

ISSN 0140-8058

Revista Brasileira de

Mastologia

VOLUME 16, NÚMERO 4, DEZEMBRO de 2006

Para mulheres menopausadas após tratamento
adjuvante padrão com tamoxifeno

Tratamento de adjuvância
estendida comprovado.²



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 a progressão do tumor seja evidente. Nenhum ajuste de dose é necessário para 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 tratados 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: cefaléia, náusea, edema periférico, fadiga e ondas de calor.

Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação.

Reg. MS: 1.0068.0100. 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@
novartis.com

NOVARTIS
ONCOLOGIA

NOVARTIS BIOCIÊNCIAS S.A.
Sótor 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

Tels.: (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.

A **Revista Brasileira de Mastologia** é indexada na base de dados LILACS

Tiragem: 2.000 exemplares

Produção: Segmento Farma Editores Ltda. Rua Cunha Gago, 412, sala 21 – 05421-001 – Pinheiros, São Paulo/SP
Tel.: (11) 3093-3300 - E-mail: segmentoфарма@segmentofarma.com.br

Diretor geral: Idelcio D. Patricio **Diretor executivo:** Jorge Rangel **Controller:** Antonio Carlos Alves Dias **Diretor médico:** Dr. Marcello Pedreira (CRM: 65.377-SP) **Editor de Arte:** Maurício Domingues **Coordenadora editorial:** Caline Devèze
Assistente editorial: Fabiana Souza **Diagramação:** Ana Maria Totaro Delgado **Revisão:** Glair Coimbra e Patrícia Zagni
Produção gráfica: Fabio Rangel **Cód. da publicação:** 2546.03.07



Sumário

EDITORIAL

141 O alto custo do tratamento oncológico do futuro

Auro del Giglio

ARTIGOS ORIGINAIS

143 Avaliação da função pulmonar e muscular respiratória em mulheres com câncer de mama

Cristiane Cibim Piazza, Elaine de Oliveira Caldeira Guirro, Dirceu Costa, Daniela Ike

150 A participação dos companheiros no diagnóstico e no tratamento do câncer de mama de suas mulheres

Ângela Maria dos Santos, Hilton Augusto Koch

156 Mastectomia: impacto na auto-estima das pacientes

Ana C. Swerts de Oliveira, Miguel Sabino Neto, Daniela F. Veiga, Silvania de C. Vieira Archangelo, Carlos H. V. Andrade, Neil Ferreira Novo, Lydia M. Ferreira

RELATOS DE CASO

161 Proliferação lobular lactogênica com formação de fístula e hiperprodução de leite fora do ciclo gravídico-puerperal

Laurival A. De Luca, Liliane Raupp Gomes, Thaís Araújo Fortes, Fernando de Oliveira Prado, Heloisa De Luca Vespoli, Gilberto Uemura

166 Câncer de mama masculino bilateral e assíncrono

Ayder A. G. Vivi, Danilo R. M. Furlan, Marilize do Lago Ferreira, Andressa Maria Tavares Victório, Luciana Valadares Ferreira

ARTIGO DE REVISÃO

170 História natural do câncer de mama

Alfredo Carlos S. D. Barros, Antonio Carlos Buzaid

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 apresentadas 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 preciso devem 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



O ALTO CUSTO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO DO FUTURO

Diante do incremento exponencial dos custos dos novos tratamentos oncológicos, como, por exemplo, a introdução de anticorpos monoclonais, como o bevacizumab e o trastuzumab, para o tratamento do câncer de mama, não será difícil imaginar um momento em que os recursos para o custeio dessas medicações transcendam a capacidade de pagamento do Estado e de fontes pagadoras. De fato, recentemente se divulgou na imprensa leiga uma alarmante estatística: medicações de alto custo (muitas delas para tratamento do câncer), cuja cobertura foi obtida por meio de medidas judiciais, provocaram um gasto do poder público que se equipara àquele destinado para custear as medicações do Programa Nacional da Aids.

É necessário assim que a comunidade oncológica possa reagir a essa situação buscando alternativas, tais como:

- 1) Negociação com companhias farmacêuticas com o objetivo de diminuir o custo da aquisição de novas medicações, como ocorreu há poucos anos com algumas medicações anti-retrovirais em nosso meio. O uso de medicações genéricas, quando existentes, pode também diminuir substancialmente o custo do tratamento medicamentoso.
- 2) Estabelecimento de linhas de pesquisa que visem especificamente à redução do custo de novas medicações em paralelo às linhas de pesquisa das quais derivam esses novos fármacos. Quantas aplicações de trastuzumab, por exemplo, são necessárias para que se obtenham seus efeitos benéficos em caráter adjuvante? Perguntas como essa conduzem a linhas de pesquisa voltadas para a redução de custos, que não devem ser vistas como prejudiciais à amortização do investimento feito pelas companhias farmacêuticas, mas sim como meios de permitir que a sociedade, mediante fontes pagadoras públicas e privadas, possa-lhes pagar ao longo dos anos pelas novas drogas que estão sendo lançadas e aquelas que ainda estão em desenvolvimento. Dessa forma, acredito que esse tipo de pesquisa deveria também ser fomentado pelas indústrias farmacêuticas e por agências de pesquisa estatais.
- 3) Desenho de protocolos de tratamento com drogas menos custosas. Alguns dos tratamentos para câncer de mama refratário, por exemplo, baseiam-se em baixas doses, por tempo prolongado, de drogas baratas como ciclofosfamida e metotrexato por via oral (protocolos metronômicos) com resultados preliminares promissores.
- 4) Os novos avanços trazidos pela biologia molecular nos dão ainda uma outra importante linha de pesquisa, que é a avaliação de quais pacientes podem se beneficiar com mais de uma nova droga por meio de estudos farmacogenéticos, de tal sorte a poder selecionar subgrupos restritos de pacientes para os quais uma droga nova e mais cara possa, pela sua maior eficácia, ser justificada. Quais são os pacientes que mais podem se beneficiar de combinações de drogas

contendo o trastuzumab ou o bevacizumab? Talvez, dados oriundos de estudos de perfilamento genético de tumores mamários possam responder a essa pergunta, indicando-nos a quais subgrupos de pacientes deveríamos direcionar essas drogas mais caras para evitar, assim, seu uso em pacientes com baixa expectativa de resposta.

Concluimos que, para que existam recursos para custear tratamentos mais caros, deveremos fundamentalmente desenvolver pesquisas que visem a diminuir o custo resultante de sua introdução na prática clínica. Esse tipo de pesquisa deve ser fomentado com a mesma intensidade e prioridade como é a pesquisa envolvida no desenvolvimento de novos fármacos.

Auro del Giglio

Professor Titular de Oncologia da Faculdade de Medicina do ABC



Cristiane Cibim Piazza
 Elaine de Oliveira Caldeira Guirro
 Dirceu Costa
 Daniela Ike

Universidade Metodista
 de Piracicaba

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR E MUSCULAR RESPIRATÓRIA EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA

Rev bras Mastol 2006; 4:143-149

UNITERMOS

Mastectomia;
 Câncer de mama;
 Testes de função pulmonar;
 Espirometria.

RESUMO

Complicações pulmonares são freqüentes após a radioterapia (RT) no tratamento do câncer de mama, contudo ainda não estão bem definidas. Este estudo objetivou avaliar a função pulmonar e muscular respiratória em curto prazo após cirurgia e RT, bem como analisar outros fatores, como tipo de cirurgia, idade, quimioterapia (QT), reforço de RT e fossa supraclavicular (FSC) irradiada. Foram selecionadas 15 mulheres, com idade média de 58 ± 9 anos, submetidas à cirurgia de mastectomia ou quadrantectomia, que realizaram RT adjuvante. Os testes de função pulmonar (TFP) – capacidade vital (CV), capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e ventilação voluntária máxima (VVM) – foram efetuados no pós-operatório e após o término da RT. O exame de força muscular respiratória (FMR) foi realizado nas fases pré e pós-operatória e após a RT. Na análise estatística, aplicou-se o teste de Wilcoxon no TFP e ANOVA de Friedman para a FMR ($p < 0,05$). Não ocorreram alterações pulmonares significativas após a cirurgia de mastectomia e quadrantectomia, seguida de RT nos testes realizados, demonstrando que houve a manutenção dos valores da função pulmonar e muscular respiratória até um mês após o término da RT. Os fatores avaliados separadamente também não interferiram nos resultados.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama, classificado como a maior causa de morte entre as mulheres, apresenta mais de 1 milhão de novos casos a cada ano em todo o mundo⁵. Infelizmente, no Brasil, uma grande porcentagem desses casos ainda é diagnosticada de forma tardia, resultando em tratamentos mais agressivos e maior morbidade¹¹.

Os tratamentos atualmente disponíveis são a cirurgia, a radioterapia (RT), a quimioterapia (QT), a hormonoterapia (HT) e a reabilitação física, ocasionando inúmeros benefícios no controle da doença, exterminando as células malignas e diminuindo o risco de recorrência, além de atuar também de maneira paliativa quando necessário¹⁷. Entretanto, algumas reações podem ocorrer advindas desses tratamentos³.

Alterações pulmonares, apesar de relativamente comuns após a RT no tratamento de tumores torácicos⁹, ainda foram pouco estudadas. Os efeitos colaterais pulmonares encontrados variam desde moderados sintomas como dispnéias, desconforto no tórax, tosse e produção de secreção, que geralmente têm reversão espontânea, até diminuição da função pulmonar, alterações na perfusão pulmonar, opacidades ao raio X e tomografia computadorizada (TC), que podem ser indicadores de fibrose pulmonar e pneumonite radioterápica^{1,16,20}.

Alguns fatores adversos parecem agravar os efeitos da RT, sendo os mais comuns aqueles relacionados à dose da RT aplicada e o volume pulmonar irradiado. Contudo, outras variáveis não menos importantes devem ser levadas em consideração, como idade, QT, tipo de cirurgia, fumo, fossa supraclavicular (FSC) irradiada etc.^{1,13}.

Os métodos de avaliação mais comumente utilizados no diagnóstico da toxicidade pulmonar pela RT são: TC, raio X de tórax, exames de perfusão e ventilação e testes de função pulmonar (TFP)^{10,16,19}. Entretanto, os acometimentos pulmonares ainda não foram totalmente elucidados, sendo poucos os trabalhos que analisaram os volumes e as capacidades pulmonares, em especial associados a medidas de força muscular respiratória (FMR).

Sabe-se que técnicas de avaliação que associam TFP e medidas de força muscular respiratória ($PI_{m\acute{a}x}$ e $PE_{m\acute{a}x}$) têm sido indicadas⁴ e empregadas⁶ com certa eficiência em avaliações rotineiras em pós-operatórios de cirurgias torácicas e abdominais. As principais vantagens desses testes são a acessibilidade e a reprodutibilidade, além da alta confiabilidade.

Tendo em vista que os diferentes tratamentos comumente utilizados para o combate ao câncer de mama em geral levam à fibrose e ao provável enrijecimento pulmonar¹⁰, é de se esperar que alterações na mecânica respiratória também possam ocorrer. Estas podem interferir na ação muscular respiratória, sobretudo após intervenções cirúrgicas como a mastectomia (MAS), na qual ocorre a retirada de um ou dois músculos torácicos^{3,5}.

Diante do exposto, este estudo teve como objetivo avaliar a função pulmonar e a FMR de pacientes submetidas à cirurgia e RT para o câncer de mama, assim como analisar de forma separada alguns fatores (tipo de cirurgia, idade, QT, reforço radioterápico e irradiação da FSC), visando ao embasamento da atuação de fisioterapia respiratória, a qual poderá prevenir as complicações pós-operatórias e auxiliar na qualidade de sobrevivência de pacientes acometidas pelo câncer de mama.

MÉTODOS

Amostra

No período de fevereiro de 2004 a abril de 2005, foi selecionada a amostra para este estudo seguindo alguns critérios de inclusão: as pacientes deveriam ser mulheres, submetidas a MAS (radical ou radical modificada) ou QAT (cirurgia conservadora), acompanhada de esvaziamento axilar e RT adjuvante. Já os critérios de exclusão foram doenças respiratórias restritivas ou obstrutivas, além de aplicação de RT prévia.

Inicialmente, acompanharam-se 30 mulheres, contudo, entre estas, 2 abandonaram as coletas, 4 não realizaram RT, 1 apresentava doença respiratória prévia e 8 não completaram todas as coletas durante o período predefinido para as avaliações, restando, portanto, 15 voluntárias, com idade média de 58 ± 9 anos.

Para o cálculo do tamanho da amostra, empregou-se o programa Graphpad Statemate 2.00, Power test[®],

considerando-se o percentual provável de encontrar alterações pulmonares na exposição à RT ($41,1 \pm 21,3$). O cálculo foi realizado considerando-se um alfa de 0,05 e poder do teste de 80%. O tamanho da amostra encontrado no cálculo ($n = 16$) e o n utilizado no estudo ($n = 15$), após seleção criteriosa inicial de 30 voluntárias, podem ser considerados condizentes com os padrões estipulados.

O estudo foi conduzido de acordo com o Conselho Nacional de Saúde (Resolução 196/96), analisado e aprovado pelo comitê de ética da instituição (protocolo 05/04). Todas as voluntárias assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Protocolo da RT

Toda a amostra realizou RT adjuvante, cuja dosagem total variou de 5.000 cGy a 5.040 cGy, sendo a dose diária de 180 cGy a 200 cGy, aplicadas em 25 a 28 sessões, de acordo com o quadro clínico de cada paciente. Algumas mulheres ($n = 7$) realizaram um reforço (RE) de 1.000 cGy, aplicados em 5 sessões de 200 cGy; 9 mulheres tiveram a FSC irradiada, e 11 foram submetidas à QT.

Testes pulmonares realizados

Teste de função pulmonar (TFP)

A prova de função pulmonar foi realizada apenas por um examinador treinado e habilitado. As coletas foram realizadas três vezes, sempre no período da tarde, nos momentos pós-operatório (PÓS-OP) e pós-radioterapia (PÓS-RT), utilizando um espirômetro computadorizado ultra-sônico, com sensor de fluxo, marca Easy One, com Winspiro Software interno upgrade, versão 1.04, para a conexão a um PC. Os resultados espirométricos foram expressos em gráficos de volume-tempo graduados em litros (l) por segundo (s) e representados em valores da porcentagem do previsto para cada indivíduo, de acordo com a American Thoracic Society². Caso a paciente não conseguisse realizar adequadamente o teste, era excluída do estudo. Com isso, as variáveis espirométricas avaliadas foram: CVF, VEF1, CV e VVM.

Força muscular respiratória (FMR) – $PI_{m\acute{a}x}$ e $PE_{m\acute{a}x}$

As medidas da pressão inspiratória máxima ($PI_{m\acute{a}x}$) e da pressão expiratória máxima ($PE_{m\acute{a}x}$) foram efetuadas por meio de manovacuômetro, escalonado em cmH_2O , com limite operacional de $\pm 120 cmH_2O$, que contém um orifício de 2 mm de diâmetro, servindo como válvula de alívio dos músculos bucais. Para a realização das medidas, o indivíduo permaneceu na posição sentada, com clipe nasal, e teve que manter a pressão por mais de 2 segundos em cada esforço, e cada manobra foi realizada pelo menos três vezes, sendo considerado o maior valor para análise estatística.

Protocolo experimental

As voluntárias foram submetidas à anamnese prévia, em que eram coletados dados pessoais e histórico das pacientes, sendo os testes posteriormente realizados.

A espirometria foi realizada em dois momentos: pós-operatório (15 a 20 dias após a cirurgia ou após a retirada do dreno) e logo após o término da RT (em média, 3 meses após a cirurgia). Já a manovacuometria foi coletada em três fases: pré-operatória (PRÉ-OP), PÓS-OP e PÓS-RT. Os testes foram interrompidos sempre que necessário, em especial se as pacientes sentissem cansaço ou desconforto.

Outros fatores, como tipo de cirurgia (MAS e QUA), faixa etária (mais de 60 anos e menos de 60 anos de idade¹²), aplicação de QT, reforço de RE, tipo de RT (irradiação local ou locorregional, incluindo FSC), também foram avaliados.

Análise estatística

As análises estatísticas foram processadas com a utilização do sistema estatístico STATISTICA 6.0. Os TFPs foram avaliados nos momentos PÓS-OP e PÓS-RT por meio do teste não-paramétrico de Wilcoxon para dados vinculados. A FMR (PI_{\max} e PE_{\max}) foi avaliada nas fases PRÉ-OP, PÓS-OP e PÓS-RT, por meio do teste não-paramétrico ANOVA (TWO WAY) Friedman. Para todas as análises, foi considerado o nível de 5% de significância.

RESULTADOS

Ao analisar os TFPs com a amostra total ($n = 15$), não ocorreram alterações significativas dos valores dos parâmetros da espirometria entre as fases avaliadas até 1

mês após o término da RT. Os resultados do PÓS-OP e do PÓS-RT, respectivamente, foram: CVF – 91 ± 29 e 86 ± 32 ; VEF_1 – 88 ± 26 e 83 ± 30 ; CV – 97 ± 15 e 97 ± 21 ; e VVM – 101 ± 15 e 107 ± 24), informando que as intervenções, tanto cirúrgicas como dos tratamentos de RT e QT, não influenciaram de maneira significativa a função pulmonar respiratória das voluntárias nesse período (tabela 1).

Quando a FMR foi avaliada, os resultados encontrados na análise da amostra total nos momentos PRÉ-OP, PÓS-OP e PÓS-RT foram: PI_{\max} – 57 ± 17 , 59 ± 13 e 57 ± 15 ; e PE_{\max} – 72 ± 26 , 76 ± 20 e 81 ± 21 . Esses valores também não apresentaram diferença estatística significativa, observando-se manutenção destes durante o estudo (tabela 2).

Outras análises também foram realizadas, nas quais se levaram em consideração alguns fatores de grande interesse para estudos relacionados à toxicidade pulmonar após a RT no câncer de mama: tipo de cirurgia, idade, aplicação de QT, de reforço de RT e irradiação da FSC.

O tipo de cirurgia realizado, quando avaliado, trouxe como resultados da função pulmonar os seguintes valores no PÓS-OP e no PÓS-RT:

- Quadrantectomia: CVF – 87 ± 37 e 85 ± 35 ; VEF_1 – 84 ± 35 e 83 ± 35 ; CV – 99 ± 12 e 103 ± 21 ; e VVM – 82 ± 18 e 112 ± 21 .
- Mastectomia: CVF – 95 ± 18 e 87 ± 30 ; VEF_1 – 92 ± 14 e 82 ± 27 ; CV – 95 ± 19 e 90 ± 22 ; e VVM – 100 ± 16 e 100 ± 27 .

Já quando a FMR foi analisada, nas etapas PRÉ-OP, PÓS-OP e PÓS-RT, os resultados foram:

Tabela 1. Valores da média e do desvio-padrão do TFP, expressos em porcentagem do previsto para cada indivíduo, avaliados nas fases pós-operatória (PÓS-OP) e pós-radioterapia (PÓS-RT)

n	CVF (%)		VEF_1 (%)		CV (%)		VVM (%)	
	PÓS-OP	PÓS-RT	PÓS-OP	PÓS-RT	PÓS-OP	PÓS-RT	PÓS-OP	PÓS-RT
Geral (15)	91 ± 29	86 ± 32	88 ± 26	83 ± 30	97 ± 15	97 ± 21	101 ± 15	107 ± 24
Individual								
QUA (8)	87 ± 37	85 ± 35	84 ± 35	83 ± 35	99 ± 12	103 ± 21	102 ± 16	112 ± 21
MAS (7)	95 ± 18	87 ± 30	92 ± 14	82 ± 27	95 ± 19	90 ± 22	100 ± 16	100 ± 27
> 60 anos (9)	79 ± 32	77 ± 31	79 ± 31	77 ± 30	88 ± 13	85 ± 14	96 ± 17	96 ± 16
< 60 anos (6)	109 ± 9	99 ± 31	100 ± 11	92 ± 30	110 ± 8	14 ± 19	109 ± 9	122 ± 27
QT (11)	98 ± 16	90 ± 25	94 ± 12	88 ± 23	97 ± 17	98 ± 24	106 ± 22	107 ± 27
Sem QT (4)	72 ± 48	72 ± 49	69 ± 47	68 ± 46	96 ± 12	93 ± 11	99 ± 17	105 ± 14
RE (7)	87 ± 40	85 ± 39	84 ± 37	84 ± 37	101 ± 11	106 ± 20	104 ± 16	116 ± 20
Sem RE (8)	94 ± 17	86 ± 28	91 ± 13	82 ± 25	93 ± 20	89 ± 21	98 ± 15	98 ± 25
FSC (9)	100 ± 16	91 ± 27	95 ± 11	89 ± 25	100 ± 17	96 ± 19	103 ± 14	109 ± 28
Sem FSC (6)	77 ± 39	77 ± 40	76 ± 39	74 ± 37	93 ± 13	98 ± 26	98 ± 17	103 ± 17

CV: capacidade vital; CVF: capacidade vital forçada; FSC: fossa supraclavicular; MAS: mastectomia; QT: quimioterapia; QUA: quadrantectomia; RE: reforço; VEF_1 : volume expiratório forçado no primeiro segundo; VVM: ventilação voluntária máxima.

