

Revista Brasileira de Mastologia

Orgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Volume 18, Número 2, Abr-Jun/2008

EDITORIAL

- 47 O Câncer de Mama e o Brasil

ARTIGOS ORIGINAIS

- 48 Perfil das pacientes pós-cirurgia de câncer de mama com síndrome do cordão axilar
- 54 Exame clínico das mamas no Programa de Saúde da Família: experiência no litoral sul do Brasil
- 58 Aspectos clínicos, anatomopatológicos, recidiva local e sobrevida de pacientes com carcinoma de mama tratadas pela cirurgia conservadora
- 24 Estudo comparativo da eficácia da movimentação precoce do braço no controle do seroma pós-linfadenectomia axilar em mulheres com câncer de mama

RELATOS DE CASOS

- 63 Ablação por radiofrequência de metástases hepáticas de câncer de mama
- 67 Mastite granulomatosa em mulher jovem
- 69 Polidimetilsiloxano (PDMS) como contraste radiológico no ROLL

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

- 73 Trastuzumabe: mecanismos de resistência e possibilidades terapêuticas em câncer de mama HER-2 positivo

CARTA AO EDITOR

- 84 Homenagem – Cláudio Kemp

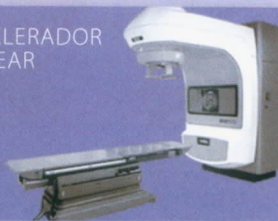
José Baptista da Silva Neto ("Batistão")



QUANTO VALE UMA VIDA?

A serviço da vida acabamos de adquirir o que existe de mais moderno em radioterapia na América Latina. Equipamentos com a tecnologia da intensidade modulada do feixe IMRT, radioterapia guiada por imagens IGRT aliada à precisão da radiocirurgia e da radioterapia estereotáxica fracionada. Tudo somado a alta definição de imagens geradas pelo tomógrafo multislice de 64 canais, para um tratamento mais rápido e completo **com melhores resultados estéticos e minimizando complicações cardíológicas.** Investimos alto em tecnologia para ajudar você a salvar vidas.

ACELERADOR
LINEAR



TOMÓGRAFO
AQUILION64



PRECISÃO EM NOME DA VIDA

(061) 3445 0000 / Brasília - DF



**HOSPITAL
SANTA LÚCIA**

Qualidade de vida.
A gente acredita nisso.



Revista Brasileira de Mastologia

Volume 18, Número 2, Abr-Jun/2008

Editor

Luiz Henrique Gebrim

Editores associados

Benedito Borges da Silva (UFPI / PI)

Juarez Antônio de Sousa (HMI / GO)

Marcelo Madeira (CRSM / SP)

Corpo editorial nacional

Afrânio Coelho de Oliveira (UFRJ / RJ)

Ângela Flávia Logullo (UNIFESP / SP)

Antonio Luiz Frasson (PUCRS / RS)

Carlos Gilberto Crippa (UFSC / SC)

Carlos Henrique Menke (UFRGS / RS)

César Cabello dos Santos (UNICAMP / SP)

Dalton Ivan Steinmacher (PR)

Daniel Guimarães Tiezzi (USPRP / SP)

Edson dos Santos Marchiori (UFF / RJ)

Fernando Cotait Maluf (HSL / SP)

Francisco Cyro R. C. P. Filho (UNIPAC / MG)

Gerson Antonio dos Santos Mourão (AM)

Henrique Moraes S. Silva (Mater Dei / MG)

Heraldo F. Costa Pedreira (UEPA / PA)

Ismael Dale Cotrim G. Silva (UNIFESP / SP)

Ivo Carelli Filho (FUABC / SP)

João Bosco de Barros Wanderley (MS)

José Mauro Secco (AP)

José Ricardo P. Rodrigues (UNESP / SP)

Lincon Jo Mori (USP / SP)

Maria B. Costa Chein (UFMA / MA)

Mário Gáspare Giordano (UNIRIO / RJ)

Maurício Augusto S. M. Costa (UFRJ / RJ)

Mychely Fernandes Rêgo (BA)

Roberto Alfonso Arcuri (INCA / RJ)

Ruffo de Freitas Júnior (UFG / GO)

Corpo editorial internacional

Barry C. Lembersky (UPMC Cancer Center Magee – Women's Hospital, PA, EUA)

Benjamin O. Anderson (Breast Health Clinic – Department of Surgery – University of Washington, WA, EUA)

Gail Lebovic (Director of Women's Services – Cooper Clinic, TX, EUA)

Julio Ibarra (Memorial Care Breast Center at Orange Coast, CA, EUA)

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)
Diógenes L. Basegio (2005-2007)

Sociedade Brasileira de Mastologia

Fundador: Alberto L. M. Coutinho

Presidente	Carlos Ricardo Chagas (RJ)
Vice-Presidente Norte	Licurgo N. Bastos Júnior (PA)
Vice-Presidente Nordeste	Sergio Ferreira Juaçaba (CE)
Vice-Presidente Centro-Oeste	João Bosco Machado da Silveira (GO)
Vice-Presidente Sudeste	Ângelo do Carmo S. Mathes (SP)
Vice-Presidente Sul	Carlos Henrique Menke (RS)
Secretário-Geral	Roberto José S. Vieira (RJ)
Secretário-Adjunto	Adriana de Freitas Torres (PB)
Tesoureiro-Geral	Marcos Wajnberg (RJ)
Tesoureiro-Adjunto	José Clemente Linhares (PR)
Comissão Científica	Henrique Moraes Salvador Silva (MG)
Conselho Deliberativo	Diógenes L. Basegio (RS)



**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, Fundador: Antonio Figueira Filho – 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 **Editor de arte:** Eduardo Magno **Assistente comercial:** Karina Cardoso **Coordenador geral:** Alexandre Costa **Coordenadora editorial:** Angela Helena Viel **Projeto gráfico:** Eduardo Magno **Diagramador:** Andréa Del Arco Esposito **Revisoras:** Cristina Moratto **Produtores gráficos:** Fabio Rangel e Tiago Manga **Cód. da publicação:** 6964.09.08

O MELHOR DA VIDA ESTÁ **LÁ NA FRENTE.**



Como sua paciente
vai alcançar?



Zoladex[®] LA 10.8mg acetato de goserrelina

UMA DOSE DE CONFIANÇA.
TRÊS MESES DE AÇÃO.

- ▶ Facilita e complementa o procedimento cirúrgico da endometriose e mioma uterino.^{1,2}
- ▶ Liberação contínua da goserrelina durante 12 semanas.³
- ▶ Apenas 2 aplicações em 6 meses.
- ▶ Posologia mais prática.

Referências Bibliográficas: 1) Lethaby et al. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD000547. 2) Rock JA et al. Zoladex (goserelin acetate implant) in the treatment of endometriosis: a randomized comparison with danazol. *Obstet Gynecol* 1993;82(2):198-205. 3) Cockshott ID. Clinical Pharmacokinetics of Goserelin. *Clin Pharmacokinet* 2000;39(1):27-48.

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

Novo Sistema
SafeSystem
de Proteção da Agulha

Antes da aplicação



Depois da aplicação



16
ANOS
DE BRASIL



AstraZeneca do Brasil Ltda.
Rod. Raposo Tavares km 26,9
06707-000 Cotia SP Brasil
Access net / SAC 0800 014 55 78
www.zoladex.com.br

SAC
Serviço de
Atendimento
ao Cliente
0800 014 5578

ACCESS
Informações para o cliente
TEL / FAX
0800-0145578
www.zoladex.com.br

AstraZeneca
GINECOLOGIA
Inovando pela vida.

