatase alcalina, principalmente em mulheres com metástases hepáticas ou ósseas ou outras condições com prejuízo da função hepática. **Posologia:** a dose recomendada de Aromasin* é uma drágea de 25 mg, uma vez ao dia, administrada preferencialmente após uma refeição. Para pacientes com câncer de mama inicial, o tratamento com Aromasin* deve continuar até completar cinco anos de terapia endócrina adjuvante, ou até recorrência local ou distante ou novo câncer de mama contra-lateral. Para pacientes com câncer de mama avançado, o tratamento com Aromasin* deve ser mantido, até que a progressão do tumor se torne evidente. Não são necessários ajustes posológicos em pacientes com insuficiência hepática ou renal. **Superdosagem:** estudos clínicos com a utilização de uma dose única de até 800 mg a voluntárias saudáveis e de uma dose de até 600 mg por dia a mulheres pós-menopausadas com câncer de mama avançado foram bem toleradas. Não existe um antídoto específico para a superdosagem e o tratamento deve ser sintomático. Quando necessário, está indicada a assistência de suporte geral, incluindo a monitoração freqüente dos sinais vitais e a observação rigorosa da paciente. **Apresentação:** drágeas com 25 mg em embalagem contendo 30 unidades. **USO ADULTO. USO ORAL. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** A persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado. Para maiores informações, consulte a bula completa do produto (aro05). Documentação científica e informações adicionais estão à disposição da classe médica mediante solicitação. Laboratórios Pfizer Ltda., Rua Alexandre Dumas, 1860 – Chácara Santo Antônio, São Paulo, SP – CEP 04717-904. Tel.: 0800-16-7575. Aromasin* - MS – 1.0216. 0141.

Recommended Storage: Room temperature (25°C).

Avoid excessive heat. See Package Insert.

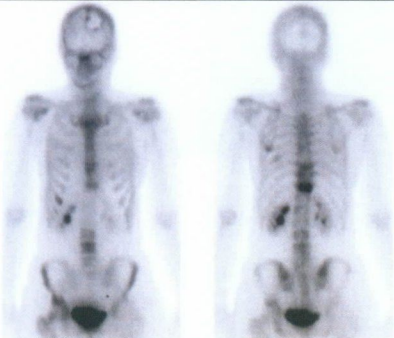
Rx only

In Canada, distributed by:
B. Braun Medical Inc.
Vaughan, Ontario L4K 4T7

Y94-002-622

75

ADD



AJUDANDO SEUS

PACIENTES

COM METÁSTASE ÓSSEA
A DEFENDER SUA

INDEPENDÊNCIA^{1,2,3}



ZOMETA® 
ácido zoledrônico

ZOMETA® - ácido zoledrônico - Forma farmacêutica e apresentações: Solução concentrada para infusão acondicionada em frasco-ampola de plástico incolor. Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 5 ml.
Indicações: • Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto (fraturas patológicas, compressão espinhal, radioterapia/cirurgia nos ossos ou hipercalcemia induzida por tumor) em pacientes com tumor maligno avançado com comprometimento ósseo. • Tratamento da hipercalcemia induzida por tumor.

Posologia: Para tratamento de metástases ósseas e de lesões osteolíticas em associação com terapêutica antineoplásica padrão, a dose recomendada é 4 mg administrada por infusão intravenosa durante 15 minutos, cada 3 ou 4 semanas. Para o tratamento da HIT - Hipercalcemia induzida por tumor, a dose recomendada é de 4 mg administrada em infusão intravenosa única, durante 15 minutos. Pacientes que mostrarem resposta completa e recaída ou que são refratários ao tratamento inicial, devem ser retratados com Zometeta 8 mg administrado em infusão intravenosa única, durante 15 minutos. No entanto, deve haver espera de pelo menos uma semana antes do retratamento de forma a permitir uma resposta completa da dose inicial. Não deve haver ajuste de dose em pacientes com problemas renais leves a moderados.

Contra-indicações: Pacientes grávidas, lactantes, pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa ao ácido zoledrônico ou, outros bisfosfonatos ou a qualquer um dos componentes da formulação.
Precauções e advertências: Monitorar os parâmetros metabólicos padrões relacionados com a hipercalcemia como, níveis séricos de cálcio, fosfato e magnésio, assim como da creatinina sérica. Em vista do impacto potencial dos bisfosfonatos na função renal, e a falta de amplos dados de segurança clínica em pacientes com insuficiência renal grave com Zometeta; o seu uso nesta população não é recomendado. Em pacientes que necessitem de repetidas doses de Zometeta, a creatinina sérica deve ser determinada antes da administração de cada dose. Se a função renal estiver deteriorada, o tratamento deve ser interrompido. Em função dos dados clínicos limitados para pacientes com insuficiência hepática severa, não há recomendações específicas para esta população de pacientes. Em pacientes com risco de insuficiência cardíaca, deve ser evitada a hidratação excessiva. Não há experiência em crianças.

