

Revista Brasileira de

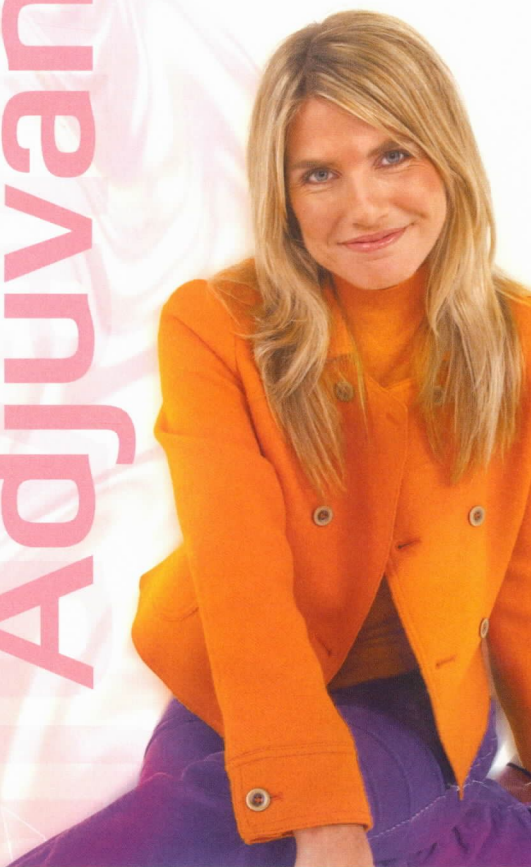
Mastologia

VOLUME 17, NÚMERO 2, JUNHO de 2007

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, hipocalemia, 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 asépticamente, 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.



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 Luiz B. Bevilacqua
José Roberto Filassi
Julia Y. Shinzato
Letícia Guerra Monteiro Pinheiro

Maria Aparecida Cardoso de Barros
Maria do Socorro Maciel
Marianne Pinotti
Marilana Geimba de Lima
Rita de Cássia Dardes
Sergio Tessaro
Silvio Kurbet
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. Avenida Vereador José Diniz, 3.300, 15º andar – 04604-006 – Campo Belo, São Paulo/SP
Tel.: (11) 3093-3300 - E-mail: segmentofarma@segmentofarma.com.br

Diretor geral: Idelcio D. Patricio **Diretor executivo:** Jorge Rangel **Controller:** Antonio Carlos Alves Dias **Editor de arte:** Maurício Domingues **Assistente comercial:** Karina Cardoso **Coordenador geral:** Alexandre Costa **Coordenadora editorial:** Andrea Rangel

Projeto gráfico: Eduardo Magno **Diagramação:** Eduardo Vargas Sales **Revisão:** Patrícia Zagni e Renata Del Nero **Produção gráfica:** Fabio Rangel **Cód. da publicação:** 3569.10.07



Sumário

EDITORIAL

- 45 **Sobre as indicações da ressonância magnética mamária**
Alfredo Carlos S. D. Barros

ARTIGOS ORIGINAIS

- 47 **Associação dos polimorfismos PVUII, XBAI, MSPI e HAEIII do gene do receptor de estrogênio alfa com a densidade mamográfica em mulheres após a menopausa**
Eduardo Henrique M. Ramos, Cláudio Kemp, Ismael D. C. Guerreiro da Silva, Ana Massad Costa, Edmund Chada Baracat, Afonso Celso Pinto Nazário, Naiara C. N. de Souza, Danielle Chambô
- 54 ***COLL: colour occult lesion localization*. Localização de lesões mamárias não-palpáveis com corante e identificação concomitante do linfonodo sentinela em tumores mamários**
Rubens Murilo A. Prudêncio, Érico Antonio Daia, Fábio Antonio Almeida Muniz, Rodrigo Soares, Alessandra F. Ventura, Gustavo Machado Badan, Caroline d'Abadia S. de Azevedo, Diogo Lopes Brun, Jaqueline Alves Barbosa
- 61 **Biópsia do linfonodo sentinela em mulheres com câncer de mama e mamoplastia redutora prévia – Técnica radioguiada**
Racso Yule Queiroz, Gustavo Tédde

RELATOS DE CASO

- 65 **Fibromixoma mamário**
Priscila Coelho Rabelo, Danielle Chambô, Antonio Chambô Filho, Renata Fardin Pimentel Garcia, Bruno Follador Roldi, Luciene Lage da Motta
- 69 **Sarcoma primário de mama gigante em adolescente de 13 anos**
Mário Feitosa Falcão, Patrick Bastos Metzger, Jessé Augusto Nascimento, Ricardo Augusto R. Galvão, Betina M. de Albuquerque, Solon Cavalcanti Guerra

ARTIGOS DE REVISÃO

- 74 **Resposta imune celular no câncer de mama**
Renato Augusto Menegaz, Márcia Antoniazzi Michelin, Renata Margarida Etchebehere, Paulo César Fernandes Jr., Eddie Fernando Candido Murta
- 79 **Ressonância magnética no rastreamento de mulheres com alto risco para câncer de mama**
José Roberto Filassi, Marcos Desidério Ricci, Luciano Fernandes Chala, Nestor de Barros

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 Juliana Paula Silva – 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. Bening 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.

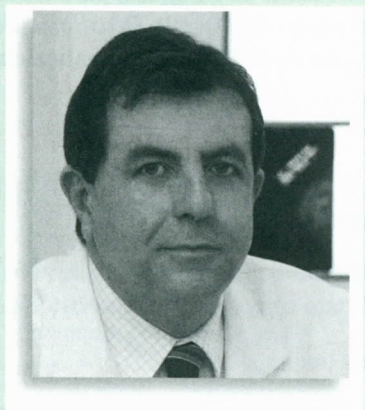
Ilustrações

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 precisam ter qualidade profissional para permitir reprodução.

Pontos a conferir

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

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



SOBRE AS INDICAÇÕES DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA MAMÁRIA

Os métodos de propedêutica mamária ganharam um aliado de peso nos últimos anos: a ressonância magnética (RM). Contudo, uma análise atual do panorama das indicações do exame não leva a resultado claro: quando se deve solicitar a RM?

Em primeiro lugar, é válido se ponderar que os exames de imagem (radiologia e ecografia) não devem competir entre si, e muito menos com a RM. Nenhum método complementar supera isoladamente as vantagens da mamografia, mas, combinados, bem indicados, são superiores a qualquer um exclusivamente.

A RM é um método que veio para ficar no arsenal propedêutico da mama. Contudo, ainda apresenta importantes limitações, tais como dificuldade para biópsia ou marcação percutânea quando a releitura da ecografia não encontrar vestígios de alteração; baixo valor preditivo positivo e baixa especificidade; alto custo; indisponibilidade, na maioria dos serviços, da bobina adequada acoplada ao aparelho para obtenção de margens da qualidade; falta de capacitação e treinamento do examinador; e, por último, impressão desfavorável da paciente, seja pela sensação de claustro, seja pelo excesso de ruído.

As opiniões apresentadas são pessoais, fruto da análise das publicações pertinentes.

A exata definição das indicações da RM, baseadas em evidências científicas e na relação custo-benefício, só vai ocorrer no futuro. Contudo, não dá mais para ignorar o método. E devemos estar atentos, porque já dizia Albert Einstein: “nunca pense no futuro; ele chega bastante cedo”.

No estágio atual dos conhecimentos, as indicações de RM mamária podem ser divididas em três grupos: comprovadas, aceitáveis e injustificáveis, conforme as evidências da literatura sejam, respectivamente, suficientes, limitadas ou insuficientes.

Indicações comprovadas

Esclarecimento de carcinoma oculto

Os carcinomas de mama descobertos por metástase linfonodal ou sistêmica, com mamas normais ao exame físico, mamografia e ecografia, têm indicação formal de RM. Em média, 50% dos casos deixam de ser ocultos porque se descortina o foco mamário com o novo exame. Por isso, o conceito mais moderno de carcinoma oculto já leva em conta a ausência de anormalidade na RM.

Deteção precoce em mulheres de alto risco para câncer de mama hereditário

Estudos realizados na Holanda, no Reino Unido, na Alemanha e nos Estados Unidos atestaram a eficiência da RM para diagnosticar mais precocemente que a mamografia o câncer de mama em mulheres com câncer de

mama hereditário, especialmente ante a mutação de BRCA 1. Em termos de capacidade preditiva, enquanto a sensibilidade da mamografia oscila em torno de 40% nessas pacientes, a da RM é aproximadamente de 80% a 90%. Esses dados justificam a RM periódica (anual ou bi-anual) para casos selecionados de alto risco familiar. Neste número da *Revista Brasileira de Mastologia*, um artigo de revisão e atualização de Filassi e col. analisa em detalhes essa questão.

Indicações aceitáveis

Acompanhamento de hiperplasia atípica e neoplasia lobular *in situ*

Nessas condições, principalmente em mamas densas ao RX, existem bases teóricas para justificar o exame, porém faltam casuísticas comprobatórias.

Planejamento de terapia cirúrgica de câncer de mama

Existem vários trabalhos apontando uma mudança na extensão da cirurgia em carcinomas estadiados como T₁₋₂ em função da RM, seja para ampliar uma ressecção segmentar, seja para indicar até, de início, uma mastectomia.

A RM acrescenta diagnósticos de multicentricidade e multifocalidade do tumor, estimando mais acertadamente que os demais métodos sua extensão microscópica e, também, facilita a avaliação intra-operatória das margens cirúrgicas pelo patologista.

Aproximadamente 15% a 20% das pacientes programadas para cirurgia conservadora merecem conversão de indicação para mastectomia, depois de biópsias evidenciando outros sítios de neoplasia descobertos pela RM. Em algumas situações, a importância da RM parece ser ainda maior para balizar a proposição da conduta conservadora: carcinoma ductal *in situ*, carcinoma lobular infiltrativo, carcinoma em jovem (idade < 40 anos), tumor com fluxo papilar, regressão tumoral após quimioterapia neo-adjuvante, doença de Paget, e seleção de casos para radioterapia parcial acelerada da mama.

Casos escolhidos de multicentricidade tumoral em pequenos focos têm sido tratados, recentemente, por meio de uma variação da mastectomia preservadora de pele, que é a mastectomia preservadora do complexo aréolo-papilar, denominada adenectomia mamária terapêutica. Para se recomendar essa técnica, devem existir, no mínimo, alguns centímetros de tecido considerado sadio no espaço subareolar e a RM é muito útil com este desiderato.

Seguimento de mama irradiada ou reconstruída

Para o diagnóstico diferencial de áreas endurecidas, com distorções e opacidades incomuns pela mamografia e ecografia, a associação do exame morfofuncional da RM com contraste pode ser válida.

Indicações injustificáveis

Consideram-se aqui todas as outras indicações não abordadas anteriormente. Exemplo principal é o rastreamento de câncer de mama na população geral em qualquer idade.

Alfredo Carlos S. D. Barros
Professor Titular da Faculdade de
Medicina da Universidade de Santo Amaro



Eduardo Henrique M. Ramos
Cláudio Kemp
Ismael D. C. Guerreiro da Silva
Ana Massad Costa
Edmund Chada Baracat
Afonso Celso Pinto Nazário
Naiara C. N. de Souza
Danielle Chambô

Disciplina de Mastologia
do Departamento
de Ginecologia da
Universidade Federal
de São Paulo

ASSOCIAÇÃO DOS POLIMORFISMOS PVUII, XBAI, MSPI E HAEIII DO GENE DO RECEPTOR DE ESTROGÊNIO ALFA COM A DENSIDADE MAMOGRÁFICA EM MULHERES APÓS A MENOPAUSA

Rev bras Mastol 2007; 2:47-53

UNITERMOS

Receptores estrogênicos;
Polimorfismo;
Mamografia.

RESUMO

Genes que codificam proteínas envolvidas na biossíntese, na ação e na metabolização dos esteróides sexuais são polimórficos. Essa condição poderia explicar as variações individuais na densidade mamográfica. Avaliaram-se 115 mulheres pós-menopáusicas não-usuárias de terapia hormonal e sem lesões mamárias clínica ou mamograficamente identificadas. Todas se submeteram à mamografia bilateral e determinou-se densidade radiológica por três observadores independentes, tomando-se como base a classificação dos padrões mamográficos do ACR-BIRADS[®], 2003 (duas avaliações subjetivas e uma computadorizada — ferramenta de histograma de escala de cinza do *software* Adobe Photoshop[®] 7.0). Obtiveram-se amostras de raspado bucal para extração de DNA, que foi realizada segundo protocolo do Kit GFX[®], da Amersham-Pharmacia, para células bucais. Após a extração do DNA, realizou-se PCR-RFLP (Reação de Cadeia Polimerase — *Restriction Fragment Length Polymorphism*) para análise dos polimorfismos presentes no íntron 1 (HaeIII e XbaI) e éxon 1 (MspI e PvuII) do gene do RE α . Houve alto grau de concordância entre os três observadores na determinação da densidade mamográfica. Trinta e quatro mulheres tinham mamas densas e 81, mamas lipossubstituídas. Não houve associação significativa entre os polimorfismos HaeIII e PvuII com a densidade mamográfica. Porém, essa mesma relação com os polimorfismos MspI e XbaI revelou tendência ao significado estatístico.

INTRODUÇÃO

Polimorfismo é definido como uma variação genética que ocorre normalmente na população geral, em frequência superior a 1%⁹, podendo contribuir para o desenvolvimento de várias doenças, sobretudo aquelas em tecidos hormônio-dependentes, e também explicar as variações individuais na densidade mamográfica^{2,5}.

A base genética que envolve a síntese de proteínas responsáveis pela manutenção dos níveis hormonais tem sido reconhecida, recentemente, como um importante fator de risco para o câncer de mama³. Tem-se tornado mais claro que a herança genética, agindo por meio dos polimorfismos, apresenta relevante papel nessa gênese.

Essas variações em genes que regulam a biossíntese e o metabolismo dos hormônios esteróides também foram analisadas para explicar os tipos de padrões mamográficos. Esses polimorfismos poderiam representar biomarcadores, de longo tempo de exposição aos hormônios endógenos, e potenciais fatores de risco para câncer de mama. A densidade mamária poderia ser hereditária, pelo menos em parte, e múltiplos genes estariam envolvidos⁴.

A presença dos polimorfismos PvuII e XbaI do gene do receptor de estrogênio (RE) tem-se relacionado com o risco para câncer de mama, entretanto os resultados não são consistentes. Para elucidar essa questão, tentou-se associá-los à densidade mamográfica. Observou-se que mulheres com mamas densas tinham um ou dois alelos polimórficos. Dessa forma, sugeriu-se que esses polimorfismos do gene do receptor de estrogênio afetariam o risco para esse tipo de câncer¹³.

Recentemente, em 2006, sabendo que genes metabólicos e do RE são possíveis fatores de risco implicados na iniciação e no desenvolvimento do câncer de mama, analisou-se se os polimorfismos CYP1A1, MspI, PvuII e XbaI estariam associados com o risco para essa doença entre mulheres chinesas. Verificou-se que havia um efeito conjunto entre os genótipos CYP1A1-MspI e XbaI (OR, 5,87; 95% de IC), CYP1A1-MspI e PvuII (OR, 2,39; 95% de IC) e entre os três genótipos (OR, 8,07; 95% de IC). Dessa forma, concluiu-se que genes metabolizadores estrogênicos e do RE poderiam conjuntamente ter papel na etiologia do câncer de mama¹².

No mesmo ano, outros autores estudaram se o polimorfismo PvuII do gene do RE influenciaria a expressão ou funcionalidade do receptor. Analisaram 236 mulheres com câncer de mama e 236 sem a doença, verificando correlação estatisticamente significativa entre padrões polimórficos e a moléstia. Detectou-se o receptor tipo PP (PvuII) significativamente em pacientes com câncer após a menopausa ($p = 0,03$). Entretanto, não havia cor-

relação para o *status* RE ou estadiamento clínico. Esses resultados mostraram associação entre polimorfismo do RE e câncer de mama e indicaram, também, que a perda completa do alelo p é fator de risco para o desenvolvimento de câncer na pós-menopausa; porém, não havia influência na expressão do RE nem no estágio tumoral⁸.

Dessa forma, tentando encontrar um possível fator genético relacionado com a persistência do padrão mamográfico denso observado em algumas mulheres após a menopausa, esse estudo procurou avaliar a eventual associação entre a presença dos polimorfismos HaeIII, MspI, PvuII e XbaI do gene do receptor de estrogênio alfa e a densidade mamográfica nessa população específica.

MÉTODO

Incluíram-se, prospectivamente, 115 mulheres atendidas no Setor de Climatério, que eram enviadas ao Setor de Diagnóstico da Disciplina de Mastologia do Departamento de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp), no período de janeiro a março de 2005. O estudo foi previamente aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa da EPM-Unifesp.

Essas mulheres caracterizavam-se por apresentar amenorréia de, no mínimo, um ano, dosagem sérica de FSH superior a 30 UI/mL e de estradiol inferior a 50 pg/mL. Não faziam uso de nenhuma medicação hormonal nem apresentavam doenças endócrinas, hepáticas ou renais que pudessem alterar o metabolismo estrogênico. Todas tinham mamografias normais (categorias 1 ou 2 do ACR-BIRADS[®]).

Determinação da densidade mamográfica

Todas foram submetidas a mamografia bilateral e ultra-sonografia mamária, quando necessária. A densidade mamográfica foi determinada por três observadores independentes. Dois deles (observadores 1 e 2) classificaram as mamografias subjetivamente, tomando-se como base os padrões mamográficos do ACR-BIRADS[®], 2003: (padrão 1) mamas lipossubstituídas predominantemente — menos de 25% de tecido glandular; (padrão 2) mamas moderadamente densas — de 25% a 50% de tecido glandular; (padrão 3) mamas heterogeneamente densas — de 50% a 75% de tecido glandular; (padrão 4) mamas extremamente densas — mais de 75% de tecido glandular.

A terceira determinação, computadorizada (observador 3), foi realizada como se segue: por convenção, a imagem da incidência oblíqua médio-lateral esquerda foi digitalizada e capturada pelo *scanner* CX312.T (Radiographic Digital Imaging, Compton, CA, EUA);

as imagens eram armazenadas em *compact disc* (CD) e posteriormente utilizadas no programa Adobe Photoshop® versão 7.0. Com esse programa, inicialmente se empregava a ferramenta *magic wand tool*, selecionando toda a mama, tomando-se o cuidado de excluir o músculo peitoral e, assim, encontrava-se um valor numérico que correspondia à quantidade de *pixels* da área mamária geral; a seguir, selecionava-se com a mesma ferramenta a área mamária mais densa, obtendo-se dessa forma a quantidade de *pixels* dessa região; e finalmente, a fim de se determinar um valor percentual de tecido fibroglandular, estabelecia-se uma relação entre os dois valores iniciais, segundo a fórmula: densidade mamográfica (Photoshop®) = área densa (*pixels*) x 100/área total (*pixels*).

Os valores percentuais de área densa assim obtidos eram comparados com as classificações subjetivas, determinadas pelos dois outros observadores, para avaliação do grau de concordância entre eles. A medida adotada foi a estatística Kappa. Para medidas com máximo grau de concordância, assume o valor 1 e, para ausência de concordância, 0.

Como havia poucas pacientes com mamas extremamente densas, as 115 mulheres foram classificadas pelos três observadores em dois grupos principais de densidades mamográficas: grupo A (aquelas com até 50% de tecido fibroglandular – mamas lipossustituídas) e grupo B (aquelas com mais de 50% de tecido fibroglandular – mamas densas). Por ser método exato e desprovido de tendência, utilizamos como valores de referência as densidades obtidas pelo observador 3.

As variáveis genéticas (polimorfismos HaeIII, MspI, PvuII e XbaI) foram analisadas tentando-se encontrar associação com a densidade mamográfica.