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

Atenção: seringa com novo sistema de proteção da agulha 3,6 mg e 10,8 mg. FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO: *Depot* e *depot* de liberação prolongada. Embalagem com uma seringa para injeção subcutânea abdominal previamente carregada com um *depot* cilíndrico estéril, de coloração cremosa, no qual o acetato de goserrelina é disperso em uma matriz biodegradável. **USO ADULTO. COMPOSIÇÃO:** Cada *depot* contém: acetato de goserrelina3,6 mg ou 10,8 mg. Excipiente: lactato-glicolato. **INFORMAÇÕES TÉCNICAS CARACTERÍSTICAS. Propriedades Farmacodinâmicas.** ZOLADEX é um análogo sintético do hormônio de liberação do hormônio luteinizante (LHRH) que ocorre naturalmente. A administração crônica de ZOLADEX resulta na inibição da secreção de hormônio luteinizante (LH) pela pituitária, o que leva a uma queda nas concentrações séricas de testosterona nos homens e de estradiol nas mulheres. Assim como outros agonistas do LHRH, ZOLADEX inicialmente pode aumentar, de forma transitória, as concentrações séricas de testosterona no homem e de estradiol nas mulheres. Em homens, por volta do 21º dia após a primeira injeção do *depot*, as concentrações de testosterona caem para uma faixa de castração e assim permanecem com o tratamento contínuo a cada 28 dias e 12 semanas, com as dosagens de 3,6 mg e 10,8 mg, respectivamente. Esta inibição leva a regressão do tumor da próstata e a melhora sintomática na maioria dos pacientes. Se em circunstâncias excepcionais a administração não for repetida após 3 meses quando do uso de ZOLADEX LA 10,8 mg, os dados indicam que os níveis de testosterona de castração são mantidos por até 16 semanas na maioria dos pacientes. Em mulheres, as concentrações séricas de estradiol são suprimidas por volta do 21º dia após a primeira injeção do *depot* de 3,6 mg e, com o tratamento contínuo a cada 28 dias, permanecem suprimidas a níveis comparáveis aqueles observados em mulheres na pós-menopausa. Essa supressão está associada com diminuição da espessura do endométrio, a supressão do desenvolvimento folicular dentro do ovário, e uma resposta do câncer de mama hormônio dependente (tumores que são RE positivos e/ou RPg positivos), endometriose e leiomioma uterino e irá resultar em amenorréia na maioria das pacientes. Em mulheres, as concentrações séricas de estradiol são suprimidas ao redor de 4 semanas após a primeira injeção do *depot* de 10,8 mg e, permanecem assim até o final do período de tratamento. Em pacientes com estradiol já suprimido por um análogo do LHRH, a supressão é mantida com a mudança da terapia para ZOLADEX LA 10,8 mg. A supressão do estradiol está associada com uma resposta da endometriose e dos leiomiomas uterinos, resultando em amenorréia na maioria das pacientes. O tratamento com análogos do LHRH pode causar a ocorrência de menopausa natural. Raramente, algumas mulheres não retornam a menstruar após o término da terapia. No início do tratamento com ZOLADEX, algumas mulheres podem apresentar sangramento vaginal de duração e intensidade variáveis. Tal sangramento representa, provavelmente, supressão do estrogênio e espera-se que pare espontaneamente. **Propriedades Farmacocinéticas:** A biodisponibilidade de ZOLADEX é quase que completa. Sua administração a cada 4 e 12 semanas na dosagem de 3,6 mg e 10,8 mg, respectivamente, assegura a manutenção de concentrações eficazes, sem acúmulo nos tecidos. ZOLADEX apresenta pouca ligação às proteínas plasmáticas e possui uma meia vida de eliminação sérica de duas a quatro horas em pacientes com função renal normal, a qual é aumentada na presença de função renal comprometida. Para o composto administrado mensalmente ou trimestralmente na formulação em *depot* 3,6 mg ou 10,8 mg, respectivamente, esta alteração apresentará um efeito mínimo. Por esta razão, não é necessária nenhuma modificação de dose para esses pacientes. Não há alteração significativa da farmacocinética em pacientes com insuficiência hepática. **INDICAÇÕES ZOLADEX 3,6 mg** é indicado para: - Controle de câncer próstático passível de manipulação hormonal. - Controle de câncer de mama passível de manipulação hormonal, em mulheres em pré e perimenopausa. - Controle da endometriose, aliviando os sintomas, inclusive a dor, e reduzindo o tamanho e o número das lesões endometriais. - Controle de leiomioma uterino, reduzindo o seu volume na maioria dos casos, melhorando o estado hematológico da paciente e reduzindo os sintomas, inclusive a dor. É utilizado previamente à cirurgia para facilitar as técnicas operatórias e reduzir a perda sanguínea intra-operatória. - Diminuição da espessura do endométrio, utilizado antes da ablação endometrial. - Fertilização assistida: bloqueio hipofisário na preparação para a superovulação. ZOLADEX LA 10,8 mg é indicado para: - Controle de câncer próstático passível de manipulação hormonal. - Controle da endometriose, aliviando os sintomas, inclusive a dor, e reduzindo o tamanho e o número das lesões endometriais. - Controle de leiomioma uterino, reduzindo o seu volume na maioria dos casos, melhorando o estado hematológico da paciente e reduzindo os sintomas, inclusive a dor. É utilizado previamente à cirurgia para facilitar as técnicas operatórias e reduzir a perda sanguínea intra-operatória. **CONTRA-INDICAÇÕES:** É contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade grave conhecida à goserrelina ou a qualquer componente do produto, grávidas e lactantes. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:** O tratamento deve ser realizado sob a supervisão de médico experiente em quimioterapia antineoplásica. Inicialmente o acetato de goserrelina, como outros agonistas do LHRH acarreta aumento temporário dos níveis séricos de testosterona. Podem ocorrer piora temporária dos sintomas ou ocorrência adicional de sinais e sintomas de câncer próstático durante as primeiras semanas de tratamento. Como outros agonistas do LHRH, casos isolados de obstrução ureteral e compressão da medula espinal têm sido observados. Caso isto ocorra, o tratamento padrão deve ser instituído e, em casos extremos, deve-se considerar uma orquiectomia. Após tratamento repetido a longo prazo com ZOLADEX, observou-se um aumento na incidência de tumores benignos da pituitária em ratos machos. Embora esta descoberta seja semelhante ao que se observou anteriormente nesta espécie após castração cirúrgica, não se estabeleceu qualquer relevância da mesma em relação ao homem. Em camundongos, a administração a longo prazo de múltiplas das doses para seres humanos produziu alterações histológicas em algumas regiões do sistema digestivo. Estas se manifestaram por hiperplasia celular das ilhotas pancreáticas e uma proliferação celular benigna na região pilórica do estômago, também relatadas como lesões espontâneas nessa espécie. A relevância clínica desses achados não está esclarecida. O uso de ZOLADEX em homens com risco específico de desenvolver obstrução ureteral ou compressão da medula espinal deve ser cuidadosamente avaliado, e os pacientes devem ser acompanhados de perto durante o primeiro mês de tratamento. Se a compressão de medula espinal ou comprometimento renal devido à obstrução ureteral estiverem presentes, ou existir a possibilidade de sua ocorrência, deve-se instituir tratamento específico para essas complicações. Deve-se levar em consideração a relação risco/benefício quando existem os seguintes problemas médicos: metastases vertebrais, sensibilidade ao fármaco e uropatia obstrutiva. Pacientes do sexo feminino que estejam fazendo uso de ZOLADEX devem adotar métodos anticoncepcionais não-hormonais durante o tratamento. O uso de agonistas do LHRH em mulheres pode causar uma diminuição da densidade mineral óssea. Dados preliminares sugerem que o uso de ZOLADEX 3,6 mg em combinação com tamoxifeno para pacientes com câncer de mama, pode reduzir perda mineral óssea. Embora não existam dados específicos com o uso de ZOLADEX LA 10,8 mg, os dados de estudos com ZOLADEX 3,6 mg sugerem que pode haver alguma recuperação da mineralização óssea após a interrupção da terapia. Em pacientes recebendo ZOLADEX 3,6 mg para o tratamento de endometriose, a adição de terapia de reposição hormonal (um agente estrogênico diariamente e um agente progestagênico) reduziu a perda da densidade mineral óssea e os sintomas vasomotores. Não há experiência sobre o uso de terapia de reposição hormonal em mulheres recebendo ZOLADEX LA 10,8 mg. Dados preliminares sugerem que o uso de bifosfonados em combinação com agonistas do LHRH podem reduzir a perda mineral óssea em homens. Após a interrupção da terapia com ZOLADEX LA 10,8 mg, o tempo para o retorno da menstruação pode ser prolongado em algumas pacientes. O uso de ZOLADEX pode causar aumento da resistência cervical e cautela deve ser tomada ao dilatar a cérvix. Até o momento não há dados clínicos sobre a eficácia do tratamento de afecções ginecológicas benignas com ZOLADEX por períodos superiores a seis meses. Uso pediátrico: ZOLADEX não é indicado para crianças, pois a segurança e a eficácia da goserrelina não foram estabelecidas neste grupo de pacientes. Reprodução assistida: ZOLADEX 3,6 mg deve ser apenas administrado como parte de um regime para a reprodução assistida, sob supervisão de um especialista experiente da área. Assim como para outros agonistas do LHRH, existem alguns relatos de síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO) associada ao uso de ZOLADEX 3,6 mg em combinação com gonadotrofinas. O ciclo de estimulação deve ser cuidadosamente monitorado para identificar pacientes com risco de desenvolver essa síndrome. A gonadotrofina humana (hCG) deve ser bloqueada, se apropriado. Recomenda-se cautela ao usar ZOLADEX 3,6 mg em regimes de reprodução assistida em pacientes com síndrome do ovário policístico, pois pode haver aumento do recrutamento de folículos. Uso durante a gravidez e lactação: ZOLADEX não deve ser utilizado durante a gravidez, pois há um risco teórico de aborto ou anormalidade fetal se forem utilizados agonistas do LHRH na gravidez. Mulheres potencialmente férteis devem ser cuidadosamente examinadas antes do início do tratamento para excluir uma possível gravidez. Devem ser utilizados métodos anticoncepcionais não hormonais durante o tratamento. Somente após o retorno da menstruação poderão ser utilizados métodos contraceptivos hormonais. A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes que ZOLADEX 3,6 mg seja utilizado para fertilização assistida. Quando empregado com esse fim, não há evidência clínica que sugira uma associação causal entre ZOLADEX 3,6 mg e qualquer anormalidade subsequente de desenvolvimento de óbito ou gravidez e parto. O uso de ZOLADEX durante o período de amamentação é contra-indicado. **Testes Laboratoriais:** A administração de ZOLADEX em doses terapêuticas resulta na supressão do sistema pituitário-gonadal. Os testes diagnósticos das funções pituitárias gonadotrópica e gonadal realizados durante o tratamento com ZOLADEX e até que o fluxo menstrual seja retomado podem apresentar resultados alterados devido a seu efeito supressor. Geralmente a função normal é restaurada dentro de 12 semanas após a interrupção do tratamento. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Não são conhecidas até o momento. **REAÇÕES ADVERSAS:** Raros incidentes de reações de hipersensibilidade, entre elas algumas manifestações de anafilaxia, foram reportadas. Foram relatados artralgia, parestesias inespecíficas e *rashes* cutâneos, geralmente leves, que regrediram sem descontinuação do tratamento. Alterações na pressão sanguínea, que podem se manifestar sob forma de hipotensão ou hipertensão, foram ocasionalmente observadas em pacientes que estavam sob uso de ZOLADEX. As alterações são normalmente transitórias e resolvem-se durante a continuação da terapia ou após seu término. Raramente tais mudanças foram suficientes para exigir intervenção médica, incluindo cessação da terapia com ZOLADEX. Assim como para outros agentes desta classe, foram relatados casos muito raros de apoplexia hipofisária após a administração inicial de ZOLADEX 3,6 mg. Homens: Inicialmente, alguns pacientes com câncer de próstata podem sentir aumento temporário de dor óssea, a qual pode ser controlada sintomaticamente. Registraram-se casos isolados de obstrução ureteral e compressão da medula espinal. Efeitos farmacológicos em homens incluem ondas de calor, sudorese e diminuição da potência que raramente requerem suspensão do tratamento. Pouco frequentemente foram observados inchaço e hipersensibilidade das mamas. O uso de agonistas do LHRH em homens pode causar perda da densidade mineral óssea. Nos estudos clínicos controlados de ZOLADEX 3,6 mg, os seguintes eventos foram reportados como reações adversas maiores do que 5% dos pacientes: sintomas no trato urinário inferior, letargia, dor (piora nos primeiros 30 dias), edema, infecção do trato respiratório superior, erupção cutânea, sudorese, anorexia, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca congestiva, tontura, insônia e náusea. As seguintes reações adversas adicionais foram relatadas em mais de 1% e em menos de 5% dos pacientes tratados com goserrelina: Cardiovascular: arritmia, acidente cerebrovascular, hipertensão, infarto do miocárdio, desordem vascular periférica e dor no peito. Sistema nervoso central: ansiedade, depressão e cefaléia. Gastrointestinal: constipação, diarreia, boca seca, dispnéia e flatulência. Metabólico / Nutricional: hiperglicemia, aumento de peso e gota. Gerais: calafrios e febre. Urogenital: insuficiência renal, obstrução urinária, infecção do trato urinário, inchaço e intumescência das mamas. Mulheres: Efeitos farmacológicos em mulheres incluem ondas de calor, sudorese, alteração da libido, que raramente requerem suspensão do tratamento. Cefaléia, alterações de humor, inclusive depressão, ressecamento vaginal e alteração no tamanho das mamas foram observados pouco frequentemente. Inicialmente, algumas pacientes com câncer de mama podem ter um temporário aumento dos sinais e sintomas, os quais podem ser controlados sintomaticamente. Em mulheres com leiomiomas pode haver a degeneração dos mesmos. Pode ocorrer eritema no local da injeção. Assim como para outros agonistas do LHRH, foram reportadas formação de cisto ovariano. Síndrome de hiperestimulação ovariana associada ao uso de ZOLADEX 3,6 mg em combinação com gonadotrofinas. Raramente, pacientes com câncer de mama com metastases ósseas desenvolveram hipercalemia no início do tratamento. Raramente, algumas mulheres poderão entrar na menopausa durante o tratamento com análogos do LHRH e não menstruarão novamente ao suspender o tratamento. Nos estudos clínicos de ZOLADEX 3,6 mg a cada 28 dias para o tratamento de endometriose, os seguintes eventos foram reportados na frequência de 5% ou mais: vaginite, acne, seborréia, edema periférico, sintomas pélvicos, dor, dispnéia, infecção, astenia, náusea, hirsutismo, insônia, dor na mama, dor abdominal, dor nas costas, síndrome de gripe, tontura, reação no local da aplicação, alteração na voz, faringite, alteração no cabelo, mialgia, nervosismo, aumento de peso, câibra nas pernas, aumento de apetite, prurido e hipertonia. Os seguintes efeitos adversos não estão na lista acima, mas foram reportados na frequência de 1% ou mais: Cardiovascular: hemorragia, hipertensão, enxaqueca, palpitação e taquicardia. Sistema nervoso central: ansiedade, parestesia, sonolência e alteração do pensamento. Gastrointestinal: anorexia, constipação, diarreia, boca seca, dispnéia e flatulência. Metabólico / Nutricional: edema. Gerais: reação alérgica, dor no tórax, febre e mal-estar. Urogenital: dismenorréia, frequência urinária, infecção do trato urinário e hemorragia vaginal. Respiratório: bronquite, aumento da tosse, epistaxe, rinite e sinusite. **Pele: alopecia, pele seca, erupção e descoloração da pele.** **Olhos:** amblíopia e secura nos olhos. **Músculo-esquelético:** artralgia e desordens nas articulações. **Hematológico:** equimose. **POSOLOGIA E MODO DE USAR: Adultos:** um *depot* de ZOLADEX de 3,6 mg, injetado por via subcutânea na parede abdominal inferior a cada 28 dias nos casos de: - Controle de câncer próstático passível de manipulação hormonal. - Controle de câncer de mama passível de manipulação hormonal, em mulheres em pré e perimenopausa. - Controle da endometriose, aliviando os sintomas, inclusive a dor, e reduzindo o tamanho e o número das lesões endometriais. - Controle de leiomioma uterino, reduzindo o seu volume na maioria dos casos, melhorando o estado hematológico da paciente e reduzindo os sintomas, inclusive a dor. É utilizado previamente à cirurgia para facilitar as técnicas operatórias e reduzir a perda sanguínea intra-operatória. - Diminuição da espessura do endométrio: para diminuição da espessura do endométrio antes da ablação endometrial devem ser administrados dois *depots* de ZOLADEX 3,6 mg, com uma diferença de quatro semanas entre um e outro, com cirurgia planejada entre zero e duas semanas após a administração do segundo *depot*. - Fertilização assistida: uma vez atingido o bloqueio hipofisário com ZOLADEX 3,6 mg, a superovulação e a captação de ócito devem ser realizadas de acordo com as práticas normais. **Adultos:** um *depot* de ZOLADEX de 10,8 mg, injetado por via subcutânea na parede abdominal inferior a cada 12 semanas nos casos de: - Controle de câncer próstático passível de manipulação hormonal. - Controle da endometriose, aliviando os sintomas, inclusive a dor, e reduzindo o tamanho e o número das lesões endometriais. - Controle de leiomioma uterino, reduzindo o seu volume na maioria dos casos, melhorando o estado hematológico da paciente e reduzindo os sintomas, inclusive a dor. É utilizado previamente à cirurgia para facilitar as técnicas operatórias e reduzir a perda sanguínea intra-operatória. **Idosos:** não é necessário o ajuste da dose para pacientes idosos. **Crianças:** não é recomendado o uso de ZOLADEX em crianças. **Insuficiência renal:** não é necessário o ajuste da dose para pacientes com insuficiência renal. **Insuficiência hepática:** não é necessário o ajuste da dose para pacientes com insuficiência hepática. **Técnicas de Administração:** O método adequado para a administração de ZOLADEX está descrito nas instruções abaixo. - Verifique se não há danos na embalagem antes de sua abertura. Se a embalagem estiver danificada, a seringa não deverá ser utilizada. Não remova a seringa estéril da embalagem até imediatamente antes de seu uso. Verifique se não há danos na seringa e constate se o *depot* de ZOLADEX está dentro da seringa. - Coloque o paciente em uma posição confortável, com a parte inferior do corpo discretamente levantada. - Limpe com algodão uma área na parede abdominal inferior abaixo do umbigo. - Examine o invólucro aluminizado do produto e a seringa para verificar se existem danos. - Remova a seringa e verifique que pelo menos parte do depósito de ZOLADEX esteja visível. Como ZOLADEX não é uma injeção líquida, não tente remover bolhas de ar, uma vez que isto pode deslocar o depósito do medicamento. - Retire a aba de proteção plástica da seringa e descarte-a. Remova a cobertura da agulha. - Segure a seringa em volta do tubo. **Pince com os dedos a pele do abdômen** e insira a agulha formando um ângulo de 30 a 45 graus em relação à pele, com a abertura da agulha voltada para cima. - Continue a inserir no tecido subcutâneo até que a capa protetora toque a pele do paciente. - Para administrar o *depot* de ZOLADEX, pressione o êmbolo até o ponto em que não mais consiga fazê-lo. **Isso vai ativar a agulha protetora.** Você pode ouvir um "clique" e sentirá que a capa protetora, automaticamente, começará a deslizar para cobrir a agulha. - Se o êmbolo não for **TOTALMENTE** pressionado, a capa protetora **NÃO** será ativada. - Retire a agulha e deixe que a capa protetora deslize e recubra a agulha. - Descarte a seringa em um coletor de agulhas apropriado. - Faça um curativo leve apenas para proteção. **Nota:** A seringa de ZOLADEX não pode ser usada para aspiração. Se a agulha hipodérmica penetrar em um vaso sanguíneo de grande calibre, o sangue será visto instantaneamente no centro da seringa. Se um vaso for penetrado, remova a agulha do local de aplicação e inutilize a agulha e a seringa. Injete um novo produto em um outro local ainda na região abdominal. Na improvável necessidade de remoção cirúrgica de ZOLADEX, este poderá ser localizado por ultrassom. **Atenção: no interior do invólucro há um disco contendo sílica gel para absorver a umidade. PERIGO. NÃO COMER. SUPERDOSAGEM:** Há experiência limitada com superdosagem em humanos. Nos casos em que ZOLADEX foi administrado em intervalo menor que o indicado ou administrado em altas doses, nenhum efeito adverso clinicamente relevante tem sido observado. Os testes em animais sugerem que nenhum outro efeito, senão os terapêuticos pretendidos sobre as concentrações de hormônios sexuais e o sistema reprodutor, serão evidentes com doses mais altas de ZOLADEX. Se ocorrer uma superdose, deve ser feito o controle dos sintomas. **PACIENTES IDOSOS:** Vide Posologia. **PRODUTO NOVO: ESTÉ É UM NOVO MEDICAMENTO E, EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA QUANDO CORRETAMENTE INDICADO E UTILIZADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.** MS - 1.1618.0043. Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097. Fabricado por: AstraZeneca UK Limited - Macclesfield - Cheshire - Reino Unido. Importado e embalado por: AstraZeneca do Brasil Ltda. Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000 - CNPJ 60.318.797/0001-00. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Indústria Brasileira. Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho. Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca. CDS 12.02.03. Jun/04. SAC: 0800 014 55 78.