Tabela 2. Valores da média e do desvio-padrão da FMR ($PI_{m\acute{a}x}$ e $PE_{m\acute{a}x}$), avaliados nas fases pré-operatória (PRÉ-OP), pós-operatória (PÓS-OP) e pós-radioterapia (PÓS-RT)

n	Plm _{máx} (cmH ₂ O)			PEm _{máx} (cmH ₂ O)		
	PRÉ-OP	PÓS-OP	PÓS-RT	PRÉ-OP	PÓS-OP	PÓS-RT
Geral (15)	57±17	59±13	57±15	72±26	76±20	81±21
Individual						
QUA (8)	57±18	60±16	57±18	90±22	82±18	86±24
MAS (7)	57±16	57±11	56±13	65±29	72±22	80±19
> 60 anos (9)	51±17	53±13	50±16	62±29	71±22	77±24
< 60 anos (6)	65±15	67±10	67±5	87±10	85±13	87±16
QT (11)	57±16	59±13	55±16	72±26	74±19	80±18
Sem QT (4)	55±22	58±17	61±16	73±31	82±24	84±31
RE (7)	55±19	60±17	56±19	77±24	80±19	81±26
Sem RE (8)	58±16	58±10	57±13	68±29	73±21	81±18
FSC (9)	59±17	60±13	55±16	75±22	77±15	76±17
Sem FSC (6)	54±18	57±15	60±16	68±33	76±27	89±26

FSC: fossa supraclavicular; MAS: mastectomia; PEm_{máx}: pressão expiratória máxima; Plm_{máx}: pressão inspiratória máxima; QT: quimioterapia; QUA: quadrantectomia; RE: reforço.

- Quadrantectomia: $PI_{m\acute{a}x}$ – 57±18, 60±16 e 57±18; $PE_{m\acute{a}x}$ – 65±29, 82±18 e 86±24.
- Mastectomia: $PI_{m\acute{a}x}$ – 57±16, 57±11 e 56±13; $PE_{m\acute{a}x}$ – 65±29, 72±22 e 80±19.

Tanto no tipo de cirurgia como nos demais fatores avaliados em separado, ocorreu a manutenção dos valores do TFP e da FMR até 1 mês após a RT. Tais dados podem ser observados nas tabelas 1 e 2.

DISCUSSÃO

A incidência de complicações pulmonares após a cirurgia de tumor torácico em pacientes submetidos à RT é bastante alta. A maioria dos autores relata sua presença através de exames de imagem^{9,10,20}, mas poucos estudos utilizam métodos que avaliam a função pulmonar^{13,16}. Hernberg e col.⁸ concluíram em estudo que o TFP é mais sensível que o raio X na detecção de toxicidades pulmonares.

Este trabalho utilizou TFP avaliando a CV, o que fornece informações sobre problemas pulmonares restritivos, VVM, que oferece dados de *endurance* muscular respiratória, além de CVF e VEF1, que informam sobre a permeabilidade ou as alterações obstrutivas das vias aéreas⁴. Além disso, foram medidas também as pressões respiratórias máximas ($PI_{m\acute{a}x}$ e $PE_{m\acute{a}x}$), de modo a avaliar a força dos músculos respiratórios após as respectivas cirurgias e tratamentos de RT e QT.

Os dados deste estudo foram de início analisados levando-se em consideração todas as voluntárias, sendo em seguida estudados em separado em função dos fatores: tipo de cirurgia, faixa etária, aplicação de QT, reforço de RT e tipo de RT.

Quando a amostra foi analisada em sua totalidade (análise geral), tanto após a cirurgia como a RT, não ocorreram alterações significativas entre as fases estudadas até 1 mês após o término das aplicações radioterápicas. Portanto, ocorreu manutenção dos valores espirométricos e da força muscular respiratória. Nossos resultados assemelham-se aos encontrados em outros estudos nos quais a função pulmonar fora avaliada em mulheres com câncer de mama após a RT, até 1 mês após o término do tratamento^{8,13,16}, tanto no que se refere à fluxometria que trata da permeabilidade das vias aéreas quanto aos volumes dinâmicos que compõem a capacidade vital ou ao conjunto desses parâmetros, associados ao desempenho dos músculos respiratórios avaliados pela VVM.

Apesar do curto espaço de tempo que nossas voluntárias tiveram entre uma medida e outra, esses resultados estão também condizentes com um maior espaço de tempo entre as avaliações, pois Lind e col.¹³ acompanharam 167 mulheres com câncer de mama por meio de raio X e TFP, após a RT, e concluíram que, apesar de visualizarem alterações ao raio X, as voluntárias não apresentavam complicações pulmonares relacionadas à CV em avaliação realizada após 7 meses da RT.

No mesmo sentido, Ooi e col.¹⁶ acompanharam 30 mulheres depois de 1, 3, 6 e 12 meses de RT, por meio de questionário padronizado sobre os sintomas pulmonares, raio X de tórax, TC e TFP, encontrando significativas reduções progressivas dos volumes e capacidades pulmonares (CVF, VEF1 e capacidade pulmonar total [CPT]) após a RT. Entretanto, cabe ressaltar que tais reduções só foram vistas a partir de 12 meses após a RT na CVF e VEF1, e após 6 meses na CPT, apesar de opacidades ao raio X e na TC estarem presentes desde o primeiro mês.

Em contraposição aos nossos resultados e aos de demais autores que corroboram a não-alteração dos valores da função pulmonar em curto prazo, um estudo realizado em 2000¹⁵ verificou mudanças significativas do TFP após 1 mês da RT. Em tal pesquisa, houve o acompanhamento de 30 mulheres (que realizaram cirurgia e RT para o câncer de mama) por meio de TC e espirometria 1, 3, 6 e 12 meses após a RT, sendo constatada diminuição de VEF1 e CVF no primeiro mês (4,7% e 3,9%, respectivamente); contudo, a maior redução foi registrada no terceiro mês após o término da RT.

Ao estudar os efeitos da RT em cânceres de mama iniciais e avançados, Harris⁷ conclui em sua pesquisa, que à curto prazo, alterações de pele são as manifestações mais incidentes, classificando os efeitos pulmonares como raros, cujo início, com reações agudas (pneumonite radioterápica), se dá algumas semanas após o fim da RT, sendo a fibrose uma complicação mais tardia.

A FMR ($PI_{máx}$ e $PE_{máx}$), que até então não havia sido abordada em estudos sobre câncer de mama, não apresentou alterações significativas de piora ou melhora nas voluntárias avaliadas. Com base nisso, podemos concluir que a cirurgia de câncer de mama e a RT não alteraram a FMR até 1 mês após a RT. Nossos resultados sobre a $PI_{máx}$ e a $PE_{máx}$ estão de acordo com aqueles encontrados por Garcia e Costa⁶, que, ao analisarem pacientes com cirurgias torácicas altas (nos momentos pré e pós-operatório e na alta da internação), não encontraram alterações dos valores nas fases avaliadas.

Considerando que a literatura tem apontado a influência de alguns fatores¹³ relacionados ao tratamento que as pacientes pós-cirurgia de câncer de mama recebem, procuramos avaliar também se estes influenciavam as variáveis respiratórias de nossa amostra. Entretanto, notou-se que não ocorreram influências destes durante o período avaliado.

Um fator analisado foi o tipo de cirurgia, pois, ao fazermos a separação em MAT e QAT, constatamos que não houve diferença nas variáveis da função pulmonar entre elas.

Um estudo de Holli e col.⁹ avaliou 207 mulheres por meio de raio X de tórax antes e após 3, 6 e 12 meses da RT, sendo observado que a cirurgia conservadora apresentou maior índice de lesão pulmonar quando comparada à MAS; porém, essas reações foram mais comuns no período entre 3 e 6 meses após a RT.

No mesmo sentido, analisamos a correlação da faixa etária com a função pulmonar. Não foram observadas

diferenças significativas nos grupos avaliados (mais de 60 anos e menos de 60 anos de idade), isto é, não houve interferência pelas diferenças de idade, embora seja sabido que a idade é um fator atuante quanto à incidência de complicações pulmonares¹²⁻¹⁴.

Outro aspecto pesquisado foi o efeito da aplicação da QT. Onze pacientes realizaram QT e 4 não necessitaram desse tratamento. Não foi constatada nenhuma diferença estatística nos resultados dos TFPs em função desse tipo de tratamento. Contudo, tal resultado não nos permite estabelecer uma discussão mais aprofundada, pois a amostra não apresentou boa distribuição entre aquelas que receberam e as que não receberam QT.

Ao estudarem os efeitos da QT na função pulmonar, Ooi e col.¹⁶ constataram ausência de alterações dos valores pulmonares. Sobre esse aspecto, é possível que haja interferência do tipo de protocolo utilizado, como a CMF (ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil), por exemplo, que parece induzir menor toxicidade, conforme relatado no mesmo estudo¹⁶. Foi observado ainda que a RT locorregional causa mais danos pulmonares que a RT local.

Como outro fator avaliado, o reforço radioterápico representa aumento na dosagem total irradiada. Sabe-se que os maiores responsáveis pelo aumento da lesão pulmonar são o volume irradiado e as dosagens total e diária de radiação²⁰.

Theuws e col.¹⁸ não encontraram relação entre dose e efeito e volume irradiado da RT em curto prazo. Nossos resultados estão de acordo com os achados desses autores, pois não verificamos por meio dos TFPs e da FMR nenhuma diferença entre o grupo que realizou ($n = 7$) e aquele que não realizou ($n = 8$) reforço de RT.

Quando, além do tórax – na região onde se localizava o tumor –, a FSC também é irradiada, caracterizando assim RT locorregional, muitos estudos puderam constatar aumento das complicações pulmonares, em especial a pneumonite^{1,15}. Ao estudarmos se havia influência do tipo de RT aplicada, não foram constatadas diferenças significativas entre as 9 mulheres que irradiaram a FSC (RT locorregional) e as 6 que não irradiaram a FSC (RT local). Essa questão permanece não esclarecida, pois não encontramos citações que referem especificamente quando se iniciam as complicações advindas da irradiação da FSC, mas, sim, aquelas que constatarem juntamente ao aparecimento das demais complicações da função pulmonar, isto é, de forma mais tardia⁸.

Com base em nossos resultados, podemos concluir que mudanças significativas de função pulmonar e FMR não são detectáveis de forma precoce, como ocorre com os exames de imagenologia^{13,16}. Isso nos faz acreditar que a função pulmonar e muscular respiratória não é afetada até o período de 1 mês, ou, se sim, não são manifestadas de forma suficiente a ponto de serem detectadas.

Por outro lado, o fato de não termos encontrado alterações significativas na função pulmonar dessas pa-

cientes nos fornece a informação de que não houve reduções como normalmente tem sido relatado pela literatura sobre o assunto.

Tomando-se como base os dados da literatura, em especial os achados de alteração de função pulmonar após 6 meses da cirurgia ou do tratamento radioterápico¹⁶, e considerando nossos resultados de inalteração dos valores, acreditamos que o tempo de cirurgia e do tratamento seja um fator importante nessas avaliações, merecendo novas investigações.

KEY WORDS

Mastectomy;
Breast cancer;
Pulmonary function tests;
Spirometry.

ABSTRACT

PULMONARY AND MUSCULAR RESPIRATORY FUNCTION EVALUATION IN WOMEN WITH BREAST CANCER

Pulmonary complications are frequent after radiotherapy (RT) in breast cancer treatment; however, they have not been well defined yet. The aim of this study was to evaluate the short term pulmonary and muscular respiratory function after surgery and RT, and analyze other factors such as type of surgery, age, quimiotherapy (QT), boost, and supraclavicular portal irradiated. Fifteen women (mean age 58±9 years) were selected and submitted to mastectomy or quadrantectomy, and adjuvant RT. The pulmonary function tests (PFT) – forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV₁), vital capacity (VC) and maxim voluntary ventilation (MVV), were conducted in the postoperative and after the end of RT. The respiratory muscular strength exam (RMS) was carried out in the pre and postoperative, and after RT. In the statistical analyses, Wilcoxon test was used for PFT and ANOVA (Freidman) test was used for RMS ($p < 0.05$). No significant pulmonary alterations were found after mastectomy and quadrantectomy surgeries, followed by RT in the exams realized, showing that there was maintenance of pulmonary and muscular respiratory function values up to a month after the end of RT. Factors analyzed separately did not influence the results as well.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRATT RP, MORGAN GW, SILVESTRI G, WILLCOX FRCP. Pulmonary complications of radiation therapy. *Clin Chest Med* 2004; 25: 167-77.
2. AMERICAN THORACIC SOCIETY. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-18.
3. CAMARGO MC, MARX AG. Reabilitação física no câncer de mama. 1.ed. São Paulo: Rocca. 2000.
4. COSTA D, JAMAMI M. Bases fundamentais da espirometria. *Rev Bras Fisiot* 2001; 5 (2): 95-102.
5. DOCUMENTO DE CONSENSO: Controle do câncer de mama. *Rev Bras Cancerol* 2004; 50 (2): 77-90.
6. GARCIA RCP, COSTA D. Tratamento muscular respiratório em pós-operatório de cirurgia cardíaca eletiva. *Rev Bras Fisiot* 2002; 6 (3): 139-46.
7. HARRIS S. Radiotherapy for early and advanced breast cancer. *Internacional J Clin Pract* 2001; 55 (9): 128-36.
8. HERNBERG M, VIRKKUNEN P, MAASILTA P et al. Pulmonary toxicity after radiotherapy in primary breast cancer patients: results from a randomized chemotherapy study. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2002; 52 (1): 128-36.
9. HOLLI K, PITKANEN M, JARVENPAA R et al. Early skin and lung reactions in breast cancer patients after radiotherapy: prospective study. *Radiother Oncol* 2002; 64 (2): 163-9.
10. HUANG EY, WANG CJ, CHEN HC et al. Multivariate analysis of pulmonary fibrosis after electron beam irradiation for postmastectomy chest wall and regional lymphatics: evidence for non-dosimetric factors. *Radiother Oncol* 2000; 57: 91-6.
11. INCA. Estimativa 2005 – Incidência de câncer no Brasil – 2005. Disponível em <http://www.inca.com.br>
12. LIND PARM, GAGLIARD G, WENBERG B, FORNANDER T. A descriptive study of pulmonary complications after postoperative radiation therapy in node positive stage II breast cancer. *Acta Oncológica* 1997; 36: 509-15.
13. LIND PARM, BYLUND H, WENBERG B, SVENSSON C, SVANE G. Abnormalities on chest radiographs following radiation therapy for breast cancer. *Eur Radiol* 2000; 10: 484-9.

14. NEDER JA, ANDREONI S, LERARIO MC, NERY, LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressure and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32: 719-27.
15. OOI GC, KWONG DL, CHAN KN et al. Serial HRCT lung changes after 3-field radiation treatment of breast cancer. *Clin Radiol* 2000; 55 (11): 817-24.
16. OOI GC, KWONG DL, HO JC et al. Pulmonary sequelae of treatment for breast cancer: a prospective study. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2001; 50 (2): 411-9.
17. STRANZL H. Progress in radiotherapy and current status. *Wien Med Wochenschr* 2003; 153 (13-14): 323-6.
18. THEUWS JCM, KWA SLS, WAGENAAR AC et al. Dose effect relations for early local pulmonary injury after irradiation for malignant lymphoma and breast cancer. *Radiother Oncol* 1998; 48: 33-43.
19. THEUWS JCM, MULLER SH, SPENWOOLDE Y et al. Effect of radiotherapy and chemotherapy on pulmonary function after treatment for breast cancer and lymphoma: a follow-up study. *J Oncol* 1999; 17 (10): 3091-100.
20. THEUWS JCM, SPENWOOLDE Y, KWA SLS et al. Change in local pulmonary injury up to 48 months after irradiation for lymphoma and breast cancer. *Int J Rad Onc Biol Phys* 2000; 47 (5): 1201-8.

Endereço para correspondência:

Cristiane Cibim Piazza
Rua Barão de Valença, 715
13405-126 – Piracicaba/SP
E-mail: ccpiazza@unimep.br



Ângela Maria dos Santos
Hilton Augusto Koch

Departamento de
Radiologia da Faculdade
de Medicina da
Universidade Federal
do Rio de Janeiro

A PARTICIPAÇÃO DOS COMPANHEIROS NO DIAGNÓSTICO E NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA DE SUAS MULHERES

Rev bras Mastol 2006; 4:150-155

UNITERMOS

Neoplasias mamárias;
Psicologia;
Saúde da mulher.

RESUMO

Trabalho desenvolvido no curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro (UFRJ) na linha de pesquisa: bases para um programa de detecção precoce do câncer de mama. Teve como objetivo analisar a participação e a determinação do companheiro no enfrentamento das dificuldades presentes na prevenção e no tratamento do câncer de mama de suas mulheres. Trata-se de um estudo descritivo, de natureza qualitativa, apoiado no referencial psicanalítico. Os sujeitos foram os companheiros de doze mulheres com diagnóstico de câncer de mama em acompanhamento nos ambulatórios de Ginecologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF-UFRJ) e do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro (HSERJ). Foram realizadas 36 entrevistas com esses companheiros em três momentos críticos: o diagnóstico, a cirurgia e após o início da quimioterapia ou radioterapia. Depois da análise das entrevistas, foram selecionadas as temáticas que apareceram como as mais destacadas nas falas dos homens. Esses resultados nos apontam que as políticas de atenção às mulheres com neoplasias mamárias devem considerar tanto intervenções técnicas quanto a dimensão simbólica construída na trajetória do ser portador dessa doença.

INTRODUÇÃO

O surgimento do câncer de mama na vida de uma mulher acarreta efeitos que vão além da própria enfermidade. Muitas mudanças ocorrem em sua vida.

Segundo Gimenes¹⁰, a mulher, ao vivenciar a descoberta do câncer de mama, passa por dois momentos. O primeiro é a confirmação de que está com essa doença e terá de enfrentá-la. O segundo é pensar em como dar a notícia para as pessoas mais próximas e como reagirão. O diagnóstico positivo do câncer é visto como uma ameaça para a paciente e sua família. A dinâmica familiar é alterada por ocasião da doença e vários medos começam a fazer parte do cotidiano. Normalmente, o cônjuge, os filhos e os pais são as pessoas que mais sofrem e que também passam por momentos de muita angústia.

Para Silva e Mamede¹², a família é considerada pelas mulheres um componente essencial para sua recuperação, constituindo-se como seu sustentáculo emocional, físico e financeiro.

Os fatores psíquicos intervenientes sobre processos de desenvolvimento de doenças em seres humanos já foram referidos desde épocas milenares da medicina, embora estudos sistemáticos que investigaram a relação entre variáveis de natureza psicológica e o desenvolvimento de câncer somente tenham sido delineados a partir de meados da década de 1940. Estudos mais recentes apontam evidências de que a resposta psicológica do paciente ao câncer constitui variável significativa sobre os resultados do tratamento, podendo, até mesmo, afetar a duração de sua sobrevivência³.

Segundo Biffi², o câncer em um membro da família tem a capacidade de provocar alterações na dinâmica familiar. Por outro lado, a família utiliza potenciais de cada membro, em particular, na busca de sua estabilidade.

Considerando que o câncer de mama envolve questões profundas ligadas à subjetividade feminina, é que se optou por ouvir os companheiros dessas mulheres, saber como eles vivenciam e compartilham essa dor. Com base nesses fatores anteriormente citados, este estudo teve como objetivo analisar a participação dos companheiros no diagnóstico e no tratamento do câncer de mama.

MÉTODO

Este trabalho se caracterizou como um estudo descritivo, analítico, de natureza qualitativa, apoiado no referencial psicanalítico. Foi realizado no ambulatório de Ginecologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF-UFRJ) e no ambulatório de Ginecologia (Mastologia) do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro (HSERJ).

Foram entrevistados 12 companheiros de pacientes selecionadas aleatoriamente com diagnóstico de câncer de mama. As entrevistas foram realizadas nos períodos de agosto a dezembro de 2003 no HUCFF e de agosto a dezembro de 2004 no HSERJ.

A pesquisa foi feita por meio de entrevistas semi-estruturadas nas quais o entrevistado abordou livremente sua história de vida tópica, focalizando as etapas em questão: diagnóstico, cirurgia e tratamento.

A coleta de dados se deu em três momentos:

- primeira entrevista: conhecer o significado do câncer para o companheiro e sua mulher e o nível de informação sobre a doença no momento do diagnóstico;
- segunda entrevista: saber como foi a cirurgia, como está o casal, suas angústias, seus medos e suas expectativas para o tratamento;
- terceira entrevista: ouvir a respeito das dificuldades do tratamento e das mudanças de rotina do casal e saber como está se sentindo.

RESULTADOS

Após o tratamento dos dados, emergiram as categorias temáticas que retrataram o resultado da aproximação das vivências dos companheiros cujas mulheres estavam

com câncer de mama, desde o momento em que foi diagnosticado o câncer até as afetações produzidas pelo tratamento e suas implicações para a vida conjugal.