Coleta de material biológico

As amostras de raspado bucal foram obtidas por meio de escova do tipo *cytobrush*, friccionadas contra a mucosa de revestimento bucal. Posteriormente, foram conservadas em - 80 °C até posterior extração de DNA genômico.

Extração de DNA de raspado bucal

Realizou-se, segundo o protocolo do Kit GFX®, da Amersham-Pharmacia, para células bucais. Em síntese, o material celular (esfregaço bucal) foi centrifugado. Ao concentrado celular, foram adicionados 500 µL de solução de extração, agitando-se até que fosse dissolvido. A essa etapa se seguiu centrifugação a 14.000 rpm/1 minuto (Eppendorf modelo 5804 R), com o objetivo de separar restos celulares do sobrenadante que foi, nesse momento, colocado na coluna de filtragem. Após nova centrifugação, a 14.000 rpm/1 minuto, uma nova alíquo-

ta de 500 µL da solução de extração foi colocada na coluna, com posterior centrifugação a 14.000 rpm/1 minuto. Seguiu-se, então, a colocação de 500 µL de solução limpadora, com nova centrifugação a 14.000 rpm/3 minutos. Nesse momento, adicionaram-se à coluna 70 µL de água milliQ autoclavada pré-aquecida a 70 °C, seguida de centrifugação a 14.000 rpm/1 minuto, coletando-se o eluído em tubo do tipo Eppendorf; o DNA então obtido achava-se pronto para ser utilizado em PCR. A quantificação de DNA foi feita por meio de espectrofotometria com comprimento de onda de 260 nm (espectrofotômetro Spectronic modelo Genesys 5).

PCR - Reação em cadeia de polimerase para o íntron 1 do gene do REα

Nas reações, utilizaram-se 200 ng do DNA genômico em um volume final de 25 µL de reação contendo: 5 pmol/µL de cada *primer sense* (5'-cat cta ctc cta tgt ctg gt-3') e *anti-sense* (5'-cgt gta gac tga agg gca t-3'), 10 µL de *mix* Promega (50 U/mL de Taq DNA polimerase – pH 8,5, 400 µM de dATP, 400 µM de dCTP, 400 µM de dGTP, 400 µM de dTTP e 3 mM de MgCl₂; Promega® Corporation, Madison, WI, EUA) e 12 µL H₂O de *nuclease-free* Promega, que foram submetidos ao termociclador (GeneAmp PCR System 9700, Applied Biosystems) por 40 ciclos, em que a primeira etapa de desnaturação foi de 94 °C por 30 segundos, anelamento a 54 °C por 45 segundos e polimerização a 72 °C por 45 segundos. A eletroforese foi feita em gel de agarose a 2%/brometo de etídio e o padrão obtido nessa reação foi de 227pb.

PCR-RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*)

Para análise dos polimorfismos presentes no íntron 1 do gene do REα (receptor de estrogênio alfa), os produtos de PCR foram incubados em um volume de 10 µL a 37 °C por quatro horas, contendo: três unidades das enzimas HaeIII e XbaI (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, California, EUA) e 8 µL do produto da PCR.

A enzima de restrição HaeIII reconhecia o seguinte trecho da seqüência da PCR amplificado para este trecho do gene REα: 5' -GG↓CC -3' / 3' -CC↑GG-3'.

Já a enzima XbaI reconhecia o trecho da seqüência da PCR amplificado para este trecho do gene REα: 5'... T↓CTAGA...3' / 3'...AGATC↑T...5'.

Reação em cadeia de polimerase para o éxon 1 do gene do REα

Nas reações, utilizaram-se 200 ng do DNA genômico em um volume final de 25 µL de reação contendo: 5 pmol/µL de cada *primer sense* (5'-atg cgc tgc gtc gcc tct aa-3') e *anti-sense* (5'-ctg cag gaa agg cga cag ct-3'), 10 µL de *mix* Promega (50 U/mL de Taq DNA polimerase –

pH 8,5, 400 μ M de dATP, 400 μ M de dCTP, 400 μ M de dGTP, 400 μ M de dTTP e 3 mM de $MgCl_2$; Promega[®] Cooperation, Madison, WI, EUA) e 12 μ L H_2O de nucleasa-free Promega, que foram submetidos ao termociclador (GeneAmp PCR System 9700, Applied Biosystems) por 40 ciclos, em que a primeira etapa de desnaturação foi de 94 °C por 30 segundos, anelamento a 56 °C por 45 segundos e polimerização a 72 °C por 1:30 minuto. A eletroforese foi feita em gel de agarose a 2%/brometo de etídio e o padrão obtido nessa reação foi de 479pb.

PCR-RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*)

Para análise dos polimorfismos presentes no éxon 1 do gene do RE α , os produtos de PCR foram incubados em um volume de 10 μ L a 37 °C por quatro horas, contendo separadamente: três unidades das enzimas MspI e PvuII (Fermentas International INC., Ontário, Canadá), 0,1 μ L BSA (*bovine serum albumin*) e 8 μ L do produto da PCR para cada um.

A enzima de restrição MspI reconhecia o seguinte trecho da seqüência da PCR amplificado para este trecho do gene RE α : 5'...C↓CGG...3' / 3'...GGC↑C...3'.

Já a PvuII reconhecia o trecho da seqüência da PCR amplificado para este trecho do gene RE α : 5'...CAG↓CTG...3' / 3'...GTC↑GAC...5'.

RESULTADOS

Verificaram-se três situações distintas, a depender da presença ou da ausência dos polimorfismos em um dos alelos. Denominou-se de: selvagem, quando não havia alelo polimórfico; heterozigoto, quando havia um polimórfico; e mutado, quando os dois alelos eram polimórficos.

Constatou-se polimorfismo HaeIII em 43 (37,4%) das 115 mulheres, ao passo que o MspI estava presente em 96 (83,5%). O PvuII foi identificado em 85 (73,9%) e o XbaI, em 95 (82,6%) das 115 mulheres analisadas (figura 1).

O grau de concordância na determinação da densidade mamográfica, segundo o método estatístico de Kappa, foi o seguinte: 0,919 (observadores 1 e 3), 0,821 (observadores 1 e 2) e 0,769 (observadores 2 e 3) (tabela 1).

O estudo de associação entre cada polimorfismo e a avaliação da densidade mamográfica (grupos A e B) contaram com o emprego do Teste de Qui-quadrado de Pearson. Os resultados obtidos permitem afirmar que não há intensa associação entre as variáveis ora estudadas (tabelas 2 e 3).

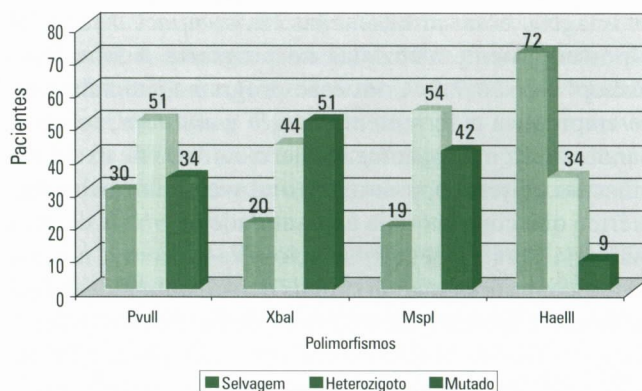


Figura 1. Distribuição dos polimorfismos PvuII, XbaI, MspI e HaeIII do gene do receptor de estrogênio alfa, segundo as variantes selvagem, heterozigoto e mutado.

Tabela 1. Distribuição das densidades mamográficas de 115 mulheres após a menopausa e grau de concordância na determinação destas entre os três observadores

Densidades*	Observadores**					
	1		2		3	
	n	%	n	%	n	%
D1	26	(22,6%)	32	(27,8%)	25	(21,7%)
D2	55	(47,8%)	48	(41,7%)	56	(48,7%)
D3	27	(23,5%)	27	(23,5%)	28	(24,4%)
D4	7	(6,1%)	8	(7%)	6	(5,2%)
Total	115	(100%)	115	(100%)	115	(100%)

*De acordo com ACR-BIRADS[®].

**Observadores 1 e 2 (avaliação subjetiva) e observador 3 (avaliação objetiva).

Grau de concordância entre os observadores 1 e 3 (Kappa = 0,919).

Grau de concordância entre os observadores 1 e 2 (Kappa = 0,821).

Grau de concordância entre os observadores 2 e 3 (Kappa = 0,769).

Tabela 2. Distribuição da amostra quanto à densidade mamográfica e aos polimorfismos estudados

Polimorfismos	Densidades		Total
	Grupo A*	Grupo B**	
HaeIII			
Heterozigoto/ Mutado	30	13	43
Selvagem	50	22	72
MspI			
Heterozigoto/Mutado	64	32	96
Selvagem	16	3	19
PvuII			
Heterozigoto/ Mutado	56	29	85
Selvagem	24	6	30
XbaI			
Heterozigoto/ Mutado	64	31	95
Selvagem	16	4	20

*Mamas com até 50% de tecido fibroglandular.

**Mamas com mais de 50% de tecido fibroglandular.

Tabela 3. Resultados do estudo de associação entre cada polimorfismo e a densidade mamográfica

Polimorfismos	Nível descritivo
PvuII	0,117
XbaI	0,098
MspI	0,094
HaeIII	0,999

Teste Qui-quadrado.

Para estudar a associação conjunta entre os polimorfismos de interesse e a densidade mamográfica avaliada, realizou-se análise de correspondência (figura 2). A partir de sua observação, pode-se afirmar que, de fato, os polimorfismos não apresentam intensa associação com a densidade mamográfica. De outra parte, é possível afirmar que MspI, PvuII e XbaI apresentam estados semelhantes entre si e diferentes de HaeIII.

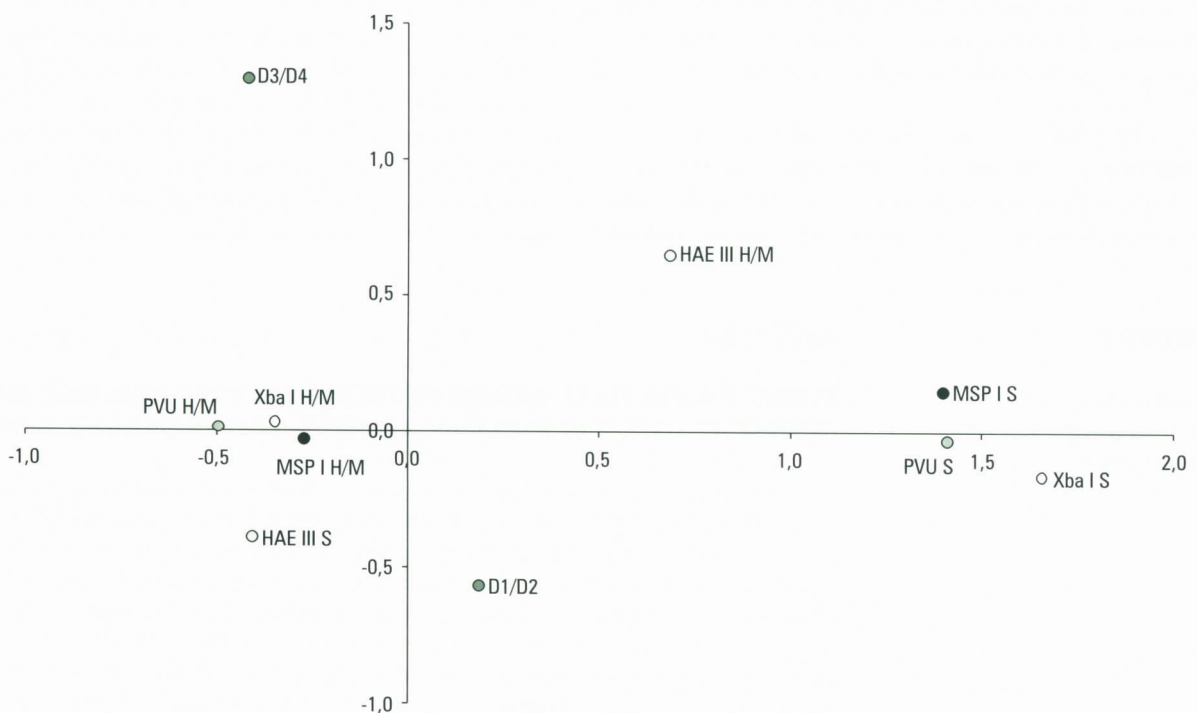
DISCUSSÃO

A expressão radiológica da variação na composição mamária, determinada pelas quantidades relativas dos tecidos adiposo, conjuntivo e epitelial, é conhecida

como padrão mamográfico, o qual sofre influências genéticas e ambientais. À medida que a quantidade desses elementos se modifica com a idade, estimulada pela ação dos hormônios sexuais, fornece também aspectos da imagem compatíveis com cada período⁶.

Com a menopausa, ocorre involução do epitélio glandular e do tecido acinolobular. Estes se tornam atroficos e são substituídos por células adiposas. Essa involução é progressiva, porém não é uniforme, uma vez que algumas mulheres mantêm um padrão mamográfico denso⁴. Essa densidade radiológica é fundamental, pois é considerada por alguns como um dos fatores de risco independentes para o câncer de mama^{1,7,11,14,15}.

A importância da densidade mamográfica como fator de risco é evidente quando a sua magnitude, risco relativo entre 2 e 6, é comparada com outros fatores, como doenças proliferativas benignas, história familiar de câncer e alcoolismo, que apresentam risco de 2 a 4, e com aqueles que possuem valores inferiores a 2, como nuliparidade, menarca precoce, menopausa tardia e câncer ginecológico prévio. Embora apresente valores de risco consideráveis, a densidade mamária ainda tem sido pouco valorizada^{5,7,11,14}.



S (selvagem) / H (heterozigoto) / M (mutado)

D1/D2 (até 50% de tecido fibroglandular)

D3/D4 (acima de 50% de tecido fibroglandular)

Figura 2. Associação conjunta entre os polimorfismos Pvull, Xbal, MspI e HaeIII do gene do receptor de estrogênio alfa e a densidade mamográfica.

Os polimorfismos nos genes que codificam enzimas, receptores ou outras proteínas, que atuam nas vias metabólicas de importância potencial no câncer de mama, podem influenciar suas funções e criar diferenças na atividade metabólica, que podem alterar o risco dessa doença. Candidatos incluem genes para enzimas que metabolizam agentes carcinogênicos, hormônios esteróides e receptores, como, entre outros, os de estrogênio e progesterona.

Erros gênicos podem ser responsáveis pela perda do controle de regulação desses receptores ou da atividade mitogênica, podendo desencadear ou inibir a apoptose. A maior expressão do RE pode aumentar o índice de proliferação das células epiteliais e ser a responsável pelo padrão mamográfico denso.

Acredita-se que qualquer pessoa pode ser heterozigota para alelos, que determinam proteínas diferentes, existindo, assim, um grau marcante de individualidade bioquímica.

Variações nos genes que codificam importantes enzimas responsáveis pela biossíntese estrogênica resultariam, individualmente, em diferenças modestas nessa produção. Uma combinação de genes, cada um com menor variação na atividade expressa, proveria um grau de separação de risco, que poderia ser usado clinicamente. Essas pequenas variações resultariam em um grande efeito cumulativo após várias décadas³.

Nossos resultados mostraram que não houve associação significativa entre os polimorfismos HaeIII e PvuII do gene do receptor de estrogênio alfa com mama densa. Esses dados são concordantes com os dos outros

estudos, que também tentaram encontrar uma causa genética determinante do padrão mamográfico^{4,10}.

No entanto, os polimorfismos MspI e XbaI mostraram associação que se encontrava mais próxima do significado estatístico ($p = 0,098$ e $0,094$, respectivamente). Acredita-se que essa relação não tenha atingido o grau de significância, em virtude do número reduzido de pacientes com mamas extremamente densas. Notou-se que não houve grande diferença entre o número de mulheres com esse tipo de mama, determinadas pelos três observadores. Isso faz supor que realmente pode haver uma associação entre os polimorfismos MspI e XbaI com o padrão mamográfico de densidade elevada.

Os polimorfismos MspI e XbaI do gene do receptor de estrogênio alfa podem ser responsáveis por exacerbação da função do receptor, determinando maior proliferação epitelial, que pode radiologicamente se traduzir em mama densa.

Deve-se salientar, ainda, que um polimorfismo isolado pode não ter grande contribuição para o fenômeno “mama densa”, mas o efeito associativo entre eles talvez possa justificar tal achado.

O padrão mamográfico é multifatorial. Idade, história reprodutiva, situação hormonal, constituição corporal e também fatores genéticos podem estar envolvidos na determinação da densidade mamária. Os estudos sobre a influência genética no padrão mamográfico estão iniciando-se. Encontrar um “fator intrínseco” responsável pela mama densa em mulheres após a menopausa é um tema promissor, principalmente porque esse mesmo fator genético poderia ser considerado um fator de risco para o câncer de mama.

KEY WORDS

Estrogen receptor;
Polymorphism;
Mammography.

ABSTRACT

ESTROGEN ALPHA RECEPTOR GENE POLYMORPHISMS PVUII, XBAI, MSPI AND HAEIII ASSOCIATION WITH MAMMOGRAPHIC DENSITY IN POST MENOPAUSAL WOMEN

Genes that encode proteins involved at biosynthesis, action and metabolism of sexual steroids are polymorphics. This condition could explain individual variations in mammographic density. A hundred and fifteen postmenopausal women, not in use of hormonal therapy and without clinical or mammographic lesions were assessed. Three independent observers classified the mammographic density pattern considering the ACR-BIRADS[®] 2003 (two subjective and one objective assessment – software adobe Photoshop 7.0). Oral swabs (Cytobrush) were obtained to extract DNA, following the Kit GFX[®] from Amersham-Pharmacia protocol to oral cells. After DNA extraction, PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism) was performed to analyze the presence of polymorphisms in intron 1 (HaeIII and XbaI) and exon 1 (MspI and PvuII) from estrogen receptor gene. There was a good agreement among the tree observers with regard to mammographic density. Thirty four women had dense breasts and eighty one had non dense breasts. Estrogen receptor gene polymorphisms HaeIII and PvuII showed no association with mammographic density, while this association between estrogen receptor gene polymorphisms MspI and XbaI showed near the significance.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOYD NF, LOCKWOOD GA, MARTIN LJ et al. Mammographic densities and breast cancer risk. *Breast Disease* 1998; 10:113-26.
2. CAI Q, SHU XO, JIN F et al. Genetic polymorphisms in the estrogen receptor α gene and risk of breast cancer: results from the Shanghai breast cancer study. *Cancer Epidemiol Biom Prev* 2003; 12:853-9.
3. FEIGELSON HS, HENDERSON BE. Future possibilities in the prevention of breast cancer. Role of genetic variation in breast cancer prevention. *Breast Cancer Res* 2000; 2:277-82.
4. HAIMAN CA, BERNSTEIN L, BERG DVD et al. Genetic determinants of mammographic density. *Breast Cancer Res* 2002; 4:1-6.
5. HAIMAN CA, HANKINSON SE, DE VIVO I et al. Polymorphisms in steroid hormone pathway genes and mammographic density. *Breast Cancer Res and Treat* 2003; 77:27-36.
6. KOPANS DB. Mamografia e mama normal. In: *Imagem da mama*. 2.ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2000. p. 229-246.
7. MANDELSON MT, OESTREICHER N, PORTER PL et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval -and screen- detected cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(13):1081-7.
8. NEUSS K, ELLING D, CASCORBI I et al. Association between breast cancer and estrogen receptor gene polymorphism PVU II. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24 (18S):643.
9. NUSSBAUM RL, MCINNES RR, WILLARD HF. Variação genética em indivíduos: mutação e polimorfismo. In: Thompson & Thompson. *Genética médica*. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 69-82.
10. PANKOW JS, VACHON CM, KUNI CC et al. Genetic analysis of mammographic breast density in adult women: evidence of a gene effect. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:549-56.
11. SATIJA S, MOORE R, WEBER G et al. The patterns of breast cancer screening utilization and its consequences. *Cancer* 2002; 94(1):37-43.
12. SHEN Y, LI DK, WU J et al. Joint effects of the CYP1A1 MspI, ERalpha PvuII, and ERalpha XbaI polymorphisms on the risk of breast cancer: results from a population-based case-control study in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biom Prev* 2006; 15 (2):342-7.
13. VAN DUJINHOVEN FJ, BEZEMER ID, PEETERS PH et al. Polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene and mammographic density. *Cancer Epidemiol Biom Prev* 2005; 14:2655-60.
14. WARNER E, LOCKWOOD GM, TRITCHLER D et al. The risk of breast cancer associated with mammographic parenchymal patterns: a meta-analysis of the published literature to examine the affect of method of classification. *Am J Epidemiol* 1992; 16 (1):67-72.
15. WOLFE JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *Am J Roentgenol* 1976; 126:1130-9.