Interações medicamentosas: O ácido zoledrônico não apresenta ligação importante às proteínas plasmáticas e às enzimas do P450 humano, in vitro, mas não foram realizados estudos formais de interação clínica. Recomenda-se precaução quando os bisfosfonatos são administrados com aminoglicosídeos, uma vez que estes agentes podem ter um efeito aditivo, resultando num nível sérico de cálcio mais baixo durante períodos mais prolongados do que o requerido. Deve-se ter cautela quando usado com outras drogas potencialmente nefrotóxicas. Também deve-se ter atenção à possibilidade de desenvolvimento de hipomagnesemia durante o tratamento. Em pacientes com mieloma múltiplo, o risco de disfunção renal pode ser aumentado quando bisfosfonatos intravenosos são utilizados em combinação com talidomida.

Reações adversas: As reações adversas ao ZOMETA são geralmente leves e transitórias, e semelhantes às relatadas para outros bisfosfonatos. Aumento da temperatura corporal; comumente, síndrome tipo gripe consistindo de febre, fadiga, arrepios, e dores nos ossos, juntas e/ou músculos; anemia, dor de cabeça; freqüentemente, a redução da excreção de cálcio renal é acompanhada pela queda dos níveis séricos de fosfato; o cálcio sérico deve cair à níveis assintomáticos de hipocalcemia; ocasionalmente: reações gastrointestinais como, náuseas e vômitos; perda de apetite; reações no local da infusão como, vermelhidão ou inchaço; elevação da creatinina sérica, alguns casos de rash (erupção) e prurido; casos isolados de conjuntivite; alguns relatos de comprometimento da função renal, mas sem o estabelecimento da relação causal.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO ADULTO, RESTRITO A HOSPITAIS - Reg. MS n 1.0068.0154 - Informações adicionais estão disponíveis mediante solicitação ao departamento médico da Novartis.
Referências Bibliográficas: 1. Monografia do Produto 2. Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P, et al. Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration. Br J Cancer. 2005;92:1-8 3. Weinfurt KR, Li Y, Castel LD, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life patients with metastatic prostate cancer. Ann Oncol. 2005;16:579-584 4. Berenson J and Hirschberg - Safety and Convenience of a 15-Minute Infusion of Zoledronic Acid. The Oncologist vol 9 (3); pp 319-329 5. Rosen L, Gordon D., et al - Zoledronic Acid Significantly Reduced the occurrence of Skeletal Related Events (SREs) in patients with Osteolytic Bone Metastases from Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and other Solid Tumor. Lung Cancer 2001 vol 34 (suppl): 67.

SIC
SERVIÇO DE INFORMAÇÕES
AO CLIENTE
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

NOVARTIS
ONCOLOGIA

NOVARTIS BIOCINCÍAS S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
FAX 5502-4556 - São Paulo - SP - 04706-900
Caixa Postal 21460 - ®= Marca registrada
www.novartis.com.br

EDITORIAL

A nomenclatura carcinoma *in situ* chega ao fim

Laurival A. De Luca

ARTIGOS ORIGINAIS

Resultados preliminares da oncoplástica no tratamento conservador do câncer de mama

Cícero de Andrade Urban, Eduardo Shünemann Júnior, Rubens Silveira de Lima, Cleverton Spautz, Íris Rabinovitch, Luiz Fernando Bleggi-Torres

Frequência dos achados mamográficos em associação ao perfil de usuárias em um serviço de mamografia no Espírito Santo

Maria Helena Mariano, Carlos Ricardo Chagas, Hilton Augusto Koch, Eliana Zandonade

Drenagem linfática manual e compressão pneumática em linfedemas de membro superior

Katharine Félix Praça, Celina Cordeiro de Carvalho

RELATO DE CASO

Carcinoma de células claras da mama rico em glicogênio

Paulus Fabrício Mascarenhas Ramos, Francisco Alves Moraes Neto, Ailton Joioso, João Ricardo Auler Paloschi, José Roberto Fígaro Caldeira

ARTIGOS DE REVISÃO

Mastectomia redutora de risco

Carlos Ricardo Chagas, Fabiana Tonello, Sandra Mendes Carneiro, Andréa Alves da Silva, Leila Najjar

Genética, biologia molecular e carcinogênese mamária

Alfredo Carlos S. D. Barros

Carcinoma ductal *in situ*: classificação e recomendações ao patologista cirúrgico

Ângela Flávia Logullo, Marcello Franco