As diversas fases se traduziram do seguinte modo:

1. Momento do diagnóstico: todos os companheiros se mostraram muito ansiosos e confusos quanto ao diagnóstico. Não entendiam, até mesmo, que suas mulheres já tivessem o diagnóstico. Chegavam para conversar com a pesquisadora querendo saber qual era a chance de não ser câncer. Quando eram esclarecidos de que suas mulheres já tinham o diagnóstico e que era câncer, ficavam muito surpresos e preocupados e tentavam protegê-las para que não soubessem, fato evidenciado nas falas a seguir:

“... Doutora, mas eu não vou falar isso com ela não!”. (B)

“... Estamos aguardando o resultado do exame. Se Deus quiser não vai dar nada”. (J)

“... Tenho certeza que não vai ser nada”. (G)

“... Ela não me falou isso. Só falou do nódulo...”. (C)

“... Acho que ela não sabe disso. Ela ficou muito nervosa...”. (A)

“... Foi para isso que a senhora me chamou? Eu não sabia que era essa doença...”. (I)

2. Pensando nelas, falando deles: quanto à significação do câncer de mama para suas mulheres, as respostas giravam em torno da fragilidade de suas esposas:

“... Não sei se ela vai agüentar! Ela é tão fraquinha!...”. (A)

“... Ela está muito mal, muito triste”. (H)

“... É uma doença muito ruim, né, doutora”. (C)

“... Eu falei para os filhos dela que ela não vai agüentar se tiver que tirar o seio. Ela vai ficar muito mal e vai acabar indo embora...”. (B)

“... Sabe, doutora, ela diz que foi um tombo que ela levou há mais de 10 anos...”. (D)

“... Ela não fala nada, mas tá muito nervosa...”. (M)

“... Ela acha que foi de tristeza... depois que nós perdemos um filho, tudo destrambelhou!”. (I)

Essas falas demonstram o sentimento de pena, de dó de suas mulheres. Três deles relataram casos de câncer de mama em pessoas amigas ou conhecidas e mencionaram os cabelos caídos, as perucas e a morte depois de algum tempo.

Tinham receio de que suas mulheres não suportassem. É importante observar que tanto a paciente quanto seu companheiro não verbalizaram a palavra câncer.

3. A origem do câncer: quando foram questionados sobre o que sabiam dessa doença, citaram os seguintes aspectos:

- hereditários: "... Ah! Eu acho que é de família, doutora, parece que a irmã dela teve essa doença...". (E)
- psicológicos: "... Ela deve ter tido essa doença de tanta tristeza...". (I)
- físicos: "... Ela bateu com o seio na lata de comida dos porcos...". (D)
- infectocontagiosos: "... Eu acho que ela pegou de uma amiga dela, doutora...". (L)

4. Detecção precoce: em relação à prevenção, nove homens relataram que suas mulheres nunca fizeram mamografia. Segundo eles, isso não fazia parte da vida deles. Quando questionados se assistiam à televisão e se viam as campanhas de prevenção do câncer de mama, referiram-se como algo muito distante. Podemos observar pelos diálogos que, embora assistissem, nunca imaginavam que isso pudesse fazer parte de sua realidade:

"... Nós somos da roça e na roça não tem essas coisas. As pessoas se alimentam com coisas saudáveis!...". (D)

"... A gente vê televisão, mas acha que nada vai acontecer com a gente". (J)

No que diz respeito à falta de infra-estrutura dos setores públicos da saúde, fizeram o seguinte comentário:

"... Ela nunca fez mamografia, porque a gente mora longe. Fazem tanta propaganda, mas não dão condições para as pessoas fazerem o exame... Não tem aparelho, tá quebrado ou marcam para 6 meses depois um exame. Só sabem fazer discurso". (E)

Essas primeiras entrevistas deixam claro, como fala, por meio de nuances e disfarces, algo de verdade dos sujeitos, marcados por significantes que os aprisionam, dos quais precisam falar e ser escutados para poder mudar seu significado e, conseqüentemente, sua posição subjetiva. Significantes que são psíquicos, culturais e sociais. Os aspectos sociais e culturais são indissociáveis da experiência individual de existir.

5. Cirurgia, a angústia da espera: houve uma queixa quase unânime em relação ao tempo esperado em casa aguardando o comunicado do hospital para a realização da cirurgia:

"... Ela ficou muito nervosa nesse tempo de espera. A pessoa fica doída pra se ver livre dessa coisa, cuidar logo, vê o que vai dá...". (G)

"Tudo é muito demorado, quando a gente não tem dinheiro, né, doutora? Se eu pudesse, ela já estaria tratando há muito tempo. Mas tá tudo bem, ela está se recuperando bem...". (F)

Um dos companheiros, ao ser contatado para marcar a segunda entrevista, encontrava-se muito agoniado:

"Doutora, minha mulher não operou. Ficou mais de 10 dias internada e deram alta sem fazer a cirurgia. Ela não sabe por quê. Eu também não sei. Por favor, doutora, se a senhora encontrar o doutor... a senhora conversa com ele, diz que ela está muito nervosa. Eu estou muito preocupado com ela...". (D)

Apesar de o médico ter conversado com a paciente, ela não conseguiu "ouvir", tampouco transmitir para o companheiro. Trata-se de uma paciente que teria de fazer quimioterapia antes da cirurgia para diminuir o nódulo. Quando finalmente a cirurgia pôde ser realizada, cerca de 2 meses depois, o marido relatou:

"... Ela está bem, doutora, mas está muito fraquinha, coitada. Não sei como ela vai suportar o tratamento...". (D)

6. O tratamento e a expectativa de cura: na terceira entrevista, os companheiros relataram a dificuldade para a realização do tratamento (quimioterapia e/ou radioterapia) em função de as mulheres terem de ir várias vezes ao hospital:

"É muito chato. Tem que vir todo dia, durante um mês, eu acho...". (E)

"A gente tá tendo que se virar para trazê-la. Tem que arrumar carro. E tem que ter um dinheirinho porque, se o carro quebrar, é a gente que tem que consertar...". (L)

"... A gente tem que vir de Cabo Frio. A gente esperou uns 5 meses para iniciar o tratamento. Não queriam fazer aqui porque é muito longe. Mas não tem jeito. Onde a gente mora, a gente não consegue nada...". (F)

"... Ela tá achando muito ruim vir aqui todo o dia. Por ela desistia, mas eu não vou deixar, não". (D)

"É uma luta. Ela tem que vir todo o dia. É muito longe. Ela fica muito cansada". (A)

Os companheiros falaram também de suas expectativas em relação ao futuro:

"Dizem que, quando descobrem e tratam no início, a pessoa fica boa. Ela diz que não está mais com o

use aseptic techniques. Mix thoroughly. Do not store.

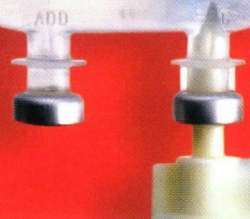
Recommended Storage: Room temperature (25°C).

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 Zometa 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 Zometa; o seu uso nesta população não é recomendado. Em pacientes que necessitem de repetidas doses de Zometa, 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; frequentemente, 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 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 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

Para mulheres menopausadas após tratamento
adjuvante padrão com tamoxifeno

Tratamento de adjuvância
estendida comprovado.²

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 a progressão do tumor seja evidente. Nenhum ajuste de dose é necessário para tratamento de pacientes idosos. Pacientes com insuficiência renal ou hepática: Nenhum ajuste na dosagem é necessário para pacientes com insuficiência renal ou hepática (clearance (de puração) 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 (de puração) 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: cefaléia, náusea, edema periférico, fadiga e ondas de calor.
Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação.
Reg. MS: 1.0068.0100. 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@
novartis.com

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

Femara®
(letrozol)

câncer. Mas eu, doutora, sou um homem prevenido. Eu me preparo pra tudo. Porque quando acontece, a gente sofre menos...”. (D)

“... Eu não sei, doutora, mas tenho pra mim que isso não tem jeito. Vai acabar aparecendo em outro lugar...”. (E)

“... Eu fico com pena dela porque ela acha que está boa, mas eu acho que essa doença não tem cura...”. (C)

7. Vida conjugal: os homens falam muito pouco sobre esse assunto:

“... Eu não deixei tirar o seio dela não. Ia ficar muito feio. O médico deu um jeitinho e tirou só a coisa mesmo. (...) Ela não ficou com vergonha não porque ficou bem direitinho...”. (B)

“... Ah! Doutora, a senhora precisa conversar com ela. Ela não me deixa fazer nada. Eu só saio para trabalhar. Ela não me deixa nem ir na esquina. Eu faço tudo que ela quer para não aborrecê-la. Eu não reclamo de nada, mas tem horas que eu acho que vou enlouquecer... Eu entendo a insegurança dela, mas tem horas que a minha cabeça parece que vai explodir. A senhora conversa com ela?...”. (F)

Essa fala corrobora com as afirmações de Carroll⁴ sobre a baixa auto-estima e a insegurança das mulheres com câncer de mama, o que acaba comprometendo, muitas vezes, a relação conjugal.

DISCUSSÃO

Todos os entrevistados desse estudo, à medida que foram convocados a comparecer no processo de adoecimento de suas mulheres, passaram por uma redefinição nos papéis de ser homem ou mulher. Nessa fase, torna-se importante refletir sobre os assuntos de gênero na relação de saúde e doença, pois o objetivo é focalizar a relação homem-mulher no contexto em que estão inseridos.

Para Louro¹¹, gênero não pretende significar o mesmo que sexo, ou seja, enquanto sexo se refere à identidade biológica de uma pessoa, gênero está ligado à sua construção social como sujeitos masculino e feminino. Não se trata de focalizar apenas os homens como objeto de estudo, mas sim os processos de formação da feminilidade e da masculinidade, ou os sujeitos femininos e masculinos. O conceito parece acenar também imediatamente para a idéia de relação. Os sujeitos se produzem em relação e na relação.

Duarte⁷, ao analisar a fraqueza corporal adulta e as perturbações físico-morais, afirma duas questões importantes para serem estudadas:

– A primeira é a já referida qualidade dos *ethos* masculino de se representar como mais distante das doenças e perturbações em geral que a mulher (o que está intimamente ligado à conjunção das representações da força física e da força corporal). A segunda é que o homem fraco tende a ser estruturalmente aproximável do pólo feminino, reino privilegiado da auscultação, consideração, especulação, classificação e procura terapêutica das doenças e perturbações.

Em nenhum momento, os homens entrevistados expuseram explicitamente seus sentimentos, embora tivessem tido oportunidades para falarem sobre seus sentimentos e o de suas mulheres. Nota-se que os sentimentos projetados nas mulheres são, na verdade, vivências deles próprios. Eles estão frágeis, têm medo de não agüentar, de perder suas mulheres. Não é apenas o medo da perda concreta, mas também da perda abstrata, subjetiva e do luto.

Nesse percurso, surgem mecanismos de defesa no lugar dos sentimentos. Segundo Freud⁸, esses mecanismos estão a serviço da preservação da integridade psíquica das pessoas. São utilizados como forma de não entrar em contato com o que se sente por se tratar de um conteúdo doloroso e intolerável. A negação é um dos mecanismos mais presentes nas situações de perda. Trata-se de uma defesa contra a angústia.

Nas duas primeiras categorias (momento do diagnóstico e pensando nelas, falando deles), correspondentes à primeira entrevista, todos os homens disseram não saber do diagnóstico, referindo-se à doença apenas como um caroço, mas negando a confirmação do diagnóstico de câncer. Para Freud⁹, o ser humano vive permanentemente a tensão de ter de relacionar com a realidade interna – subjetivamente concebida com a realidade externa – objetivamente percebida. O mecanismo de negação fica claro visto que, na mesma entrevista, os companheiros falaram do significado do câncer para suas mulheres, as dificuldades do momento do diagnóstico e o que sabem sobre a doença.

Sob o referencial psicanalítico, não se pode deixar de remeter à negação (defesa diante da angústia) da castração, aqui entendida como o rompimento do narcisismo (totalidade/onipotência) e a exposição da finitude que atinge homens e mulheres. A negação do câncer impede o luto da onipotência perdida. A castração seria aqui concretizada pelo câncer e possível perda do seio, ou seja, a castração que pode ocorrer com o companheiro representada em sua mulher.

Na terceira categoria, origem do câncer, é imprescindível considerar o perfil dos homens entre-

vistados. Todos são de classe social baixa, possuem um índice de escolaridade mínimo e moram em lugares distantes do centro urbano. Esses fatores estão diretamente relacionados ao nível de informação sobre o câncer.

Conforme Chiattonne⁵, constatamos que, para esses homens, a concepção do câncer encontra-se bastante comprometida com o estigma histórico da doença. Em várias entrevistas, o câncer apareceu como doença contagiosa. Os aspectos hereditários foram citados apenas como constatação de alguns casos na família, porém sem nenhum embasamento. O mesmo ocorreu com os aspectos psicológicos, que foram citados apenas como repetição de algo escutado, mas sem muita compreensão. O aspecto conceituado como físico, neste trabalho, apresentou-se em apenas uma entrevista, porém com bastante convicção.

Em relação à detecção precoce, observamos a inoperância das campanhas para essa classe social, pois a realidade tratada não atinge essas pessoas. Podemos referir o tabu, o caráter estigmatizante do câncer, o investimento narcísico que as mulheres atribuem ao desenvolvimento das mamas e a falta de informação como fatores determinantes para a resistência inconsciente das mulheres e dos homens. Segundo Alonso¹, a resistência se impõe, muitas vezes, como barreira para a execução do exame mamográfico na tentativa de eliminar uma moção, que no caso seria a possibilidade de detecção do câncer.

Quanto ao momento da cirurgia, retratado como a angústia da espera, podemos perceber que esses homens, atropelados pelo surgimento de uma nova subjetividade masculina e feminina que atravessa a sociedade nesses tempos de globalização e, principalmente, pelo momento específico que vivem, não só não conseguem expressar seus sentimentos, suas dores, atitudes que estariam ligadas mais ao gênero feminino, mas também não dispõem do que seria considerado próprio do masculino no modelo tradicional: o poder de gerir financeiramente sua família de forma a suprir todas as necessidades, incluindo, é claro, o direito à saúde. De acordo com o que foi relatado por eles, o período de espera é angustiante, pois se sentem totalmente impotentes pelo fato de não poder ver suas mulheres assistidas de forma adequada, o que não ocorreria naquelas de famílias de maior poder

econômico, que, ao receberem um diagnóstico como esse, teriam acesso imediato aos melhores médicos, laboratórios e hospitais.

No que diz respeito ao tratamento, apesar de os médicos apontarem a cura como perspectiva, as falas expressam dúvidas, inseguranças e, às vezes, até certa convicção de que a morte pela doença é certa. Fatores como dificuldades financeiras, locomoção não apropriada em transporte urbano e longa procura por tratamento nos serviços públicos de saúde aparecem como impeditivos para uma melhor assistência do companheiro à mulher com câncer de mama.

Com relação à vida conjugal, também nada é falado. Em nenhum momento se referem à mastectomia. Apenas os maridos das mulheres que não retiraram o seio mencionaram o transtorno que seria “para a mulher” se ela tivesse tirado o seio.

Coberllini⁶ evidencia, por meio das falas das mulheres com câncer de mama, os conflitos emergidos com a imagem corporal alterada e a vergonha diante do companheiro pela mutilação sofrida. Algumas mulheres desse estudo se referiram à participação e ao apoio do marido como fundamentais para sua recuperação. No entanto, apontam a dificuldade de comunicação com o companheiro. Os maridos, pelas nuances de suas falas nas entrevistas, demonstram necessidade de apoio. Eles sabem da dor de sua mulher, mas não têm espaço nem condições psicológicas para expressar seus sentimentos, sejam de dor, angústia, medo ou impotência. Impotência essa caracterizada pelas carências financeira, educacional e psíquica.

Desse modo, não se pode deixar de ressaltar que este trabalho não teve caráter conclusivo, e sim reflexivo. Esse fato, porém, não nos impede de constatar, com base na literatura pesquisada e nas vivências relacionadas, que a busca por melhores condições de atendimento à demanda de saúde da população supõe avanços no conhecimento sobre os aspectos inerentes ao problema. Esses avanços não se restringem à tecnologia nem à bioquímica, mas se fazem necessários igualmente na compreensão e no acolhimento de aspectos emocionais e subjetivos do adoecer.

KEY WORDS

Breast cancer;
Psychology;
Women's health.

ABSTRACT

THE PARTICIPATION OF THE PARTNERS IN BREAST CANCER DIAGNOSIS AND TREATMENT

This study was developed during the course of Master from Radiology Department of Medicine College – UFRJ, at the research line: bases for a program of early detection of breast cancer. Its objective was to analyze the participation of the partners in the confrontation of the difficulties in the diagnosis and the treatment of breast cancer of their. It is a descriptive qualitative study, supported by the psychoanalytic referential. The subjects were the husbands of women with diagnosis of breast cancer in the Gynecology Clinic of the Clementino Fraga Filho Hospital/UFRJ and the Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro. Thirty six interviews were conducted with these men at three critical moments: the diagnosis, the surgery and after radiotherapy and chemotherapy. After these interviews analysis the themes were selected. The results showed that the women's health politics for breast cancer should be considering as technical interventions as symbolic dimension based on life of being a person with this disease.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALONSO PE. Relato de uma prática em um centro de diagnóstico mamário. Considerações sobre intervenções psicanalíticas com os usuários e membros da equipe. Rio de Janeiro: 2001. Tese de Mestrado, UFRJ.
2. BIFFI RG. A dinâmica familiar de um grupo de mulheres com câncer de mama. São Paulo: 2003. Tese de Doutorado, USP.
3. CAREY MP, BURISH TG. Etiology and treatment of the psychological side effects associated with cancer chemotherapy: a critical review and discussion. *Psychol Bull* 1988; 104(3): 307-32.
4. CARROL S. Psychological response and survival in breast cancer. *Lancet* 1999; 354 (9187): 1331-6.
5. CHIATTONE HB. Uma vida para o câncer. In: ANGERAMI VA (org). O doente, a psicologia e o hospital. São Paulo: Pioneira. 1992.
6. COBERLLINI V. Câncer de mama: da solidão da descoberta à construção de um novo caminho. Rio Grande do Sul: 1999. Tese de Mestrado, PUCRS.
7. DUARTE, LF. Da vida nervosa das classes trabalhadoras urbanas. Rio de Janeiro: Zahar. 1986.
8. FREUD S. Introducción del narcisismo (1914). Obras completas. Buenos Aires: Amorrortu Editores. 1996.
9. FREUD S. Más allá del principio de placer (1920). Obras completas. Buenos Aires: Amorrortu Editores. 1996.
10. GIMENES MG. A mulher e o câncer. São Paulo: Psy. 1997.
11. LOURO GL. Nas redes do conceito de gênero. In: LOPES MJM et al. Gênero e Saúde. Porto Alegre: Artes Médicas. 1996.
12. SILVA RM, MAMEDE MV. Conviver com a mastectomia. Fortaleza: UFC. 1998.

Endereço para correspondência:

Ângela Maria dos Santos
Rua Conde de Bonfim, 177/902
20520-050 – Rio de Janeiro/RJ
E-mail: angleal@globo.com



Ana C. Swerts de Oliveira
 Miguel Sabino Neto
 Daniela F. Veiga
 Silvania de C. Vieira Archangelo
 Carlos H. V. Andrade
 Neil Ferreira Novo
 Lydia M. Ferreira

Universidade Federal
 de São Paulo/Escola
 Paulista de Medicina
 Universidade do Vale do
 Sapucaí, Pouso Alegre

MASTECTOMIA: IMPACTO NA AUTO-ESTIMA DAS PACIENTES

Rev bras Mastol 2006; 4:156-160

UNITERMOS

Mastectomia;
 Auto-estima;
 Qualidade de vida;
 Neoplasias mamárias.

RESUMO

O tratamento do câncer de mama provoca seqüelas físicas e psicológicas permanentes, as quais estão relacionadas ao procedimento cirúrgico. Mulheres submetidas à mastectomia radical modificada podem ter valores emocionais e afetivos alterados. Foi avaliada, por meio de um instrumento validado no Brasil, a auto-estima de pacientes submetidas à mastectomia por câncer de mama. Foram avaliadas 40 pacientes submetidas à mastectomia havia mais de 1 ano. Elas passaram por entrevistas com questionários específicos para auto-estima e para dados sociodemográficos. Outro grupo de 40 mulheres não portadoras de neoplasia mamária e um terceiro grupo com 15 mulheres submetidas a tratamento cirúrgico conservador foram avaliados como controle. Obtiveram-se os valores de *p* mediante os testes de Kruskal-Wallis, Mann-Whitney e qui-quadrado. Na Escala de Auto-Estima de Rosenberg, 27% de todas as pacientes estudadas apresentaram escores superiores a 10, e a média total do grupo mastectomizado foi de 7,9, no grupo de cirurgia conservadora a média foi de 9,8 e no grupo-controle, 4. Esses resultados confirmam a baixa auto-estima das pacientes quando comparadas às do grupo sem neoplasia ($p = 0,0001$). Quando a mastectomia e a cirurgia conservadora foram correlacionadas por meio do teste de comparações múltiplas, não houve significância estatística. A conclusão foi que a perda da mama, ou parte dela, promove um impacto negativo na auto-estima das pacientes.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, houve um crescente interesse com relação às conseqüências do câncer de mama e seus métodos de tratamento, principalmente no que diz respeito à qualidade de vida da paciente. A mastectomia é uma experiência traumática na vida de uma mulher.

A perda de uma mama pode causar significativas implicações psicológicas e sexuais¹⁰.

Atualmente, as taxas de sobrevida para o câncer de mama são relativamente altas, e as pacientes vivem vários anos após o tratamento. Portanto, as conseqüências do tratamento exercem forte influência sobre a vida subsequente da paciente^{2,9}.

O câncer de mama representa, na atualidade, o segundo tipo de câncer de maior incidência no Brasil. A Organização Mundial da Saúde estima que ocorram, por ano, mais de 1.050 mil novos casos dessa doença em todo o mundo⁸.

Mesmo com o progresso e o desenvolvimento dos métodos diagnósticos e com a melhoria das formas de divulgação e prevenção da doença, a detecção e a instituição de terapêutica adequada, em estágios iniciais, ainda são deficitárias no Brasil⁸. Desse modo, a mastectomia permanece como solução cirúrgica de escolha para muitas pacientes.