Endereço para correspondência:

Eduardo Henrique de Moura Ramos
Av. dos Carinás, 408, Moema
04086-010 – São Paulo/SP
E-mail: eh_moura@yahoo.com.br



Rubens Murilo A. Prudêncio
 Érico Antonio Daia
 Fábio Antonio Almeida Muniz
 Rodrigo Soares
 Alessandra F. Ventura
 Gustavo Machado Badan
 Caroline d'Abadia S. de Azevedo
 Diogo Lopes Brun
 Jaqueline Alves Barbosa

Hospital e Maternidade
 São Cristóvão, São Paulo

COLL: COLOUR OCCULT LESION LOCALIZATION. LOCALIZAÇÃO DE LESÕES MAMÁRIAS NÃO-PALPÁVEIS COM CORANTE E IDENTIFICAÇÃO CONCOMITANTE DO LINFONODO SENTINELA EM TUMORES MAMÁRIOS

Rev bras Mastol 2007; 2:54-60

UNITERMOS

Lesões mamárias não-palpáveis;
 Marcação pré-operatória;
 Azul patente.

RESUMO

A incidência de lesões não-palpáveis da mama vem aumentando através dos tempos, fato intimamente correlacionado à difusão da mamografia de alta resolução. Para tanto, tornam-se necessárias marcações pré-operatórias para localização dessas lesões, por meio de técnicas com fio metálico, material radioativo, carvão ativado ou, como no nosso serviço, a utilização de corante vital (azul patente). Apresentaremos a experiência do Hospital e Maternidade São Cristóvão na utilização do corante azul patente para a marcação de lesões não-palpáveis da mama, abordando em concomitância a localização do linfonodo sentinela em alguns casos. Selecionaram-se as pacientes que haviam sido submetidas à marcação pré-operatória com azul patente no Hospital e Maternidade São Cristóvão, no período de julho de 1999 a março de 2007, totalizando 285 pacientes com lesão(ões) não-palpável(eis) da mama. Foram 332 marcações, por orientação mamográfica e/ou ultrassonográfica, injetando-se 1 mL de azul patente intratumoral, 30 minutos a três horas antes do procedimento cirúrgico. A lesão foi excisada e confirmada por radiografia da peça operatória e/ou congelação intra-operatória. Houve 160 casos que tinham indicação para realização do linfonodo sentinela (LS), sendo realizado, nessas pacientes, um reforço da dose de azul patente na sala operatória, acrescentando-se 1 mL do corante na região subareolar e biópsia do LS com congelação intra-operatória deste. Procedeu-se a dissecação axilar completa somente nos casos em que o LS foi positivo. A idade média das pacientes foi de 60,92 anos (23 a 89 anos). As lesões foram identificadas em todos os casos (100%) e totalmente excisadas sem intercorrências cirúrgicas. Nos casos indicados de linfonodo sentinela, a taxa de localização concomitante do LS foi de 98,13%. O tamanho médio dos tumores foi de 1,3 cm. A avaliação histopatológica em parafina revelou 133 casos malignos (40,1%), 26 lesões precursoras de risco (7,8%) e 173 tumores benignos em geral (52,1%). A localização de lesões não-palpáveis com azul patente – COLL (*Colour Occult Lesion Localization*) – e biópsia concomitante do LS em tumores mamários é um método que permite confiança no procedimento, tratamento com mínima agressão à paciente e resultado estético satisfatório. A exemplo da utilização de radioisótopos, esta é uma metodologia de alta sensibilidade, com a vantagem de apresentar baixo custo, podendo ser utilizada em hospitais sem o recurso da medicina nuclear. Além disso, a praticidade de sua aplicação supera a utilização do agulhamento tradicional, sem as dificuldades intra-operatórias deste.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama tem impacto significativo na qualidade de vida da mulher e é provavelmente o mais temido em virtude de sua alta frequência, seus efeitos psicológicos e o comprometimento da percepção da imagem pessoal. Nas últimas décadas, os métodos de diagnóstico por imagem assumiram um papel preponderante no diagnóstico dos processos patológicos das glândulas mamárias, sendo hoje instrumento fundamental para diminuir a morbidade e a mortalidade por carcinomas primários da mama^{3,8,16}. A prática do exame mamográfico de alta resolução está permitindo o diagnóstico do câncer de mama cada vez mais precoce, enquanto ainda não palpável.

Publicações recentes demonstram que 15% a 25% dos carcinomas mamários diagnosticados atualmente são, na maioria, subclínicos, fato intimamente correlacionado à difusão da mamografia de alta resolução⁸. Entre 0,5% e 2% das mulheres assintomáticas submetidas à mamografia têm biópsia indicada em razão de lesão oculta suspeita¹⁵. A correta localização pré-operatória das lesões mamárias subclínicas é fundamental para a exata identificação e remoção destas, além do estudo adequado das margens cirúrgicas. Os métodos usualmente empregados consistem na marcação pré-operatória com fios metálicos e na localização radioguiada. Esses fios são introduzidos no parênquima mamário sob orientação mamográfica ou ultra-sonográfica^{1,4,5}. Entretanto, o manejo desses fios metálicos apresenta limitações durante sua introdução e no transcorrer do ato cirúrgico. Destacam-se desconforto local, migração do fio dentro do parênquima mamário, má introdução do fio, hematomas, quebra do fio durante a cirurgia e até mesmo relato de migração do fio para cavidade pleural²⁰.

Nem sempre o acesso cirúrgico obtido é o melhor do ponto de vista estético e, principalmente, nem sempre se obtém o menor trajeto de dissecação no parênquima mamário entre a incisão e o sítio de lesão. Além disso, apresenta índice de falha na localização das lesões não-palpáveis entre 2% e 6%. Em 1998, descreveu-se novo método de localização de lesões mamárias não-palpáveis que recebeu a denominação de ROLL (*Radioguided Occult Lesion Localization*)^{2,12}. A técnica proposta consiste na injeção intratumoral ou peritumoral de 0,2 mL de macroagregado de albumina marcado com tecnécio-99m (^{99m}Tc-MAA), orientada por ultra-sonografia ou mamografia, e na utilização de detector de radiação gama (*gamma probe*) para localização intra-operatória da lesão e, quando indicada, a investigação do linfonodo sentinela no mesmo ato.

Neste estudo, os autores apresentam uma nova opção para marcação pré-operatória das lesões não-palpá-

veis da mama com injeção intratumoral ou peritumoral do corante vital de azul patente, o que permite a denominação de COLL (*Colour Occult Lesion Localization*). A marcação pode ser guiada por ultra-sonografia ou mamografia e permite em concomitância naqueles casos em que há indicação a realização da biópsia do linfonodo sentinela. Os autores apresentam a experiência do Serviço de Diagnóstico e Tratamento das Doenças da Mama do Hospital e Maternidade São Cristóvão com a utilização do corante azul patente para a marcação de lesões não-palpáveis da mama, abordando em concomitância o linfonodo sentinela nos casos indicados.

MÉTODO

Este estudo é um levantamento retrospectivo das pacientes submetidas à marcação pré-operatória com azul patente no Serviço de Diagnóstico e Tratamento das Doenças da Mama do Hospital e Maternidade São Cristóvão, no período de julho de 1999 a março de 2007. Elencaram-se 285 pacientes com lesão(ões) não-palpável(is) da mama e indicação para procedimento cirúrgico, sejam com diagnóstico prévio de malignidade (Birads 6), lesões altamente suspeitas (Birads 5), lesões suspeitas (Birads 4) ou lesões provavelmente benignas com indicação de biópsia cirúrgica (Birads 3). Realizou-se marcação pré-operatória sob orientação ultra-sonográfica, quando traduzível a esse método, ou mamográfica no caso de microcalcificações ou de densidades tênues não traduzíveis ao ultrassom. Efetuou-se a marcação de 30 minutos a três horas antes do procedimento cirúrgico. Injetou-se 1 mL de azul patente intratumoral com controle radiológico da agulha no centro da lesão ou com a alteração de ecogenicidade no caso do ultra-som. Realizaram-se 332 marcações de 285 pacientes (casos de lesões multifocais e bilaterais).

A identificação visual da área previamente marcada tornou-se fácil pela coloração azulada da região sem problemas com borramento ou não-identificação. Confirmou-se a área marcada e excisada pela radiografia da peça ou biópsia de congelação, bem como estudo intra-operatório das margens cirúrgicas (figura 1). Em 160/285 pacientes, houve indicação de realização da biópsia do linfonodo sentinela (LS) (figura 2). Portanto, nessas pacientes, realizaram-se uma dose de reforço do azul patente na sala operatória, acrescentando-se 1 mL do corante na região subareolar ou topografia tumoral, e biópsia do LS através de incisão axilar, preferencialmente, com congelação intra-operatória deste. Efetuou-se dissecação axilar completa somente nos casos em que o LS foi positivo.

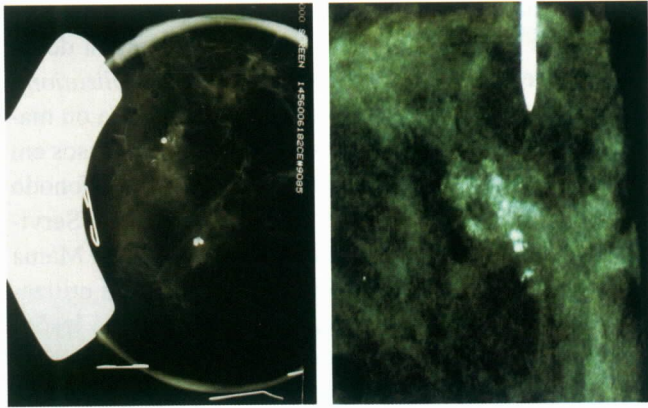


Figura 1. Grupos de microcalcificações identificados em peças cirúrgicas coradas com azul patente.

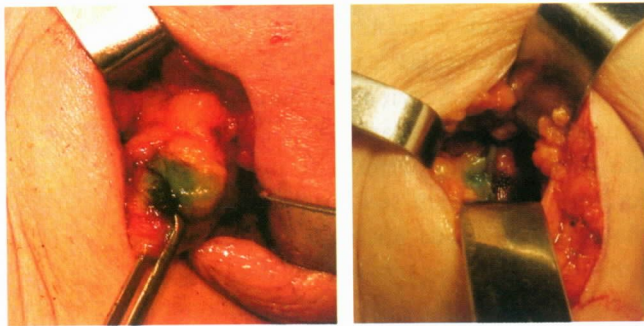


Figura 2. Identificação visual do linfonodo sentinela azul após reforço de dose.

RESULTADOS

Realizaram-se 332 marcações, sendo 192 orientadas por ultra-sonografia e 140 por mamografia (tabela 1 e figura 3). A idade média das pacientes foi de 60,92 anos (23 a 89 anos). Nos casos de marcação por ultra-som, o achado imaginológico predominante foram os nódulos, enquanto nas orientadas por mamografia, as microcalcificações agrupadas obtiveram maior incidência (tabelas 2 e 3). A localização predominante das lesões foi o quadrante súpero-lateral. A área marcada foi identificada no intra-operatório e excisada com sucesso em todos os casos (100%), sem intercorrências cirúrgicas. O tamanho microscópico médio das lesões foi de 1,3 cm. A avaliação histopatológica com inclusão em parafina revelou 133 (40,1%) casos malignos, 26 (7,8%) lesões precursoras de risco e 173 (52,1%) tumores benignos em geral (figura 4). Os tipos histológicos encontrados são discriminados na tabela 4.

Tabela 1. Pacientes e marcações realizadas

	Estereotaxia	Ultra-som	Total
Pacientes	132	153	285
Marcações	140	192	332

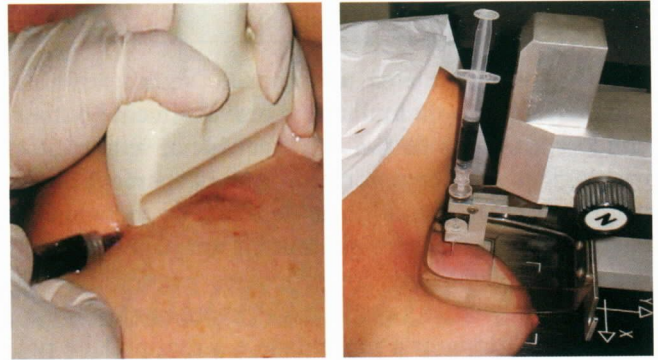


Figura 3. Marcação guiada por USG e mamografia.

Tabela 2. Tipo de lesões marcadas por mamografia

	Marcações por estereotaxia
Microcalcificações	79
Nódulos	20
Assimetrias	24
Distorções	2
Miscelânea	15
Total	140

Tabela 3. Tipo de lesões marcadas por ultra-som

	Marcações por ultra-som
Nódulo	184
Área focal	8
Total	192

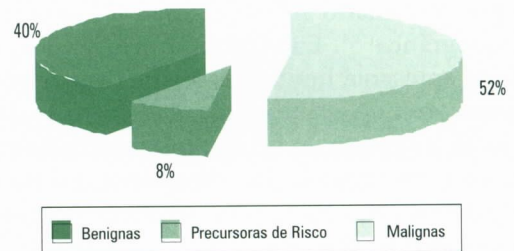


Figura 4. Histologia das lesões estudadas.

Tabela 4. Tipos histológicos

Tipos histológicos/método orientador	Estereotaxia	Ultra-som	Total	
			n	%
Carcinoma ductal invasor	31	37	68	20,5
Carcinoma lobular invasor	8	12	20	6,0
CDI* + CLI**	2	1	3	0,9
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	23	9	32	9,7
Carcinoma ductal <i>in situ</i> + microinvasão	2	0	2	0,6
Carcinoma mucinoso	0	2	2	0,6
Carcinoma papilífero	0	1	1	0,3
Carcinoma tubular	2	3	5	1,5
Carcinoma lobular <i>in situ</i>	2	1	3	0,9
Hiperplasia lobular atípica	3	1	4	1,2
Hiperplasia ductal atípica	9	4	13	3,9
Lesão esclerosante complexa	4	2	6	1,8
Lesões benignas em geral	55	118	173	52,1
Total	141	191	332	100

*Carcinoma ductal invasor; **Carcinoma lobular invasor.

Nos casos indicados de biópsia do linfonodo sentinela concomitante, a taxa de localização deste foi de 98,13% (157/160) (tabela 5).

Tabela 5. Identificação do linfonodo sentinela nos casos indicados

	Casos	%
LS localizado	157	98,13
LS não localizado	3	1,87
Total	160	100,00

Obtiveram-se resultados estéticos altamente satisfatórios em todos os casos (figura 5), mediante o uso de incisões cosméticas e sem grandes deformidades da silhueta mamária. O volume de tecido retirado sempre obedeceu a critérios oncológicos e, nas lesões benignas, o volume não excedeu a área marcada (figuras 6 e 7). Na tabela 6, discriminaram-se alguns pontos relevantes dos três principais métodos de marcação pré-operatória.



Figura 5. Resultados pós-operatórios imediatos.

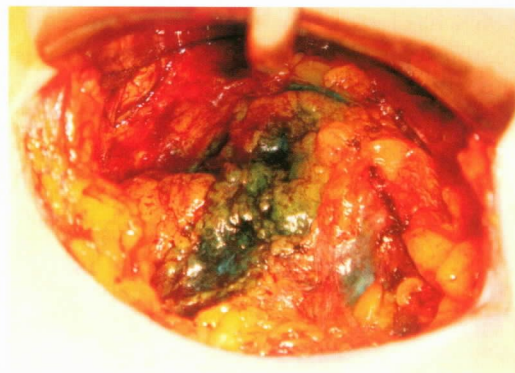


Figura 6. Topografia mamária com identificação visual da área marcada com azul.

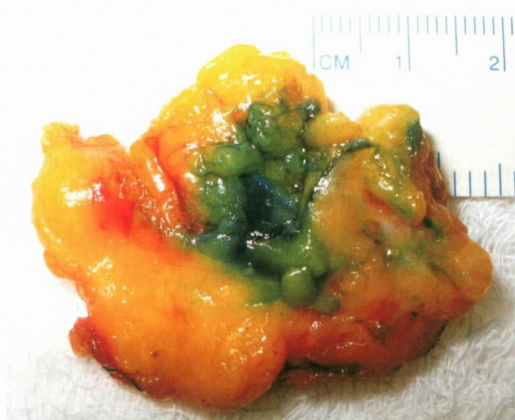


Figura 7. Peça cirúrgica com marcação central.

Tabela 6. Comparação resumida entre os métodos

Características/métodos	COLL	ROLL	Fio metálico
Incisão estética	Sim	Sim	Nem sempre
Identificação exata da lesão	Sim	Sim	Nem sempre
Dificuldade operatória	Moderada	Moderada	Difícil
Volume de tecido retirado	Adequado	Adequado	Superestimado
Marcação adequada	Volume/tempo dependente	Volume/tempo dependente	Padrão mamário/operador dependente
Tempo médio de marcação/cirurgia	1 - 4h	6 - 24h	8 - 24h
Concomitância do LS pela mesma técnica	Sim	Sim	Não
Efeito <i>shine through</i>	Sim (pode)	Sim (pode)	Não
Reação alérgica	Sim (eventual)	Rara	Não
Acessibilidade ao método	Fácil	Difícil	Moderada
Custo	Baixo	Alto	Médio
Curva de aprendizado	10 casos	20 casos	30 casos
Parâmetro de identificação	Visual	Auditivo	Táctil e visual
Aceitação da paciente	Boa	Boa	Com preocupação

DISCUSSÃO

O uso cada vez mais freqüente do rastreamento mamográfico elevou de forma significativa a identificação de lesões mamárias não-palpáveis¹⁷. Portanto, aumentou

a importância da correta localização e exérese completa dessas lesões. Um método habitualmente utilizado para localização pré-operatória de lesões mamárias subclínicas é a introdução de fios metálicos. Trata-se de técnica que possibilita a marcação pré-operatória adequada de

92% a 98% das lesões subclínicas de mama. Porém, esse método apresenta índice de falha na exérese das lesões não-palpáveis da ordem de 40% a 50%, ocorrendo a retirada incompleta da lesão. Além disso, a utilização desses fios associa-se a temores pré-operatórios e complicações perioperatórias importantes, destacando-se a migração do fio dentro da mama, especialmente nas lipossustituídas e/ou transecção do fio durante o ato cirúrgico, com permanência deste no parênquima mamário ou até a migração para a cavidade pleural com ocorrência de pneumotórax^{1,5}.