ELAS JÁ SÃO MAIS DE 2.000 VITORIOSAS,
A SUA PACIENTE TAMBÉM PODE SER UMA DELAS...



AGORA, ATRAVÉS DO PROGRAMA VITORIOSAS SUAS
PACIENTES TEM AINDA MAIS ACESSO A TODA QUALIDADE DO FEMARA.

Femara™
(letrozol)



PROGRAMA VITORIOSAS

www.vitoriosas.com.br

 **NOVARTIS**
ONCOLOGIA

SIC – Serviço de Informação ao Cliente
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

Novartis Biociências S.A.
www.novartis.com.br

FEMARA® - FORMAS FARMACÉUTICAS E APRESENTAÇÕES: COMPRIMIDOS REVESTIDOS CONTENDO 2,5 MG DE LETROZOL. EMBALAGENS COM 28 COMPRIMIDOS. INDICAÇÕES: TRATAMENTO DE PRIMEIRA ESCOLHA DE CÂNCER DE MAMA AVANÇADO EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA. FEMARA® É TAMBÉM INDICADO PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA AVANÇADO EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA (NATURAL OU ARTIFICIALMENTE INDUZIDA), QUE TENHAM SIDO TRATADAS PREVIAMENTE COM ANTIESTROGÊNICOS. TERAPIA PRÉ-OPERATÓRIA EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA COM CÂNCER DE MAMA LOCALIZADO, POSITIVO PARA RECEPTOR HORMONAL, PARA PERMITIR SUBSEQUENTE CIRURGIA CONSERVADORA DE MAMA EM MULHERES NÃO ORIGINALMENTE CONSIDERADAS CANDIDATAS PARA ESTE TIPO DE CIRURGIA. O TRATAMENTO PÓS-CIRÚRGICO SUBSEQUENTE DEVE SER DE ACORDO COM OS PADRÕES ATUAIS. POSOLOGIA: ADULTOS E PACIENTES IDOSAS: A DOSE RECOMENDADA DE FEMARA® É DE 2,5 MG UMA VEZ AO DIA. O TRATAMENTO COM FEMARA® DEVE CONTINUAR ATÉ QUE A PROGRESSÃO DO TUMOR SEJA EVIDENTE. NENHUM AJUSTE DE DOSE É NECESSÁRIO PARA TRATAMENTO DE PACIENTES IDOSAS. PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL OU HEPÁTICA: NENHUM AJUSTE NA DOSAGEM É NECESSÁRIO PARA PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL OU HEPÁTICA (CLEARANCE - DEPURÇÃO - DE CREATININA 10 ML/MIN). ENTRETANTO, PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA GRAVE (CHILD-PUGH SCORE C) DEVEM SER MANTIDAS SOB CUIDADOSA SUPERVISÃO. CONTRA-INDICAÇÕES: HIPERSENSIBILIDADE À SUBSTÂNCIA ATIVA OU A QUALQUER UM DOS EXCIPIENTES, PRÉ-MENOPAUSA ENDÓCRINA, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO. PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS: CONSIDERAR CUIDADOSAMENTE O POTENCIAL DE RISCO-BENEFÍCIO PARA PACIENTES COM CLEARANCE (DEPURÇÃO) DE CREATININA < 10ML/MIN. PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA GRAVE (CHILD-PUGH SCORE C) DEVEM SER MANTIDOS SOB CUIDADOSA SUPERVISÃO. REAÇÕES ADVERSAS: AS REAÇÕES ADVERSAS MAIS COMUNS, POSSIVELMENTE RELACIONADAS AO FÁRMACO EM ESTUDO, SÃO: CEFALÉIA, NAUSEA, EDEMA PERIFÉRICO, FADIGA E ONDAS DE CALOR. REG. MS 1.0068.0100. MEDICAMENTO DE VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO ADULTO. MATERIAL DESTINADO À CLASSE MÉDICA.