Embora esse tratamento seja uma possível solução nos estágios mais avançados da doença, muitas complicações afetivas e emocionais se originam desse procedimento radical. As reações da mulher com câncer de mama diante da mutilação se relacionam com sua individualidade e são determinadas pela maneira como ela vive e convive com o seu corpo desde a infância⁶.

A representação do corpo desempenha papel importante na construção da auto-imagem e é um elemento constitutivo e essencial da individualidade. A auto-imagem e auto-estima têm um caráter dinâmico, sofrendo influências do social, do simbólico e do afetivo, sendo o indivíduo objeto e agente da percepção.¹⁵ O valor dado pela nossa sociedade ao papel das mamas na sexualidade faz com que a mastectomia seja considerada um dos mais devastadores tipos de tratamento de câncer sob o ponto de vista psicológico, afetando a auto-estima, a feminilidade e a imagem corporal das pacientes¹³.

A auto-estima é a consideração, o apreço que uma pessoa sente por si mesma. Ela tem nuances que resultam de experiências vividas e possibilitam a formação de diferentes imagens. A inter-relação entre a auto-imagem e a auto-estima é tão íntima que uma depende da outra. Conseqüentemente, quando as mudanças ocorrem, elas são simultâneas em ambas^{3,18}.

Avaliar a auto-estima significa ampliar a análise dos resultados de um tratamento. Medir a qualidade de vida é verificar como a paciente se sente na realidade, não considerando apenas o que os testes clínicos estejam indicando. Um método eficiente de avaliar a qualidade de vida, especificamente a auto-estima, é por meio de questionários padronizados¹⁴.

Esse trabalho se originou do fato de não terem sido encontradas, na literatura pesquisada, avaliações da auto-estima e da afetividade de pacientes que foram submetidas à extirpação da mama. O estudo dessas pacientes foi idealizado e conduzido no Hospital das Clínicas Samuel Libânio, em Pouso Alegre, Minas Gerais. Como critérios de avaliação, foram utilizados questionários específicos e validados para medida da auto-estima.

MÉTODOS

Seleção da amostra

As pacientes desse estudo foram selecionadas de acordo com os critérios de inclusão: mulheres com idade entre 18 e 75 anos, submetidas à mastectomia radical modificada ou a tratamento conservador do câncer mamário havia mais de 1 ano, sem recidivas locais ou sistêmicas. Antes que fossem realizadas as entrevistas, tais pacientes eram orientadas quanto ao método de avaliação para facilitar seu entendimento. Dois examinadores fizeram a avaliação para selecionar as pacientes.

Procedimento

O protocolo desse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas Samuel Libânio, de Pouso Alegre. Após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido das pacientes selecionadas, passaram-se a realizar as entrevistas para a coleta de dados sociodemográficos e a avaliação da auto-estima. Utilizou-se, para tanto, a Escala de Auto-Estima de Rosenberg Unifesp/EPM⁴. Para a utilização desse questionário no Brasil, ele foi traduzido, adaptado culturalmente e validado por Dini em 2000. É composto por dez afirmativas, com quatro alternativas de resposta cada uma: concordo plenamente, concordo, discordo e discordo plenamente. A pontuação é baseada em uma escala de 0 a 3. O somatório dos pontos obtidos em cada questão constitui o resultado final, um escore único com variação numérica entre 0 e 30. Quanto menor o escore, melhor a auto-estima das pacientes.

Métodos estatísticos

Os resultados foram expressos em média (m), desvio-padrão (DP) e proporção (%) para variáveis categóricas. Para diferenças qualitativas entre os grupos, foi utilizado o teste do qui-quadrado; para as variáveis quantitativas paramétricas, o teste t-student; e para as não-paramétricas, os testes de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney¹⁷. Fixou-se em 0,05% ou 5% o nível de rejeição da hipótese de nulidade, assinalando com asterisco (*) os valores significativos ($H_1 \neq H_2$, 0,05) (figura 1).

RESULTADOS

A casuística desse estudo constituiu-se de 95 pacientes, distribuídas do seguinte modo: 40 no grupo de mastectomizadas, 15 no grupo de cirurgia conservadora e 40 no grupo-controle. A avaliação por faixa etária revelou idade média de $55,9 \pm 10$ anos no grupo de mastectomizadas, $56,8 \pm 9$ anos no grupo de cirurgia conservadora e $55,9 \pm 11$ no grupo-controle.

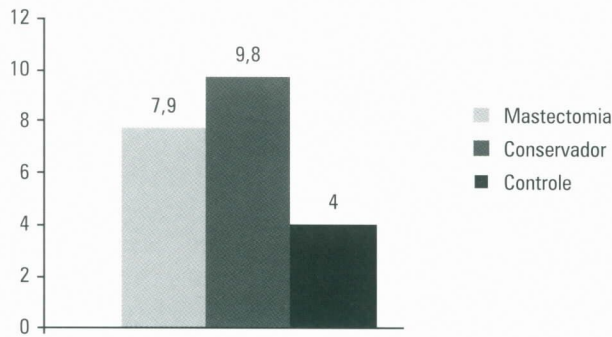


Figura 1. Gráfico dos escores médios da Escala de Auto-Estima de Rosenberg nos três grupos estudados. Houve diferença estatística no grupo com neoplasia (radical e conservadora) comparada ao grupo-controle, sem neoplasia ($p = 0,00001$). Valor de p obtido pelo teste de Kruskal-Wallis. $H_{\text{calculado}} = 20,5$. Valor crítico ($0,05$) = 5,99.

O intervalo de tempo entre a mastectomia e a avaliação variou entre 1 ano e 14,6 anos, com média de $4,4 \pm 2,7$ anos. No grupo da cirurgia conservadora, a média foi de $2,5 \pm 1$ ano. A mama acometida em 62,5% das pacientes foi a esquerda.

As 40 pacientes do grupo de mastectomia eram em sua maioria brancas (98%), casadas (75%) e portadoras de hipertensão arterial (50%). Destas, 48% apresentavam outra doença associada, como diabetes melito e/ou insuficiência coronária. O nível de escolaridade das pacientes era baixo (80% tinham apenas ensino fundamental) e, quanto à paridade, observou-se uma média de três filhos. Somente 32,5% delas possuíam atividade remunerada e estavam trabalhando no período do estudo.

Na análise comparativa entre os três grupos, não foram evidenciadas diferenças estatisticamente

significativas em relação à etnia, ao estado marital, à profissão, à paridade, à escolaridade e às doenças associadas (tabela 1).

O escore médio obtido na análise dos quesitos da escala de auto-estima nos grupos de mastectomizadas, cirurgia conservadora e controle foi, respectivamente, 7,9, 9,8 e 4 ($p < 0,0001$). Quando essas pacientes foram submetidas à análise de variância e ao teste de comparações múltiplas, houve significância estatística entre os grupos com neoplasia mamária em relação ao controle, sem neoplasia, mas não diferença significativa entre os grupos com mastectomia radical e com cirurgia conservadora.

Nas análises comparativas de auto-estima dos grupos estudados, com as variáveis idade, escolaridade e tempo de cirurgia, não houve diferenças estatísticas significantes.

No subgrupo etário de 55 a 75 anos, observou-se nas mastectomizadas uma média de 4,6 nos escores da escala de auto-estima. Já no subgrupo menor que 55 anos, a média foi de 4,2. A correlação da auto-estima em grupos etários diferentes também não apresentou diferença significativa ($p = 0,913$).

DISCUSSÃO

O câncer de mama apresenta diferentes situações nas portadoras da doença, como as relacionadas à integridade psicossocial, à incerteza do sucesso do tratamento, à possibilidade de recorrência e à morte⁷.

Atualmente, com o progresso dos métodos diagnósticos e da efetividade do tratamento, a maioria das mulheres acometidas sobrevive muitos anos com a

Tabela 1. Análise comparativa dos três grupos estudados: controle, mastectomizadas e cirurgia conservadora. As variáveis qualitativas estão representadas pelo n (%). O valor de p foi obtido pelo teste de χ^2

Variáveis		Controle	Grupos Mastectomia	Conservador	p
Etnia	Branca	39 (97,5%)	40 (100%)	14 (94%)	
Escolaridade	≤ fundamental	33 (82,5%)	32 (80%)	12(80%)	0,95
	≥ médio	07 (17,5%)	08 (20%)	03 (20%)	
Estado civil	Sem companheiro	15 (37,5%)	10 (25%)	06 (40%)	0,39
	Com companheiro	25 (62,5%)	30 (75%)	09 (60%)	
Profissão	Trabalha no lar	20 (50,0%)	23 (32,5%)	08 (53%)	0,79
	Trabalha fora	20 (50,0%)	17 (67,5%)	07 (47%)	
Paridade	< 4 filhos	29 (72,5%)	28 (70%)	09 (60%)	0,66
	≥ 4 filhos	11 (28,5%)	12 (30%)	06 (40%)	
Doenças associadas	Presentes	21 (53,5%)	23 (57,5%)	10 (66%)	0,64
	Ausentes	19 (47,5%)	17 (42,5%)	05 (36%)	

doença¹². Nesse sentido, melhorar a qualidade de vida representa um desafio para os profissionais de saúde e para a própria paciente.

A representação do corpo desempenha papel fundamental na construção da auto-imagem. Desse modo, a perda da mama traz implicações psicológicas e sexuais muito relevantes. Daí a importância de estudar e avaliar profundamente, por meio de questionários, os dados obtidos em estudos semelhantes que envolvam a auto-estima e a qualidade de vida das pacientes, a fim de que possam ser comparados^{4,6,16}.

A Escala de Auto-Estima de Rosenberg já foi utilizada em estudos relacionados à mama^{5,14} e a cirurgias plásticas estéticas^{11,17,19}. Na literatura, não há estudos isolados que relacionem mastectomia com auto-estima fazendo uso desse instrumento.

Em nosso estudo, a aplicação dos questionários foi feita mediante entrevistas realizadas pelo próprio médico e pesquisador em virtude do baixo nível de escolaridade das participantes. A seleção das pacientes teve como objetivo formar um grupo com características semelhantes, em que as alterações da auto-estima fossem creditadas ao procedimento cirúrgico isoladamente.

A apreciação dos dados dessa pesquisa sobre o impacto da mastectomia na vida das mulheres confirma os distúrbios afetivos e emocionais relacionados à perda da auto-estima⁷.

A auto-estima engloba vários aspectos. No estudo em questão, foi abordada de forma geral, à semelhança de Klassen e col.¹¹, pois não possuímos em nosso meio outros instrumentos validados para sua avaliação^{3,4}.

A baixa auto-estima (traduzida por pontuações altas da Escala de Rosenberg) observada entre as pacientes mastectomizadas que avaliamos nos permite concluir que elas estavam insatisfeitas consigo mesmas, não sentiam satisfação nas coisas que haviam realizado e referiam ser fracassadas. Em outro estudo,¹ a ansiedade, a depressão e a auto-estima também pontuaram mal para as pacientes submetidas à mastectomia simples, embora esses autores não tenham notado diferença em relação a um grupo de pacientes submetidas a tratamento cirúrgico conservador do câncer de mama.

Ficou comprovado em nosso estudo que as pacientes que se submeteram à cirurgia (radical ou conservadora) apresentavam baixa auto-estima em relação às pacientes do grupo-controle (sem neoplasia de mama). Esse

fato evidencia que a perda da mama, ou de parte dela, significa mutilação, o que implica perda da auto-estima.

No que diz respeito às afirmativas da escala de auto-estima, apresentadas no quadro 1, o quesito número 10 (“eu tenho atitude positiva em relação a mim mesma”) chamou a atenção por apresentar resultado semelhante entre os grupos de mastectomizadas e controle ($p = 0,98$), escores menores nos grupos de mastectomia radical modificada e controle. Talvez essa questão descreva o resultado da luta contra a doença, em que as sobreviventes se tornam semelhantes às mulheres não acometidas pela neoplasia.

Outros três quesitos (2, 6 e 7) da Escala de Auto-Estima de Rosenberg, apesar de não atingirem níveis significativos, demonstraram uma tendência e referem talvez a sensação de inutilidade e desqualificação que as pacientes sentem após cirurgia de grande mutilação, com perda de feminilidade (quadro 1).

Pode-se concluir que a mastectomia radical modificada como a cirurgia conservadora proporcionou diminuição significativa na auto-estima no grupo de pacientes analisadas e que essa perda não está relacionada a idade, nível de escolaridade nem tempo de cirurgia. Esses resultados podem sugerir que a presença de neoplasia, mais do que a mutilação em si, seja responsável pela diminuição da auto-estima. Os dados desse estudo podem ser utilizados para conscientizar os profissionais de saúde sobre os significados que as mulheres dão à doença, incentivando a busca por novas abordagens e estratégias que as levem a se adaptar a essa nova situação e a melhorar sua qualidade de vida.

Quadro 1. Quesitos da Escala de Auto-estima de Rosenberg (Unifesp/EPMI)

- | |
|--|
| 1. De uma forma geral (apesar de tudo), estou satisfeito(a) comigo mesmo(a). |
| 2. Às vezes, eu acho que eu não sirvo para nada (desqualificado(a) ou inferior em relação aos outros). |
| 3. Eu sinto que eu tenho um tanto (um número) de boas qualidades. |
| 4. Eu sou capaz de fazer coisas tão bem quanto a maioria das outras pessoas (desde que me ensinadas). |
| 5. Não sinto satisfação nas coisas que realizei. Eu sinto que não tenho muito do que me orgulhar. |
| 6. Às vezes, eu realmente me sinto inútil (incapaz de fazer as coisas). |
| 7. Eu sinto que sou uma pessoa de valor, pelo menos num plano igual (num mesmo nível) às outras pessoas. |
| 8. Eu gostaria de ter mais respeito por mim mesmo(a). Dar-me mais valor. |
| 9. Quase sempre eu estou inclinado(a) a achar que sou um(a) fracassado(a). |
| 10. Eu tenho uma atitude positiva (pensamentos, atos e sentimentos positivos) em relação a mim mesmo(a). |

KEY WORDS

Mastectomy;
Self-esteem;
Quality of life;
Breast cancer.

ABSTRACT

MASTECTOMY: IMPACT IN PATIENTS' SELF-ESTEEM

Surgical treatment of breast cancer causes definitive physical and psychological sequels. Women undergoing modified radical mastectomy may have their emotional and affective concepts changed. To assess self-esteem outcomes among breast cancer patients who had undergone mastectomy. A total of 40 patients who had undergone mastectomy at least one year before were interviewed through specific questionnaires, used to rate the self-esteem and socio-demographic data. Other two groups were evaluated as control: one group composed by 40 women with no breast disease and another one composed by 15 patients undergone conservative surgical treatment. The p values were obtained through the Kruskal-Wallis, Mann-Whitney and chi-square tests. Twenty-seven percent of all patients had score higher than 10 in the Rosenberg Self-Esteem Scale. The total average in the mastectomy group was 7.9, in the breast-conserving surgery group was 9.8 and 4.0 for control group. These results confirm the patients' low self-esteem compared with the control group, without breast cancer ($p = 0.0001$). When mastectomy and surgical conservative treatment were correlated, no difference statistical significance was observed. Either mastectomy or conservative breast surgery promote a negative impact on patients' self-esteem.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AL-GHAZAL SK, FALLOWFIELD I, BLAMEY RW. Comparison of psychological aspects and patient satisfaction follow breast conserving surgery, simple mastectomy and breast reconstruction. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1938-43.
2. ALMEIDA AM, MAMEDE MV, PANOBIANO MS, PRADO MAS, CLAPIS MJ. Construindo o significado da recorrência da doença: a experiência de mulheres com câncer de mama. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2001, 9: 63-90.
3. BERMAND RA, TANG D, SMITH DJ. Outcomes in breast reduction surgery. *Ann Plast Surg* 2000; 45: 575-80.
4. DINI GM, QUARESMA MR, FERREIRA LM. Adaptação cultural e validação da versão brasileira da Escala de Auto-Estima de Rosenberg. *Rev Soc Bras Cir Plast* 2004; 19 (1): 41-52.
5. FARIA FS, GUTHRIE E, BRUDEBURY E, BRAIN AN. Psychosocial outcome and patient satisfaction following breast reduction surgery. *Br J Plast Surg* 1999; 52: 446-52.
6. GANZ PA, COSCARELLI A, FRED C, KAHN B, POLINSKY ML, PETERSEN L. Breast cancer survivor: psychosocial concerns and QOI. *Breast Cancer Res Treat* 1996, 38: 183-99.
7. HARCOUTD, RUMSEYN. Mastectomy patients' decision-making for organist immediate breast reconstruction. *Psycooncology* 2004; 13: 106-15.
8. INCA (Instituto Nacional de Câncer). Controle do Câncer de Mama: Documento de Consenso. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde. 2006.
9. IRVINE D, BROWN B, CROOKS D, ROBERTS J, BROWNE G. Psychosocial adjustment in women with breast cancer. *Cancer* 1991; 67: 1097-117.
10. JAMISON KR, WELLISCH DR, PASNAU RO. Psychological aspects of mastectomy: the womens perspective. *Am J Psychiatry* 1978; 135: 432-6.
11. KLASSEN A, JENKINSON C, FITZPATRICK R, GOODACRE T. Measuring quality of life in cosmetic surgery patients with a condition-specific instrument the Derrifor Scale. *Br J Plast Surg* 1996; 51: 380-4.
12. LEAL PR, CAMMOTA MC, PALMA L et al. Reconstrução imediata da mama: avaliação das pacientes operadas no Instituto Nacional do Câncer no período de junho de 2001 a junho de 2002. *Rev bras Mastol* 2003; 13: 149-58.
13. MAGUIRE GP, LEE EG, BEVINGTON DJ, KUCHEMANN CS, CRABTREE RJ, CORNELL CE. Psychiatric problems in the first year after mastectomy. *BMJ* 1978; 1: 963-5.
14. RANKIN M, BORAH GL, PERRY AW, WEY PD. Quality-of-life outcomes after cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102: 2139-47.
15. SHAKESPEARE V, COLE RP. Measuring patient based outcomes in a plastics surgery service: breast reduction surgical patients. *Br J Plast Surg* 1997; 50: 242-8.
16. SHOVER LR. Sexuality and body image in younger women with breast cancer. *Monogr Natl Cancer Int* 1994; 16: 177-82.
17. SIEGEL S, CASTELLAN JR NJ. *Nom parametric statistics*. 2.ed. New York: McGraw-Hill. 1988.
18. VEIGA DF, SABINO MN, FERREIRA M et al. Quality of life outcomes after predicted TRAM flap delayed breast reconstruction. *Brit J Plast Surg* 2004; 57(3): 252-7
19. WALDEN KJ, THOMPSON JK, WELLS KE. Body image and psychological sequels of silicone breast explanation: preliminary findings. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100(5): 1299-306.

Endereço para correspondência:

Daniela Francescato Veiga
Av. Coronel Armando Rubens Storino, 1100
37550-000 – Pouso Alegre/MG
E-mail: danifveiga@uol.com.br



Laurival A. De Luca
Liliane Raupp Gomes
Thaís Araújo Fortes
Fernando de Oliveira Prado
Heloisa De Luca Vespoli
Gilberto Uemura

Hospital das Clínicas da
Faculdade de Medicina
de Botucatu (Unesp) e
Instituto Brasileiro de
Controle do Câncer

PROLIFERAÇÃO LOBULAR LACTOGÊNICA COM FORMAÇÃO DE FÍSTULA E HIPERPRODUÇÃO DE LEITE FORA DO CICLO GRAVÍDICO-PUERPERAL

Rev bras Mastol 2006; 4:161-165

UNITERMOS

Adenoma;
Lactação;
Fístula.

RESUMO

As proliferações lobulares lactogênicas são alterações da mama específicas do ciclo gravídico-puerperal e que regridem, espontaneamente, com o término da amamentação. Neste relato, apresentamos o caso de uma paciente que manifestou abundante saída de secreção leitosa em pertuito periareolar da mama esquerda sem estar grávida ou no puerpério. O diagnóstico anatomopatológico foi adenoma da lactação, descartando-se qualquer tipo de malignidade. Os autores traçam paralelo entre as características da doença no ciclo gravídico-puerperal e no caso relatado. Não foi encontrado caso semelhante na literatura, sendo esse possivelmente o único publicado.

Esse resumo de caso foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp), com expresso consentimento da paciente.

INTRODUÇÃO

As proliferações lactogênicas da mama, também chamadas de adenomas lactantes, são tumores palpáveis que prevalecem nas mulheres grávidas⁴. Apresentam-se como uma ou mais massas, geralmente móveis, durante a gravidez ou no período pós-parto². São comuns em grávidas, pois os hormônios gestacionais induzem proliferação ductal com dramático aumento no número e no tamanho dos alvéolos mamários. O exame físico e os exames de imagem da mama são prejudicados nesse período em consequência da hiperproliferação celular. Qualquer massa que apareça deve ser cuidadosamente avaliada para excluir a possibilidade de câncer¹. Embora alguns autores acreditem que essas lesões sejam o resultado de mudanças lactacionais superimpostas a um adenoma tubular preexistente, outros sugerem que representam lesões novas, que correspondem a focos

nodulares de hiperplasia lactante da mama, como resposta focal exagerada à influência hormonal². Relataremos, a seguir, o caso de uma paciente com tumor lactífero fora do ciclo gravídico-puerperal.