Localização radioguiada ROLL[®] é um método seguro, rápido e eficiente de identificar e remover as lesões subclínicas da mama^{3,6,7,9,10,14}, pois possibilita incisão mais estética, com remoção de volume menor de tecido mamário, e melhor resultado cosmético, quando comparado ao da remoção orientada por fios metálicos. Tal fato se explica porque no ROLL a incisão é feita pelo cirurgião na projeção cutânea do ponto de injeção do radiofármaco no parênquima; já no método em que são utilizados fios metálicos, a incisão é, freqüentemente, realizada próximo ao ponto de penetração do fio na pele, o que faz que a dissecação de parênquima seja mais ampla e o resultado estético pior, em virtude da remoção de maior volume de parênquima. A taxa de identificação e exérese de lesões não-palpáveis do método radioguiado varia de 94,6% a 100%¹⁹.

Neste estudo, apresentamos uma opção mais interessante e que permite a correta marcação da lesão em questão, bem como a identificação simultânea do linfonodo sentinela. Esse tipo de abordagem permite incisões ainda mais estéticas, remoção de menor quantidade de tecido, assim como na técnica do ROLL em relação ao fio metálico. A injeção do corante azul patente possibilita a formação de uma área corada de azul facilmente identificada pelo cirurgião, que permite uma projeção da área a ser extirpada, bem como a previsibilidade das margens cirúrgicas, já que o corante foi injetado no centro da lesão, confirmado pela posição da marcação na estereotaxia e pela ecogenicidade aumentada quando esta é realizada pelo ultra-som (figura 1). Sua difusão é preponderantemente homogênea.

Em nossa experiência, considerando as várias densidades mamárias e o volume injetado, a área corada não excedeu 3 centímetros. O volume injetado padronizado de 0,5 mL é pequeno, o que evita borramento do campo operatório. Sempre se aplicou injeção subareolar de corante como reforço no intuito de se identificar o lin-

fonodo sentinela (figura 2). Todas as lesões marcadas foram identificadas com a confirmação radiológica, no caso de microcalcificações ou anatomopatológica, nas assimetrias ou lesões nodulares, bem como mamografias pós-operatórias. Têm-se atribuído aos corantes inúmeras reações de hipersensibilidade imediata. Cerca de 2,7% da população seria alérgica ao corante azul, mesmo na ausência de história prévia de alergia ou testes cutâneos negativos, o que pode ser atribuído à sensibilização ocasionada pela exposição repetida a alguns produtos, como tecidos, cosméticos, papel, couro e medicamentos que contêm esses corantes⁹.

Nesta casuística, tivemos quatro casos com reações alérgicas leves que não nos levaram a interromper o procedimento. O azul patente, após injeção intradérmica ou intraparenquimatosa, é captado pelos vasos linfáticos da área de drenagem, sendo dois terços da droga absorvida na primeira hora e completamente absorvida em 24 horas^{18,19}. É excretado pela urina e o paciente pode apresentar urina de coloração azul por até 24 horas. Em equipes com experiência para realizar biópsia do linfonodo sentinela com azul patente, a utilização do COLL nos possibilita todas as vantagens do ROLL, sem o custo e a tecnologia da utilização de material radioativo. Naqueles casos em que temos o diagnóstico histológico prévio das lesões por *core biopsy* ou mamotomia, após a marcação se pode iniciar o procedimento cirúrgico pela abordagem do linfonodo sentinela e posterior exérese do tumor. Esse método demonstrou ótimos resultados na identificação das lesões não-palpáveis simultaneamente à detecção do linfonodo sentinela. Portanto, a técnica do COLL permite excelente taxa de sucesso na identificação das lesões não-palpáveis, é segura para a paciente e o cirurgião, tornando possíveis a localização e a remoção completa das lesões, com bons resultados cosméticos. A identificação do linfonodo sentinela em concomitância possibilita tratamento cirúrgico definitivo em uma única abordagem, menor tempo de hospitalização e tratamento minimamente invasivo para o câncer de mama não-palpável. É um método que permite confiança no diagnóstico, tratamento com mínima agressão ao paciente e resultado estético adequado. A exemplo da utilização de radioisótopos para marcação pré-operatória de casos não-palpáveis, esta é uma metodologia de alta sensibilidade, com a vantagem de ser de baixo custo, podendo ser utilizada rotineiramente em hospitais sem o recurso da medicina nuclear, a partir de curva de aprendizado de aproximadamente dez casos. Além disso, em nossa experiência, a praticidade e a facilidade do COLL superam a utilização de outros métodos de marcação pré-operatória.

KEY WORDS

Non-palpable breast lesions;
Surgical biopsy;
Blue patent.

ABSTRACT

COLL: COLOUR OCCULT LESION LOCALIZATION. LOCALIZATION OF OCCULT BREAST LESIONS WITH CORANT AND CONCOMITANT IDENTIFICATION OF THE SENTINEL NODE IN BREAST TUMORS

The incidence of non-palpable breast lesions is increasing due to the diffusion of the high resolution mammography. For surgical biopsies orientation there are several techniques, such as the insertion of a metallic hook wire and the injection of radioisotopes or corants. The aim of this paper is to present the Hospital and Maternity São Cristóvão experience with blue corant for marking occult breast injuries allowing concomitantly the localization of sentinel node (SN). There were 332 markings under, mammography and/or ultrasonograph orientation, with the injection of 1 ml of blue dye intra-tumoral, from 30 minutes to 3 hours before surgical procedure. The lesion was excised and confirmed by specren radiography. In 160 cases there was indication of SN biopsy. In these patients it was injected, a reinforcement of the dose of the blue patent just in the surgical room, adding more 1 ml of the blue dye in the subareolar region. The average age of the patients was 60.9 years (23 – 89). The non-palpable breast lesions were identified in all of the cases (100%) without any surgical complication. In the cases of SN biopsy, the rate of localization of the SN was 98.1%. The average size of the tumors was 1.3 cm ou the histopatological evaluation in paraffin sections being the results as follows: 133 malignant (40.1%), 26 pre-malignant injuries of risk (7.8%) and 173 benign lesions (52.1%). The localization of occult lesions using blue patent – COLL (Colour Occult Lesion Localization) – and concomitant sentinel node in breast tumours are practical, safe and confident allowing, treatment with minimum aggression and satisfactory aesthetic result. As the radiocolloids method, this is a methodology of high sensitivity, with the advantage of the low cost, being able to be used in hospitals without nuclear medicine services.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAHAMSON PE, DUNLAP LA, AMAMOO MA et al. Factors predicting successful needle-localized breast biopsy. *Acad Radiol* 2003; 10(6):601-6.
2. AUDISIO RA, NADEEM R, HARRIS O et al. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) is available in the UK for impalpable breast lesions. *Ann R Coll Surg Engl* 2005; 87(2):92-5.
3. BARROS A, CARDOSO MA, SHENG PY et al. Radioguided localisation of non-palpable breast lesions and simultaneous sentinel lymph node mapping. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(12):1561-5.
4. BESIC N, ZGAJNAR J, HOCEVAR M et al. Breast biopsy with wire localization: factors influencing complete excision of nonpalpable carcinoma. *Eur Radiol* 2002; 12(11):2684-9.
5. BRONSTEIN AD, KILCOYNE RF, MOE RE. Complications of needle localization of foreign bodies and nonpalpable breast lesions. *Arch Surg* 1988; 123(6):775-9.
6. DE CICCO C, PIZZAMIGLIO M, TRIFIRO G et al. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and surgical biopsy in breast cancer. Technical aspects. *Q J Nucl Med* 2002; 46(2):145-51.
7. DE CICCO C, TRIFIRO G, INTRA M et al. Optimised nuclear medicine method for tumour marking and sentinel node detection in occult primary breast lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(3):349-54.
8. ERNST MF, ROUKEMA JA. Diagnosis of non-palpable breast cancer: a review. *Breast* 2002; 11(1):13-22.
9. FEGGI L, BASAGLIA E, CORCIONE S et al. An original approach in the diagnosis of early breast cancer: use of the same radiopharmaceutical for both non-palpable lesions and sentinel node localisation. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(11):1589-96.
10. GENNARI R, GALIMBERTI V, DE CICCO C et al. Use of technetium-99m-labeled colloid albumin for preoperative and intraoperative localization of nonpalpable breast lesions. *J Am Coll Surg* 2000; 190(6):692-8.
11. KIM J, CHUNG D, SPILLANE A. Combined radioguided occult lesion and sentinel node localization for breast cancer. *ANZ J Surg* 2004; 74(7):550-3.
12. LUINI A, ZURRIDA S, PAGANELLI G et al. Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions. *Br J Surg* 1999; 86(4):522-5.
13. MADDOX TG. Adverse reactions to contrast material: recognition, prevention, and treatment. *Am Fam Physician* 2002; 66(7):1229-34.
14. PAGANELLI G, VERONESI U. Innovation in early breast cancer surgery: radio-guided occult lesion localization and sentinel node biopsy. *Nucl Med Commun* 2002; 23(7):625-7.

15. PIATO JRM, BARROS ACSD, NISIDA ACT et al. Emprego concomitante da localização radioguiada da lesão e do estudo do linfonodo sentinela para o carcinoma invasor de mama não palpável. Rev Bras Ginecol Obstet 2003; 25(9):655-9.
16. PIJNAPPEL RM, PEETERS PH, VAN DEN DONK M et al. Diagnostic strategies in non-palpable breast lesions. Eur J Cancer 2002; 38(4):550-5.
17. PLANCHE K, VINNICOMBE S. Breast imaging in the new era. Cancer Imaging 2004; 4(2): 39-50.
18. PRUDÊNCIO RMA, DAIA EA, MUNIZ FAA et al. Identificación del gânglio centinela com colorante vital. In: HERNANDEZ MUÑOZ GA, BARROS ACSD, DEL CASTILHO R. Gânglio centinela em mastologia. Buenos Aires: Panamericana, 2005. p. 97-107.
19. PRUDÊNCIO RMA, DAIA EA, MUNIZ FAA et al. Linfonodo sentinela: experiência pessoal usando azul patente V em tumores de mama. Rev bras Mastol 2005; 15:21-28.
20. VAN SUSANTE JL, BARENDREGT WB, BRUGGINK ED. Migration of the guide-wire into the pleural cavity after needle localization of breast lesions. Eur J Surg Oncol 1998; 24(5):446-8.

Endereço para correspondência:

Rubens Murilo de Athayde Prudêncio
Rua Pedro Nolasco da Cunha, 536
03227-140 – São Paulo/SP
E-mail: rubens.superintendente@saocristovao.com.br



Racso Yule Queiroz
Gustavo Tédde

Unidade de Mastologia
do Hospital de Base
e Policlínica da
Polícia Militar do
Distrito Federal

BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA E MAMOPLASTIA REDUTORA PRÉVIA – TÉCNICA RADIOGUIADA

Rev bras Mastol 2007; 2:61-64

UNITERMOS

Câncer de mama;
Biópsia do linfonodo sentinela;
Mamoplastia redutora.

RESUMO

A mamoplastia redutora tem sido considerada uma contra-indicação relativa para a biópsia do linfonodo sentinela (LS), porque há possibilidade de que os vasos linfáticos tenham sido interrompidos pelo procedimento cirúrgico. Relatamos 13 mulheres com 14 carcinomas de mama detectados após cirurgia de redução das mamas e que se submeteram à biópsia do LS. As pacientes realizaram linfocintilografia pré-cirúrgica e utilizou-se o gama probe no ato cirúrgico. A linfocintilografia detectou a presença de LS em 92,9% (13/14) dos casos e a taxa de sucesso da biópsia cirúrgica foi de 85,7% (12/14). Verificou-se doença metastática para o LS em 33,3% (4/12) dos casos e realizou-se linfadenectomia axilar em três dessas quatro pacientes, constatando-se metástases adicionais em linfonodos não-sentinelas em um caso. Não se deve considerar a mamoplastia redutora prévia uma contra-indicação para a biópsia do LS.

INTRODUÇÃO

A biópsia do linfonodo sentinela (LS) é uma técnica amplamente utilizada em pacientes com câncer de mama e visa a identificar o primeiro linfonodo que recebe a drenagem linfática proveniente de um tumor maligno primário de mama. Em geral, um LS negativo indica que os linfonodos axilares restantes não estão comprometidos. Realiza-se linfadenectomia axilar (LA) quando se encontra um LS positivo. A biópsia do LS é geralmente oferecida a pacientes com câncer de mama que tenham chances reduzidas de realizar LA.

Existem várias circunstâncias clínicas em que a biópsia do LS é bem recomendada e o nível de evidência é considerado bom. Porém, há situações em que a recomendação para se utilizar a técnica do LS é controversa e o nível de evidência, muito limitado; entre elas, podemos

citar as cirurgias mamárias prévias não-oncológicas, principalmente as mamoplastias de redução ou de aumento^{2,7}. Especificamente em relação à cirurgia de redução, o papel e os resultados da biópsia do LS são desconhecidos, além de existir a possibilidade de que os vasos linfáticos tenham sido interrompidos pelo procedimento cirúrgico.

O objetivo deste trabalho é relatar uma experiência clínica com a biópsia radioguiada do LS em mulheres previamente submetidas à mamoplastia redutora e que posteriormente foram acometidas por câncer de mama.

MÉTODO

Realizou-se uma revisão retrospectiva nos prontuários de pacientes submetidas à técnica radioguiada

para pesquisa do LS por câncer de mama e que tinham realizado mamoplastia redutora prévia. Excluíram-se os casos de mamoplastia de aumento. Entre maio de 2000 e março de 2007, 13 mulheres com 14 carcinomas de mama foram avaliáveis. Uma delas apresentou câncer bilateral sincrônico. Todas se submeteram a linfocintilografia pré-cirúrgica e pesquisa intra-operatória do LS com a utilização de detector portátil de irradiação gama (gama probe). As principais características do estudo estão listadas na tabela 1.

Tabela 1. Características do estudo

	n (14)	% (100)
Apresentação do tumor		
Palpável	6	42,9
Não-palpável	8	57,1
Localização do tumor		
Superior externo	5	35,7
Inferior externo	3	21,4
Inferior interno	2	14,3
Central	2	14,3
Multicêntrico	2	14,3
Biópsia do tumor		
Percutânea	8	57,1
Cirúrgica	6	42,9
Tumor primário (T)		
Tis (CDIS)	3	21,4
T1b	3	21,4
T1c	4	28,6
T2	4	28,6
Material radioativo		
Fitato Tc-99m	14	100,0
Injeção do radiofármaco		
Intradérmica	5	35,7
Periareolar	6	42,9
Intradérmica + periareolar	3	21,4
Cirurgia do tumor primário		
Conservadora	8	57,1
Adenomastectomia com reconstrução	4	28,6
Mastectomia com reconstrução	2	14,3

A idade variou de 39 a 65 anos, com uma média de 47,5 anos. O tempo decorrido entre a mamoplastia redutora e a biópsia do LS variou de um ano a 14 anos. Duas mulheres realizaram mais de uma cirurgia redutora prévia, e consideramos o último procedimento para o cálculo do tempo. Não houve nenhum caso de plástica redutora recente, ou seja, nos dias ou meses que antecederam o diagnóstico do câncer de mama.

Duas mulheres tinham passado de câncer de mama oposta tratadas alguns anos antes. Uma paciente do presente estudo apresentou-se com carcinoma intraductal (CDIS) bilateral (carcinoma bilateral sincrônico), e o procedimento de biópsia do LS foi realizado bilateralmente. Uma paciente submetida à adenomastectomia por câncer unilateral também realizou o mesmo procedimento em mama oposta com finalidade profilática e biópsia do LS bilateral, porém consideramos apenas a mama com presença de neoplasia maligna para a avaliação e os resultados deste estudo.

RESULTADOS

A linfocintilografia identificou a presença de LS em 13 (92,9%) mulheres, sendo 12 em axila homolateral e um em cadeia mamária interna também homolateral. Uma paciente não apresentou drenagem do radiofármaco, permanecendo este no sítio de injeção. Durante o procedimento cirúrgico, detectou-se LS na axila homolateral em 12 (85,7%) casos. Não se realizou biópsia do LS no caso que drenou para a mamária interna, e essa paciente submeteu-se à LA e constatou-se um linfonodo metastático em 19 dissecados. Não se detectou nenhum LS na paciente em que não ocorreu drenagem na linfocintilografia, sendo realizada a LA, e os 15 linfonodos encontrados foram negativos para disseminação metastática.

Entre os 12 casos em que o LS foi localizado na pesquisa com o gama probe, todas se submeteram a exame citopatológico intra-operatório (ECIO). O número de LS por paciente variou de 1 a 5, com uma média de 2. Nos casos com presença de células malignas no ECIO, procedeu-se à LA no mesmo ato cirúrgico. Não se realizou a LA naquelas em que o LS foi negativo para metástase no ECIO, sendo o LS encaminhado para cortes seriados e exame histopatológico com coloração por hematoxilina e eosina (H-E). Apenas três pacientes com LS negativo no ECIO e por coloração H-E submeteram-se à imunohistoquímica (IHC) para pesquisa de micrometástase.

A correlação entre o ECIO, a coloração H-E e a IHC do LS com a LA, quando realizada, encontra-se na tabela 2. Nove casos tiveram o LS negativo no ECIO e nos cortes seriados com coloração H-E. Entre estes, apenas três submeteram-se à IHC para pesquisa de micrometástase, verificando-se submicrometástase (foco isolado de células neoplásicas) em um. Era uma paciente com tumor primário T1b e não se procedeu à excusão de LA. Naqueles três casos de LS com ECIO positivo, a coloração H-E confirmou a presença de células metastáticas em todos, sendo dois com macrometástase e um com micrometástase. A LA foi realizada nessas três situações e houve a presença de linfonodos metastáticos adicionais em apenas um caso.

Tabela 2. Correlação do exame citopatológico intra-operatório (ECIO), coloração H-E e imunohistoquímica (IHC) do linfonodo sentinela (LS) com a linfadenectomia axilar (LA)

Paciente	LS	LS	LS	LA
	ECIO	H-E	IHC	H-E
1	Negativo	Negativo	NR	NR
2	Positivo	Positivo	NR	Negativo
3	Positivo	Positivo	NR	Negativo
4	Negativo	Negativo	Negativo	NR
5	Negativo	Negativo	Positivo	NR
6	Positivo	Positivo	NR	Positivo
7	Negativo	Negativo	NR	NR
8	Negativo	Negativo	NR	NR
9	Negativo	Negativo	NR	NR
10	Negativo	Negativo	Negativo	NR
11	Negativo	Negativo	NR	NR
12	Negativo	Negativo	NR	NR

NR: não realizado.

Por ocasião do levantamento, havia o seguimento atualizado de 12 das 13 pacientes, e perdeu-se uma do acompanhamento. O seguimento variou de dois meses a 84 meses, com um tempo médio de 35 meses. Não ocorreu nenhum caso de recidiva locorregional e/ou disseminação metastática.

DISCUSSÃO

A biópsia do LS em câncer de mama guiada por linfocintilografia pré-cirúrgica e utilização intra-operatória do gama probe provou sua acurácia com uma taxa de sucesso em torno de 96% a 97%^{6,8,9}.

A despeito da crescente utilização da técnica de biópsia do LS no manejo cirúrgico de pacientes com câncer de mama, existem várias circunstâncias em que o procedimento permanece controverso. As cirurgias estéticas prévias na glândula mamária, quais sejam a mamoplastia de aumento e a mamoplastia redutora, têm sido consideradas como uma contra-indicação relativa para a biópsia do LS⁷.

Em relação à biópsia do LS após mamoplastia de aumento, dois estudos mostraram sua factibilidade com a técnica radioguiada. Jakub e col.⁵ e Gray e col.⁴ relataram uma taxa de sucesso de 100% na identificação do LS, respectivamente, com 49 e 11 pacientes. Esses autores concluíram que a biópsia do LS pode ser realizada com sucesso em mulheres previamente submetidas à mamoplastia de aumento.