SUMÁRIO

EDITORIAL

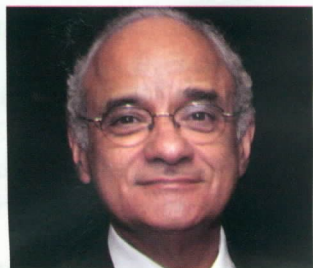
ARTIGOS ORIGINAIS

RELATOS DE CASOS

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

CARTA AO EDITOR

- 47 O câncer de mama e o Brasil
The Breast Cancer and the Brazil
Ricardo Chagas
- 48 Perfil das pacientes pós-cirurgia de câncer de mama com síndrome do cordão axilar
Profile of the patients after breast cancer surgery with axillary web syndrome
Andréa de Góis Menezes, Emmanoel Aragão Sampaio, Celina Cordeiro de Carvalho
- 54 Aspectos clínicos, anatomopatológicos, recidiva local e sobrevida de pacientes com carcinoma de mama tratadas pela cirurgia conservadora
Clinical aspects, histologic findings, local recurrence and survival rates in patients with breast cancer treated with breast conservation surgery
Amanda Neves Machado, Gil Facina, Luiz Henrique Gebrim
- 58 Estudo comparativo da eficácia da movimentação precoce do braço no controle do seroma pós-linfadenectomia axilar em mulheres com câncer de mama
A comparative study of the efficacy of early arm mobilization in the control of seroma formation after axillary lymphadenectomy in breast cancer surgery
Thais de Oliveira Gozzo, Ana Maria de Almeida, Marislei Panobianco Sanches, Luiz Gustavo Oliveira Brito, Helio Humberto Angotti Carrara
- 63 Ablação por radiofrequência de metástases hepáticas de câncer de mama
Radiofrequency ablation of liver metastasis from breast cancer
Aline Carvalho Rocha, Cássio Cortez dos Santos, Êrcio Ferreira Gomes, Márcia Dallyane Santana Costa de Freitas
- 67 Mastite granulomatosa em mulher jovem
Granulomatous mastitis in young woman
Antonio E. Feitoza, Sandra N. B. Feitoza, Luiz Alberto B. Marinho
- 69 Polidimetilsiloxano (PDMS) como contraste radiológico no ROLL
Polydimethylsiloxane (PDMS) as radiological contrast in the ROLL
Geraldo Sérgio Farinazzo Vitral, Adelanir Antônio Barroso, Flávia de Sá Jannotti, Sandra Márcia Carvalho Ribeiro Costa, Ângela Maria Gollner, Nádia Rezende Barbosa
- 73 Trastuzumabe: mecanismos de resistência e possibilidades terapêuticas em câncer de mama HER-2 positivo
Aknar Calabrich, Gustavo dos Santos Fernandes, Artur Katz
- 84 Homenagem
Tribute
Cláudio Kemp
José Baptista da Silva Neto ("Batistão")



O Câncer de Mama e o Brasil

The Breast Cancer and the Brazil

É preocupação de todos nós mastologistas a situação do atendimento às mulheres brasileiras no que diz respeito às doenças das mamas e, em particular, ao diagnóstico e ao tratamento do câncer de mama. Por outro lado, é animador verificar que nos mostramos dispostos a colaborar e lutar para que a situação atual seja revertida, como podemos verificar em conversas com colegas de todo o Brasil, por onde temos andado muito, em cumprimento do nosso cargo de Presidente da Sociedade Brasileira de Mastologia.

É alta a incidência do câncer de mama em nosso País. Segundo as estatísticas oficiais, aguarda-se cerca de 50 mil novos casos, verificando-se maior incidência nos estados das regiões Sul e Sudeste e, também, no Distrito Federal. Ao analisar a incidência da doença por 100 mil habitantes, vemos que fica próxima, em algumas cidades, como o Rio de Janeiro, da encontrada em grandes centros, de países de primeiro mundo, como Nova Iorque. Com a grande diferença da incidência elevada em nosso meio de casos avançados, em demonstração nítida que nos faltam programas de prevenção. Lamentavelmente, existe grande dificuldade, para a população que depende do Sistema Único de Saúde (SUS), em conseguir o primeiro atendimento, mesmo em tumores palpáveis, e fazer mamografias e biópsias. Chegando-se à perplexidade quando se sabe que, em alguns grandes centros, as pacientes só são agendadas para atendimento se já tiverem o resultado de neoplasia maligna em uma biópsia ou punção aspirativa. A pergunta é: onde farão tais procedimentos?

Estamos procurando um lugar no grupo de trabalho que deve realizar programas que viabilizem a Lei nº 11.664, de 29 de abril de 2008, que assegura a prevenção, a detecção, o tratamento e o seguimento dos cânceres de mama e de colo do útero. Conseguimos valioso aliado, durante o I Congresso Latino Ibero-americano de Mastologia, realizado no Recife, na pessoa do Prof. José A. Pinotti, profundo conhecedor do problema. E, também, o exemplo atual da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo, que vem promovendo mutirões de mamografia e conseguindo tornar realidade o atendimento rápido, com intervalo de tempo bastante curto entre a primeira consulta e o início do tratamento (incluindo-se resultados de mamografias e biópsias), com apoio e determinação do Prof. Dr. Luiz Henrique Gebrim. Esperamos a convocação do Prof. Pinotti para a audiência pública no Congresso Nacional.

Fruto da conscientização comum dos mastologistas, “Rastreamento do Câncer de Mama na Mulher Brasileira” foi escolhido como tema da Reunião de Consenso de 2008, a ser realizada em novembro, em São Paulo. Idéia que surgiu na última reunião dos presidentes regionais, também realizada no Recife, e prontamente aceita, com entusiasmo, pelo Dr. Carlos Henrique Menke, presidente do Departamento de Reuniões de Consenso da SBM. A nosso ver, grande oportunidade para discutir e procurar equacionar as melhores estratégias a serem traçadas, levando-se em consideração as características de nossa população, de nossos hábitos e de nossas realidades. A partir daí, ter embasamento para nossas condutas e reivindicações.

Ricardo Chagas

Presidente da Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM)

Perfil das pacientes pós-cirurgia de câncer de mama com síndrome do cordão axilar

Profile of the patients after breast cancer surgery with axillary web syndrome

Andréa de Góis Menezes, Emmanoel Aragão Sampaio, Celina Cordeiro de Carvalho

Faculdade Integrada do Recife (FIR) e Hospital de Câncer de Pernambuco.

Endereço para correspondência: Andréa de Góis Menezes, Rua Engenheiro Miguel Valverde Filho, 62, apto. 901, Jardins, 49025-180, Aracaju, SE, e-mail: dea_gm@yahoo.com.br; decagm@hotmail.com.br

Recebido em: 20/11/2007. Aceito em 7/7/2008

Palavras-chaves

Síndrome do cordão axilar;
Câncer de mama;
Esvaziamento axilar.

Keywords

Axillary web syndrome;
Breast cancer;
Axillary dissection.

RESUMO

O câncer de mama representa o segundo tipo mais freqüente no mundo e o que mais causa mortes entre as mulheres. O objetivo deste estudo foi analisar, por meio de prontuários fisioterapêuticos e médicos, o perfil das pacientes pós-cirurgia de câncer de mama com *axillary web syndrome* (AWS) do Hospital de Câncer de Pernambuco e da Faculdade Integrada do Recife (FIR). Das 112 pacientes avaliadas de abril a outubro de 2006, 7,1% apresentaram AWS. A maioria apresentou dor e restrição de movimento, e 50% apresentaram linfedema. Metade realizou quadrantectomia e as demais mastectomia, todas associadas ao esvaziamento axilar. Em 37,5%, a AWS se estendeu até o antebraço. O tumor mais freqüente foi o carcinoma ductal invasivo e os estadiamentos I e II apresentaram freqüência de 40%. Todas as pacientes realizaram quimioterapia e 80% realizaram radioterapia associada. Conclui-se, assim, que a AWS é significativa complicação pós-operatória e seus sintomas podem acarretar alterações na qualidade de vida.

ABSTRACT

Breast cancer represents the second most frequent type of cancer in the world and the one that most causes death among women. This study aimed at analyzing the profile of patients from the Cancer Hospital of Pernambuco and from FIR, after a breast cancer surgery with Axillary Web Syndrome (AWS), by means of medical and physical therapeutic records. Within the 112 evaluated patients from April to October of 2006, 7.1% presented AWS. The majority presented pain and restriction of movement, and 50% presented lymphedema. Half of the patients had a quadrantectomy done, while the remaining ones had a mastectomy, all of them associated with axillary dissection. In 37.5%, AWS reached the forearm. The most frequent tumor was invasive ductal carcinoma and staging I and II presented frequency of 40%. All patients had chemotherapy done, and 80% of these had associated radiotherapy. Thus, it was concluded that AWS is a significant post surgical complication, and its symptoms may lead to changes in the patient's life quality.

Introdução

Nas últimas décadas têm ocorrido em todo o mundo significativo aumento da incidência de câncer de mama e, conseqüentemente, da mortalidade associada à neoplasia^{1,2}. O câncer de mama representa o segundo tipo mais freqüente no mundo e o que mais causa mortes entre as mulheres³⁻⁵.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que, por ano, ocorram mais de 1.050.000 novos casos de câncer de mama em todo o mundo entre as mulheres⁴. No Brasil, dados do Ministério da Saúde (MS) para o ano de 2006 mostraram estimativa de 48.930 novos casos⁵.

Quando diagnosticado o câncer de mama, várias opções terapêuticas são disponibilizadas para a mulher⁶. Entre elas a cirurgia e a radioterapia para o tratamento loco-regional, e a hormonioterapia e a quimioterapia para o tratamento sistêmico⁴.

A indicação de diferentes tipos de cirurgia depende do estadiamento clínico e do tipo histológico, podendo ser conservadora, retirada local do tumor (engloba a seto-rectomia, a tumorectomia alargada e a quadrantectomia) com retirada dos gânglios axilares ou linfonodo sentinela, ou utilização de técnicas radicais que consistem da extirpação total da glândula (mastectomia) e realização do esvaziamento axilar (EA)^{4,6}.