APRESENTAÇÃO DO CASO

N.A., 27 anos, parda, divorciada, natural e procedente de Andradina, com três partos a termo. Admitida em agosto de 1994 com significativa saída de fluido leitoso por um pertuito periareolar da mama esquerda. Relatava história de um nódulo na mama esquerda havia 5 anos, doloroso, com piora da dor em período pré-menstrual. Há três anos, após sua segunda gestação, notou endurecimento da mama esquerda sem saída de leite e, passadas algumas semanas, o endurecimento deu lugar a dois nódulos

doloridos e avermelhados que foram drenados e dos quais saiu grande quantidade de pus. Algumas semanas depois, formou-se um pertuito em uma das cicatrizes de drenagem que dava saída à secreção leitosa. Decorridos 14 meses, durante a terceira gestação, aumentou muito a quantidade de secreção drenada, chegando a mais de 1 litro por dia. Não conseguiu amamentar novamente, mas persistiu a saída de secreção láctea (figuras 1 e 2). Recebeu bromocriptina, 2,5 mg por dia, por um período de 6 meses, com redução da quantidade de secreção láctea pela fistula. Entretanto, após suspensão da droga, o volume aumentou novamente. Não manifestava queixas relativas a outros aparelhos e sistemas.



Figura 1. Mama esquerda drenando secreção láctea.

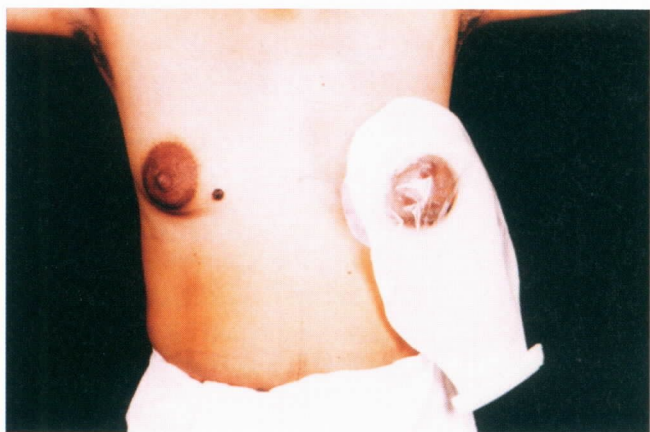


Figura 2. Mama esquerda com bolsa coletora.

Quanto aos antecedentes ginecológicos e obstétricos, relatava menarca aos 17 anos, com ciclos irregulares, exceto enquanto tomava Microdiol®. Utilizou esse medicamento por 5 anos, mas já parou há 3 anos. Iniciou suas atividades sexuais aos 19 anos, teve três gestações, sendo dois partos normais e uma cesariana (há 14 meses), durante a qual foi submetida à laqueadura tubária.

Na história mórbida progressiva, referia apenas doenças próprias da infância: sarampo, catapora e caxumba. Na

história familiar, relatava pai com cardiopatia. Negava outras doenças, incluindo câncer.

Ao exame físico, encontrava-se em bom estado geral, com exames clínico e ginecológico normais. No exame das mamas, notava-se assimetria, com a mama direita menor que a esquerda (figura 3). A inspeção estática e a dinâmica da mama direita não apresentavam alterações. A palpação dessa mama não identificava nódulo nem espessamento. A mama esquerda revelava orifício na linha média, em posição infra-areolar, de onde se notava saída de fluido leitoso. À palpação era percebido discreto intumescimento adjacente à fistula, não sendo possível a delimitação de nódulo. As axilas e as fossas supraclaviculares estavam livres de linfonodos palpáveis. O fluido drenado possuía aspecto leitoso e chegava a 750 ml por dia. Era ligeiramente amarelado e fluía espontânea e continuamente pelo trajeto fistuloso. Foi enviado para estudo e obteve os seguintes resultados: pesquisa de carboidratos: reação de Benedict fortemente positiva; pH maior que 7; teste do dextrostix: sugere presença de galactose, lactose e pequena quantidade de glicose. A citologia observou esfregaços constituídos por numerosos macrófagos espumosos dispersos em fundo proteináceo amorfo e rico em debris.



Figura 3. Assimetria mamária e amostra da secreção drenada.

As dosagens hormonais, FSH, LH, prolactina, TSH, T4 livre, estradiol e testosterona livre, estavam dentro dos limites normais, assim como o hemograma completo e as dosagens de cálcio, glicose, potássio, sódio, uréia, creatinina, bilirrubinas total e frações, TGO, TGP e exame qualitativo de urina.

Quanto aos exames de imagem, a mamografia bilateral evidenciou predomínio de tecido fibroglandular sobre o adiposo, com ausência de nódulos, microcalcificações e regiões axilares livres. A ultra-sonografia também evidenciou predomínio de tecido fibroglandular sem imagens anormais. A fistulografia mostrou dois ductos

ligeiramente dilatados e tortuosos, sem coleta de contraste em local específico, compatível com ectasia ductal e aumento da densidade do parênquima adjacente à fistula. Radiografias convencionais de pulmões e ossos revelaram-se normais, assim como a tomografia de sela turca.

Em março de 1995, foi submetida à ampla exérese do parênquima adjacente à fistula (figura 4). A peça enviada para exame anatomopatológico (figura 5) evidenciou distensão dos lóbulos por proliferação difusa das estruturas acinares. Os ácinos dilatados são revestidos por células cubóides ricas em vacúolos com secreção hialina intraluminar. Em alguns lóbulos, há proliferação das células de revestimento, sem vacúolos, sem atipias. O tecido estromal intralobular tem aparência compacta, densa, pela proliferação lobular e poucas células adiposas. Os ductos intralobulares estão dilatados, revestidos por epitélio cuboidal, ancorado por camada de células mioepiteliais. Conclusão: hiperplasia lactífera multifocal (área hiperplásica lactífera autônoma fora do contexto gravidez lactação) (figuras 6 e 7).

Em seguimento de 12 anos, não houve recidiva da fistula, mas completo desaparecimento do leite.

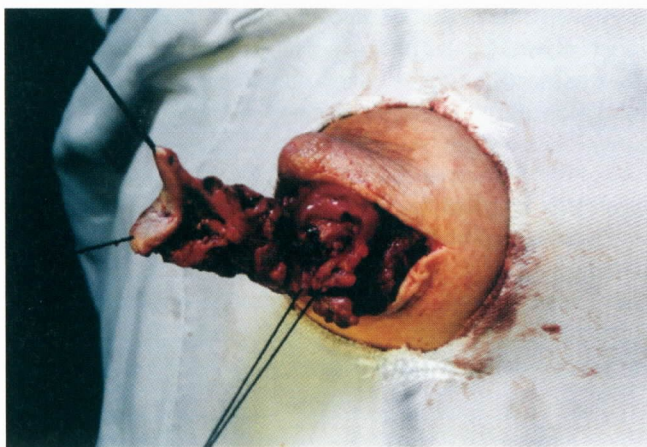


Figura 4. Exérese ampla do parênquima adjacente à fistula.



Figura 5. Peça cirúrgica.

DISCUSSÃO

Os adenomas da lactação ocorrem durante a gestação ou puerpério. São as massas palpáveis mais prevalentes nesse período, já que ocorrem possivelmente em resposta à liberação de hormônios esteróides sexuais lúteos e placentários, lactogênicos placentários, prolactina e gonadotrofina coriônica.⁴

O adenoma da lactação responde por aproximadamente 70% de todas as lesões biopsiadas em gestantes ou puerperas. As proliferações epiteliais da mama com produção de secreção láctea regredem espontaneamente após a suspensão da lactação.⁵ No caso relatado, chama a atenção a exagerada produção de leite em proliferação lobular semelhante ao parênquima mamário na gravidez, mas que se manifestou por fistula lactífera fora do ciclo gravídico-puerperal.

Diversas teorias têm sido propostas para explicar a origem dos adenomas da lactação. Alguns autores sugerem serem variações de fibroadenomas, adenomas tubulares ou hiperplasias lobulares que sofreram alterações morfológicas em consequência do estado

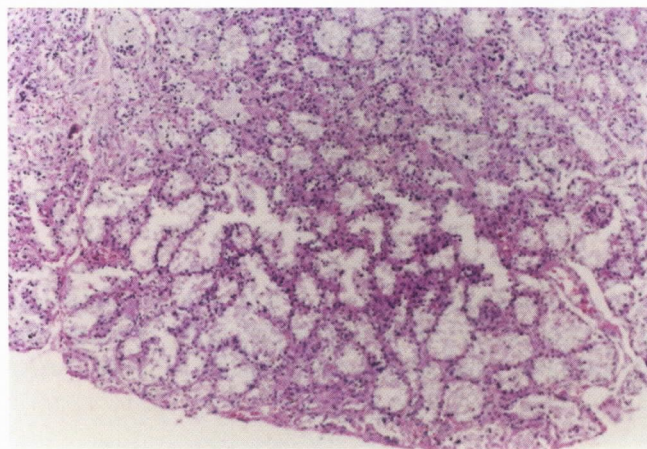


Figura 6. Hiperplasia lactífera.

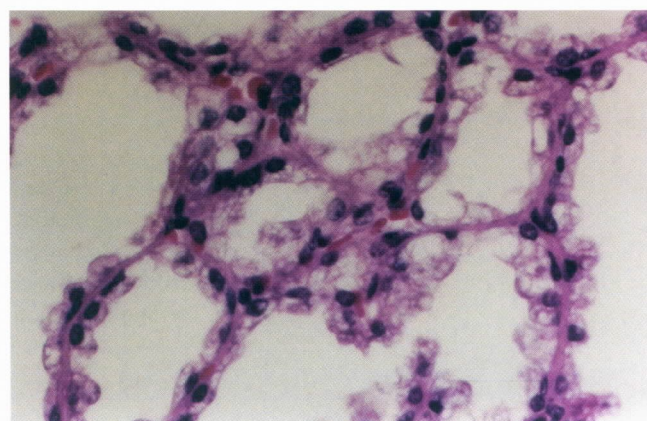


Figura 7. Hiperplasia lactífera (maior aumento).

fisiológico alterado. Outros postulam que essa entidade é lesão nova, que aparece em resposta a estímulo hormonal sobre o parênquima mamário. Geralmente, aceita-se que esse tumor é significativamente afetado pelo curso da gestação e pelos níveis crescentes de estrogênio^{1,4}.

O adenoma da lactação é caracterizado pelo exame físico, na maioria das vezes, como uma massa sólida, circunscrita, entre 1 cm e 4 cm de diâmetro, firme, móvel, ovóide ou macrolobulado¹. No caso apresentado, não foi possível delimitar nitidamente um nódulo, mas sim um espessamento próximo à fístula periareolar.

O diagnóstico pode ser dificultado, pois a morfologia da mama modifica-se nesse período e o aumento da densidade altera a sensibilidade tanto do exame físico como da mamografia. Os achados ultra-sonográficos não são específicos e podem ser variáveis, geralmente apresentando apenas características benignas, mas podem mimetizar nódulos malignos. A maioria se apresenta como massa ovóide, com margens bem definidas, ecotextura homogênea, diâmetro transverso maior que longitudinal e reforço acústico posterior, entretanto pode apresentar bordas irregulares e ecotextura heterogênea, com septo fibroso e sombra acústica posterior^{3,5}. Em nosso caso, os exames de imagem foram inconclusivos, aparecendo apenas um aumento na densidade do parênquima, adjacente à fístula, à fistulografia.

Histopatologicamente, o adenoma da lactação é uma massa sem cápsula verdadeira, composta por ácinos dilatados, com lóbulos proliferados delineados por células lobulares uniformes com citoplasmas vacuolizados ou granulares, separados por delicado tecido conjuntivo. O diagnóstico diferencial deve ser feito com fibroadenoma e carcinoma, ocorrendo naquele maior proliferação do estroma, das células mioepiteliais e, neste, maior

quantidade de irregularidades, como tamanho nuclear em relação ao citoplasma, hiper cromasia, entre outras^{1,3}.

A histologia da lesão apresentada nesse caso é semelhante à descrita na literatura como um adenoma da lactação, fora da gravidez, portanto sugerimos a designação fístula lactífera.

A história natural dos adenomas da lactação é regredir após o fim da amamentação. A bromocriptina, um agonista dopaminérgico que reduz a secreção de prolactina pela hipófise anterior, age envolvendo as mudanças da lactação e tem sido utilizada para reduzir o tamanho da lesão. A excisão cirúrgica, quando necessária, deve ser adiada enquanto as modificações da lactação estiverem presentes^{3,5}. Em nosso caso, a paciente estava fora do ciclo gravídico-puerperal, houve redução da secreção láctea pela fístula com o uso desse medicamento, porém, com a interrupção do tratamento realizado durante 6 meses, a secreção retornou em seguida. Foi, então, submetida a tratamento cirúrgico, que resultou em cura definitiva. Além de excluir diagnóstico de malignidade, a cirurgia teve como objetivo aliviar o desconforto da paciente.

O adenoma da lactação é diagnóstico de exclusão, já que eventualmente o exame físico, os exames de imagem e até as biópsias percutâneas podem ser inconclusivos, necessitando de ressecção cirúrgica para diagnóstico definitivo com intuito de afastar a possibilidade de malignidade.

A proliferação lobular lactogênica, freqüentemente associada à gestação e ao puerpério, costuma regredir após cessar a amamentação. O caso relatado, histologicamente semelhante ao de adenoma da lactação, ocorreu fora desse período, com formação de uma fístula que drenava exagerada quantidade de secreção láctea, causando grande desconforto à paciente.

KEY WORDS

Adenoma;
Lactation;
Fistula.

ABSTRACT

LACTOGENIC LOBULAR PROLIFERATION WITH FORMATION OF FISTULA AND MILK OVERPRODUCTION IN A NON-PREGNANT AND NON-PUERPERAL PATIENT

The lactogenic lobular proliferations are alterations of mammary gland specific of the pregnancy-puerperal cycle and they reduce spontaneously in the end of breast-feeding. We present a case report of a non-pregnant and non-puerperal patient with abundant milky periareolar discharge, through a fistula. The anatomopathologic diagnosis was lactating adenoma, excluding malignancy. The authors made a parallel between the characteristics of the illness in the pregnancy-puerperal cycle and in this case report. We did not find in the literature any similar case, so, this case report may be the unique published.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAKER TP, LENERT JT, PARKER J et al. Lactating adenoma: a diagnosis of exclusion. *Breast J* 2001; 7 (5): 354-7.
2. HARRIS JR, LIPPMAN ME, MORROW M, OSBORNE CK. Doenças da mama. 2.ed. São Paulo: Medsi. 2002; 1-13 e 89-110.
3. MOIR D. Lactating adenoma – A case study. *ASUM Ultrasound Bull* 2004; 7 (2): 26-7.
4. SAGLAN A, CAN B. Coexistence of lactating adenoma and invasive ductal adenocarcinoma of the breast in a pregnant woman. *J Clin Pathol* 2005; 58 (1): 87-9.
5. SUMKIN JH, PERRONE AM, HARRIS KM et al. Lactating adenoma: US features and literature review. *Radiology* 1998; 206: 271-4.

Endereço para correspondência:

Laurival A. De Luca
Av. Alcântara Machado, 2576
03102-002 – São Paulo/SP
E-mail: laury@ibcc.org.br



Ayder A. G. Vivi
 Danilo R. M. Furlan
 Marilize do Lago Ferreira
 Andressa Maria T. Victório
 Luciana Valadares Ferreira

Serviço de Oncologia
 da Faculdade de
 Medicina de Catanduva

CÂNCER DE MAMA MASCULINO BILATERAL E ASSÍNCRONO

Rev bras Mastol 2006; 4:166-169

UNITERMOS

Neoplasias de mama masculina;
 Bilateral;
 Assíncrono.

RESUMO

Câncer de mama masculino é patologia rara e ainda pouco estudada. O diagnóstico geralmente é tardio e com prognóstico comprometido em virtude da resistência dos homens em procurar auxílio médico. Entretanto, quando diagnosticado precocemente, tem maior probabilidade de cura. Os autores relatam um caso de câncer mamário masculino bilateral assíncrono e fazem uma revisão dos casos semelhantes já publicados.

INTRODUÇÃO

Em contraste com o câncer de mama feminino, o câncer de mama masculino é um tumor de rara ocorrência em todo o mundo. A estimativa é de apenas 1% de todos os casos de câncer mamário e representa menos que 1,5% de todos os tumores malignos em homens².

A prevalência de bilateralidade em homens é considerada menor que em mulheres, sendo sua incidência de 1,4% de todos os casos e o envolvimento síncrono estimado em um terço dos casos². O diagnóstico geralmente é feito entre 60 e 66 anos, ou seja, aproximadamente 10 anos mais tarde que nas mulheres³.

A etiologia ainda é obscura, mas os fatores de risco envolvidos são:

- feminilização resultante de hiperestrogenismo genético ou exógeno;
- hiperestrogenismo secundário à disfunção hepática em pacientes com cirrose, esquistossomose ou subnutrição;

- supressão da função testicular, como ocorre na síndrome Klinefelter ou na seqüela de orquite, lesão testicular, criptorquidia ou exposição ocupacional ao calor ou a substâncias tóxicas;
- ginecomastia;
- exposição à radiação ionizante;
- exposição a campo eletromagnético por mais de 30 anos;
- hiperprolactinemia secundária a trauma craniano ou ingestão de drogas;
- etnia, religião e geografia³.

Cerca de 20% dos pacientes (homens e mulheres) possuem história familiar significativa de câncer de mama. Recentes estudos têm revelado que a história de suscetibilidade de algumas famílias se relaciona aos genes BRCA1 e BRCA2, em que estes representam aumento de 50% a 85% no risco de cânceres de mama, de ovário, entre outros. O BRCA2 está mais especificamente

relacionado ao câncer de mama masculino, que se desenvolve em 10% dos homens com essa mutação³.

O achado mais comum no tumor de mama masculino é uma massa, que deve ser diferenciada de outras patologias, principalmente da ginecomastia. Outros sintomas frequentes são retração mamilar, edema, ulcerações e descarga mamilar (a sangüinolenta está associada a 75% dos cânceres), presença de nódulos e linfadenopatia axilar. Por meio da mamografia, é possível notar a presença de massa usualmente lobulada, espiculada ou mal delimitada, que é a característica primária e se diferencia do mamilo.

A disponibilização de novos testes genéticos leva os geneticistas a fornecerem maior número de informações sobre os riscos genéticos e também avaliar as histórias pessoal e familiar dos pacientes informando a respeito de medidas preventivas. O fato de o câncer de mama em homens ser, em geral, diagnosticado em estágios mais tardios resulta na falsa crença de perspectivas ruins.

A intenção desse relato de caso é colaborar com a classe médica divulgando o assunto. Apesar de raros, casos de câncer de mama em homens devem ter diagnosticado diferencial e ao menos ser lembrados quando da ocorrência de nodulações, massas ou descargas em mamas.

APRESENTAÇÃO DO CASO

P. T. V., 64 anos, branco, sexo masculino, electricista, residente em Catanduva (SP), procurou o Ambulatório de Oncologia em fevereiro de 2001 com nódulo na mama esquerda havia uma semana. Ao exame, detectou-se nodulação de cerca de 1 cm de diâmetro, dolorosa à palpação, endurecida, móvel e com retração da pele. Foi realizada exérese com o seguinte anatomopatológico: quadro histológico compatível com carcinoma papilífero invasivo multifocal, com 1,4 cm de diâmetro, grau I de Bloom e Richartson (figura 1). O paciente foi encaminhado para mastectomia radical e esvaziamento axilar com diagnóstico definitivo de:

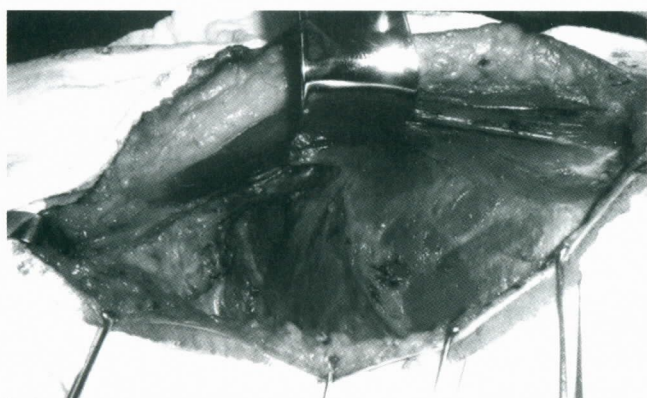


Figura 1. Campo cirúrgico.

- 1) Mama: carcinoma ductal intraductal tipo cribriforme com área de invasão incipiente do estroma, necrose gordurosa com reação xantogranulomatosa e granuloma de corpo estranho;
- 2) Linfonodos axilares: linfadenite catarral, sem indícios de neoplasia nos linfonodos.

O paciente seguiu em acompanhamento ambulatorial realizando periodicamente: CA15.3, radiografia de tórax, cintilografia óssea de corpo total, ultra-sons de abdome e de mama. Em agosto de 2005, P. T. V. manifestou câncer gástrico de antro, incipiente, e foi operado. O exame anatomopatológico revelou câncer gástrico com invasão até a submucosa e gânglios livres. Em janeiro de 2006, retornou ao seguimento ambulatorial da doença mamária. Em maio de 2006, procurou novamente o Ambulatório de Oncologia com queixa de nódulo na mama direita havia um mês. No exame físico, observou-se a presença de nodulação de aproximadamente 1 cm de diâmetro, endurecida e pouco dolorosa. Foi encaminhado para internação e exérese do nódulo, cujo exame anatomopatológico detectou carcinoma ductal invasivo com áreas cribriformes, associado a carcinoma intraductal, microcalcificações e permeação angiolinfática. A mastectomia radical com esvaziamento axilar foi então realizada e teve como diagnóstico definitivo processo inflamatório inespecífico com reparação xantomatosa e de corpo estranho, e ausência de metástase em sete linfonodos dissecados na gordura axilar (figura 2). O pós-operatório evoluiu sem intercorrências e o paciente segue em acompanhamento ambulatorial.