Tem-se considerado a mamoplastia de redução uma contra-indicação relativa para a biópsia do LS, pois há possibilidade de que os vasos linfáticos tenham sido seccionados e interrompidos pelo procedimento. Também se questiona a possibilidade de ocorrer maior taxa de falha na identificação do LS, assim como uma possível maior taxa de falso-negativos nessas pacientes⁷. Não existem relatos com grande número de pacientes na literatura mundial, utilizando-se a biópsia do LS em mulheres com plástica redutora prévia. Golshan e col.³ descreveram seis pacientes que se submeteram com sucesso à biópsia do LS logo após a detecção de carcinomas ocultos em mamoplastia de redução, e todas realizaram mastectomia com preservação da pele do órgão e em cinco foi possível uma reconstrução imediata. Esses autores acreditam que a biópsia do LS não deve ser contra-indicada após mamoplastia redutora, mesmo com sua pequena casuística. Barranger e col.¹ relataram um caso de drenagem para a axila oposta, vista na linfocintilografia, e não houve drenagem para a axila homolateral. Neste caso, os linfonodos axilares homolaterais não estavam comprometidos, assim como o LS em axila contralateral.

No nosso estudo, a casuística é de 14 neoplasias em 13 pacientes (um caso de CDIS bilateral sincrônico). A linfocintilografia constatou a presença de LS em 13 situações (13/14 = 92,9%). Com a utilização do gama probe, biopsiamos 12 casos de drenagem para a axila homolateral, e não o fizemos em um caso com drenagem para a mamária interna e sem drenagem axilar. Houve um longo período de tempo entre a cirurgia plástica e a biópsia do LS, não ocorrendo nenhum caso em que o intervalo de tempo tivesse sido menor que um ano, ao contrário da série de Golshan e col., em que a técnica do LS foi realizada imediatamente após o encontro de carcinomas ocultos em mamoplastia redutora. A nossa taxa de sucesso no encontro do LS pode ser considerada alta, apesar do número limitado de pacientes.

Em resumo, nossos dados indicam que a biópsia do LS guiada por linfocintilografia e utilização intra-operatória do gama probe pode ser realizada em mulheres com câncer de mama que se submeteram previamente à mamoplastia de redução. Acreditamos que relatos com maior casuística possam corroborar os nossos achados, tornando possível realizar a biópsia do LS com bons níveis de evidência.

Agradecimentos

Agradecemos ao Laboratório de Anatomia Patológica Ciap e às Clínicas de Medicina Nuclear Imeb e Núcleos por suas valiosas colaborações.

KEY WORDS

Breast cancer;
Sentinel lymph node biopsy;
Reduction mammoplasty.

ABSTRACT

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN WOMEN WITH BREAST CANCER AFTER REDUCTION MAMMOPLASTY – RADIOGUIDED TECHNIQUE

Breast reduction surgery is considered a relative contraindication for sentinel node biopsy because the possibility that lymphatics have been interrupted by the procedure. We describe 13 patients with 14 carcinomas who underwent sentinel lymph node biopsy after breast reduction surgery. The patients underwent presurgical lymphoscintigraphy and intraoperatively the sentinel lymph node was identified with a handheld gamma probe. Lymphoscintigraphy was successful in 92.9% (13/14) of the cases and sentinel lymph node biopsy was successful in 85,7% (12/14). Sentinel node metastases were found in 33.3% (4/12). Axillary dissection was performed in 3 of these patients, and additional metastases were found in one patient. Sentinel lymph node biopsy should not be considered a contraindication after breast reduction surgery.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARRANGER E, MONSTRAVERS F, KERROW K et al. Contralateral axillary sentinel lymph node drainage in breast cancer: a case report. *J Surg Oncol* 2004; 86:167-9.
2. FRASSON AL, ZERWES FP, BARBOSA SF et al. Biópsia do linfonodo sentinela em câncer de mama. In: BOFF AR, WISINTAINER F. *Mastologia moderna – Abordagem multidisciplinar*. Caxias do Sul: Mesa Redonda, 2006. p. 375-83.
3. GOLSHAN M, LESNIKOSKI BA, LESTER S. Sentinel lymph node biopsy for occult breast cancer detected during reduction surgery. *Am Surg* 2006; 72: 397-400.
4. GRAY RJ, FORSTNER-BARTHELL AW, POCKAJ BA et al. Breast-conserving therapy and sentinel lymph node biopsy are feasible in cancer patients with previous implant breast augmentation. *Am J Surg* 2004; 188: 122-5.
5. JAKUB JW, EBERT MD, CANTOR A et al. Breast cancer in patients with prior augmentation: presentation, stage and lymphatic mapping. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114: 1737-42.
6. PONZONE R, BIGLIA N, MAGGIOROTTO F et al. Sentinel node dissection as definitive treatment for node negative breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 703-6.
7. SCHWARTZ GF, GIULIANO AE, VERONESI U. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19-22, 2001, Philadelphia, PA, USA. *Breast J* 2002; 8:126-8.
8. 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.
9. VIALE G, ZURRIDA S, MAIORANO E et al. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer* 2005; 103:492-500.

Endereço para correspondência:

Racso Yule Queiroz
SEPS 714/914 – Bloco C – Edifício Santa Maria – Salas 128/129
70390-145 – Brasília/DF
E-mail: yulerezende@uol.com.br



Priscila Coelho Rabelo
 Danielle Chambô
 Antonio Chambô Filho
 Renata Fardin Pimentel Garcia
 Bruno Follador Roldi
 Luciene Lage da Motta

Santa Casa de
 Misericórdia de Vitória

FIBROMIXOMA MAMÁRIO

Rev bras Mastol 2007; 2:65-68

UNITERMOS

Mixoma mamário;
 Complexo de Carney.

RESUMO

O fibromixoma ou mixoma mamário é uma neoplasia mesenquimal benigna, rara, considerada uma forma de fibroma que se diferencia pela capacidade de o fibroblasto produzir mucina. Daí também se denomina mucinose focal. O fibromixoma pode apresentar-se nas formas mucocutânea, cardíaca e mamária. A relação com história familiar é vista em alguns casos e, se associada à neoplasia endócrina múltipla, caracteriza o chamado complexo de Carney ou complexo mixoma. A ocorrência de malignização para mixossarcoma é extremamente rara. O objetivo deste trabalho é relatar um caso clínico de fibromixoma mamário: paciente jovem, 22 anos, que aos 15 anos apresentou um nódulo de cerca de três centímetros na aréola direita, de consistência borrachosa. Submeteu-se à exérese cirúrgica da lesão na Santa Casa de Misericórdia de Vitória. O estudo histopatológico evidenciou fibromixoma mamário. Apresentou recidiva da lesão dois anos após, e esta foi crescendo lentamente. Em 2006, procurou novamente o serviço, com lesão nodular de cerca de quatro centímetros, lobulada, no mesmo local. Não apresentava outras lesões associadas. Submeteu-se a exérese cirúrgica, estudos histopatológico e imunoistoquímico, confirmando a recidiva do fibromixoma e descartando malignização.

INTRODUÇÃO

O fibromixoma ou mixoma mamário é uma neoplasia mesenquimal benigna da mama, rara, também chamada de mucinose focal. Diferencia-se de outros fibromas pela capacidade de o fibroblasto produzir mucina.

Apresenta-se clinicamente como nódulo sólido, sendo classificado como tumor benigno da mama. Os tumores benignos da mama podem ser de origem fibroepitelial, epitelial ou mesenquimal, sendo o fibroadenoma o nódulo benigno fibroepitelial mais freqüente. Entre os

mesenquimais, o mais comum é o lipoma e um dos mais raros, o mixoma⁴.

Embora seja raro o mixoma mamário, é importante conhecê-lo, pois pode associar-se a outras patologias, como mixomas cardíacos, cutâneos e neoplasias endócrinas, na síndrome chamada complexo de Carney. Entre as lesões que caracterizam o complexo de Carney, o mixoma mamário ocorre em cerca de 27% dos casos, enquanto a lesão mais freqüente é o mixoma cardíaco, acometendo mais as mulheres na média de idade de 26 anos. A associação dessa síndrome com herança familiar ocorre em 50% dos casos³.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 22 anos, solteira, natural de Vitória (ES), estudante, foi atendida no Ambulatório de Mastologia da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (SCMV), com queixa de nódulo recidivante na mama direita.

Referia ter apresentado nódulo na aréola direita, de cerca de três centímetros, aos 15 anos de idade. Este foi retirado mediante cirurgia e a biópsia evidenciou fibromixoma. Cerca de dois anos após, surgiu nova lesão no mesmo local, de crescimento lento. Em 2006, sete anos após a primeira lesão, procurou novamente o serviço de mastologia. Negava outras queixas.

Na história ginecológica, teve menarca aos 13 anos; ciclo menstrual regular; gesta zero e uso regular de anticoncepcional oral de baixa dose. Negava outras doenças, tabagismo ou etilismo. História familiar de pais e irmã saudáveis, sem relatos de neoplasias.

Ao exame físico geral, apresentava bom estado, sem alterações. Ao exame das mamas, apresentava mamas de médio volume, com nodulação à inspeção em aréola direita, de contornos lobulados (figura 1). À palpação, evidenciava-se um nódulo de consistência borrachosa, subcutâneo, de contornos lobulados, limites precisos, móvel, indolor, medindo cerca de quatro centímetros de diâmetro. Apresentou expressão papilar negativa e axila sem gânglios palpáveis.

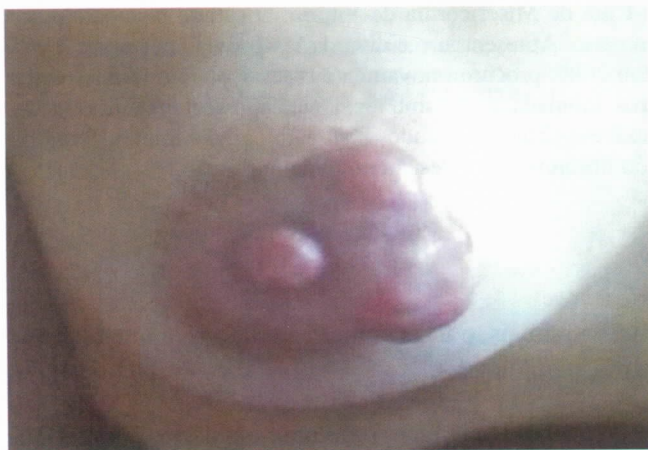


Figura 1. Lesão nodular, lobulada e recidivante na aréola direita.

Indicou-se e realizou-se, então, exérese cirúrgica da lesão, seguida de estudos histopatológico e imunoistoquímico. O histopatológico mostrou proliferação de células fusiformes, paucicelular, em meio a abundante estroma mixóide (figuras 2 e 3), compatível com fibromixoma recidivado. O imuno-histoquímico detectou a presença da proteína vimentina (V9), com os antígenos

citoqueratina (coquetel AE1/AE3) e CD34-célula endotelial (QB-END/10) negativos, confirmando o diagnóstico de fibromixoma, e descartou malignização.

Realizou-se investigação cardiológica por meio do estudo ecocardiográfico, no qual não se detectou nenhuma lesão cardíaca.

A paciente encontra-se em seguimento há 6 meses, sem recidiva da lesão.

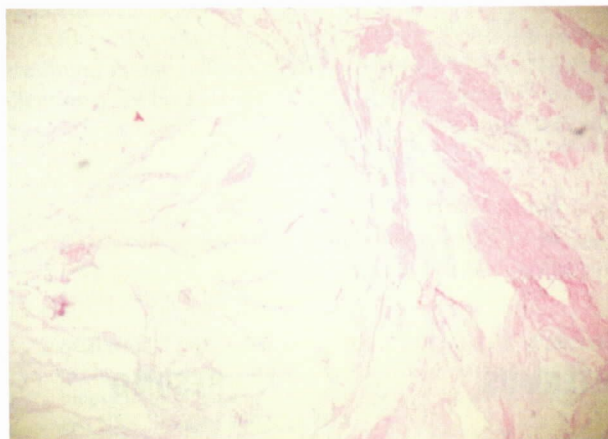


Figura 2. (H&E x10). Proliferação de células fusiformes, paucicelular, em meio a abundante estroma mixóide, dissociando músculo liso.

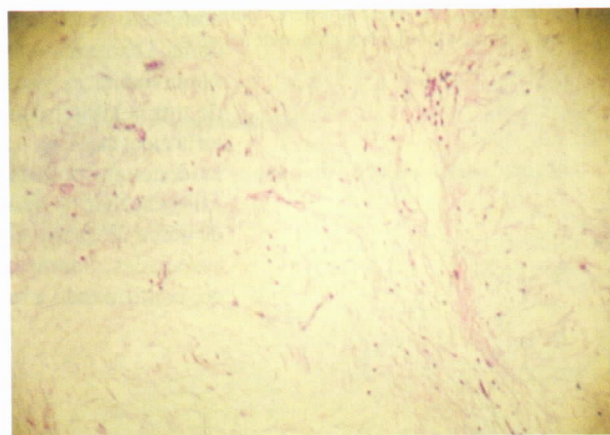


Figura 3. (H&E x40). Células sem pleomorfismo, em meio a abundante estroma mixóide e alguns linfócitos e mastócitos.

COMENTÁRIOS

O mixoma mamário é uma neoplasia mesenquimal benigna que foi descrita em outros relatos, cuja ocorrência é extremamente rara. Pode localizar-se no subcutâneo, como neste relato, no parênquima mamário ou em ambos, podendo apresentar-se único ou serem múltiplos. Sua malignização é rara, porém a recorrência é freqüente, em torno de 20% dos casos, como visto no caso citado^{1,3,5}.

O fibromixoma mamário pode estar associado a outras lesões, no chamado complexo de Carney, o qual é caracterizado por desordem sistêmica múltipla: mixoma cardíaco (100%), lesões de pele pigmentadas (68%), mixoma cutâneo (40%), lesão adrenocortical (37%), mixoma mamário (27%), tumor testicular (34%), schwannomas e tireoidopatia são raros. O diagnóstico dessa síndrome é feito com o achado de duas ou mais das lesões citadas, sendo mandatória a presença do mixoma cardíaco^{2,3,5}. Pela importante associação com lesão cardíaca, a qual pode complicar com eventos tromboembólicos, a investigação cardiológica é importante, conforme realizado neste relato, em que não se evidenciou o complexo de Carney, e apenas o mixoma mamário isolado^{2,3}.

Clinicamente, o fibromixoma mamário se apresenta como nódulo, lobulado, de consistência borrachosa, móvel e indolor. O estudo ultra-sonográfico deve ser realizado para confirmar a característica sólida da lesão e achados de benignidade, embora não realizado neste caso. Tanto o achado clínico quanto o ultra-sonográfico têm como diagnóstico diferencial principal o fibroadenoma. O estudo histopatológico define o diagnóstico, sendo o fibromixoma caracterizado pelo abundante es-

troma mixóide. Outro método propedêutico é o estudo imunoistoquímico, o qual confirma o diagnóstico anterior por meio da positividade das proteínas S-100 e vimentina. Este é importante também para descartar a suspeita de malignização nos casos de mixomas recidivantes, por meio do estudo das proteínas p53 e Ki67, marcadoras da proliferação celular¹. Estudos genéticos também podem ser realizados e já se evidenciou mutação nos *loci* 17q22-24 e 2p16 do gene que sintetiza e regula a proteína quinase A^{2,5}.

O tratamento do mixoma mamário primário ou recidivante é cirúrgico, com exérese da lesão, como realizado no caso apresentado.

Enfim, o fibromixoma mamário é um nódulo benigno da mama, raro, com características histopatológicas e imunoistoquímicas peculiares. Em casos recidivantes, a imunoistoquímica é importante para excluir malignização. Deve-se sempre investigar a associação com mixoma cardíaco. E o estudo genético, ainda pouco utilizado, faz parte dos meios diagnósticos mais modernos e precisos, importante, sobretudo, nos casos suspeitos de complexo de Carney, em que é freqüente a herança familiar.

KEY WORDS

Mammary myxoma;
Carney complex.

ABSTRACT

MAMMARY FIBROMYXOMA

The fibromyxoma or mammary myxoma is a rare benign mesenchymal neoplasm, which is considered to be a form of fibroma and is characterized by the capacity of the fibroblast to produce mucin. Thus it is also called focal mucinous. The fibromyxoma can appear in mucocutaneous, cardiac, or mammary forms. In some cases, it is related to family history, and if it is associated with the multiple endocrinal neoplasm, it characterizes the so-called Carney complex or myxoma complex. The occurrence of the malignancy for a myxosarcoma is extremely rare. This paper aims to relate a clinical case study of mammary fibromyxoma: a young patient, 22 years old, who happened to have a three-centimeter foamy growth in the right areola when she was 15 years. This young patient underwent a surgery at Santa Casa de Misericórdia in Vitória, ES, and had the growth extracted. The histopathological study confirmed the presence of a mammary fibromyxoma. After two years, a lesion had reappeared in the same place, and it grew slowly. In 2006 the same patient sought again the service with a nodular lesion of about four centimeters, lobuled, in the same location. No other associated lesions were found. She was submitted to surgical extraction, histopathological and immunohistochemical investigations, confirming the fibromixoma recurrence without showing malignancy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARIHIRO K, INAI K, KURIHARA K et al. Myxoma of the breast: report of a case with unique histopathological and immunohistochemical appearances. *Acta Pathol JPN* 1993; 43(6):340-6.
2. BERTHERAT J. Carney complex. *Orphanet encyclopedia* 2006 February; 1-8. Disponível em <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-CarneyComplex.pdf>.
3. EDWARDS A, BERMUDEZ C, PIWONKA G et al. Carney's syndrome: complex myxomas. Report of four cases and review of the literature. *Cardiovasc Surg* 2002; 10(3):264-75.
4. HALBE HW, CARVALHO FM, CUNHA DC. Tumores benignos das mamas. In: Halbe HW. *Tratado de Ginecologia*. São Paulo: Roca, 2000. p. 1211-17.
5. ZAHEDI RG, WALD DS, OHRI S. Carney complex. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:320-2.

Endereço para correspondência:

Priscila Coelho Rabelo
Rua Ademar Luiz Nepomuceno, 400, ap. 501
29090-420 – Vitória/ES
E-mail: priscilarabelo@click21.com.br



Mário Feitosa Falcão
 Patrick Bastos Metzger
 Jessé Augusto Nascimento
 Ricardo Augusto R. Galvão
 Betina M. de Albuquerque
 Solon Cavalcanti Guerra

Serviço de Cirurgia
 Geral, Obras Sociais de
 Irmã Dulce, Hospital
 Santo Antônio, Salvador

SARCOMA PRIMÁRIO DE MAMA GIGANTE EM ADOLESCENTE DE 13 ANOS

Rev bras Mastol 2007; 2:69-73

UNITERMOS

Sarcoma primário de mama;
 Adolescência.

RESUMO

Os sarcomas primários da mama (SPM) são entidades raras. A sua incidência anual pode ser estimada em 44,8 novos casos por 10 milhões de mulheres, sendo mais comum entre a quarta e a quinta década de vida e incomum em pacientes jovens. O prognóstico depende do tamanho da tumoração, tipo histológico e grau de atividade mitótica. Os autores apresentam e discutem o caso de uma adolescente de 13 anos com história de surgimento de nódulo endurecido e doloroso em mama direita, associado a eritema local há quatro meses da admissão. Ao exame físico admissional, apresentava volumosa tumoração em mama direita de aproximadamente 25 cm em seu maior diâmetro. A investigação diagnóstica pré-operatória incluiu raio X de tórax, ultra-sonografia de mama e biópsia incisional cujo resultado foi tumor maligno de origem mesenquimal com muitas áreas de necrose. A paciente submeteu-se a mastectomia total com inclusão do músculo peitoral maior e reconstrução com rotação de retalho de pele mais enxertia. A evolução pós-operatória foi satisfatória e o exame anatomopatológico evidenciou diagnóstico de sarcoma de mama. A imunoistoquímica mostrou ser um fibrossarcoma de alto grau. A mastectomia total sem dissecação axilar é o tratamento padrão-ouro para SPM, podendo-se realizar ressecção local alargada em casos selecionados. A radioterapia e a quimioterapia adjuvante têm se mostrado útil em sarcomas volumosos e de alto grau.