A radicalidade da cirurgia é proporcional ao grau de evolução do tumor, ou seja, quanto mais avançado o tumor mais radical é a cirurgia. As complicações pós-cirúrgicas também são proporcionais, sendo maiores e mais frequentes nas cirurgias radicais do que nas conservadoras⁷.

O tratamento pode determinar complicações pós-operatórias a curto e longo prazos, entre as quais podem ser citadas dor, parestesia, diminuição da amplitude de movimento do ombro, linfedema, fraqueza muscular⁸⁻¹⁰, infecção, deiscência da cicatriz e formação de seroma¹⁰.

Algumas pacientes apresentam a síndrome do cordão axilar (*axillary web syndrome* – AWS) no pós-operatório imediato da cirurgia axilar, denominação descrita primeiramente por Moskovitz *et al.*⁸, conhecida também como síndrome de Mondor ou trombose linfática superficial^{3,10,11}, como resultado de lesão linfovenosa, estase e hipercoagulabilidade decorrentes da estase venosa superficial, interrupção do fluxo linfático e injúria tecidual provocada pelo EA^{11,12}, podendo ocorrer também após a biópsia do linfonodo sentinela¹¹.

A AWS é caracterizada por dor irradiada para o braço ipsilateral, cordões de tecido palpáveis ou visíveis e limitação da amplitude de movimento^{8,13}. Nela, os coletores afetados tornam-se visíveis sob a pele quando o membro superior é colocado em abdução, rotação externa, extensão e supinação³. Apesar de a AWS representar morbidade autolimitada, desaparecendo espontaneamente na maioria dos casos, alguns tratamentos, como a fisioterapia e a cirurgia, podem ser utilizados¹².

O presente estudo teve como objetivo traçar o perfil das pacientes pós-cirurgia de câncer de mama com AWS, visando a proporcionar maiores informações aos profissionais e pacientes a respeito das características da AWS, im-

portante tanto na detecção precoce quanto na análise do tratamento mais adequado, possibilitando a reabilitação física da paciente.

Metodologia

Trata-se de estudo descritivo e transversal, no qual foram coletados dados a partir dos prontuários médicos e avaliações fisioterapêuticas de mulheres submetidas ao tratamento cirúrgico de câncer de mama que apresentaram AWS (avaliada de acordo com a descrição inicial dos autores) e que realizassem fisioterapia no Espaço Renascer do Hospital de Câncer de Pernambuco e na Clínica Escola de Fisioterapia da Faculdade Integrada do Recife, no período de abril a outubro de 2006.

Foram tidos como critérios de exclusão: pacientes do sexo masculino, pacientes do sexo feminino que realizaram cirurgia para retirada de outro tipo de câncer e que não apresentassem a AWS.

Para coleta sistêmica dos dados, foi elaborada uma ficha na qual foram registradas as seguintes informações: idade no momento da cirurgia, peso, altura, tipo de cirurgia realizada, data da cirurgia, data da avaliação fisioterapêutica, lado acometido, presença e localização da AWS, presença de limitação de amplitude de movimento (ADM), quais os movimentos restritos, realização de quimioterapia, radioterapia ou hormonioterapia, presença e localização da dor, tipo e localização do tumor, estadiamento do câncer (TNM), em que foi utilizada a classificação preconizada pela União Internacional contra o Câncer¹³, presença e grau de linfedema.

As cirurgias foram realizadas por diferentes grupos de cirurgiões e todas as avaliações fisioterapêuticas foram realizadas após o procedimento cirúrgico, durante a consulta de seguimento no ambulatório.

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) envolvendo seres humanos e Comissão de Pesquisa do Hospital de Câncer de Pernambuco, segundo a Resolução nº 196/1996 da Conep.

A análise estatística foi realizada pela análise descritiva para os resultados obtidos (mínimo, máximo, média e desvio-padrão) utilizando o programa R 2.2.1.

Resultados

Cento e doze pacientes foram avaliadas. Destas, oito (7,1%) foram diagnosticadas como portadoras da AWS, totalizando a amostra do estudo.

Ocorreram variações do n em relação a algumas características analisadas, em razão do preenchimento incompleto dos prontuários. Assim, tem-se a Tabela 1 que apresenta a distribuição das pacientes quanto a altura, peso, índice de massa corpórea (IMC), idade e tempo desde a cirurgia até a documentação da síndrome. Pode-se observar que as pacientes apresentaram estatura média de $1,6 \pm 0,1$ metros, peso médio de $60,3 \pm 10,6$ kg, IMC médio de $25,4 \pm 6,1$ kg/cm², idade média de $57,6 \pm 14,9$ anos e tempo médio desde a cirurgia até a avaliação fisioterapêutica de $103,5 \pm 132,0$ dias.

Tabela 1. Distribuição das pacientes quanto a idade, altura, peso, IMC e tempo desde a cirurgia até a documentação da síndrome.

Características gerais	n	Mínimo	Máximo	Média	Desvio
Idade (em anos)	8	41,0	89,0	57,6	14,9
Altura (em metros)	7	1,5	1,6	1,6	0,1
Peso (em kg)	6	51,0	77,0	60,3	10,6
IMC	6	20,7	36,6	25,4	6,1
Tempo desde a cirurgia até a documentação da síndrome (em dias)	8	15,0	379,0	103,5	132,0

Ainda em relação ao peso tem-se que 16,7% (n = 1) foram classificados como obeso (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição das pacientes quanto ao IMC.

IMC	n	%
Adequado	4	66,7
Sobrepeso	1	16,7
Obeso	1	16,7

A Tabela 3 apresenta a distribuição das pacientes quanto às características relacionadas à cirurgia e à neoplasia. Assim, tem-se que 50% das pacientes realizaram quadrantectomia e as demais mastectomia radical modificada, todas associadas ao EA. Em relação à lateralidade da cirurgia, ambos os lados foram acometidos com a mesma frequência. O tipo de tumor mais freqüente foi o carcinoma ductal invasivo localizado basicamente no quadrante superior externo e na junção dos quadrantes externos, ambos com 40%. Quanto ao TNM, tem-se que duas pacientes foram diagnosticadas no estágio I, duas no estágio II e uma no estágio III.

Tabela 3. Distribuição das pacientes quanto às características gerais da cirurgia e da neoplasia.

Variáveis relacionadas à cirurgia e à neoplasia	N	%
Tipo de cirurgia da mama		
Quadrantectomia	4	50
Mastectomia radical modificada	4	50
Lateralidade		
Direita	4	50
Esquerda	4	50
Tipo de cirurgia axilar		
Esvaziamento axilar	8	100
Tipo do tumor		
Carcinoma ductal invasivo	4	80
Carcinoma lobular invasivo	1	20
Localização do tumor		
Quadrante superior externo	2	40
Junção dos quadrantes externos	2	40
Quadrante inferior externo	1	20
Estadiamento do câncer		
I	2	40
II	2	40
III	1	20

Já as Tabelas 4 e 5 apresentam as características das complicações e do tratamento apresentadas pelas pacientes. A localização da síndrome foi distribuída igualmente em ambos os lados, visto que 25% se apresentou somente na axila, 37,5% estenderam até o braço e nas 37,5% restantes, até o antebraço. Observe-se, ainda, que 85,7% das pacientes tiveram restrição de ADM, sendo as principais: flexão, extensão, abdução, adução, rotação externa e supinação. Mais de 87% das pacientes apresentaram dor, principalmente na axila. Todas as pacientes que foram diagnosticadas com linfedema (50%) o apresentaram no grau I. E em relação à terapia complementar, cinco pacientes que realizaram ou estavam realizando quimioterapia, e destas, quatro realizaram ou estavam realizando quimioterapia associada à radioterapia.

Tabela 4. Distribuição das pacientes quanto às complicações e ao tratamento.

Variáveis relacionadas às complicações e ao tratamento	n	%
Localização da AWS		
Somente na axila	2	25
Estendeu-se até o braço	3	37,5
Estendeu-se até o antebraço	3	37,5
Lado da localização da AWS		
Direito	4	50
Esquerdo	4	50
Restrição de ADM		
Sim	6	85,7
Não	1	14,3
Movimentos restritos		
Flexão	6	100
Extensão	6	100
Abdução	6	100
Rotação externa	6	100
Supinação	6	100
Rotação interna	5	83,3
Adução	5	83,3
Dor		
Sim	7	87,5
Não	1	12,5
Localização da dor		
Axila	6	85,7
Braço	2	28,6
Cintura escapular	1	14,3
Membro superior	1	14,3
Presença de linfedema		
Sim	4	50
Não	4	50
Grau de linfedema		
I	4	100
Terapia complementar		
Quimioterapia	5	100
Radioterapia e quimioterapia	4	80

Discussão

No presente estudo, 7,1% das pacientes desenvolveram AWS no pós-operatório em uma amostra de 112 pacientes, percentual pouco maior que o estudo com 750 pacientes, realizado em 2001, apresentado por Moskovitz *et al.*⁸, em que 6% delas desenvolveram AWS no pós-operatório de cirurgia de câncer

de mama. Leidenius *et al.*¹¹ citam, em estudo, que 72% das pacientes que realizaram cirurgia de mama associada ao EA apresentaram AWS, mas explicam que essa alta incidência pode ter ocorrido por causa da inclusão no estudo da presença de sinais residuais da síndrome.

Foi observado no presente estudo que a idade média das pacientes foi de 57,6 anos \pm 14,9, se aproximando aos dados obtidos por Leidenius *et al.*¹¹, em que a idade média foi de 52 anos. Já no estudo realizado por Moskovitz *et al.*⁸, a média de idade das pacientes foi de 46 anos.

Pode-se notar, ainda, neste estudo que a maioria das pacientes foi classificada em relação ao IMC como adequada e 16,7% como obesa, de acordo com a World Health Organization¹⁴, concordando com estudo realizado por Leidenius *et al.*¹¹, em que a AWS foi menos encontrada em pacientes obesos. Segundo esses mesmos autores, os cordões de tecido são visíveis e palpáveis menos claramente sob densa camada subcutânea durante o exame físico. A camada gordurosa subcutânea mais densa pode também prevenir a aderência da pele durante a fase precoce de formação da cicatriz.

Geralmente, a AWS se desenvolve entre a primeira e a oitava semanas após a cirurgia axilar, desaparecendo com dois a três meses. Tipicamente, não está presente nos primeiros dias após a cirurgia, havendo apenas três registros nos primeiros sete dias⁸. Segundo Breast Cancer Care¹⁵, esse achado normalmente se desenvolve a partir da sexta a oitava semanas após a cirurgia, sendo encontrada, ocasionalmente, após alguns meses. O tempo médio entre a cirurgia e a documentação da síndrome no presente estudo foi de 103,5 \pm 132,0 dias. Moskovitz *et al.*⁸ referem o tempo médio de 51,2 \pm 11,3 dias após o procedimento de mama comparado com a média de 16,4 \pm 2,7 dias após cirurgia de EA. O tempo médio elevado entre a cirurgia e a documentação da síndrome, neste estudo, pode ser explicado por causa do fato de três pacientes terem sido avaliadas com mais de quatro meses de cirurgia, entre elas uma foi submetida à avaliação com mais de um ano de cirurgia. No estudo realizado por Leidenius *et al.*¹¹, uma paciente apresentou a síndrome após três meses de cirurgia. Kepics¹² questiona o tempo de resolução da síndrome descrito por alguns autores, relatando o fato de ter tratado várias pacientes com meses e anos de pós-operatório de câncer de mama que apresentaram alguns sinais da AWS, sugerindo que esta não havia desaparecido completamente.