DISCUSSÃO

Ao contrário das intensas investigações sobre o câncer de mama feminino, o câncer de mama masculino foi pouco estudado. Porém, recentemente, o interesse científico a respeito dessa patologia vem crescendo. Pela raridade desses tumores, os dados epidemiológicos são em geral escassos e muitos deles sugerem associações

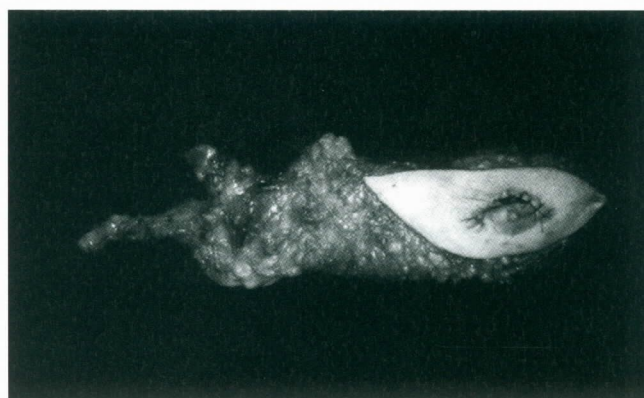


Figura 2. Peça operatória (produto de mastectomia radical à direita).

controversas. Outro fator observado é que o diagnóstico é feito tardiamente, em razão da resistência dos homens a procurar auxílio médico e da desinformação.

O achado mais comum no tumor de mama masculino é uma massa, devendo-se levar em conta como diagnóstico diferencial a hipertrofia benigna de mama do adolescente, a hipertrofia idiopática ou por disfunção hepática e, principalmente, a ginecomastia. As massas cancerosas são tipicamente unilaterais, rígidas, não dolorosas e pouco delimitadas e, em geral, localizam-se abaixo ou próximas do complexo areolomamilar. Já as encontradas nos pacientes com ginecomastia são usualmente bilaterais, dolorosas, delimitadas e se localizam logo abaixo dos mamilos. Havendo sinal de descarga mamilar sangüinolenta (75% dos casos), deve-se considerar como diagnóstico diferencial ginecomastia induzida por terapia estrogênica no tumor de próstata, altas doses de androgênios e papilomas nos ductos, estes muito raros. Outros sinais que podem estar presentes são retração do mamilo, edema, ulcerações, nódulos e linfadenopatia axilar³.

A prevalência da bilateralidade em homens é dita menor que em mulheres. A incidência citada é de 1,4% de todos os casos de câncer de mama em homens. Sempre que um câncer é detectado na mama contralateral, a dúvida consiste em tratar-se de um outro tumor primário ou de lesão metastática.

Sabe-se que a incidência do câncer de mama é maior em determinadas famílias, associando-se, atualmente, mutações genéticas BRCA1 e BRCA2. *Screenings* baseados nos teste genéticos trazem novas perspectivas na detecção e medidas preventivas. Estudos estabelecem que 10% dos homens com mutação no gene BRCA2 desenvolvem câncer de mama, fato que não ocorre com mutação do BRCA1³. Portadores de mutações BRCA apresentam risco aumentado de desenvolver câncer de mama contralateral em relação à população em geral (53% versus 02%)⁴.

As vantagens proporcionadas por esses testes genéticos ainda não estão ao alcance da maioria dos

serviços médicos pelo alto custo e pela necessidade de tecnologia específica.

Com base nos artigos pesquisados, após vasta busca bibliográfica, concluí-se a raridade do caso apresentado, que tem como características ser um carcinoma mamário masculino assíncrono, com ausência de história familiar e outros fatores de risco correlacionados.

Entre os casos encontrados, destacam-se tumores bilaterais síncronos, alguns associados à ginecomastia, um associado a tumor de próstata² em que o paciente se apresentava em terapia com estrógenos exógenos² e outro à hiperprolactinemia causada por adenoma de pituitária⁵. Apenas um caso apresentou-se assíncrono. Quanto ao tipo histológico, o carcinoma ductal se mostrou o mais freqüente^{1,3}.

O prognóstico é condicionado à existência de metástase a distância para linfonodos, à dimensão do tumor primário, ao estágio da doença e à duração da afecção antes do diagnóstico. Homens com câncer de mama apresentam mesmo estadiamento TNM, recebem o mesmo tratamento e possuem mesmo prognóstico que as mulheres³. Estudos mostram que o carcinoma de mama bilateral tem pior prognóstico que o unilateral, com ritmo mais rápido de metástase a distância e menor sobrevida². Entretanto, cabe perguntar se o mesmo se aplica a tumores bilaterais metacrônicos como neste caso em questão, ambos com estadiamento incipiente.

Apesar de raro, a importância desse caso relatado consiste não só em rever os conhecimentos já existentes, mas principalmente em levantar questões pertinentes quanto à etiologia e ao diagnóstico precoce em homens. Também alertar a comunidade, em especial o sexo masculino, sobre uma doença rara, entretanto possível, que, quando diagnosticada precocemente, exhibe grandes chances de cura.

Cabe ainda ressaltar que o fato de a glândula masculina ser pequena e pouco desenvolvida faz com que tumorizações ainda pequenas por vezes já comprometam pele (mamilo, aréola) e/ou parede torácica, comprometendo também o prognóstico.

KEY WORDS

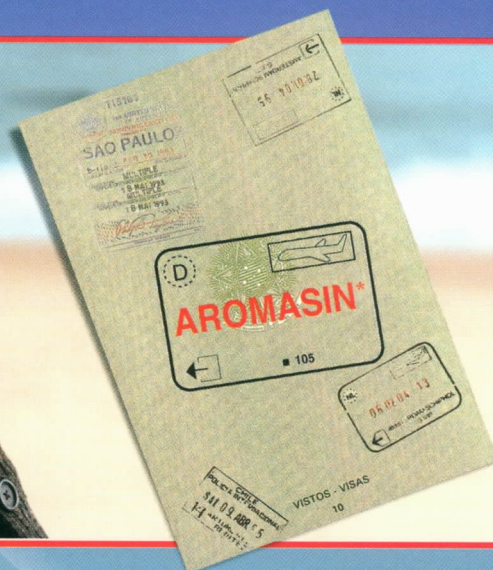
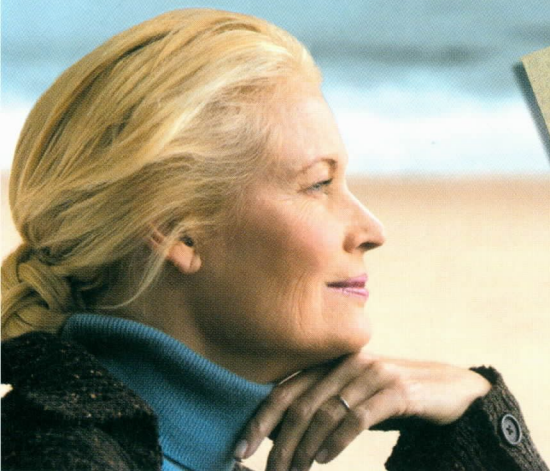
Male breast cancer;
Bilateral;
Asynchronous.

ABSTRACT

A SYNCHRONOUS BILATERAL MALE BREAST CANCER

Male breast cancer is a rare and not much studied disease. As a general rule, it has a late diagnosis and bad prognosis because of men resistance on looking for medical help. However, with a premature diagnosis there is a better chance of cure. The authors report a not synchronous bilateral male breast cancer case and make a review of similar published cases.

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. Firms 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.



Fale Pfizer

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

Reg. MS 1.0216.0141. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
USO ADULTO.
A persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.

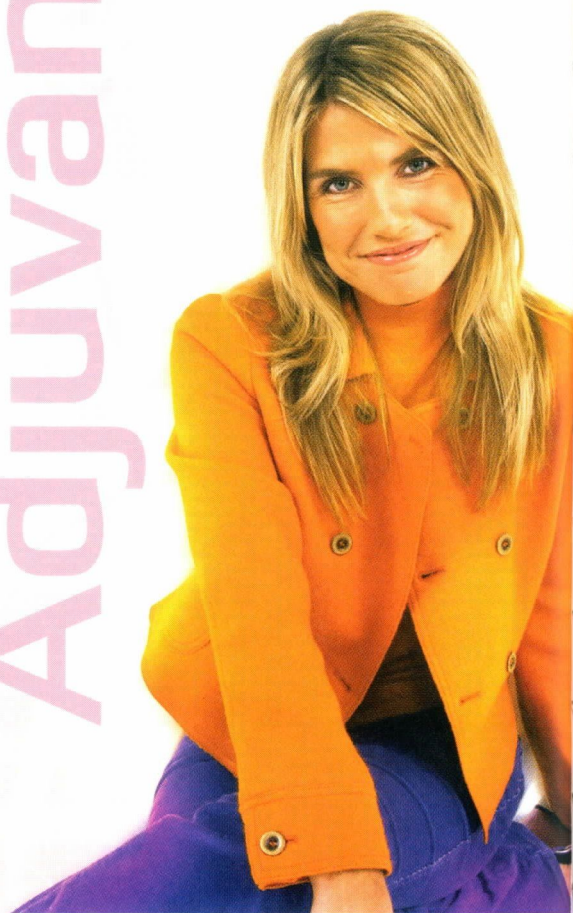


Laboratórios Pfizer Ltda. - CNPJ 46.070.868/0019-98
R. Alexandre Dumas, 1860 - São Paulo - SP - CEP 04717-904 - www.pfizer.com.br
© Copyright Laboratórios Pfizer Ltda. 2006 - Todos os direitos reservados.
*marca depositada

O uso de trastuzumabe por 1 ano em pacientes com câncer de mama HER2 positivo em tratamento adjuvante:

- Aumenta significativamente a sobrevida global, ou seja, favorece a diminuição de 34% no risco de morte.
- Proporciona ganho na sobrevida livre de doença.
- O risco de problemas cardíacos é considerado baixo.

Adjuvância



Referências bibliográficas: 1. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B e cols. N Engl J Med 2005; 353(16):1661-72. 2. Romand EH, Perez EA, Bryant J e cols. N Engl J Med 2005; 353(16):1673-84.

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 anafilatóides: 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.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BADALAMENTI G, ARCARA C, SCIBILIA C et al. A case report of bilateral male breast cancer. *Ann Onc* [serial online] 2005 Sept [cited 2006 Jun 12]; 16. Available from: URL: http://annonc.oxfordjournals.org/content/vol16/suppl_4/index.dtl#top.
2. COARD K, MCCARTNEY T. Bilateral synchronous carcinoma of the male breast in a patient receiving estrogen therapy for carcinoma of the prostate: cause or coincidence? *South Med J* 2004; 97(3): 308-10.
3. KAHLA PB, CASSARO S, VLADIMIR FG, WAYNE MG, CAMMARATA A. Bilateral synchronous breast cancer in a male. *Mt Sinai J Med* 2005; 72(2): 120-3.
4. ROGOZINSKA-SZCZEPKA J, UTRACKA-HUTKA B, GRZYBOWSKA E et al. BRCA1 and BRCA2 mutations as prognostic factors in bilateral breast cancer patients. *Ann Oncol* 2004; 15: 1373-6.
5. VOLM MD, TALAMONTI MS, THANGAVELU M, GRADISHAR WK. Pituitary adenoma and bilateral male breast cancer: an unusual association. *J Surg Oncol* 1997; 64(1): 74-8.

Endereço para correspondência:

Ayder A. G. Vivi
Rua Chile, 508
15800-430 – Catanduva/SP
E-mail: cirurgicavivi@ig.com.br



Alfredo Carlos S. D. Barros
Antonio Carlos Buzaid

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

HISTÓRIA NATURAL DO CÂNCER DE MAMA

Rev bras Mastol 2006; 4:170-175

UNITERMOS

Câncer de mama;
História natural.

RESUMO

Ao que tudo indica, a lesão genética iniciadora do câncer de mama ocorre em tecidos precursores da neoplasia. Formando-se o tumor, seu ritmo de crescimento é determinado basicamente pela função de proliferação celular, com desenvolvimento lento. A principal via de disseminação das células neoplásicas da mama é linfática e, após os êmbolos neoplásicos atingirem a circulação sistêmica, podem ser neutralizados pelo sistema de defesa do hospedeiro (resposta imune inata ou adaptativa) ou se multiplicar a distância. As assinaturas genéticas de cada tumor relacionam-se com o seu potencial metastatizante e a predileção por certos órgãos-alvo.

A evolução tumoral e a possibilidade de metastatização representam a história natural do câncer de mama, isto é, seu curso espontâneo sem a interferência das medidas terapêuticas. O conhecimento de suas particularidades é fundamental para o aprimoramento de estratégias preventivas e curativas da doença.

DESENVOLVIMENTO MORFOLÓGICO TECIDUAL

Uma parte dos carcinomas infiltrativos de mama evolui, após longo período, de lesões benignas preexistentes, passando por lesões precursoras pré-malignas, carcinomas *in situ* e carcinomas microinvasivos¹⁷. Outra parte parece não seguir essas etapas passo a passo e ter destino genético para formar, desde o início, carcinomas *in situ* ou invasores, com potencial ou não para metastatização^{20,21}.

O paralelismo da carcinogênese mamária e de seus mecanismos de biologia molecular, com parâmetros morfológicos teciduais, ainda não foi bem esclarecido. Classicamente, tem-se admitido que lesões hiperplásicas evoluem para carcinoma ductal *in situ* (CDIS) e este, para carcinoma infiltrativo^{2,5,14,17}. As evidências a favor dessa teoria são:

- mulheres com hiperplasia ductal sem atipias possuem risco relativo para câncer de mama duas vezes maior do que a população geral e, naquelas com atipias, o risco é cinco vezes maior;
- o risco relativo para carcinoma infiltrativo de mama é dez vezes maior em mulheres com carcinoma ductal *in situ*;
- mamas com câncer apresentam mais áreas de hiperplasia atípica do que glândulas sem câncer e o carcinoma infiltrativo é frequentemente associado a carcinoma *in situ* e hiperplasia atípica nos tecidos circunjacentes.

Sanders e col.¹⁶ acompanharam 28 casos de CDIS de baixo grau que, por terem sido equivocadamente diagnosticados como lesões benignas, foram tratados por meio de simples biópsia. Onze (39,3%) casos de carcinoma infiltrativo de mama ocorreram nessas mulheres, sempre na mesma mama e no mesmo quadrante da biópsia prévia; 7 foram verificados nos primeiros 10 anos após a biópsia e outros 4 ocorreram 15, 23, 29 e 42 anos depois. Cinco das 11 (45,4%) faleceram de metástases por câncer de mama.

A chance do aparecimento de carcinoma invasor de mama após o diagnóstico de hiperplasia epitelial atípica

é também elevada, mas bem menor do que acontece com o CDIS, em torno de 10% em 10 anos. Enquanto no CDIS o carcinoma invasivo futuro ocorre na mesma mama, na hiperplasia epitelial atípica o risco de câncer é bilateral, inferindo-se que esse achado seja, na verdade, um marcador de risco¹⁴.

Contudo, o tema é controverso. Cada etapa evolutiva não é obrigatoriamente precursora da outra (parada de evolução) e as lesões também podem surgir em células-tronco ou progenitores jovens presentes em etapas mais avançadas do ciclo morfológico tecidual (iniciação em qualquer tecido)^{3,4}.

CRESCIMENTO TUMORAL

O principal fator determinante do ritmo de crescimento tumoral é a porcentagem de suas células que estão em divisão por meio do ciclo celular (fração de proliferação). Esse ciclo possui duração variável, com média de 80 a 90 horas, e é dividido em quatro estágios: G_1 , S, G_2 e mitose (figura 1). As células latentes, fora do ciclo celular, permanecem em estágio G_0 .

As duas células-filha diplóides originárias de um ciclo mitótico entram em estágio G_1 (*gap 1*), que é o intervalo entre o final da divisão celular e o início da próxima fase de síntese do DNA (S). O estágio G_1 dura em média 60 horas e corresponde ao período de produção de proteínas necessárias para a duplicação do DNA, especialmente as ciclinas C, D e E e as cinases dependentes de ciclinas (CDK), que são influenciadas por estímulo estrogênico. Há um ponto no estágio G_1 , denominado ponto de restrição, a partir do qual as células ou se encaminham para o estágio S, ou se destinam à latência (estágio G_0)¹⁹.

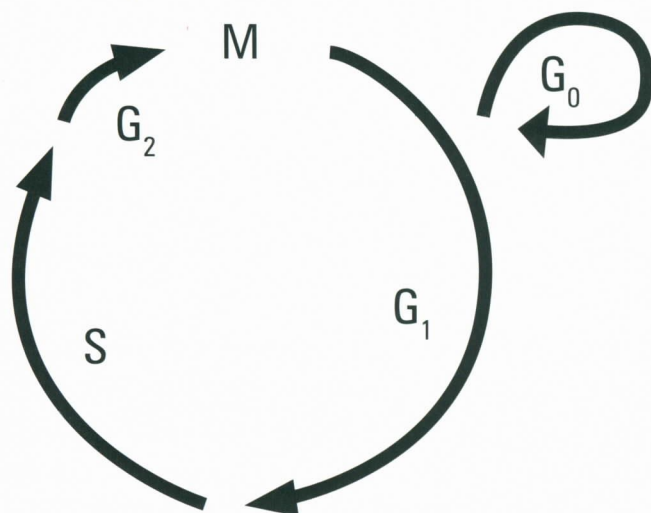


Figura 1. Representação esquemática do ciclo celular.

No estágio S, que demora em média 20 horas, as células sintetizam DNA para o início da replicação cromossômica.

No estágio G_2 , são produzidas proteínas relacionadas especificamente ao processo de divisão celular, as ciclinas A e B e diversas CDK. A duração média do estágio G_2 é de 4 horas.

A mitose é o segmento mais rápido do ciclo, no qual a célula-mãe se divide e distribui para as duas células-filha conjuntos idênticos de cromossomos.

As células podem permanecer em G_0 por curtos ou longos períodos, até de anos. Nesse estágio, se forem estimuladas por fatores de crescimento, induzidos pelos hormônios esteróides sexuais, podem retomar novamente o percurso da via do ciclo celular, entrando em G_1 .

O tempo de duplicação do câncer de mama é o resultado da interação entre a duração do ciclo celular, a fração de proliferação e a fração de perda celular pós-mitótica, a qual é estimada em 50% no mínimo. Entram em jogo potencialidades genéticas, estímulos hormonais, necrose e apoptose celular e reação imunológica sistêmica e local.

Mediante análise de casos de câncer submetidos a mamografias com grande intervalo entre o diagnóstico e o tratamento final, Fournier e col. estimaram que o tempo médio de duplicação tumoral é de 212 dias¹⁰. Apesar de esse período variar muito, como regra geral pode-se afirmar que o tumor de mama apresenta crescimento lento.

O crescimento do tumor de mama segue o padrão de uma função gompertziana (homenagem ao nome de um matemático). Nesse modelo, a taxa de crescimento não é constante. No início é maior e, à medida que a massa tumoral aumenta de tamanho, o tempo de duplicação torna-se cada vez mais longo (figura 2); sabe-se que as porções centrais dos tumores volumosos param de crescer por causa da insuficiência circulatória local.

A tabela 1 apresenta a relação entre o número de células neoplásicas e o diâmetro do tumor. Deve-se lembrar que, com 1 mm de diâmetro, o tumor passa a ser reconhecido pela mamografia e, com 1 cm, é passível de diagnóstico por exame físico. Estima-se que a fase pré-mamográfica do crescimento tumoral seja lenta, primeiro *plateau* da curva gompertziana, levando em

Tabela 1. Relação entre número de células e tamanho tumoral

Número de células	Tamanho tumoral
1	1 μ m
10 ⁶	1 mm
10 ⁹	1 cm

Volume tumoral

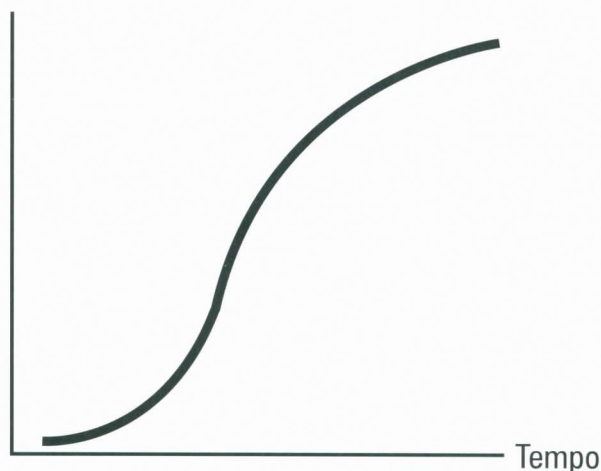


Figura 2. Crescimento tumoral estimado por volume tumoral em relação ao tempo: função gompertziana.

torno de 10 anos. Contudo, quando atinge entre 1 mm e 1 cm, o crescimento tumoral é rápido e ocorre, em média, em 3 anos. Com 10^{12} células no organismo, em fase de metástases múltiplas, supõe-se que exista cerca de 1 kg de células neoplásicas, tornando-se incompatível a vida.