INTRODUÇÃO

Os sarcomas primários da mama (SPM) são tumorações malignas raras originárias do tecido conjuntivo mamário. Perfazem menos que 1% de todas as neoplasias malignas da mama⁴ e têm incidência anual estimada em torno de 44,8 novos casos em 10 milhões de mulheres¹, atingindo mulheres tipicamente na quinta década de vida^{4,5}.

Os SPM perfazem o grupo das neoplasias não-epiteliais da mama, sendo estas também compostas pelos tumores filóides e os linfomas. Os termos cistossarcoma filóide e o SPM confundem-se na literatura, uma vez que o cistossarcoma pode exibir características histológicas mesenquimais malignas que tornam a distinção difícil, ainda mais sendo o curso clínico e a taxa de sobrevivência semelhantes.

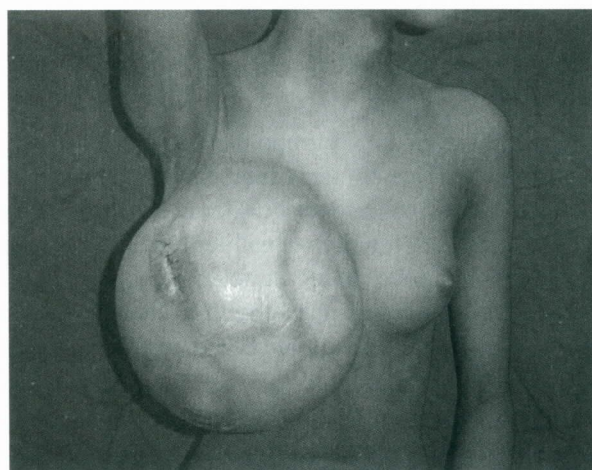
A maior causa de SPM permanece ainda desconhecida. Algumas etiologias descritas são o uso de radioterapia prévia e o linfedema, causado por dissecação axilar ou pelo próprio uso da radioterapia. Os fatores de risco para o sarcoma de outras localidades também se aplicam ao sarcoma de mama, como as síndrome de Li-Fraumeni e de Gardner, a neurofibromatose do tipo 1, a síndrome da imunodeficiência adquirida, o herpes simples tipo 8 e a associação de alguns componentes quimioterápicos¹.

Ainda hoje não há consenso definido a respeito do tratamento dos SPM quanto à abordagem cirúrgica, se a mastectomia simples sem dissecação axilar ou a ressecção local alargada compõem o padrão-ouro, nem quanto ao uso da radioterapia ou quimioterapia adjuvante.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Trata-se de uma adolescente de 13 anos, sexo feminino, melanoderma, com história clínica de surgimento de nódulo endurecido e doloroso em mama direita, associado a eritema local e crescimento rápido há quatro meses da admissão hospitalar. Negava his-

tória de patologias mamárias prévias e/ou de cirurgias anteriores. À admissão clínica, apresentava volumosa tumoração em mama direita de aproximadamente 25 cm de diâmetro, indolor, pouco móvel, onde se palpavam áreas de consistência cística intercaladas com áreas endurecidas (figuras 1 e 2). Também, linfonodos axilares não-palpáveis, mama esquerda sem alterações e exames laboratoriais sanguíneos dentro da normalidade. A investigação pré-operatória contou com raio- X de tórax, que demonstrou aumento da opacidade da mama direita, sem acometimento ósseo ou pulmonar; ultra-sonografia de mama que evidenciou aumento de volume da mama, textura heterogênea, associada a desarranjo da arquitetura glandular, presenças de áreas císticas, aumento da vascularização e impossibilidade de definição de tecido mamário (figura 3). Submeteu-se à biópsia incisional, cujo resultado foi sugestivo tumor maligno de origem mesenquimal com muitas áreas de necrose.



Figuras 1 e 2. Tumoração gigante em mama direita.

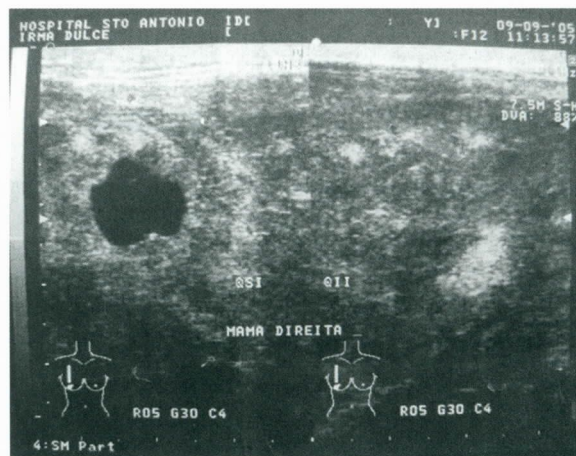


Figura 3. USG de mama direita. Observam-se imagens mistas, hiperecóticas e hipocóticas, sem delimitação de tecido mamário.

A paciente submeteu-se também à mastectomia total associada à ressecção de grande parte do músculo peitoral maior que estava aderido ao tumor (figuras 4 e 5). Efetuou-se aproximação das bordas da ferida operatória com confecção de retalhos de pele e enxertia em uma pequena área (figura 6).

A evolução foi satisfatória, recebendo alta hospitalar no décimo dia pós-operatório, sendo encaminhada para avaliação pela oncologia clínica. Realizou tomografia computadorizada de tórax e abdômen e cintilografia de corpo inteiro que não evidenciaram metástase nem tumor residual. Optou-se pelo serviço de oncologia clínica com seguimento clínico seriado, sem utilização de radioterapia ou quimioterapia adjuvante.

Encontra-se atualmente em acompanhamento no Serviço de Cirurgia Geral, sem sinais de recidivas tumorais.



Figura 4. Exérese total da lesão incluindo o músculo peitoral maior.

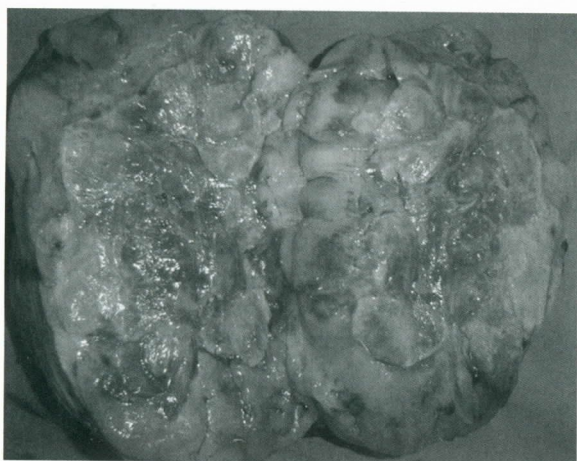


Figura 5. Abertura do tumor gigante de mama com aproximadamente 25 cm em seu maior diâmetro.

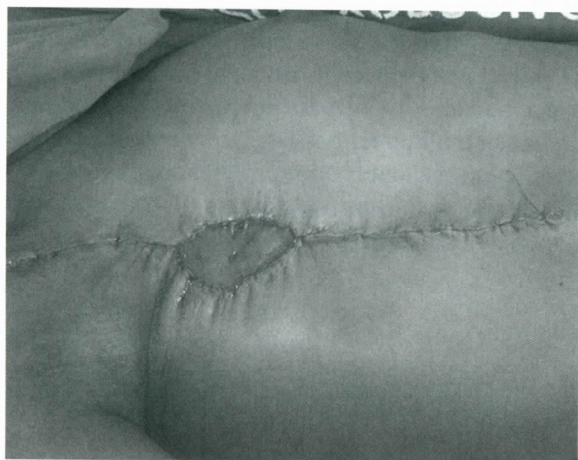


Figura 6. Aproximação das bordas da ferida com enxerto em pequena área.

A análise microscópica da peça tumoral revelou células tumorais fusiformes, pleomórficas, multinucleadas, com citoplasma eosinofílico e mitoses atípicas frequentes e zonas de necrose associadas a escasso componente epitelial (figura 7).

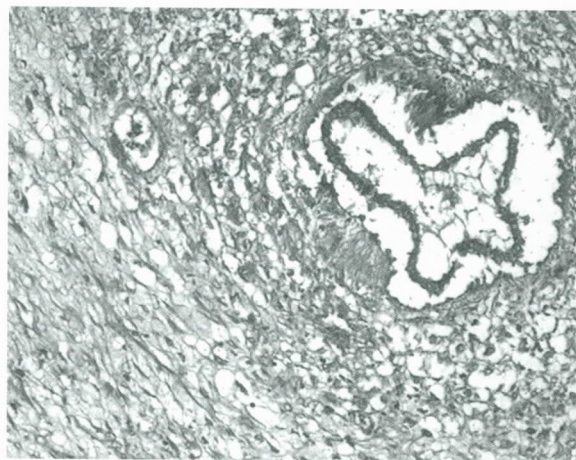


Figura 7. Fibrossarcoma composto de células fusiformes, pleomorfas, citoplasma eosinofílico, multinucleadas e com mitoses atípicas frequentes.

Confirmou-se diagnóstico de sarcoma de mama. A paciente realizou imunohistoquímica, que mostrou tratar-se de um fibrossarcoma de alto grau.

COMENTÁRIOS

Os SPMs são entidades raras, que abrangem principalmente mulheres na quinta década de vida⁴. Apresentam-se como nódulos mamários dolorosos e de crescimento rápido, comparados com tumores epiteliais benignos e malignos. Têm tamanho médio descrito na literatura de 5,8 cm^{4,5}, podendo apresentar variações de 1,5 a 30 cm⁴ e raramente se associam a alterações mamilares e linfadenopatias axilares⁵.

Em virtude da ampla variedade de subtipos, os SPMs apresentam comportamentos clínicos diversos e alterações morfológicas diferentes, o que pode tornar a investigação por imagens difícil, podendo haver dúvidas até em relação a patologias benignas da mama. Por essa razão, tem se utilizado recentemente a TC com emissão de pósitrons marcados com fluorodesoxiglicose para diferenciação entre sarcomas e patologias benignas. As biópsias incisional, excisional e a *core*-biópsia podem fechar o diagnóstico. Embora a punção por agulha fina possa revelar lesão maligna, não determina o subtipo nem o grau tumoral³.

A evolução natural dos SPMs mostra que estes tendem a propagar-se localmente ou causar disseminação hematogênica, com raro envolvimento linfonodal, porém quando se encontra presente ao exame físico, já se associa à doença avançada. McGowan e col.⁴ relataram três casos de carcinossarcomas com metástases axilares, porém no estudo desses linfonodos só foram encontrados elementos epiteliais. De todos os subtipos, os lipossarcomas têm sido aqueles de maior incidência

de disseminação para linfonodos, numa taxa estimada de 10% a mais quando comparada com outros subtipos. As recorrências tumorais tendem a ser locais e os pulmões são os principais sítios de metástases².

A maioria dos trabalhos relata como principais fatores prognósticos tamanho tumoral, grau histológico, que é definido como grau de diferenciação celular, atividade mitótica, necrose, celularidade e pleomorfismo e subtipo histológico^{2,4,5}.

Um estudo francês mostrou taxas de sobrevida em dez anos de 82%, 62% e 36% associadas aos graus tumorais 1, 2 e 3, respectivamente. O mesmo trabalho, quando relacionou tamanho tumoral e sobrevida em dez anos, obteve para tumores com menos de 5 cm, entre 5 cm e 10 cm e mais de 10 cm taxas de sobrevida de 76%, 68% e 28%, respectivamente. Entretanto, não se verificou relevância estatística quando comparado a idade, tempo de doença, menopausa e história de doença benigna prévia⁵.

Já se estabeleceu bem na literatura a natureza agressiva dos angiossarcomas, conferindo pior prognóstico e indicando tratamento mais agressivo em relação aos demais tipos de sarcomas.

Quanto ao tratamento dos SPMs, diversos estudos¹ mostraram que a ressecção local com margens adequadas é o determinante para a sobrevida. Um desses estudos realizado por Zelek e col.⁵, que analisaram 83 pacientes com SPM comparando o tempo de sobrevida e o tempo livre de doença, ratificou a mastectomia total sem dissecação axilar como padrão-ouro para tumores maiores que 5 cm e de grau elevado, deixando a ressecção local alargada para tumores pequenos e de baixo grau. Outro estudo, este de caráter retrospectivo, não mostrou diferenças estatísticas na taxa de sobrevida quanto à mastectomia sem dissecação e à cirurgia conservadora, quando as margens livres são respeitadas⁴. Em virtude da história natural dos SPMs, a dissecação axilar é raramente necessária, mas deve ser considerada em casos de linfadenomegalias palpáveis, carcinossarcomas e lipossarcomas. É prudente lembrar que o tratamento dos sarcomas em

geral deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar, envolvendo cirurgião oncológico, oncologista clínico e radioterapeuta. Os tumores devem ser tratados de acordo com seu grau histológico, tipo e tamanho, em comum acordo com os membros da equipe, sendo a cirurgia o tratamento fundamental.

O uso da radioterapia adjuvante ainda é assunto controverso. Estudos randomizados mostraram diminuição da taxa de recidiva local após irradiação para tumores de alto grau. Outros estudos têm sugerido que a radioterapia adjuvante não aumenta o tempo livre de doença, mas deve ser utilizada no tratamento de tumores de alto grau⁵. Deve-se enfatizar o uso da radioterapia em cirurgias conservadoras com margens exíguas e em tumores de grande tamanho e alto grau histológico.

Não se definiu claramente a quimioterapia adjuvante de rotina no tratamento dos SPMs. Os diversos estudos existentes tratam da quimioterapia para os sarcomas de partes moles em geral, não trazendo um dado específico para o SPM. Embora os sarcomas primários de mama não tenham sido estudados exclusivamente, estudos quimioterápicos dos sarcomas em geral têm demonstrado que se deve reservar essa terapia a tumores em estágio avançado. A quimioterapia neo-adjuvante não revelou bons resultados em pacientes com sarcomas de partes moles, uma vez que estes respondem limitadamente à quimioterapia, com taxas estimadas entre 20% e 40% e não tornando os tumores acessíveis à cirurgia².

Assim sendo, o prognóstico dos SPMs é definido pelo tamanho tumoral, grau de diferenciação tumoral e subtipo histológico. Mastectomia simples sem dissecação axilar é o tratamento padrão-ouro, embora a ressecção local alargada possa ser considerada em pacientes com tumores de baixo grau e menores que 5 cm. A radioterapia pode promover controle local em tumores de alto grau e avançados, que foram submetidos à cirurgia conservadora. Finalmente, pode-se utilizar a quimioterapia adjuvante em pacientes com prognóstico reservado, porém isso não é consenso e precisa de maiores estudos para validação científica.

KEY WORDS

Primary breast sarcoma;
Adolescence.

ABSTRACT

GIANT PRIMARY BREAST SARCOMA IN A 13-YEAR-OLD ADOLESCENT

The primary breast sarcomas are an unusual pathology. Its annual incidence may be estimated in 44.8 new cases per 10 million women, been more common between 40-50 years old and very uncommon in young patients. The prognosis is based on tumor size, histopathology and mitotic count. The authors present and discuss the mean case of a 13th years old adolescent with a hard and painful nodule in the right breast, associated with local erythema four months before the entrance. The physical entrance examination pointered a giant tumor in the right breast measuring about 25 cm in its major diameter. The preoperative diagnostic investigation included chest x-ray, ultrasonography of breast and biopsy of lesion witch pointed a malignant tumor full of necrosis coming from mesenquina. The patient was submitted to a total mastectomy including major peitoral muscle regarding a skin reconstruction with flap and skin graft. Post operative evolution was satisfactory and histopatology diagnosed breast sarcoma. Imunohistochemical was classified in a higher-grade fibrosarcoma. The total mastectomy without axillary lymph node dissection is the first line treatment to primary breast sarcoma, but local resection may be used in selective cases. Radiation therapy and adjuvant chemotherapy have showed to be useful in large tumors with high mitotic rate.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABEEL A, MANGI MD, BARBARA L et al. Surgical management of phyllodes tumors. Arch Surg 1999; 134: 487-93.
2. BRENNAN MF, CASPER ES, HARRISON LB. Soft tissue sarcoma. In: DEVITA VT, HELLMAN S, ROSENBERG SA. Principles and practice of oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2001. p. 1731-852.
3. CHUGH R, BACKER L. Nonepithelial malignancies of the breast. Oncology 2004; 18: 665-76.
4. MCGOWAN TS, CUMMINGS BJ, O'SULLIVAN B et al. An analysis of 78 breast sarcoma patients without distant metastases at presentation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46: 383-90.
5. ZELEK L, LLOMBART-CUSSAC A, TERRIER P et al. Prognostic factors in primary breast sarcomas: a series of patients with long-term follow-up. J Clin Oncol 2003; 21: 2583-8.

Endereço para correspondência:

Mário Feitosa Falcão
Rua Jornalista Orlando Garcia, 156, ap. 604.
41194-025 – Salvador/BA
E-mail: mariofalcao@oi.com.br



Renato Augusto Menegaz
 Márcia Antoniazi Michelin
 Renata Margarida Etchebehere
 Paulo César Fernandes Jr.
 Eddie Fernando Candido Murta

Universidade
 Federal do Triângulo
 Mineiro, Uberaba.

RESPOSTA IMUNE CELULAR NO CÂNCER DE MAMA

Rev bras Mastol 2007; 2:74-78

UNITERMOS

Câncer de mama;
 Imunologia.

RESUMO

O câncer de mama é uma doença de grande impacto social. Seu tratamento e prognóstico dependem de variáveis, tais como: tamanho tumoral, grau histológico, estado linfonodal, entre outras. A resposta imune do hospedeiro tem o objetivo de destruir as células tumorais, porém vários fatores atuam levando ao escape dessas células neoplásicas. O grau de infiltração de linfócitos poderia ser um dos fatores implicados no prognóstico. Este artigo tem como objetivo a revisão do papel da resposta imunológica no câncer de mama.

O câncer de mama é uma doença de grande impacto social por ser uma das principais causas de morte das mulheres, seja no Brasil, seja no restante do mundo. Nos Estados Unidos, estima-se que 13,2% das mulheres nascidas nos dias atuais serão diagnosticadas com câncer de mama em algum período de suas vidas. Segundo dados do Ministério da Saúde, ocorreram 8.174 mortes por câncer de mama no Brasil em 1999, o que corresponde a 7,15% das mortes por câncer.

Sua frequência varia geograficamente. Na região Sudeste, o câncer de mama é o mais frequente entre as mulheres, apresentando um risco estimado de 73 casos novos por 100 mil. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, esse tipo de câncer é o mais diagnosticado nas mulheres das regiões Sul (71/100.000), Centro-Oeste (38/100.000) e Nordeste (27/100.000). Na região Norte é o segundo mais incidente (15/100.000) (tabela 1).

Com base nas informações disponíveis dos registros hospitalares do Inca, no período de 2000 a 2001, 50% dos tumores de mama foram diagnosticados nos

estádios III e IV. O Inquérito Domiciliar sobre Comportamentos de Risco e Morbidade Referida de Doenças e Agravos não Transmissíveis do Ministério da Saúde, desenvolvido pelo Inca em parceria com a Secretaria de Vigilância em Saúde, mostrou que para as 16 localidades brasileiras analisadas (15 capitais e o Distrito Federal), a cobertura estimada de realização de mamografia variou entre 37% e 76%. Entretanto, o percentual de realização desse exame pelo SUS variou entre 17% e 54% do total, o que, em parte, explica o diagnóstico tardio e as altas taxas de mortalidade⁹.

IMUNOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA

O atual manejo da paciente com câncer de mama depende de uma série de variáveis. Algumas delas já estão bem estabelecidas, tais como o tamanho do tumor, o comprometimento linfonodal, o grau histológico do tumor e os receptores hormonais, variáveis estas de grande importância, visto que delas dependem a melhor escolha terapêutica e o prognóstico do paciente. Outros

Tabela 1. Estimativas para o ano 2006 de novos casos de câncer por região

Localização primária	Norte	Nordeste	Centro-Oeste	Sul	Sudeste
Mama feminina	1.110	7.120	2.520	9.540	28.640
Traquéia, brônquio e pulmão	990	3.350	1.590	7.230	14.010
Estômago	1.260	3.680	1.310	4.670	12.280
Próstata	1.680	8.730	3.050	9.200	24.620
Colo do útero	1.610	4.410	1.430	3.840	7.970
Cólon e reto	520	2.450	1.320	5.920	15.150
Esôfago	220	1.230	550	3.180	5.400
Leucemias	510	1.820	630	1.850	4.740
Cavidade oral	380	2.170	670	2.520	7.730
Pele melanoma	140	450	240	1.790	3.140
Outras localizações	4.230	15.560	6.520	27.520	71.020
Subtotal	12.650	50.970	19.830	77.260	194.700
Pele não-melanoma	4.620	23.800	8.320	24.850	55.050
Total	17.270	74.770	28.150	102.110	249.750

Fonte: INCA (www.inca.gov.br).

fatores prognósticos também vêm sendo considerados, tais como a proteína p53, o proto-oncogene *cerb-B2*, o antígeno Ki-67 (MIB) e o antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA)⁸.

Sendo assim, a identificação de marcadores biológicos que tenham não só valor prognóstico, mas também valores preditivos da resposta ao tratamento, permitiria no futuro a individualização dos esquemas quimioterápicos, além do desenvolvimento de terapias direcionadas contra marcadores celulares específicos⁸.

Outras aplicações da imunologia no câncer de mama são evidenciadas atualmente. Um exemplo é o uso do trastuzumabe, que é um anticorpo monoclonal específico para o *HER-2/neu*, o qual se trata de uma imunoterapia passiva com eficácia contra subtipos biologicamente distintos de tumores de mama que superexpressam o *HER-2/neu*⁶. Imunoterapias, incluindo vacinas e anticorpos, estão em desenvolvimento, assim como estudos clínicos humanos⁴. Entretanto, a eficácia da vacinação terapêutica contra micrometástases ou câncer de mama avançado é limitada por mecanismos de imunotolerância, pela variabilidade antigênica devida à instabilidade genética das próprias células tumorais e à extensão da doença estabelecida⁷.

Atualmente, vários estudos estão em andamento, a fim de avaliar a patogênese do câncer de mama. Muito se evoluiu no campo de diagnóstico por imagem, genética, quimioterapia e hormonioterapia. No campo da imunologia são amplas as linhas de pesquisa.

A resposta imune contra o tumor é formada pela soma de interação de tipos celulares que vão mediar a imunidade inata, não específica, e a imunidade adaptativa (antígeno específico). A imunidade inata do sistema imune reconhece alterações (como a invasão de microorganismos) e colabora com a resposta imune adaptativa (figura 1).

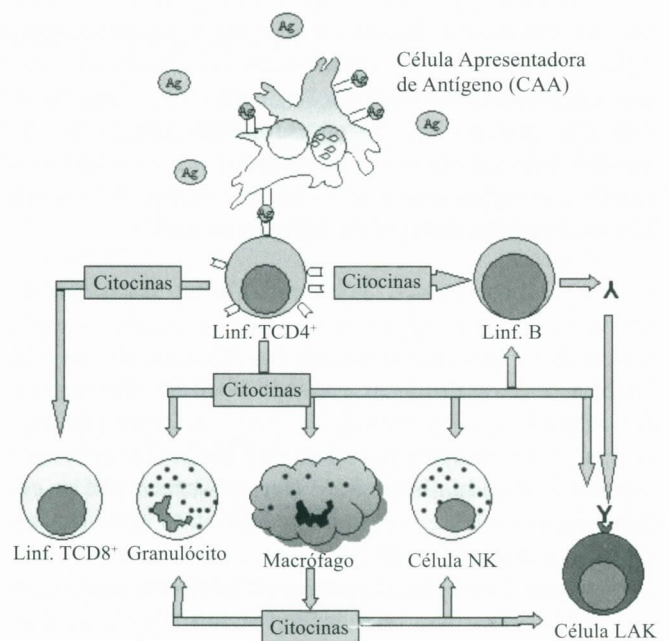


Figura 1. Desenho esquemático das interações realizadas pelas células do sistema imune.

O sistema imune é formado em parte por células do sistema hematopoiético, que se diferenciam a partir de células pluripotentes da medula óssea sob a ação de

citocinas e fatores de crescimento em células das linhagens mielóides (responsáveis pela imunidade inata) e células da linhagem linfóide (responsáveis em parte pela imunidade adaptativa). As células da linhagem linfóide podem ser divididas de uma maneira simplista em linfócitos B e linfócitos T. As células B possuem a capacidade de reconhecer especificamente o antígeno e se diferenciar em plasmócitos, que são as células secretoras de anticorpos responsáveis pela imunidade humoral. Os linfócitos T são divididos em dois tipos principais: auxiliares (Th ou TCD4+) e citotóxicos (Tc ou TCD8+).

Os linfócitos Th, como o próprio nome indica, auxiliam e coordenam a resposta imune secretando citocinas e mediadores capazes de ativar células, como macrófagos, e também potencializam a resposta humoral por participar da ativação dos linfócitos B, além de coordenar a magnitude e durabilidade da resposta das células T CD8+ citotóxicas pela síntese e secreção de citocinas.

Os linfócitos T citotóxicos, as células *natural killer* (NK) e as células *natural killer* ativadas (LAK) reconhecem e induzem a morte de células tumorais ou infectadas por vírus pela secreção de grânulos tóxicos.

A resposta imune é ainda integrada por receptores específicos em neutrófilos, macrófagos e NK para imunoglobulinas, resultando em um caminho alternado para a citotoxicidade mediada por células (anticorpos ou complemento).

Assim sendo, sabe-se que a resposta imune a tumores não é realizada apenas pela imune inata ou somente pela adaptativa. Todos os aspectos da imunidade, que passa pelo processo de ativação de células inespecíficas, mas que, por sua vez, é imprescindível para a ativação de uma resposta mais específica contra o tumor, ativados juntos e coordenados é que seriam capazes de resultar em uma resposta efetiva de rejeição ao tumor⁷.

Estudos pioneiros já demonstravam a associação de outros fatores com o bom prognóstico de alguns casos de câncer, em especial o de mama. No início do século XX, MacCarty foi o primeiro a associar o infiltrado linfocitário com a maior sobrevida em pacientes com cânceres de mama, estômago e reto. Estudou ainda outros fatores como fibrose e hialinização¹¹. Berg observou que as células mononucleares infiltrantes em outros tipos de carcinoma mamário se relacionavam à melhor sobrevida³. Porém, somente após a segunda metade deste século, foi possível desenvolver técnicas que determinassem o tipo de célula do sistema linfocitário que estaria participando do processo de resposta imunológica aos tumores.

Os linfócitos infiltrantes no tumor consistem principalmente de subpopulações de linfócitos T, NK, macrófagos e linfócitos B. Muitos estudos mostram que o sistema imune pode reagir de várias formas ao próprio tumor ou

às terapêuticas empregadas para o seu tratamento. A infiltração de células linfóides é uma característica comum de muitos tumores em humanos, incluindo os carcinomas de mama, e tem-se sugerido o grau de infiltração como uma medida da resposta imune do hospedeiro¹³.

Macchetti, ao estudar o infiltrado leucocitário do câncer de mama por meio de citometria de fluxo, constatou predominância de células T e macrófagos, e em 60% dos casos os linfócitos T CD8+ estavam em maiores níveis que os linfócitos CD4+. Concluiu ainda que o infiltrado por linfócitos T estava diretamente relacionado com tumores em estágio inicial e envolvimento axilar nodal, e a relação entre o linfócito T e o macrófago foi maior em tumores em estádios iniciais (T1 e T2) e com envolvimento axilar. Desta forma, a resposta imune local poderia ser diferente quando relacionada com outras variáveis prognósticas do câncer de mama, como o estado linfonodal e o estadiamento clínico¹².

O sistema imune também pode reagir de forma diferente sob o estímulo de quimioterápicos. O uso da quimioterapia primária (pré-operatória) no câncer de mama avançado localmente reduz o tamanho do tumor em, pelo menos, 50% na maioria dos casos, e observam-se respostas patológicas completas em aproximadamente 10% das pacientes¹⁴. Seu uso traz uma série de vantagens, tais como: avaliação *in vivo* da resposta ao tratamento, tratamento precoce do câncer de mama invasivo, visto que é considerado uma doença sistêmica, redução da massa tumoral possibilitando cirurgia conservadora, entre outras. O estudo de linfócitos no sangue periférico de pacientes submetidas à quimioterapia neo-adjuvante demonstrou decréscimo dos linfócitos B e aumento no CD3+CD56+ após a quimioterapia neo-adjuvante. Apresentaram ainda aumento na relação CD4+/CD8+ no período pré-quimioterapia neo-adjuvante, o que se pode relacionar com melhor resposta ao tratamento¹⁵.

Existem várias razões pelas quais o sistema imune é incapaz de erradicar as células neoplásicas. As células tumorais, sendo derivadas do hospedeiro, apresentam muitos aspectos semelhantes aos das células normais. O rápido crescimento e a propagação dos tumores poderiam superar a capacidade de o sistema imune erradicar essas células tumorais, e o controle de um tumor requer que todas as células malignas sejam eliminadas. Ainda, muitos tumores dispõem de mecanismos para evadirem-se do sistema imune do hospedeiro¹, por exemplo, a secreção de fatores imunossupressivos derivados do tumor, entre eles IL-10 e TGF- β ⁵, e a indução de imunotolerância contra antígenos tumor-específicos¹⁸. O crescimento metastático dos tumores também se tem associado com a redução da expressão do MHC classe I e de outras proteínas envolvidas no processo¹⁰. Ben-Hur e col., ao estudarem tumores malignos do ovário, observaram que estes contêm altos níveis de proteínas Fas e FasL, as quais provavelmente

te inibem a atividade antitumorigênica dos linfócitos². Estudos na área de genética estimam em quase 11 mil as alterações genômicas que podem ocorrer nas células tumorais, o que pode levar a várias oportunidades de formação de antígenos tumorais²¹.

O câncer de mama expressa múltiplos antígenos que podem ser reconhecidos pelo sistema imune, o qual procura assim discriminar as células tumorais das normais. A caracterização dos antígenos associados a tumor (TAAs) reconhecido por efetores celulares e humorais do sistema imune tem aberto novas perspectivas para a terapia do câncer. Estratégias de imunomodulação, tais como pesquisas para vacinas contra o câncer, são consideradas como potenciais terapias adjuvantes em pacientes com tumores de mama e também no tratamento da doença mínima residual ou para prevenir a recorrência¹⁷. Algumas pacientes com câncer de mama têm resposta imune contínua aos antígenos do câncer de mama. A resposta imune contínua pode ter o potencial de destruir as células cancerosas⁴.

Uma das questões mais fascinantes é se a inflamação e a infiltração linfocitária estão em benefício ou detrimento do resultado do câncer de mama. É de se intuir que a resposta imune específica contra as células do câncer de mama beneficiaria as pacientes⁴. Estudos pioneiros de Underwood concluíram que a infiltração linfocitária

era um sinal de prognóstico favorável²². Estudos em cultura de células demonstraram que os linfócitos poderiam estimular o epitélio do câncer de mama e esse estímulo estava intensamente correlacionado com a expressão do MHC classe I pelas células tumorais¹⁶. Há ainda a hipótese de que inflamação e infiltração leucocitárias se associam a pior prognóstico²⁰. Stewart e Tsai, em ampla revisão de 35 estudos, verificaram que em 23 destes um alto grau de infiltração linfocitária relacionava-se com pior prognóstico¹⁹. Por outro lado, inflamação e resposta imune específica não são sinônimos. A inflamação pode resultar de respostas imunes específicas, mas existem outras causas que se associam menos ao benefício, tal como ocorre no carcinoma inflamatório⁴.

O papel da resposta imunológica nas pacientes com câncer de mama é motivo ainda de controvérsias quanto à sua importância nos fatores prognósticos e à sua relevância a ponto de alterar a conduta terapêutica. Para isso, é necessária compreensão adequada do mecanismo de resposta imune ao tumor de mama procurando analisar em conjunto as células do sistema imune, do tumor e as várias citocinas e quimiocinas produzidas por esses tipos celulares. Trata-se de um tema complexo, mas que muito pode contribuir na compreensão da história natural do câncer de mama e auxiliar no desenvolvimento de novos fatores prognósticos e esquemas terapêuticos.

KEY WORDS

Breast cancer;
Imunology.

ABSTRACT

CELLULAR IMMUNE RESPONSE IN BREAST CANCER

Breast cancer is a disease with great social repercussions. The treatment and the prognosis depend on several factors, as: tumoral size, histological grade and lymph nodes status. The host immunity response aims to remove neoplastic cells, but some interferent factors might allow embolization and metastatization. It should be postulated that the lymphocyte function could be act as a prognostic factors. This review focus the role of the immune response in breast cancer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABBAS AK, LICHTMAN AH, POBER JS. Imunologia celular e molecular. Rio de Janeiro: Revinter, 2002. p. 384-403.
2. BEN-HUR H, GUREVICH P, HUSZAR M et al. Apoptosis and apoptosis-related proteins (Fas, Fas ligand, Bcl-2, p53) in lymphoid elements of human ovarian tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21:53-7.
3. BERG JW. Inflammation and prognosis in breast cancer: a search for host resistance. *Cancer* 1959; 12(4): 712.
4. CHEEVER MA, DISIS ML. Imunologia e imunoterapia. In: HARRIS JR, LIPPMAN ME, MORROW M, OSBORNE CK. Doenças da mama. Rio de Janeiro: Medsi, 2002. p. 971-87.
5. ELGERT KD, ALLEVA DG, MULLINS DW. Tumor-induced immune dysfunction: the macrophage connection. *J Leukoc Biol* 1998; 64(3): 275-90.
6. EMENS LA, DAVIDSON NE. Trastuzumab in breast cancer. *Oncology* 2004; 18(9): 1117-28.
7. EMENS LA, REILLY RT, JAFFEE EM. Breast cancer vaccines: maximizing cancer treatment by tapping into host immunity. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12(1): 1-17.
8. HERCHENHORN D, REZENDE LM, THULER LC, MAIA RC, MEDINA M, COSTA MAD. Quimioterapia neoadjuvante em câncer de mama localmente avançado: análise imuno-histoquímica é preditiva da resposta à quimioterapia. *Rev Bras Cancerol* 2000; 46(2): 163-71.

9. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Inca). Estimativa 2005 – Incidência do câncer no Brasil. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2005>>.
10. KAKLAMANIS L, TOWNSEND A, DOUSSIS-ANAGNOSTOPOULOU IA et al. Loss of major histocompatibility complex-encoded transporter associated with antigen presentation (TAP) in colorectal cancer. *Am J Pathol* 1994; 145(3): 505-9.
11. MACCARTY WC. Factors which influence longevity in cancer. *Ann Surg* 1922; 76: 9-12.
12. MACCHETTI AH. O imunofenótipo leucocitário no câncer de mama e sua associação com os indicadores prognósticos. Dissertação de mestrado em Medicina-Tocoginecologia, 2004. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP).
13. MÉNARD S, TOMASIC G, CASALINI P et al. Lymphoid infiltration as a prognostic variable for early-onset breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 1997; 3(5): 817-9.
14. MORROW M, HARRIS JR. Tratamento primário do câncer de mama invasivo. In: LIPPMAN ME, MORROW M, OSBORNE CK. *Doenças da mama*. Rio de Janeiro: Medsi, 2002. p. 621-76.
15. MURTA EFC, ANDRADE JM, FALCÃO RP et al. Lymphocyte subpopulations in patients with advanced breast cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy. *Tumori* 2000; 86(5): 403-7.
16. ÖGMUNDSÓTTIR HM, PÉTURSDÓTTIR I, GUDMUNDSTÓTTIR I. Interactions between the immune system and breast cancer. *Acta Oncol* 1995; 34(5): 647-50.
17. SCANLAN MJ, JÄGER D. Challenges to the development of antigen-specific breast cancer vaccines. *Breast Cancer Res* 2001; 3: 95-8.
18. STAVELEY-O'CARROLL K, SOTOMAYOR E, MONTGOMERY J et al. Induction of antigen-specific T cell anergy: an early event in the course of tumor progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(3): 1178-83.
19. STEWART T, TSAI SCJ. The possible role of stromal cell stimulation in worsening the prognosis of a subset of patients with breast cancer. *Clin Exp Metastasis* 1993; 11(4): 295-305.
20. STEWART T, HEPNER GH. Immunological enhancement of breast cancer. *Parasitology* 1997; 115: 141-53.
21. STOLER DL, CHEN N, BASIK M et al. The onset and extent of genomic instability in sporadic colorectal tumor progression. *Proc Nat Acad Sci USA* 1999; 96(26): 15121-6.
22. UNDERWOOD JCE. Lymphoreticular infiltration in human tumours: prognostic and biological implications: a review. *Br J Cancer* 1974; 30(6): 538-48.

Endereço para correspondência:

Eddie Fernando Candido Murta
 Av. Getúlio Guaritá, s/n
 38025-440 – Uberaba/MG
 E-mail: eddiemurta@mednet.com.br



José Roberto Filassi
 Marcos Desidério Ricci
 Luciano Fernandes Chala
 Nestor de Barros

*Clínica Ginecológica da
 Faculdade de Medicina
 da Universidade de
 São Paulo, Núcleo de
 Mastologia do Hospital
 Sírio-Libanês e Instituto
 de Radiologia do
 Hospital das Clínicas*

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NO RASTREAMENTO DE MULHERES COM ALTO RISCO PARA CÂNCER DE MAMA

Rev bras Mastol 2007; 2:79-83

UNITERMOS

Câncer de mama;
 Ressonância magnética;
 Rastreamento;
 Mulheres de alto risco.

RESUMO

A técnica de ressonância magnética (RM) tem alta sensibilidade, mas especificidade limitada, podendo ser utilizada em indicações específicas como adjuvante à mamografia e à ultra-sonografia. As limitações da mamografia no rastreamento de mulheres de alto risco para câncer de mama estimulou o desenvolvimento de ensaios clínicos para avaliar a ressonância magnética como adjuvante à mamografia. Em mulheres de alto risco familiar para câncer de mama e nas portadoras de mutações conhecidas para BRCA1 e BRCA2, o câncer ocorre mais precocemente e o rastreamento deve começar em pacientes mais jovens cujas mamas são mais densas e a mamografia sofre importante queda na sensibilidade. Com base no resultado desses ensaios clínicos, houve um aumento no interesse em oferecer a RM a mulheres de alto risco após discussão dos potenciais riscos e benefícios. Este artigo revê a experiência do rastreamento do câncer de mama por RM em populações de alto risco.

Nos últimos anos, realizaram-se vários estudos visando a avaliar o papel da ressonância magnética (RM) como complemento da mamografia no rastreamento de mulheres com alto risco para câncer de mama^{7,11,12,14}. O maior estímulo para isso tem sido a alta sensibilidade deste método na detecção do câncer de mama constatada em estudos diagnósticos, mesmo em mamas radiologicamente densas, e a baixa sensibilidade da mamografia nessas pacientes, especialmente naquelas portadoras de mutações genéticas.