Em relação ao tipo de cirurgia realizada, 50% das pacientes realizaram quadrantectomia e as demais mastectomia radical modificada, todas associadas à cirurgia de EA. Esses achados diferem do estudo realizado por Moskovitz *et al.*⁸, em que 38 das 44 pacientes que apresentaram AWS realizaram EA em combinação com procedimento de

mama mais localizado e 14 foram submetidas à mastectomia radical modificada. De acordo com estes autores, a síndrome pode ocorrer ocasionalmente após procedimentos de mama. Alguns autores sugerem ainda que a lesão linfovenosa decorra da retração tecidual e do posicionamento durante a cirurgia de EA, e que este tipo de lesão leva à liberação do fator tecidual, que pode promover hipercoagulabilidade em tecidos adjacentes. Observaram ainda que a estase dos canais linfovenosos ocorreu em virtude de obstrução por consequência da modificação da circulação linfática axilar pela retirada dos linfonodos¹¹.

Quanto à lateralidade, verifica-se frequência de 50% para ambos os lados. Não foi encontrado nenhum dado científico que abordasse essa variável em pacientes que apresentaram AWS que pudesse ser usado como base para comparação dos resultados deste estudo. Porém, os dados do presente estudo concordam com os resultados obtidos por Ronka⁹, em que das 83 pacientes que realizaram cirurgia para o câncer de mama, 40 realizaram EA e destas 50% realizaram a cirurgia na mama direita e 50% na mama esquerda.

Um pouco mais de 87% das pacientes estudadas relatou dor, visto que a localização mais freqüente foi na axila com 85,7% dos casos, seguida pela dor no braço com 28,6%, cintura escapular e membro superior como um todo com 14,3% cada. Esses dados são compatíveis com os estudos publicados na literatura^{8,10-12} que relataram a dor axilar com irradiação para o membro superior ipsilateral como uma das características da síndrome.

De acordo com Moskovitz *et al.*⁸ e Kepics¹², a AWS está sempre presente na axila, estendendo-se medialmente pelo braço ipsilateral, freqüentemente para baixo, para a fossa cubital e, ocasionalmente, até a base do polegar. Das pacientes avaliadas neste estudo, 25% apresentaram a síndrome somente na axila, em 37,5% a síndrome estendeu-se até o braço e nas 37,5% até o antebraço.

O linfedema foi observado em metade das pacientes, apresentando-se em todas na fase I. Entretanto, resultados divergentes foram encontrados por Moskovitz *et al.*⁸, com frequência de 11%, tanto no pós-operatório imediato quanto no tardio. As lesões teciduais graves podem levar ao desenvolvimento de linfedema quando afetam a estrutura e/ou o funcionamento dos vasos linfáticos. Nos tratamentos oncológicos, a ressecção de gânglios e vasos linfáticos constitui verdadeiro obstáculo à circulação linfática, podendo desencadear o linfedema¹⁶.

A limitação de ADM foi observada em 85,7% das pacientes deste estudo. Segundo Camargo e Marx³, quando o membro superior é colocado em abdução, rotação externa, extensão e supinação, os coletores afetados tornam-se tensos e encurtados e, por se tratar de reações inflamatórias, são muito dolorosos e limitam significativamente a amplitude articular. A limitação de ADM como característica da sín-

drome é citada também em vários outros estudos^{8,10,17}, corroborando com os achados do presente estudo.

No que concerne ao tipo de tumor, aproximadamente 90% de todos os cânceres de mama têm início nos canais ou nas glândulas lactíferos, aproximadamente 80% dos cânceres de mama invasivos são ductais e cerca de 10% são lobulares¹⁸. Os resultados do presente estudo estão de acordo com os dados apresentados, em que 80% dos diagnósticos patológicos indicaram carcinoma ductal invasivo e 20% carcinoma lobular invasivo. Porém, Leidenius *et al.*¹¹ sugerem dados diferentes dos achados neste estudo, encontrando frequência de 42% para ambos os tipos de tumores.

Em relação ao estadiamento do câncer, os mais freqüentes em achados no presente estudo foram o I e o II com 40% cada. Esses dados corroboram com os de Moskovitz *et al.*⁸, que encontraram maiores freqüências nos estadiamentos I e II. Consoante Bergmann¹⁵, quanto menor o estadiamento do câncer, maior a sobrevida das mulheres, e os tratamentos serão mais conservadores, resultando menor morbidade e, conseqüentemente, melhor qualidade de vida.

As localizações mais freqüentes dos tumores foram o quadrante superior externo e a junção dos quadrantes externos com 40% cada, em concordância com os dados publicados por Leidenius *et al.*¹¹, em que 39% das pacientes apresentaram a síndrome no quadrante superior externo.

Todas as pacientes que participaram da amostra do presente estudo realizaram quimioterapia e 80% destas realizaram radioterapia e quimioterapia como tratamento coadjuvante. Os efeitos colaterais da radioterapia adjuvante ao tratamento oncológico, como fibrose e radiodermite, podem prejudicar a circulação linfática superficial³.

Por se tratar de complicação ainda pouco conhecida, poucas referências foram encontradas na literatura a respeito do perfil das pacientes que apresentaram esta síndrome, o que dificultou a comparação dos resultados encontrados com outros estudos. Além disso, o preenchimento incompleto dos prontuários dificultou a análise de algumas variáveis, assim como o registro do período exato do aparecimento da síndrome, pelo encaminhamento tardio de algumas pacientes em nível ambulatorial.

Conclusão

De acordo com os resultados analisados, constatou-se que a AWS é significativa causa de morbidade, presente tanto no pós-operatório de cirurgia conservadora de mama quanto nas radicais associada à cirurgia de esvaziamento axilar, sendo caracterizada pela presença de dor, restrição de movimento e linfedema, podendo acarretar dificuldades na realização das atividades da vida diária e profissionais das pacientes acometidas.

Levando em consideração a alta incidência de câncer de mama e das complicações associadas ao seu tratamento, fazem-se necessários novos estudos e pesquisas, com o objetivo de ampliar os conhecimentos obtidos, proporcionando tratamento mais adequado e precoce, melhorando a qualidade de vida dessas pacientes.

Referências

1. Barros ACSD, Barbosa EM, Gebrim LH. Diagnóstico e tratamento do câncer de mama. Projeto: Diretrizes Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, elaboração final: 15 ago 2001.
2. Pereira CMA, Vieira EORY, Alcântara PSMA. Avaliação de protocolo de fisioterapia aplicado a pacientes mastectomizadas a Mdden. *Rev Bras Cancerologia*. 2005;51:143-8.
3. Camargo MC, Marx AG. Reabilitação física no câncer de mama. São Paulo: Roca, 2000.
4. Controle do Câncer de Mama – Documento de Consenso. Normas e recomendações do Ministério da Saúde. Controle do câncer de mama. *Rev Bras Cancerologia*, 2004 [acesso em: 2006 Feb 6]. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/bvs/publicacoes/ConsensoIntegra.pdf>.
5. Instituto Nacional do Cancer (Inca). Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil [acesso em 2006 Feb 23]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=336.
6. Campos RB, Vilela WG. Neoplasia de mama e reabilitação fisioterapêutica no pós-cirúrgico da mastectomia [monografia]. Goiânia: Departamento de Fisioterapia e Enfermagem da Universidade Católica de Goiás; 2003.
7. Dumard CH. Possíveis complicações no pós-cirúrgico de mastectomia radical e mastectomia radical modificada [acesso em 2006 Mar 16]. Disponível em: <http://www.wgate.com.br/fisioweb/cancer.htm>.
8. Moskovitz AH, Anderson BO, Yeung RS, Byrd DR, Lawton TJ, Moe RE. Axillary web syndrome after axillary dissection. *Am J Surg*. 2001;181:434-9.
9. Ronka R, Smitten KV, Tasmuth T, Leidenius M. One year morbidity after sentinel node biopsy and breast surgery. *Breast*. 2005;14:28-36.
10. Reedijk M, Boerner S, Ghazarian D, McCready D. A case of axillary web syndrome with subcutaneous nodules following axillary surgery. *Breast*. 2006;15:411-3.
11. Leidenius M, Leppanen E, Krogerus L, Smitten KV. Motion restriction and axillary web syndrome after sentinel node biopsy and axillary clearance in breast cancer. *Am J Surg*. 2003;185:127-30.
12. Kepics JM. Physical therapy treatment of axillary web syndrome. *Rehabilitation oncology*, 2004 [acesso em 2006 Feb 23]. Disponível em: http://www.findarticles.com/p/articles/mi_qa3946/is_200401/ai_n9370189/pg2.
13. Ministério da Saúde. União Internacional contra o Câncer (UICC): TNM classificação dos tumores malignos. Traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisemberg. 6. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004.
14. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000 [acesso em 2006 Oct 10]. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894.pdf.
15. Breast Cancer Care. Cording [acesso em 2006 Feb 23]. Disponível em: <http://www.breastcancercare.org.uk/Breastcancer/Treatment/Problemsafterbreastsurgery/Cording>.
16. Bergmann A. Prevalência de linfedema subsequente a tratamento cirúrgico para câncer de mama no Rio de Janeiro [dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública; 2000.
17. Rezende LF, Franco RL, Gurgel MSC. Axillary web syndrome: practical implications. *Breast J*. 2005;11:531.
18. Berkow R, Beers MH, Bogin RM, Fletcher AJ. Manual Merck de informação médica: saúde para a família. Tradução de Fernando Gomes do Nascimento. Barueri: Manole, 2002. 1595p. [acesso em 2006 Nov 22]. Disponível em: http://www.msd-brazil.com/msd43/m_manual/mm_sec22_238.htm.
19. Walling AD. Restricted shoulder symptoms after breast cancer surgery – Tips from other journals. *American Family Physician* (dateline September 1, 2003) [acesso em 2006 feb 23]. Disponível em: http://www.findarticles.com/p/articles/mi_m3225/is_5_68/ai_107625726.

Aspectos clínicos, anatomopatológicos, recidiva local e sobrevida de pacientes com carcinoma de mama tratadas pela cirurgia conservadora

Clinical aspects, histologic findings, local recurrence and survival rates in patients with breast cancer treated with breast conservation surgery

Amanda Neves Machado¹, Gil Facina², Luiz Henrique Gebrim³

Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM).