PROPAGAÇÃO LINFÁTICA REGIONAL

A principal via de disseminação das células neoplásicas da mama é a linfática, porque a mama, que já é muito rica em capilares linfáticos, desenvolve ainda neolinfangiogênese peritumoral¹.

Os êmbolos neoplásicos podem ultrapassar o tecido estromal e atingir os capilares linfáticos (figura 3). Os linfáticos, em função da linfangiogênese, podem atingir a periferia do tumor ou até mesmo infiltrá-lo intratumoralmente, apresentando luzes capilares permeáveis, como foi demonstrado em tumores experimentais.

Os capilares linfáticos são maiores que os venosos, apresentam única camada de células endoteliais, membrana basal incompleta e exibem fenestras entre as células endoteliais. Dessa forma, oferecem menor resistência à penetração das células cancerosas.

Uma vez dentro dos canalículos linfáticos, os êmbolos neoplásicos são passivamente transportados pela corrente fluida, até atingir o linfonodo sentinela, para onde é drenada a linfa da região na mama, no local em que estava o tumor (figura 4). A partir deste, podem afetar os demais linfonodos que atuam como verdadeiras barreiras contra a passagem de células estranhas ao organismo.

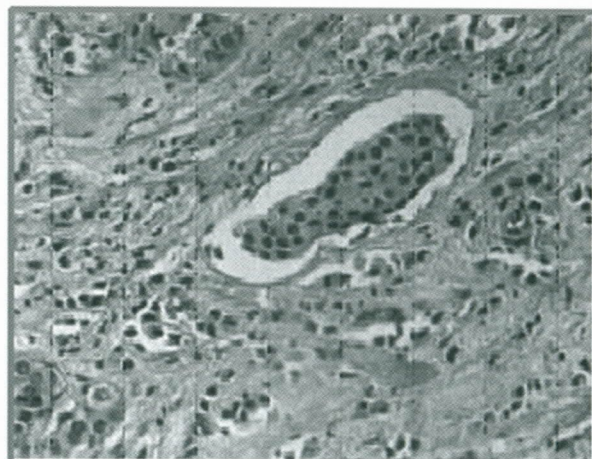
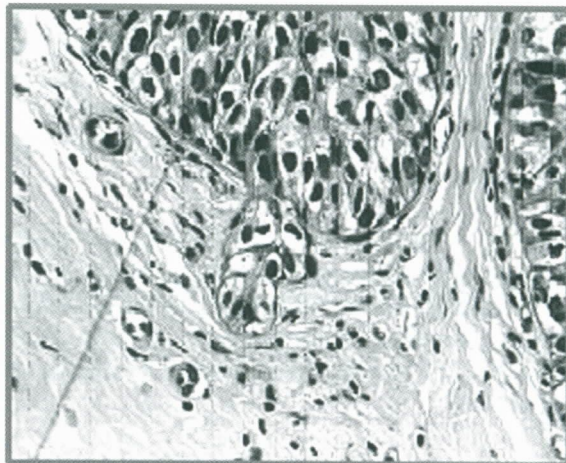


Figura 3. Infiltração neoplásica e embolização linfática no tecido estromal.



Figura 4. Infiltração neoplásica linfonodal.

Ultrapassados os linfonodos regionais, as células embolizadas progridem pelo capilar linfático eferente até chegar por fluxo unidirecional centrípeto às junções das veias jugular interna e subclávia de cada lado.

A partir daí, desembocam o ducto torácico (à esquerda) e o ducto direto linfático direito (à direita) e o átrio direito, os pulmões e, depois, a circulação sistêmica em geral⁵. As cadeias linfonodais para onde drenam os capilares linfáticos mamários são a axilar (principal), a torácica interna e a supraclavicular¹¹.

As células tumorais são identificadas, às vezes, na vênula eferente do linfonodo. Desse modo, admite-se que possa ocorrer um *shunt* para o sistema venoso de uma metástase linfonodal na área dos nódulos foliculares corticais dentro dos linfonodos.

A disseminação exclusivamente hematogênica também é possível. Sabe-se que pacientes sem envolvimento linfonodal podem desenvolver metástases a distância, células tumorais de mama podem se infiltrar nos capilares do sistema venoso e certos tipos de câncer, como os sarcomas, têm disseminação por via sanguínea.

DISSEMINAÇÃO METASTÁTICA A DISTÂNCIA

A disseminação metastática a distância compreende várias etapas: embolização intravascular, retenção em determinado órgão, extravasamento capilar e infiltração e reprodução em sítio secundário^{7,8}.

No compartimento circulatório, a eficiência do transporte intravascular dependerá da capacidade das células neoplásicas de formarem êmbolos associados com células do sangue, principalmente plaquetas. As selectinas são glicoproteínas de adesão que facilitam a interação das células cancerosas com elementos figurados do sangue e tornam os êmbolos mais estáveis e menos reconhecíveis por células de defesa do organismo¹¹.

Em princípio, os êmbolos metastáticos tendem a ficar retidos no primeiro sistema microcirculatório que encontrarem, no caso os pulmões. Contudo, além do mecanismo de impactação física, há fatores moleculares de adesão órgão-específicos que fazem com que, para cada tipo de tumor, exista predileção por determinado tecido para foco a distância¹³. No câncer de mama, as metástases ocorrem com maior frequência para ossos (cerca de 60%), depois para pleura e pulmões (20%), fígado (15%) e mais raramente para outros órgãos, como cérebro, ovários e pele. A figura 5 apresenta como exemplo uma cintilografia óssea com vários focos metastáticos.

O processo de metastatização é considerado ineficiente uma vez que apenas reduzida fração de células neoplásicas circulantes chega a produzir foco de metástase. Elas sofrem deformações no turbilhão

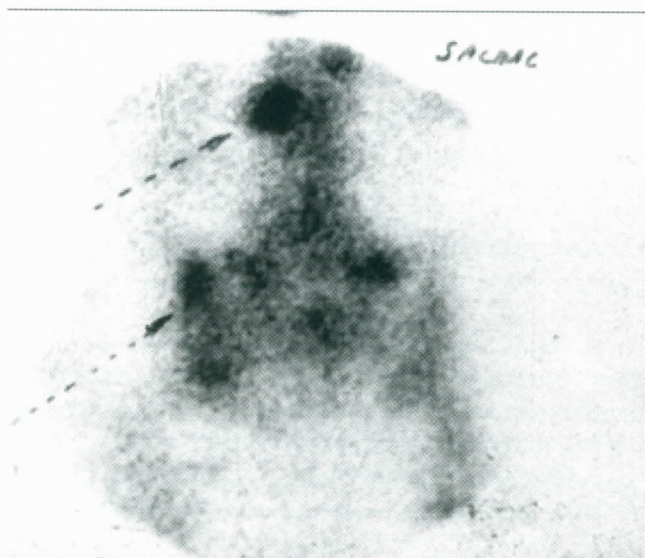


Figura 5. Metástases ósseas identificadas por cintilografia.

sanguíneo, enfrentam células de defesa imunitária e a maioria é destruída¹⁰.

Ocorrendo a retenção no órgão-alvo, o complexo neoplasia-plaquetas forma um grande trombo, que, imobilizado, induz a solução de continuidade na parede do vaso e posterior infiltração local. Outra possibilidade é o desprendimento direto das células tumorais do trombo e a ultrapassagem do bloqueio da camada endotelial e da membrana basal e o acesso ao estroma intersticial. A migração pelo estroma abrange os mesmos fatores envolvidos na invasão primária do tumor.

No sítio secundário, a célula metastática pode imediatamente passar a se reproduzir, ser destruída ou ficar dormente por longos períodos. Durante a latência, a produção intrínseca de fatores de crescimento ou estímulos externos pode provocar, a qualquer momento, o reinício da reprodução celular. No caso dos ossos, a interação da neoplasia com o microambiente local induz a produção de potente peptídeo de destruição tecidual: o PTHrP (*parathyroid hormone-related peptide*).

O ritmo de formação das metástases no câncer de mama é tipicamente heterogêneo. Por um lado, 10% a 15% das pacientes desenvolvem metástase sistêmica nos primeiros 3 anos após a detecção do tumor e, por outro, as metástases podem surgir até depois de 20 anos, ou seja, a recorrência neoplásica pode sobreviver em qualquer etapa da vida.

Conhecimentos obtidos com a tecnologia de *microarray* sugerem que a capacidade de metastatizar não é mera aquisição tardia dos tumores volumosos não tratados, e, sim, uma determinante do potencial inerente às lesões genéticas nas células-tronco iniciais. Neste particular, autores holandeses, liderados por van de Vijver, classificaram pelo perfilamento genético o câncer de

mama em subgrupos com prognóstico e capacidade de disseminação distintos²⁰.

Considerando as assinaturas genéticas e o microambiente tumoral, Weigelt e col. propuseram um modelo integrado para explicar as metástases sistêmicas²². Segundo esse modelo, os carcinomas de mama com alto potencial metastático podem ser distinguidos daqueles com baixo potencial pela sua assinatura genética primitiva.

O tumor tipo metastático, sob influência de fibroblastos estromais, pode abrigar variantes de célula-tronco passíveis de acumular uma série de mutações que lhes confira capacidade de metastatização, com seletividade específica para os tecidos-alvo, como ósseo e pulmonar. No sítio metastático, essas células-tronco induzem a reação fibroblástica e a angiogênese. De outra forma, mutações em células progenitoras bem diferenciadas determinam a formação de tumores de bom prognóstico, com reduzida probabilidade de metástases.

AS DEFESAS DO ORGANISMO

Em todas as etapas da carcinogênese e da história natural do câncer de mama, as forças antagonicas ao processo evolutivo entram em atuação. A imensa maioria das células mutantes não se reproduz e é bloqueada por sistema de vigilância genômica. O mesmo processo ocorre com as células que logram atingir os canais circulatórios e que, mediante vários mecanismos de defesa, não conseguem se traduzir em foco metastático ativo.

Não é incomum, ainda, que as pacientes permaneçam assintomáticas por longo período, após o tratamento inicial, até sobrevir uma metástase. Esse fenômeno, denominado dormência tumoral, traduz a presença latente ou bloqueada de doença metastática mínima residual⁶. As possíveis explicações para a dormência das células tumorais são:

- a) restrição imunológica do hospedeiro;
- b) permanência em estágio G₀, fora de ciclo celular;
- c) ausência de estímulo hormonal;
- d) proliferação muito lenta.

O sistema imunológico detecta e procura remover células malignas desde o início da carcinogênese até a fase de metástases. As mutações genéticas das células malignas codificam a síntese de proteínas estranhas, antígenos de superfície, decorrentes de oncogenes ou da ação defeituosa dos genes supressores, que excitam a imunidade.

Normalmente, a reação imunitária começa com a mobilização da resposta imune inata do organismo, a qual se segue à resposta imune adaptativa. As células inatas que reagem contra o câncer são células NK (*natural killer*), macrófagos e neutrófilos. As células NK são um subtipo de linfócitos que reconhece alterações de histocompatibilidade das células tumorais, promove sua lise e secreta citocinas (interleucinas e interferon) que inibem a proliferação dessas células¹⁵.

A resposta adaptativa depende de células efetoras específicas que reconheçam antígenos tumorais. As células dendríticas circulantes, originadas de células progenitoras da medula óssea, promovem a apresentação dos antígenos tumorais aos linfócitos T, estimulam essas células e fazem a ligação entre as respostas inata e adaptativa¹².

Os linfócitos T desempenham papel principal na rejeição aos tumores sólidos. Apresentam receptores que reconhecem antígenos tumorais e promovem a destruição das células neoplásicas por ação direta citotóxica ou secreção de citocinas.

Os linfócitos B contribuem na reação adaptativa atuando na citotoxicidade dependente de anticorpos¹⁸. Anticorpos antitumorais específicos são produzidos pelos linfócitos B que interagem com a célula neoplásica, formando um complexo com o sistema de complemento que estimula a fagocitose pelos macrófagos e a ação de células NK e neutrófilos.

Estado nutricional adequado, hábitos e estilo de vida saudáveis e bem-estar emocional contribuem para o bom funcionamento da maquinaria de defesa. Não é incomum metástases eclodirem depois de graves situações de estresse e de distúrbios afetivos, entretanto a relação causa-efeito é controversa.

Vale citar também que existem substâncias naturais que levam à quiescência das células em um compartimento metastático em decorrência do bloqueio da neoangiogênese. Folkman verificou que focos metastáticos desenvolvem-se rapidamente depois da remoção de tumores localmente avançados de mama⁹. Explicou o fenômeno com base no fato de que existe produção tumoral das substâncias angiostatina e endostatina, que inibem a angiogênese em pontos metastáticos distantes. A angiostatina e a endostatina interferem na resposta das células endoteliais a proteínas angiogênicas como VEGF e PDGF.

Esses conceitos de substâncias antiangiogênicas consolidam as práticas de que, após um tratamento cirúrgico, se deve iniciar a terapia sistêmica o mais breve possível. Outro procedimento importante é não retardar as cirurgias definitivas depois de biópsias excisionais.

KEY WORDS

Breast cancer;
Natural history.

ABSTRACTS

Breast cancer genetic damage appears to occur in pre-neoplastic tissue. When tumor is formed, its development rhythm is determined by the neoplastic proliferation cellular rate. The main way of malignant cells dissemination is the lymphatic one. After neoplastic emboli reaching systemic circulation they could be neutralized by the host defenses system (adaptive ou innate response) or reproduce in distant sites. Individual tumor microarrays are related to metastatic potential and option for targets organ.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AL-RAWI MAA, MANSEL RE, JIANG WG. Molecular and cellular mechanisms of lymphangiogenesis. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 117-21.
2. ALLRED DC, MOHSIN SK, FUQUA SAW. Histological and biological evolution of human premalignant breast disease. *Endocr Rel Cancer* 2001; 8: 47-61.
3. BARROS ACS, CARODOS MA, SHENG PY, COSTA PA, PELIZON C. Radioguided localisation of non-palpable breast lesions and simultaneous sentinel lymph node mapping. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 1561-5.
4. BISSELMJ, LABARGEMA. Context, tissue plasticity, and cancer: are tumour stem cells also regulated by the microenvironment? *Cancer Cell* 2005; 7: 17-23.
5. BOECKER W, MOLL R, DERVAN P et al. Usual ductal hyperplasia of the breast is a committed stem (progenitor) cell lesion distinct from atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ. *J Pathol* 2002; 198: 458-67.
6. BRAUN S, NAUME B. Circulating and disseminated tumor cells. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1623-6.
7. DEL GIGLIO A, BURGOS ARM, WEINSCHENKER PB. O estudo da doença residual mínima em câncer de mama. *Rev bras Mastol* 2005; 4: 190-7.
8. ENGEL J, ECKEL R, KERR J et al. The process of metastatisation for breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1794-806.
9. FOLKMAN J. Tumor angiogenesis and tissue factor. *Nature Med* 1996; 2: 167-8.
10. FOURNIER D, WEBER E, HOEFKLEN W et al. Growth rates of 147 mammary carcinomas. *Cancer* 1980; 45: 2198-207.
11. LIOTTA LA, KOHN EC. The microenvironment of the tumour-host interface. *Nature* 2001; 411: 375-9.
12. MATSURA K, YAMAGUCHI Y, UENO H, OSALCI A, ARIHIROK K, TAGE T. Maturation of dendritic cells and T-cell responses in sentinel lymph nodes from patients with breast carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 1227-36.
13. MINN AJ, KANG Y, SERGANOVA et al. Distinct organ-specific metastatic potential of individual breast cancer cells and primary tumors. *J Clin Invest* 2005; 115: 44-55.
14. PAGE DL, DUPONT WD. Anatomic markers of human premalignancy and risk of cancer. *Cancer* 1990; 66: 1326-35.
15. ROSA JM, PARIHAR R, MAGRO C, NUOVO GJ, TRIDANDAPANI S, CARSON WE. 3.ed. Natural killer cells produce T cell-recruiting chemokines in response to antibody-coated tumor cells. *Cancer Res* 2006; 66: 517-26.
16. SANDERS ME, SCHUYLER PA, DUPONT WD, PAGE DL. The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. *Cancer* 2005; 103: 2481-4.
17. SINGLETARY SE. A working model for the time sequence of genetic changes in breast tumorigenesis. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 202-16.
18. SMYTH MJ, GODFAEY DI, TRAPANI JA. A fresh look at tumor immunosurveillance and immunotherapy. *Nat Immunol* 2001; 2: 293-9.
19. TUBIANA M, PEJOVIC MH, KOSCIELNY S et al. Growth rate, kinetics of tumor cell proliferation and long-term outcome in human breast cancer. *Int J Cancer* 1989; 44: 17-22.
20. VAN DE VIJVER MJ, HE YD, VAN'T VEER LJ et al. A gene expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1999-2009.
21. VERONESI U, PAGANELLI G, VIALE G et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546-53.
22. WEIGELT B, PETERSE J, VAN'T VEER L. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nature Rev Cancer* 2005; 5: 591-602.

Endereço para correspondência:

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



CALENDÁRIO DE EVENTOS

SIMPÓSIO INTERNACIONAL CÂNCER DE MAMA 2007

Patrocínio: Hospital Sírio-Libanês
São Paulo, 29 e 30 de junho de 2007
Informações: (11) 3284-6680

CONGRESSO LATINO-AMERICANO DE MASTOLOGIA

Patrocínio: Federação Latino-Americana de Mastologia
Cuzco, 13 a 16 de setembro de 2007
Informações: 0021 51-189-448-1214

XIV CONGRESSO BRASILEIRO DE MASTOLOGIA

Patrocínio: Sociedade Brasileira de Mastologia
Fortaleza, 18 a 21 de outubro de 2007
Informações: (85) 3257-9556

Em qualquer opção de tratamento adjuvante para o
câncer de mama em pacientes na pré e peri-menopausa,
Zoladex® tem benefícios a oferecer.¹⁻⁸

Zoladex® 3,6mg acetato de goserrelina

Vida para quem tem muita vida pela frente

A adição de **Zoladex®** + Tamoxifeno
à quimioterapia, oferece à paciente maior
chance de viver sem a recorrência da doença.^{2,3}



1. Aebi S et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet* 2000;355(9218):1869-74. - 2. Davidson NE et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: Results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005;23(25):5973-82. - 3. Baum M et al. Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer: Results from the ZPPF study. *Eur J Cancer* 2006;42(7):895-904. - 4. Jonat W et al. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: the Zoladex Early Breast Cancer Research Association study. *J Clin Oncol* 2002;20(24):4628-4635. - 5. International Breast Cancer Study Group. Adjuvant - chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: A randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(24):1833-46. - 6. Jakesz R et al. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(24):4621-7. - 7. Boccardo F et al. Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil Versus Tamoxifen Plus Ovarian Suppression as Adjuvant Treatment of Estrogen Receptor-Positive Pre-/Perimenopausal Breast Cancer Patients: Results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02. *J Clin Oncol* 2000;18(14):2718-2727. - 8. Pritchard KI. Adjuvant therapy for premenopausal women with breast cancer: Is it time for another paradigm shift? *J Clin Oncol* 2002;20(24):4613-4.

* A bula do produto encontra-se no interior desta publicação.
Material destinado à classe médica.

AstraZeneca do Brasil Ltda.
Rodovia Raposo Tavares, km 26,9
CEP 06707-000 - Cotia/SP
ACCESS net/SAC 0800 0145578
www.oncologia-az.com.br

AstraZeneca
ONCOLOGIA

Inovando pela vida.

ZOLADEX® 3,6 mg e ZOLADEX® LA 10,8 mg acetato de goserrelina.