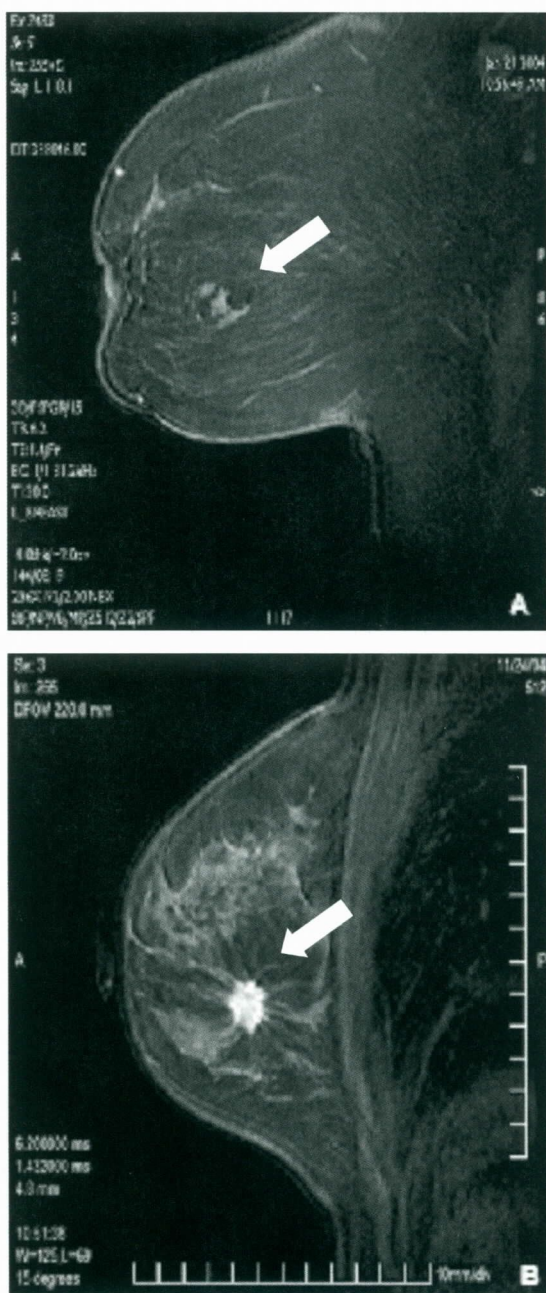
Recentemente, publicaram-se os resultados dos cinco maiores estudos realizados até o momento para avaliar o impacto da RM no rastreamento de mulheres com alto risco para câncer de mama^{6,8-10,14}. O objetivo deste trabalho é relatar os resultados desses estudos.

TÉCNICA DE EXAME

A técnica empregada para se rastrear o câncer de mama pela RM consiste na realização de uma série de imagens com alta resolução espacial e temporal, antes e após a administração do meio de contraste intravenoso, chamado gadolínio. A utilização do meio de contraste intravenoso é obrigatória, pois a identificação de uma lesão maligna ou benigna na mama pela RM e, portanto, a sensibilidade do método dependem fundamentalmente do realce da lesão proporcionado pelo meio de contraste.

A presença e as características do realce em uma lesão mamária dependem da quantidade de vasos na lesão, da presença de modificações na permeabilidade vascular e da existência de alterações no interstício da lesão.

O estudo das características morfológicas e cinéticas dos realces permite identificar lesões benignas, provavelmente benignas e aquelas suspeitas para malignidade (figura 1) e, por conseguinte, classificá-las de acordo com o ACR BI-RADS™ para RM¹. Deve-se ressaltar que, a exemplo da mamografia e da ultra-sonografia, há uma significativa sobreposição de características entre as lesões benignas e malignas na RM. Por conseguinte, a confirmação da natureza da lesão, sempre que necessária, deve ser obtida por meio de biópsia.



RELATO DOS ESTUDOS

O primeiro estudo publicado foi realizado por um grupo holandês que avaliou a eficácia da RM e mamografia com alto risco para câncer de mama com predisposição familiar ou genética⁶. Nesse estudo, incluíram-se 1.909 mulheres com risco vitalício para câncer de mama superior ou igual a 25%, de acordo com o método de Claus e col., das quais 358 eram portadoras de mutação confirmada nos genes BRCA 1 ou BRCA 2³.

Nesse estudo, realizaram-se exame clínico a cada seis meses com mamografia e RM anualmente. O tempo de seguimento médio foi de 2,9 anos (0,1 a 3,9 anos), em que se detectaram 51 casos de câncer de mama, dos quais 44 carcinomas invasivos, seis carcinomas ductais *in situ* (CDIS) e um linfoma. Dos 44 casos de carcinomas invasivos, seis foram excluídos do estudo pelo fato de as pacientes não terem realizado mamografia nem RM em virtude de gravidez ou por recusa (n = 5), ou pelo fato de o tumor ter sido inicialmente detectado no exame físico (n = 1). Assim, incluiu-se no estudo um total de 45 casos de câncer de mama, dos quais 39 eram carcinomas invasivos e seis CDIS. A sensibilidade e a especificidade do exame físico, da mamografia e RM no diagnóstico dessas lesões estão descritos na tabela 1.

Tabela 1. Resultados do estudo holandês⁶

	Sensibilidade	Especificidade
Exame físico	17,9%	98,1%
Mamografia	33,3%	95,0%
RM	79,5%	89,8%

Apesar do esquema de vigilância incluindo a RM foram identificados cinco casos de câncer de intervalo, isto é, o tumor diagnosticado entre dois períodos de rastreamento. Dentre os cinco casos de câncer de intervalo, quatro ocorreram no grupo de mulheres portadoras de mutação no gene BRCA, comprovando a rapidez com que esses tumores desenvolvem-se nessas alterações genéticas. No entanto, deve-se ressaltar que essa taxa de carcinoma de intervalo foi menor do que a observada nos estudos que utilizaram apenas os exames clínicos e a mamografia.

Outro grande estudo multicêntrico foi realizado pelo Consórcio Internacional de Ressonância Magnética das Mamas (IBMRC) em 13 instituições localizadas nos Estados Unidos e no Canadá¹⁰. Para serem incluídas, as mulheres deveriam ter 25 anos ou mais, com risco ao longo da vida para câncer de mama, $\geq 25\%$ baseado em testes genéticos ou por cálculos utilizando os métodos de Claus e col.³, Gail e col.⁵, Couch e col.⁴ ou Bury e col.². Nesse trabalho, as participantes submeteram-se a apenas uma sessão de rastreamento, na qual se realizaram o exame clínico, a mamografia e a RM.

Figura 1. Exemplos de lesões com características benignas e malignas na RM. A figura 1A demonstra um nódulo ovóide e circunscrito com gordura no interior e realce homogêneo do componente não-adiposo (seta). Trata-se de um hamartoma mamário. A figura 1B mostra um realce nodular irregular, espiculado e heterogêneo altamente suspeito para malignidade (seta). A biópsia demonstrou tratar-se de carcinoma ductal invasivo.

Incluíram-se 367 mulheres com idade média de 45 anos (26 a 86 anos), tendo-se identificado 38 lesões suspeitas para câncer, das quais 30 somente pela RM, sete unicamente pela mamografia e um por ambos os métodos. Dessas 38 lesões suspeitas, quatro foram confirmadas como carcinomas mamários, todos invasivos, e a RM identificou todas essas lesões. Nenhum caso de câncer foi identificado exclusivamente pela mamografia neste estudo. Os autores concluíram que a RM, quando empregada no rastreamento de mulheres com alto risco, é capaz de detectar tumores ocultos na mamografia e pelo exame físico. Na tabela 2 estão descritos a taxa de biópsia indicada por cada método de imagem, o valor preditivo positivo (VPP) dessas biópsias e o número de casos de câncer adicionais na população estudada detectada exclusivamente por RM e mamografia.

Tabela 2. Resultados do estudo multicêntrico dos Estados Unidos e do Canadá⁸

Exame	Biópsia	VPP das biópsias	Adicional em diagnóstico para câncer
RM	24/367 (6,5%)	4/24 (17%)	3/367 (0,8%)
Mamografia	4/367 (1,1%)	1/4 (25%)	0/367 (0,0%)

Os resultados permitiram concluir que a RM das mamas, no rastreamento do câncer para mulheres de alto risco, foi capaz de detectar tumores ocultos na mamografia e no exame físico.

No Canadá também, Warner e col. publicaram os resultados da avaliação de exame clínico, mamografia, ultra-sonografia e RM na vigilância de 236 mulheres entre 25 e 65 anos, portadoras de mutações para o BRCA1 ou BRCA2 entre novembro de 1997 e março de 2003¹⁴. As pacientes submeteram-se a um a três episódios de rastreamento anual, com mamografia, ultra-sonografia e RM. O exame clínico era realizado no dia do exame de imagem e repetido a cada seis meses. Nesse grupo, 137 (58%) mulheres tinham mutação do BRCA1 e 99 (42%) mulheres do BRCA2, das quais 106 (45%) eram pré-menopausadas e 130 (55%), pós-menopausadas.

O principal intuito dos pesquisadores foi determinar a sensibilidade e especificidade de cada um dos quatro métodos de vigilância quando comparados ao rastreamento-padrão, em que se aplicam o exame físico e a mamografia associados. Cada exame foi analisado de maneira independente por um radiologista que não conhecia o resultado do exame clínico. No total, encontraram-se 22 casos de câncer, sendo 16 invasivos e seis carcinomas ductais *in situ*. A tabela 3 mostra a sensibilidade e especificidade para cada método isolado.

Outro dado muito interessante que os autores relataram foi que a sensibilidade dos quatro métodos associados era de 95% contra 45% quando se aplicavam só o exame clínico e a mamografia. Concluíram que a RM

Tabela 3. Resultados do estudo canadense¹²

	Sensibilidade	Especificidade
Exame clínico	9,1%	99,3%
Mamografia	36,0%	99,8%
Ultra-sonografia	33,1%	96,0%
Ressonância magnética	77,0%	95,4%

foi mais sensível que o exame clínico, a mamografia e a ultra-sonografia isoladamente, porém ponderaram que estudos futuros serão necessários para mostrar se a inclusão de RM no rastreamento desse grupo de mulheres resultará ou não em redução da mortalidade pela doença.

Outro estudo para avaliar o papel da RM e da mamografia em mulheres com alto risco para câncer de mama foi o estudo do Reino Unido denominado Projeto MARIBS (Magnetic Resonance Imaging for Breast Screening)⁹. Incluíram-se, nesse estudo, mulheres com idades entre 39 e 49 anos, teste positivo para BRCA 1 ou BRCA 2 ou história familiar com ≥ 4 casos de câncer de mama antes de 60 anos ou ≥ 4 casos de câncer de mama e de ovários, sendo o de ovário em qualquer idade. Por ser pesquisa em rastreamento, excluíram-se mulheres com história pessoal de câncer de mama ou com sintoma da doença.

O risco calculado para câncer no grupo era maior que 0,9% ao ano, ao passo que o risco médio populacional, na mesma faixa etária, era de 0,1% ao ano. As participantes submeteram-se à mamografia e à RM anual por um período de 2 a 7 anos, com exames avaliados por leitura dupla e examinadores independentes.

Realizou-se rastreamento em 838 mulheres, com diagnóstico de câncer de mama em 35 casos, sendo 29 invasivos e seis CDIS. Desse total, 19 foram vistos apenas pela RM, seis, pela mamografia, oito, por ambos os métodos, além de dois casos de câncer de intervalo (tabela 4).

Tabela 4. Resultados do estudo do Reino Unido MARIBS¹³

	Sensibilidade (%)		
	Mamografia	RM	Mamografia/RM
Todos	40	77	94
BRCA	23	92	92

A conclusão foi de que a RM é significativamente mais sensível que a mamografia nesse grupo de mulheres com alto risco e, principalmente, no subgrupo de portadoras de mutações para o BRCA.

O estudo mais recente publicado foi realizado na Alemanha por Kuhl e col., com o propósito de comparar a eficácia da mamografia, da ultra-sonografia e da ressonância magnética na vigilância de mulheres com risco familiar aumentado para câncer de mama⁸. Estudaram-se 539 mulheres assintomáticas com risco vitalício maior que 20%

determinado pelo método de Claus e col., pela história familiar ou com teste genético positivo para BRCA 1/2³.

No total, realizaram-se 1.542 episódios completos de rastreamento e o tempo médio de seguimento foi de 5,3 anos. Identificaram-se 43 cânceres de mama, dos quais 34 casos eram invasivos e nove, carcinomas ductais *in situ*. A sensibilidade global dos três métodos foi de 93% (40/43), e dois casos foram detectados inicialmente pelo exame físico e um caso foi caracterizado como câncer de intervalo. A sensibilidade e a especificidade resultantes dos métodos estão descritas na tabela 5.

Tabela 5. Resultados do estudo alemão¹⁴

	Sensibilidade	Especificidade
Mamografia	33%	96,8%
Ultra-sonografia	40%	90,5%
Mamografia/ultra-sonografia	49%	89,0%
Ressonância magnética	91%	97,2%

Os autores concluíram que a mamografia isolada ou com complementação pela ultra-sonografia parece ser medida insuficiente no diagnóstico precoce do câncer de mama em mulheres com alto risco familiar, com ou sem mutação comprovada para BRCA. A inclusão da RM determina um aumento significativo na sensibilidade e os tumores são detectados em estádios mais favoráveis.

CONCLUSÃO

A análise dos estudos iniciais e desses cinco grandes estudos multicêntricos nos permite concluir que a RM constitui uma importante ferramenta no rastreamento de pacientes com alto risco para câncer de mama, não como substituto da mamografia, e sim como exame complementar, no intuito de aumentar a eficácia dos exames na vigilância por imagem nesse grupo de mulheres.

KEY WORDS

Breast cancer;
Magnetic resonance;
Screening;
High risk women.

ABSTRACT

MAGNETIC RESONANCE IN THE SCREENING OF WOMEN AT HIGH RISK FOR CANCER BREAST

The technique of magnetic resonance (MR) has high sensitivity, but a relatively limited specificity. It may only be used for specific indications for adjunct to mammography and ultrasound. The limitations of mammography in screening women at high risk for breast cancer stimulated clinical trials to evaluate magnetic resonance imaging as an adjunct to mammography. In women with high familial risk for breast cancer and in the carriers of mutations known for BRCA1 and BRCA2, the cancer occurs more precociously and the screening must start in younger patients in whom the breasts are denser and the mammography suffers important fall in sensibility. Based on the results of these trials, there is increased interest in offering screening MR to high-risk women after discussion the potential benefits and risks. This article reviews the experience of screening breast MR in high-risk population.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. ACR Bi-Rads® — Mammography. ACR Breast Imaging Reporting and Data System, breast imaging atlas. Reston: American College of Radiology, 2003.
2. BURY DA, PARMIGIANI G, SANCHEZ J et al. Probability of carrying a mutation of breast-ovarian cancer gene BRCA 1 based on family history. J Nat Can Inst 1997; 89: 227-38.
3. CLAUS EB, RISCH N, THOMPSON WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer: implications for risk prediction. Cancer 1994; 73: 643-51.
4. COUCH FJ, DE SHANO ML, BLACKWOOD MA et al. BRCA 1 mutations in women attending clinic that evaluate the risk of breast cancer. N Eng J Med 1997; 336: 1409-15.
5. GAIL MH, BRINTON LA, BYAN DP et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white female who are being examined annually. J Nat Cancer Inst 1989; 81: 1879-86.
6. KRIEGE M, BREKELMANS C, BOETES C et al. Efficacy of MRI and mammography for breast cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. N Eng J Med 2004; 351: 427-37.
7. KUHL CK, SCHMUTZLER RK, LEUTINER CC et al. Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected take comices of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. Radiology 2000; 215: 267-79.
8. KUHL CK, SCHRADING S, LEUTNER CC et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of woman at high familial risk for breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 8469-76.

9. LEACH MO, BOGGIS CR, DIXON AK et al. Screening in women at genetic risk of breast cancer: results of the UK multicentre study of magnetic resonance imaging (MRI) and X-ray mammography (XRM). In: ASCO 2005 Annual Meeting session: Breast cancer II.
10. LEHNMAN CD, BLUME JD, WEATHRALL P et al. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer* 2005; 103: 1898-905.
11. MORRIS EA, LIBERMAN L, BALLON DJ et al. MRI of occult breast carcinoma in a high-risk population. *Am J Roentgenol* 2003; 181: 619-26.
12. PODO F, SARDANELLI R, CAVESE G et al. The Italian Multi-centre Project on evaluation of MRI and other imaging modalities in early detection of breast cancer in subjects at high genetic risk. *J Exp Clin Cancer RS* 2002; 21(3 suppl): 115-24.
13. ROSEN MA, OREL SG. *Magnetic resonance imaging in advanced therapy of breast disease*. 2.ed. Cidade: editora, 2004.
14. WARNER E, PLEWERD DB, HILL KA et al. Surveillance of BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292: 1317-25.

Endereço para correspondência:

José Roberto Filassi
Rua Adma Jafet, 50 conj 141/142 – Bela Vista
01308-050 – São Paulo/SP
E-mail: drfilassi@terra.com.br



CALENDÁRIO DE EVENTOS

XIV CONGRESSO BRASILEIRO DE MASTOLOGIA

Patrocínio: Sociedade Brasileira de Mastologia

Fortaleza, 18 a 21 de outubro de 2007

Informações: (85) 3257-9556

SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE CÂNCER DE MAMA

Patrocínio: Hospital Sírio Libanês

São Paulo, 28 e 29 de junho de 2008

Informações: (11) 3284-6680

EDITORIAL

Sobre as indicações da ressonância magnética mamária

Alfredo Carlos S. D. Barros

ARTIGOS ORIGINAIS

Associação dos polimorfismos PVUII, XBAI, MSPI e HAEIII do gene do receptor de estrogênio alfa com a densidade mamográfica em mulheres após a menopausa

Eduardo Henrique M. Ramos, Cláudio Kemp, Ismael D. C. Guerreiro da Silva, Ana Massad Costa, Edmund Chada Baracat, Afonso Celso Pinto Nazário, Naiara C. N. Souza, Danielle Chambô

COLL: colour occult lesion localization. Localização de lesões mamárias não-palpáveis com corante e identificação concomitante do linfonodo sentinela em tumores mamários

Rubens Murilo A. Prudêncio, Érico Antonio Daia, Fábio Antonio Almeida Muniz, Rodrigo Soares, Alessandra F. Ventura, Gustavo Machado Badan, Caroline d'Abadia S. de Azevedo, Diogo Lopes Brun, Jaqueline Alves Barbosa

Biópsia do linfonodo sentinela em mulheres com câncer de mama e mamoplastia redutora prévia – Técnica radioguiada

Racso Yule Queiroz, Gustavo Tédde

RELATOS DE CASO

Fibromixoma mamário

Priscila Coelho Rabelo, Danielle Chambô, Antonio Chambô Filho, Renata Fardin Pimentel Garcia, Bruno Follador Roldi, Luciene Lage da Motta

Sarcoma primário de mama gigante em adolescente de 13 anos

Mário Feitosa Falcão, Patrick Bastos Metzger, Jessé Augusto Nascimento, Ricardo Augusto R. Galvão, Betina M. de Albuquerque, Solon Cavalcanti Guerra

ARTIGOS DE REVISÃO

Resposta imune celular no câncer de mama

Renato Augusto Menegaz, Márcia Antoniazi Michelin, Renata Margarida Etchebehere, Paulo César Fernandes Jr., Eddie Fernando Candido Murta

Ressonância magnética no rastreamento de mulheres com alto risco para câncer de mama

José Roberto Filassi, Marcos Desidério Ricci, Luciano Fernandes Chala, Nestor de Barros