1. Mestre em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

2. Professor afiliado da disciplina de Mastologia do Departamento de Ginecologia da Unifesp.

3. Professor livre-docente da disciplina de Mastologia do Departamento de Ginecologia da Unifesp.

Endereço para correspondência: Gil Facina, Rua Pedro de Toledo, 108, cj. 14,

Vila Clementino, 04039-000, São Paulo, SP, e-mail: gilfacina@terra.com.br

Recebido em: 15/4/2008 Aceito em: 3/6/2008

Palavras-chaves

Neoplasias mamárias;
Tratamento; Cirurgia conservadora da mama;
Recidiva local de neoplasia; Sobrevivência.

Keywords

Breast neoplasms; Treatment;
Segmental mastectomy;
Local neoplasm recurrence; Survival.

RESUMO

Objetivos: Avaliar a idade, o diâmetro do tumor primário, o estadiamento clínico, o tipo histológico, as porcentagens de recidiva local e a sobrevida de pacientes submetidas a tratamento conservador do carcinoma invasivo inicial de mama na Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). **Métodos:** Estudou-se, retrospectivamente, o prontuário de pacientes com câncer de mama submetidas a tratamento conservador, isto é, quadrantectomia com dissecação axilar e radioterapia, no período de 1990 a 2002 na disciplina de Mastologia do Departamento de Ginecologia da Unifesp. Avaliou-se a idade, o diâmetro tumoral, o estadiamento clínico e as taxas de sobrevida e recidiva local. **Resultados:** A idade variou de 23 a 88 anos, sendo a média de 53,7 anos. O diâmetro do tumor primário variou de 0,5 a 4 cm, sendo a média de 1,9 cm; 60,1% das pacientes estavam no estágio clínico I; 34,4% no estágio IIA; 4,9% no IIB e 0,6% no III. O tipo histológico mais freqüente foi o ductal infiltrativo (83,1%), seguido do lobular (7,1%). A recidiva local foi diagnosticada em 3,9% das pacientes e a sobrevida global no período médio de 44,5 meses foi de 97,3%. **Conclusões:** A cirurgia conservadora no câncer de mama inicial apresenta resultados semelhantes aos da cirurgia radical e os resultados do presente estudo foram comparáveis aos da literatura.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the age, the tumor size, the clinical stage, the histologic feature, survival and local recurrence rates of the patients treated with breast conservation therapy in early breast cancer at Federal University of Sao Paulo (Unifesp). **Methods:** A retrospective study of the patient's medical records was conducted. The patients selected for the study were those who had undergone breast conservation therapy for early stage breast cancer, such as quadrantectomy with axillary dissection and radiotherapy, between 1990 and 2002 at Mastology Discipline of Gynecology Department of Unifesp. The age, tumor size, clinical stage, histologic type, survival and local recurrence rates were assessed and compared with data from the current literature. **Results:** The patients aged 23 to 88 years (median = 53.7). The tumor size was 0.5 to 4.0 cm (median 1.9 cm); 60.1 percent of women were in stage I, 34.4% in stage IIA, 4.9% in IIB and 0.6% in III. Concerning histologic feature, 83.1% were invasive ductal carcinoma and 7.1% lobular carcinoma. The survival rate of 97.3 % and local recurrence rate of 3.9 in a 44.5 months of follow-up. **Conclusions:** The breast conservation therapy has become the method of choice for the treatment of early stage breast carcinoma and our results were comparable with the literature.

Introdução

O carcinoma de mama representa um dos principais problemas de saúde pública no Ocidente. Sua incidência cresce progressivamente e atinge mulheres cada vez mais jovens.

A cirurgia radical foi a principal forma terapêutica da doença durante séculos, quando então estudos experimentais e clínicos randomizados modificaram o enfoque terapêutico, dando ênfase ao de doença sistêmica com metastatização linfática e hematogênica precoces¹.

Três razões motivaram o desenvolvimento do tratamento conservador para o câncer de mama: a falha das terapêuticas cirúrgica e radioterápica radicais, a detecção precoce da doença e o conceito fundamentado mais na característica biológica do que na disseminação mecânica da célula neoplásica, o que permitiu utilizar a cirurgia conservadora em novos estudos clínicos².

Sob o preposto de que o tratamento conservador deveria contemplar a remoção completa do tumor juntamente com o quadrante acometido, incluindo-se pele e fáscia superficial do músculo grande peitoral, Veronesi consagrou a técnica denominada quadrantectomia conhecida pela sigla QUART, cujo significado implícito era a quadrantectomia propriamente dita, acrescida da dissecação axilar e radioterapia pós-operatória com 60 grays (Gy). Comparando-se pacientes tratadas pela nova técnica conservadora com a mastectomia radical de Halsted, no estudo prospectivo denominado Milan I, demonstrou-se que após 240 meses de seguimento não houve diferença significativa na sobrevida global entre os dois grupos (Halsted 60,1%) e (QUART 59,4%), causando grande impacto na terapêutica do carcinoma, em prol da cirurgia conservadora. Entretanto, a recidiva local foi maior no grupo da cirurgia conservadora (Halsted 2,3% × QUART 8,2%)³.

Em quatro trabalhos prospectivos (NSABP B-06, NCI, EORTC e Institute Gustave Roussy) se comparou o tratamento conservador com a mastectomia e a conclusão foi de que a taxa de sobrevida entre as duas formas de tratamento foi equivalente, sugerindo que no estágio I o tipo de cirurgia não influencia na sobrevida³⁻⁷.

Dessa forma, o objetivo do tratamento conservador seguido de radioterapia consiste de promover baixa taxa de recorrência e sobrevida equivalente à observada com o tratamento radical, além de bom resultado cosmético⁸.

Muitos autores têm buscado identificar fatores associados ao aumento de recorrência local. Entre esses, destaca-se a remoção incompleta do tumor com presença de margens comprometidas, a agressividade tumoral e a presença do componente intraductal extenso.

Com o objetivo de melhor conhecer o perfil de pacientes com câncer de mama submetidas a tratamento conservador na disciplina de Mastologia do Departamento de

Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), foi proposto avaliar características clínicas, histopatológicas, taxas de recidiva local e sobrevida, além de compará-las com os dados da literatura.

Métodos

Foi realizado estudo retrospectivo, previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, no qual se avaliaram os prontuários de 183 pacientes submetidas a tratamento cirúrgico conservador de carcinoma invasivo de mama (quadrantectomia e esvaziamento axilar) na disciplina de Mastologia da Unifesp, em período de 13 anos (janeiro de 1990 a dezembro de 2002).

O protocolo de estudo incluiu dados, como idade, estágio clínico (TNM), forma clínica do tumor primário (nódulos ou microcalcificações agrupadas), intervalo entre a primeira consulta e o procedimento cirúrgico, diâmetro do tumor primário, comprometimento axilar, avaliação das margens cirúrgicas, recidiva local ou metástase a distância e sobrevida. Foram excluídos 26 prontuários de pacientes cujas informações pertinentes aos objetivos deste estudo não foram detalhadas adequadamente. Nenhuma paciente foi previamente submetida à terapêutica sistêmica primária hormonal ou quimioterápica.

O protocolo de tratamento para cirurgia conservadora inclui tumores de pacientes nos estádios clínicos I e II (diâmetro clínico de até 3 cm), além de seguir critérios, como relação tumor/volume mamário, ausência de multicentricidade, condições de seguimento e complementação radioterápica.

A avaliação das margens identificadas por fios cirúrgicos no intra-operatório, com posterior coloração com nanquim permitiu o exame histopatológico adequado. As margens foram consideradas livres quando as células tumorais se encontravam a 1 mm ou mais das bordas coradas.

O intervalo entre o tratamento cirúrgico e a recidiva local ou metástase a distância foi estudado ajustando-se a curva de sobrevivência utilizando o estimador de Kaplan-Meier⁹. Avaliou-se a associação entre margens cirúrgicas comprometidas ou não e recidiva local por meio do teste exato de Fisher¹⁰. Adotou-se o nível de significância de 5% para a conclusão de todos os testes estatísticos aplicados.

A radioterapia foi indicada em todas as pacientes submetidas ao tratamento conservador. A terapia adjuvante com quimioterapia foi realizada nos casos com comprometimento axilar e naqueles com tumores maiores de 1 cm em seu maior diâmetro. A endocrinoterapia com tamoxifeno foi indicada nos casos com receptores positivos.

Resultados

No período de janeiro de 1990 a dezembro de 2002 foram realizadas 183 cirurgias conservadoras para câncer invasivo de mama na Disciplina de Mastologia da Unifesp. No período de 1990 a 1995 foram contabilizados 47 casos (25,7%); de 1996 a 2000, 80 casos (43,7%); e, nos anos de 2001 e 2002, 56 casos (30,6%), o que evidencia o crescente número de pacientes submetidas a tratamento conservador.

A média etária das pacientes foi de 53,7 anos, variando de 23 a 88 anos.

As pacientes submetidas à cirurgia conservadora apresentavam tumores com diâmetro médio de 1,9 cm, variando de 0,5 a 4 cm, porquanto 94,5% se encontravam nos estádios I e IIA (ECI 60,1% e ECIIA 34,4%). As demais no estágio IIB (T2N1) em 4,9% dos casos e um caso, no estágio IIIA (T2N2). Todas as pacientes se encontravam dentro dos padrões das diretrizes, uma vez que o achado axilar (N2) pós-operatório de uma única paciente não invalida a indicação da cirurgia conservadora¹¹. As duas pacientes que apresentaram tumores entre 3,5 e 4 cm de diâmetro na medida microscópica, mostraram margens cirúrgicas livres. Tal fato se explica pela relação volume/tumor favorável; são condições limítrofes que permitem, em pacientes com mamas volumosas, realizar a cirurgia conservadora desde que as margens cirúrgicas não estejam comprometidas.

As pacientes tratadas pela cirurgia conservadora apresentaram margens livres em 87% dos casos, exíguas em 6,5% e comprometidas em 6,5%, sendo estas apenas com comprometimento focal. Embora exista, na literatura, relação direta entre margens comprometidas e aumento da recidiva local, não houve nesse levantamento tal relação, pois todas as pacientes que apresentaram margens realmente comprometidas foram submetidas à mastectomia de resgate.

O tipo histológico mais freqüente foi o ductal infiltrativo em 83,1% dos casos.

A radioterapia foi realizada em 95,1% das pacientes (174 casos). Das nove pacientes que não receberam radioterapia, seis não o fizeram porque perderam o seu seguimento; uma apresentava fibrose pulmonar o que contra-indicou o tratamento; uma tinha 88 anos e não pôde retornar ao hospital e a última apresentou recidiva precoce (dois meses após a cirurgia) antes do início da radioterapia.

O tempo médio de acompanhamento foi de 3,7 anos (44,5 meses). A porcentagem de perda de seguimento foi de 18% (33 casos) em um período de 156 meses.