Atenção: seringa com novo sistema de proteção da agulha 3,6 mg e 10,8 mg. FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO: Depot e depot de liberação prolongada. Embalagem com uma seringa para injeção subcutânea abdominal previamente carregada com um depot cilíndrico estéril, de coloração cremosa, no qual o acetato de goserrelina é disperso em uma matriz biodegradável. **USO ADULTO. COMPOSIÇÃO:** Cada depot contém: acetato de goserrelina3,6 mg ou 10,8 mg. Excipiente: lactato-glicolato. **INFORMAÇÕES TÉCNICAS. CARACTERÍSTICAS. Propriedades Farmacodinâmicas.** ZOLADEX é um análogo sintético do hormônio de liberação do hormônio luteinizante (LHRH) que ocorre naturalmente. A administração crônica de ZOLADEX resulta na inibição da secreção de hormônio luteinizante (LH) pela pituitária, o que leva a uma queda nas concentrações séricas de testosterona nos homens e de estradiol nas mulheres. Assim como outros agonistas do LHRH, ZOLADEX inicialmente pode aumentar, de forma transitória, as concentrações séricas de testosterona no homem e de estradiol nas mulheres. Em homens, por volta do 21º dia após a primeira injeção do depot, as concentrações de testosterona caem para uma faixa de castração e assim permanecem com o tratamento contínuo a cada 28 dias e 12 semanas, com as dosagens de 3,6 mg e 10,8 mg, respectivamente. Esta inibição leva a regressão do tumor da próstata e a melhora sintomática na maioria dos pacientes. Se em circunstâncias excepcionais a administração não for repetida após 3 meses quando do uso de ZOLADEX LA 10,8 mg, os dados indicam que os níveis de testosterona de castração são mantidos por até 16 semanas na maioria dos pacientes. Em mulheres, as concentrações séricas de estradiol são suprimidas por volta do 21º dia após a primeira injeção do depot de 3,6 mg e, com o tratamento contínuo a cada 28 dias, permanecem suprimidas a níveis comparáveis àqueles observados em mulheres na pós-menopausa. Essa supressão está associada com diminuição da espessura do endométrio, a supressão do desenvolvimento folicular dentro do ovário, e uma resposta do câncer de mama hormônio dependente (tumores que são RE positivos e/ou RPg positivos), endometriose e leiomioma uterino e irá resultar em amenorréia na maioria das pacientes. Em mulheres, as concentrações séricas de estradiol são suprimidas ao redor de 4 semanas após a primeira injeção do depot de 10,8 mg e, permanecem assim até o final do período de tratamento. Em pacientes com estradiol já suprimido por um análogo do LHRH, a supressão é mantida com a mudança da terapia para ZOLADEX LA 10,8 mg. A supressão do estradiol está associada com uma resposta da endometriose e dos leiomiomas uterinos, resultando em amenorréia na maioria das pacientes. O tratamento com análogos do LHRH pode causar a ocorrência de menopausa natural. Raramente, algumas mulheres não retornam a menstruar após o término da terapia. No início do tratamento com ZOLADEX, algumas mulheres podem apresentar sangramento vaginal de duração e intensidade variáveis. Tal sangramento representa, provavelmente, supressão do estrógeno e espera-se que pare espontaneamente. **Propriedades Farmacocinéticas:** A biodisponibilidade de ZOLADEX é quase que completa. Sua administração a cada 4 e 12 semanas na dosagem de 3,6 mg e 10,8 mg, respectivamente, assegura a manutenção de concentrações eficazes, sem acúmulo nos tecidos. ZOLADEX apresenta pouca ligação às proteínas plasmáticas e possui uma meia vida de eliminação sérica de duas a quatro horas em pacientes com função renal normal, a qual é aumentada na presença de função renal comprometida. Para o composto administrado mensalmente ou trimestralmente na formulação em depot 3,6 mg ou 10,8 mg, respectivamente, esta alteração apresentará um efeito mínimo. Por esta razão, não é necessária nenhuma modificação de dose para esses pacientes. Não há alteração significativa da farmacocinética em pacientes com insuficiência hepática. **INDICAÇÕES ZOLADEX 3,6 mg** é indicado para: - Controle de câncer prostático passível de manipulação hormonal. - Controle de câncer de mama passível de manipulação hormonal, em mulheres em pré e perimenopausa. - Controle da endometriose, aliviando os sintomas, inclusive a dor, e reduzindo o tamanho e o número das lesões endometriais. - Controle de leiomioma uterino, reduzindo o seu volume na maioria dos casos, melhorando o estado hematológico da paciente e reduzindo os sintomas, inclusive a dor. É utilizado previamente à cirurgia para facilitar as técnicas operatórias e reduzir a perda sanguínea intra-operatória. - Diminuição da espessura do endométrio, utilizado antes da ablação endometrial. - Fertilização assistida: bloqueio hipofisário na preparação para a superovulação. **ZOLADEX LA 10,8 mg** é indicado para: - Controle de câncer prostático passível de manipulação hormonal. - Controle da endometriose, aliviando os sintomas, inclusive a dor, e reduzindo o tamanho e o número das lesões endometriais. - Controle de leiomioma uterino, reduzindo o seu volume na maioria dos casos, melhorando o estado hematológico da paciente e reduzindo os sintomas, inclusive a dor. É utilizado previamente à cirurgia para facilitar as técnicas operatórias e reduzir a perda sanguínea intra-operatória. **CONTRA-INDICAÇÕES:** É contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade grave conhecida à goserrelina ou a qualquer componente do produto, grávidas e lactantes. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:** O tratamento deve ser realizado sob a supervisão de médico experiente em quimioterapia antineoplásica. Inicialmente o acetato de goserrelina, como outros agonistas do LHRH acarreta aumento temporário dos níveis séricos de testosterona. Podem ocorrer piora temporária dos sintomas ou ocorrência adicional de sinais e sintomas de câncer prostático durante as primeiras semanas de tratamento. Como outros agonistas do LHRH, casos isolados de obstrução ureteral e compressão da medula espinal têm sido observados. Caso isto ocorra, o tratamento padrão deve ser substituído e, em casos extremos, deve-se considerar uma orquiectomia. Após tratamento repetido a longo prazo com ZOLADEX, observou-se um aumento na incidência de tumores benignos da pituitária em ratos machos. Embora esta descoberta seja semelhante ao que se observou anteriormente nesta espécie após castração cirúrgica, não se estabeleceu qualquer relevância da mesma em relação ao homem. Em camundongos, a administração a longo prazo de múltiplos das doses para seres humanos produziu alterações histológicas em algumas regiões do sistema digestivo. Estas se manifestaram por hiperplasia celular das ilhotas pancreáticas e uma proliferação celular benigna na região pilórica do estômago, também relatadas como lesões espontâneas nessa espécie. A relevância clínica desses achados não está esclarecida. O uso de ZOLADEX em homens com risco específico de desenvolver obstrução ureteral ou compressão da medula espinal deve ser cuidadosamente avaliado, e os pacientes devem ser acompanhados de perto durante o primeiro mês de tratamento. Se a compressão de medula espinal ou comprometimento renal devido à obstrução ureteral estiverem presentes, ou existir a possibilidade de sua ocorrência, deve-se instituir tratamento específico para essas complicações. Deve-se levar em consideração a relação risco/benefício quando existem os seguintes problemas médicos: metástases vertebrais, sensibilidade ao fármaco e uropatia obstrutiva. Pacientes do sexo feminino que estejam fazendo uso de ZOLADEX devem adotar métodos anticoncepcionais não-hormonais durante o tratamento. O uso de agonistas do LHRH em mulheres pode causar uma diminuição da densidade mineral óssea. Dados preliminares sugerem que o uso de ZOLADEX 3,6 mg em combinação com tamoxifeno para pacientes com câncer de mama, pode reduzir perda mineral óssea. Embora não existam dados específicos com o uso de ZOLADEX LA 10,8 mg, os dados de estudos com ZOLADEX 3,6 mg sugerem que pode haver alguma recuperação da mineralização óssea após a interrupção da terapia. Em pacientes recebendo ZOLADEX 3,6 mg para o tratamento de endometriose, a adição de terapia de reposição hormonal (um agente estrogênico diariamente e um agente progestagênico) reduziu a perda da densidade mineral óssea e os sintomas vasomotores. Não há experiência sobre o uso de terapia de reposição hormonal em mulheres recebendo ZOLADEX LA 10,8 mg. Dados preliminares sugerem que o uso de bifosfonados em combinação com agonistas do LHRH podem reduzir a perda mineral óssea em homens. Após a interrupção da terapia com ZOLADEX LA 10,8 mg, o tempo para o retorno da menstruação pode ser prolongado em algumas pacientes. O uso de ZOLADEX pode causar aumento da resistência cervical e cautela deve ser tomada ao dilatar a cérvix. Até o momento não há dados clínicos sobre a eficácia do tratamento de afecções ginecológicas benignas com ZOLADEX por períodos superiores a seis meses. **Uso pediátrico:** ZOLADEX não é indicado para crianças, pois a segurança e a eficácia da goserrelina não foram estabelecidas neste grupo de pacientes. **Reprodução assistida:** ZOLADEX 3,6 mg deve ser apenas administrado como parte de um regime para a reprodução assistida, sob supervisão de um especialista experiente da área. Assim como para outros agonistas do LHRH, existem alguns relatos de síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO) associada ao uso de ZOLADEX 3,6 mg em combinação com gonadotrofinas. O ciclo de estimulação deve ser cuidadosamente monitorado para identificar pacientes com risco de desenvolver essa síndrome. A gonadotrofina humana (hCG) deve ser bloqueada, se apropriado. Recomenda-se cautela ao usar ZOLADEX 3,6 mg em regimes de reprodução assistida em pacientes com síndrome do ovário policístico, pois pode haver aumento do recrutamento de folículos. **Uso durante a gravidez e lactação:** ZOLADEX não deve ser utilizado durante a gravidez, pois há um risco teórico de aborto ou anormalidade fetal se forem utilizados agonistas do LHRH na gravidez. Mulheres potencialmente férteis devem ser cuidadosamente examinadas antes do início do tratamento para excluir uma possível gravidez. Devem ser utilizados métodos anticoncepcionais não hormonais durante o tratamento. Somente após o retorno da menstruação poderão ser utilizados métodos contraceptivos hormonais. A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes que ZOLADEX 3,6 mg seja utilizado para fertilização assistida. Quando empregado com esse fim, não há evidência clínica que sugira uma associação causal entre ZOLADEX 3,6 mg e qualquer anormalidade subsequente de desenvolvimento de oócito ou gravidez e parto. O uso de ZOLADEX durante o período de amamentação é contra-indicado. **Testes Laboratoriais:** A administração de ZOLADEX em doses terapêuticas resulta na supressão do sistema pituitário-gonadal. Os testes diagnósticos das funções pituitárias

gonadotrópica e gonadal realizados durante o tratamento com **ZOLADEX** e até que o fluxo menstrual seja retomado podem apresentar resultados alterados devido a seu efeito supressor. Geralmente a função normal é restaurada dentro de 12 semanas após a interrupção do tratamento. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Não são conhecidas até o momento. **REAÇÕES ADVERSAS:** Raros incidentes de reações de hipersensibilidade, entre elas algumas manifestações de anafilaxia, foram reportadas. Foram relatados artralgia, parestesias inespecíficas e rashes cutâneos, geralmente leves, que regrediram sem descontinuação do tratamento. Alterações na pressão sanguínea, que podem se manifestar sob forma de hipotensão ou hipertensão, foram ocasionalmente observadas em pacientes que estavam sob uso de **ZOLADEX**. As alterações são normalmente transitórias e resolvem-se durante a continuação da terapia ou após seu término. Raramente tais mudanças foram suficientes para exigirem intervenção médica, incluindo cessação da terapia com **ZOLADEX**. Assim como para outros agentes desta classe, foram relatados casos muito raros de apoplexia hipofisária após a administração inicial de **ZOLADEX 3,6 mg**. Homens: Inicialmente, alguns pacientes com câncer de próstata podem sentir aumento temporário de dor óssea, a qual pode ser controlada sintomaticamente. Registraram-se casos isolados de obstrução ureteral e compressão da medula espinhal. Efeitos farmacológicos em homens incluem ondas de calor, sudorese e diminuição da potência que raramente requerem suspensão do tratamento. Pouco freqüentemente foram observados inchaço e hipersensibilidade das mamas. O uso de agonistas do LHRH em homens pode causar perda da densidade mineral óssea. Nos estudos clínicos controlados de **ZOLADEX 3,6 mg**, os seguintes eventos foram reportados como reações adversas maiores do que 5% dos pacientes: sintomas no trato urinário inferior, letargia, dor (piora nos primeiros 30 dias), edema, infecção do trato respiratório superior, erupção cutânea, sudorese, anorexia, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca congestiva, tontura, insônia e náusea. As seguintes reações adversas adicionais foram relatadas em mais de 1% e em menos de 5% dos pacientes tratados com gossersrelina: Cardiovascular: arritmia, acidente cerebrovascular, hipertensão, infarto do miocárdio, desordem vascular periférica e dor no peito. Sistema nervoso central: ansiedade, depressão e cefaléia. Gastrointestinal: constipação, diarreia, úlcera e vômito. Metabólico / Nutricional: hiperglicemia, aumento de peso e gota. Gerais: calafrios e febre. Urogenital: insuficiência renal, obstrução urinária, infecção do trato urinário, inchaço e intumescência das mamas. Mulheres: Efeitos farmacológicos em mulheres incluem ondas de calor, sudorese, alteração do libido, que raramente requerem suspensão do tratamento. Cefaléia, alterações de humor, inclusive depressão, ressecamento vaginal e alteração no tamanho das mamas foram observados pouco freqüentemente. Inicialmente, algumas pacientes com câncer de mama podem ter um temporário aumento dos sinais e sintomas, os quais podem ser controlados sintomaticamente. Em mulheres com leiomiomas pode haver a degeneração dos mesmos. Pode ocorrer eritema no local da injeção. Assim como para outros agonistas do LHRH, foram reportadas formação de cisto ovariano. Síndrome de hiperestimulação ovariana associada ao uso de **ZOLADEX 3,6 mg** em combinação com gonadotrofinas. Raramente, pacientes com câncer de mama com metástases ósseas desenvolveram hipercalemia no início do tratamento. Raramente, algumas mulheres poderão entrar na menopausa durante o tratamento com análogos do LHRH e não menstruarão novamente ao suspender o tratamento. Nos estudos clínicos de **ZOLADEX 3,6 mg** a cada 28 dias para o tratamento de endometriose, os seguintes eventos foram reportados na freqüência de 5% ou mais: vaginite, acne, seborréia, edema periférico, sintomas pélvicos, dor, dispareunia, infecção, astenia, náusea, hirsutismo, insônia, dor na mama, dor abdominal, dor nas costas, síndrome de gripe, tontura, reação no local da aplicação, alteração na voz, faringite, alteração no cabelo, mialgia, nervosismo, aumento de peso, câibra nas pernas, aumento de apetite, prurido e hipertonia. Os seguintes efeitos adversos não estão na lista acima, mas foram reportados na freqüência de 1% ou mais: Cardiovascular: hemorragia, hipertensão, enxaqueca, palpitação e taquicardia. Sistema nervoso central: ansiedade, parestesia, sonolência e alteração do pensamento. Gastrointestinal: anorexia, constipação, diarreia, boca seca, dispepsia e flatulência. Metabólico / Nutricional: edema. Gerais: reação alérgica, dor no tórax, febre e mal-estar. Urogenital: dismenorréia, freqüência urinária, infecção do trato urinário e hemorragia vaginal. Respiratório: bronquite, aumento da tosse, epistaxe, rinite e sinusite. Pele: alopecia, pele seca, erupção e descoloração da pele. Olhos: ambliopia e segura nos olhos. Músculo-esquelético: artralgia e dores nas articulações. Hematológico: equimose. **POSOLOGIA E MODO DE USAR:** Adultos: um depot de **ZOLADEX de 3,6 mg**, injetado por via subcutânea na parede abdominal inferior a cada 28 dias nos casos de: - Controle de câncer prostático passível de manipulação hormonal. - Controle de câncer de mama passível de manipulação hormonal, em mulheres em pré e perimenopausa. - Controle da endometriose, aliviando os sintomas, inclusive a dor, e reduzindo o tamanho e o número das lesões endometriais. - Controle de leiomioma uterino, reduzindo o seu volume na maioria dos casos, melhorando o estado hematológico da paciente e reduzindo os sintomas, inclusive a dor. É utilizado previamente à cirurgia para facilitar as técnicas operatórias e reduzir a perda sanguínea intra-operatória. - Diminuição da espessura do endométrio: para diminuição da espessura do endométrio antes da ablação endometrial devem ser administrados dois depots de **ZOLADEX 3,6 mg**, com uma diferença de quatro semanas entre um e outro, com cirurgia planejada entre zero e duas semanas após a administração do segundo depot. - Fertilização assistida: uma vez atingido o bloqueio hipofisário com **ZOLADEX 3,6 mg**, a superovulação e a captação de ócito devem ser realizadas de acordo com as práticas normais. Adultos: um depot de **ZOLADEX de 10,8 mg**, injetado por via subcutânea na parede abdominal inferior a cada 12 semanas nos casos de: - Controle de câncer prostático passível de manipulação hormonal. - Controle da endometriose, aliviando os sintomas, inclusive a dor, e reduzindo o tamanho e o número das lesões endometriais. - Controle de leiomioma uterino, reduzindo o seu volume na maioria dos casos, melhorando o estado hematológico da paciente e reduzindo os sintomas, inclusive a dor. É utilizado previamente à cirurgia para facilitar as técnicas operatórias e reduzir a perda sanguínea intra-operatória. Idosos: não é necessário o ajuste da dose para pacientes idosos. Crianças: não é recomendado o uso de **ZOLADEX** em crianças. Insuficiência renal: não é necessário o ajuste da dose para pacientes com insuficiência renal. Insuficiência hepática: não é necessário o ajuste da dose para pacientes com insuficiência hepática. Técnicas de Administração: O método adequado para a administração de **ZOLADEX** está descrito nas instruções abaixo: - Verifique se não há danos na embalagem antes de sua abertura. Se a embalagem estiver danificada, a seringa não deverá ser utilizada. Não remova a seringa estéril da embalagem até imediatamente antes de seu uso. Verifique se não há danos na seringa e constate se o depot de **ZOLADEX** está dentro da seringa. - Coloque o paciente em uma posição confortável, com a parte inferior do corpo discretamente levantada. - Limpe com algodão uma área na parede abdominal inferior abaixo do umbigo. - Examine o invólucro aluminizado do produto e a seringa para verificar se existem danos. - Remova a seringa e verifique que pelo menos parte do depósito de **ZOLADEX** esteja visível. Como **ZOLADEX** não é uma injeção líquida, não tente remover bolhas de ar, uma vez que isto pode deslocar o depósito do medicamento. - Retire a aba de proteção plástica da seringa e descarte-a. Remova a cobertura da agulha. - Segure a seringa em volta do tubo. Pince com os dedos a pele do abdômen e insira a agulha formando um ângulo de 30 a 45 graus em relação à pele, com a abertura da agulha voltada para cima. - Continue a inserir no tecido subcutâneo até que a capa protetora toque a pele do paciente. - Para administrar o depot de **ZOLADEX**, pressione o êmbolo até um ponto em que não mais consiga fazê-lo. Isso vai ativar a capa protetora. Você pode ouvir um “clique” e sentir que a capa protetora, automaticamente, começará a deslizar para cobrir a agulha. - Se o êmbolo não for TOTALMENTE pressionado, a capa protetora NÃO será ativada. - Retire a agulha e deixe que a capa protetora deslize e recubra a agulha. - Descarte a seringa em um coletor de agulhas apropriado. - Faça um curativo leve apenas para proteção. Nota: A seringa de **ZOLADEX** não pode ser usada para aspiração. Se a agulha hipodérmica penetrar em um vaso sanguíneo de grande calibre, o sangue será visto instantaneamente no centro da seringa. Se um vaso for penetrado, remova a agulha do local de aplicação e inutilize a agulha e a seringa. Injete um novo produto em um outro local ainda na região abdominal. Na improvável necessidade de remoção cirúrgica de **ZOLADEX**, este poderá ser localizado por ultrassom. **Atenção: no interior do invólucro há um disco contendo sílica gel para absorver a umidade.** **PERIGO. NÃO COMER. SUPERDOSAGEM:** Há experiência limitada com superdosagem em humanos. Nos casos em que **ZOLADEX** foi administrado em intervalo menor que o indicado ou administrado em altas doses, nenhum efeito adverso clinicamente relevante tem sido observado. Os testes em animais sugerem que nenhum outro efeito, senão os terapêuticos pretendidos sobre as concentrações de hormônios sexuais e o sistema reprodutor, serão evidentes com doses mais altas de **ZOLADEX**. Se ocorrer uma superdose, deve ser feito o controle dos sintomas. **PACIENTES IDOSOS:** Vide Posologia. **PRODUTO NOVO: ESTE É UM NOVO MEDICAMENTO E, EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA QUANDO CORRETAMENTE INDICADO E UTILIZADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.** MS - I.1618.0043. Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097. Fabricado por: AstraZeneca UK Limited - Macclesfield - Cheshire - Reino Unido. Importado e embalado por: AstraZeneca do Brasil Ltda. Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000 - CNPJ 60.318.797/0001-00. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Indústria Brasileira. Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho. Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca. **CDS 12.02.03. Jun/04. SAC: 0800 014 55 78.**

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 prémenopausadas; sempre

que for clinicamente apropriado, o estado pós-menopáusico 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 aldocetoreduases, 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 sadias 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.

use aseptic techniques. Mix thoroughly. Do not store.

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 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 necessitem de repetidas doses de Zometa, 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.

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, fósforo 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 Zometa; o seu uso nesta população não é recomendado. Em pacientes que necessitem de repetidas doses de Zometa, 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 fósforo; 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 BIOCÊNCIAS 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

EDITORIAL

O alto custo do tratamento oncológico do futuro

Auro del Giglio

ARTIGOS ORIGINAIS

Avaliação da função pulmonar e muscular respiratória em mulheres com câncer de mama

Cristiane Cibim Piazza, Elaine de Oliveira Caldeira Guirro, Dirceu Costa, Daniela Ike

A participação dos companheiros no diagnóstico e no tratamento do câncer de mama de suas mulheres

Ângela Maria dos Santos, Hilton Augusto Koch

Mastectomia: impacto na auto-estima das pacientes

Ana C. Swerts de Oliveira, Miguel Sabino Neto, Daniela F. Veiga, Silvania de C. Vieira Archangelo, Carlos H. V. Andrade, Neil Ferreira Novo, Lydía M. Ferreira

RELATOS DE CASO

Proliferação lobular lactogênica com formação de fistula e hiperprodução de leite fora do ciclo gravídico-puerperal

Laurival A. De Luca, Liliane Raupp Gomes, Thaís Araújo Fortes, Fernando de Oliveira Prado, Heloisa De Luca Vespoli, Gilberto Uemura

Câncer de mama masculino bilateral e assíncrono

Ayder A. G. Vivi, Danilo R. M. Furlan, Marilize do Lago Ferreira, Andressa Maria Tavares Victório, Luciana Valadares Ferreira

ARTIGO DE REVISÃO

História natural do câncer de mama

Alfredo Carlos S. D. Barros, Antonio Carlos Buzaid