A taxa de recidiva local foi de 3,9% (seis casos), com seu aparecimento variando de quatro a 148 meses. A porcentagem de pacientes com metástases a distância foi de

5,8% (nove casos), sendo observada associação estatisticamente significativa entre o comprometimento axilar e metástases a distância ($p = 0,037$)

A sobrevida global foi de 97,3%, sendo 2% de óbitos por câncer de mama e 0,7% por outras causas.

Discussão

Poucos estudos de tratamento conservador do câncer de mama foram publicados até a década de 1960. Hoje, entretanto, com as mudanças no conhecimento da biologia do câncer de mama, a detecção de tumores menores e o aumento do uso da terapia sistêmica, assim como a maior participação da paciente na escolha do tratamento, promoveu mudança fundamental na abordagem da terapêutica do câncer de mama. Resta saber se, no Brasil, essas diretrizes aplicadas ao tratamento conservador da mama apresenta os mesmos resultados dos países desenvolvidos, levando-se em consideração as condições da saúde da população, o seguimento adequado, os critérios de seleção das pacientes e, principalmente, o controle de qualidade da radioterapia. Com esse objetivo, foi realizado esse estudo e comparados com os dados da literatura.

A cirurgia conservadora foi mais indicada a partir de 1990, tal fato decorre principalmente do rastreamento mamográfico mais abrangente, permitindo o diagnóstico precocemente.

A taxa de recidiva local foi de 3,9% com média de seguimento de 44,5 meses, com seu aparecimento variando de 4 a 148 meses. Em comparação com dados da literatura, Veronesi¹¹ apresentou melhores resultados, com recidiva local de 2,8% em 60 meses; Fisher¹² demonstrou resultados semelhantes ao do presente estudo, com recidiva de 4% em 48 meses, o que se aproxima dos dados dos demais estudos.

Neste momento, questiona-se quais seriam os fatores relacionados aos melhores resultados do estudo de Milão. Em primeiro lugar, há nítida associação entre a extensão da ressecção mamária e a recorrência local. A quadrantectomia foi idealizada para respeitar a natureza segmentar de desenvolvimento do câncer de mama. O baixo número de recidivas é atribuível, ao menos em parte, à qualidade do procedimento cirúrgico, que tem como meta eliminar, tanto quanto possível, toda a porção da árvore ductal relacionada anatomicamente com o carcinoma primário¹³.

É neste momento que se associa a importância da radioterapia realizada após o tratamento conservador, pois reduz a incidência de recidiva local. A radioterapia realizada pelo Setor de Radioterapia da Unifesp, na maioria dos casos, é aplicada em toda a mama com dose que varia de 50 a 60 Gy, com ou sem reforço no leito tumoral.

Outros fatores, como idade da paciente e características tumorais, estão relacionados a maior taxa de recidiva local. A casuística deste estudo mostra que 50% das pacientes que apresentaram recidiva local (três casos) tinham menos de 50 anos. A maioria dos autores concorda que é necessário considerar a idade como fator de risco para recorrência local. O percentual de recidiva relacionada com a idade na casuística do Instituto Nacional de Milão com QUART foi de 27,5% nas pacientes com menos de 46 anos, de 6,7% entre 46 e 55 anos e de 4,3% acima de 55 anos¹⁴.

A sobrevida global no presente estudo foi de 97,3% com seguimento médio de 44,5 meses, semelhante à de Veronesi *et al.*¹¹ de 99,7% e 91,2% em 36 e 60 meses, respectivamente. Foi superior à de Fisher *et al.*¹², que observaram a taxa de 89% em 48 meses; e do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (NCI) 92% em 36 meses e 87% em 60 meses. Não foi possível avaliar a interferência da terapêutica sistêmica nos diferentes grupos etários ou no controle local das recidivas¹⁵.

Por outro lado, a porcentagem de perda de seguimento de 18% (33 casos) é excessiva, e alerta para a necessidade de serem utilizados critérios de inclusão mais rigorosos para aquelas mulheres com dificuldades de deslocamento e/ou socioeconômicas, além da adoção de medidas administrativas que permitam identificar e reconvocar pacientes na fase de controle.

Atualmente, o tratamento conservador para o câncer de mama inicial se fundamenta em fortes evidências, sendo a diretriz para terapêutica de tumores até 3 cm de diâmetro. Promove controle loco-regional adequado e sobrevida global equivalente à terapia radical, contudo, deve-se estar atento para a adequada seleção das pacientes, para as limitações próprias de cada instituição, para a capacitação de profissionais envolvidos, bem como a aplicação das terapêuticas locais e sistêmicas em tempo hábil, além da conscientização da paciente para o controle periódico permite resultado final satisfatório e viabilizam o tratamento conservador.

Referências

1. Benda RK, Mendenhall NP, Lind DS, Cendan JC, Shea BF, Richardson LC, et al. Breast conserving therapy (BCT) for early stage breast cancer. *J Surg Oncol.* 2004;85:14-27.
2. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantec-

tomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med.* 1981;305:6-11.

3. Salvadori B, Veronesi U. Conservative methods for breast cancer of small size: the experience of the National Cancer Institute, Milan (1973-1998). *Breast.* 1999;8:311-4.
4. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1995;333:1456-61.
5. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, d'Angelo T, Steinberg SM, Pierce L, et al. Ten year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med.* 1995;332:907-11.
6. Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM Stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer.* 1992;28A:801-5.
7. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow up data. Institute Gustave Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol.* 1996;14:1558-64.
8. Morrow M, Strom EA, Basset LW, Dershaw DD, Fowble B, Giuliano A, et al. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin.* 2002;52:277-300.
9. Kalbfleisch JD, Prentice RL. The statistical analysis of failure time data. New York: Wiley Series in Probability and Statistics; 1980.
10. Agresti A. An introduction to categorical data analysis. New York: John Wiley and Sons; 1996.
11. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1227-32.
12. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1233-41.
13. Veronesi U, Del Vecchio M, Manzari A, Andreola S, Greco M, Luini A, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:19-27.
14. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, del Vecchio M, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long term results of three randomized trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer.* 1995;31A:1574-9.
15. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, Smith SL, Steinberg SM, Liewehr DJ, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: The National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer.* 2003;98:697-702.

Estudo comparativo da eficácia da movimentação precoce do braço no controle do seroma pós-linfadenectomia axilar em mulheres com câncer de mama

A comparative study of the efficacy of early arm mobilization in the control of seroma formation after axillary lymphadenectomy in breast cancer surgery

Thais de Oliveira Gozzo¹, Ana Maria de Almeida², Marislei Panobianco Sanches², Luiz Gustavo Oliveira Brito³, Helio Humberto Angotti Carrara⁴

Serviço de Mastologia e Oncologia Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

1 Enfermeira-Chefe do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Doutoranda pela Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP-USP).

2 Professoras doutoras da EERP-USP.

3 Médico-residente do setor de Mastologia e Oncologia Ginecológica do Hospital das Clínicas da FMRP-USP.

4 Professor doutor do setor de Mastologia e Oncologia Ginecológica do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP.

Endereço para correspondência: Thais de Oliveira Gozzo, Rua Pará, 90, apto. 36, Sumarezinho, 14055-010, Ribeirão Preto, SP, e-mail: thaisog@yahoo.com.br

Recebido em: 14/3/2008 **Aceito em:** 28/7/2008

Palavras-chaves

Câncer de mama;
Linfadenectomia axilar;
Seroma; Movimento precoce do braço.

Keywords

Breast cancer; Axillary lymphadenectomy; Seroma; Early arm movement.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia da movimentação precoce do braço na formação de seroma em mulheres com câncer de mama submetidas à linfadenectomia axilar (LA). **Métodos:** Estudo prospectivo, consecutivo de 39 mulheres com diagnóstico de câncer de mama unilateral e submetidas à cirurgia. Estas foram divididas aleatoriamente em dois grupos: grupo movimento (GM/n = 19) e grupo-controle (GC/n = 20). No primeiro grupo, as pacientes foram orientadas à movimentação precoce do braço, com programa específico de movimentos iniciados durante a internação e continuando em domicílio; no segundo grupo, as pacientes receberam orientações rotineiras da unidade. Os testes de Mann-Whitney e Fisher foram utilizados para a comparação de variáveis entre os grupos. **Resultados:** Os grupos foram homogêneos quanto a idade e índice de massa corporal ($p > 0,05$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto ao tempo de permanência do dreno, volume de secreção drenado e incidência de seroma. Porém, houve menor número de punções de seroma ($p = 0,01$) e menor volume puncionado de seroma ($p = 0,04$) no GM. **Conclusão:** A movimentação precoce do braço favoreceu melhor absorção do seroma e esteve associada à resolução menos invasiva deste.

ABSTRACT

Objective: To assess the efficacy of early arm movement in the control of seroma formation in women with breast cancer submitted to axillary lymphadenectomy (AL). **Methods:** A consecutive and prospective study of 39 women with the diagnosis of unilateral breast cancer was undertaken. They were submitted to surgery and had been randomized in two groups: movement group (MG) and control group (CG). At the first group, patients were oriented to realize early arm movement through a specific movement training programme that was initiated during hospitalization period and continued at home; the second group received ordinary orientations. Mann-Whitney and Fisher tests were used to compare variables between groups. **Results:** Both groups were homogeneous regarding age and body mass index ($p > 0.05$). There were no statistically significant difference between MG

and CG about drain permanence time, total drained volume and incidence of seroma. However, there were a smaller percentage of the number of seroma punctions ($p = 0.01$) and punctured seroma volume ($p = 0.04$) for MG. **Conclusion:** Early arm movement favoured a better absorption of seroma and it was associated with a less invasive resolution of seroma.

Introdução

No tratamento cirúrgico do câncer de mama pode ser realizada a linfadenectomia axilar (LA), que consiste da retirada da rede de linfonodos da região axilar homolateral à mama comprometida. Este procedimento auxilia no estadiamento da doença e pode evitar ou minimizar o risco de metástases¹.

Porém, a realização da biópsia do linfonodo sentinela (LS), primeiro linfonodo a receber células metastáticas do tumor primário, evita grande número de disseções axilares negativas.

Entretanto, sua utilização tem contra-indicações para a sua realização, como gravidez, quimioterapia neoadjuvante, presença de extensas cicatrizes, mastoplastia e biópsia complicada por hematoma. Nestes casos e em biópsias positivas procede-se a LA².

Apesar de a LA ser excelente método para controle local da doença, há prejuízo no transporte de linfa, que irá se acumular nos espaços intersticiais ao redor do local cirúrgico, afetando braço, tronco e tecidos remanescentes da mama homolateral à cirurgia. Esse comprometimento na drenagem linfática acarreta significativa morbidade favorecendo a formação de seroma, infecção, rigidez do braço ou ombro, torpor, dor, perda da força muscular e linfedema^{3,4}.

Entre estas complicações, a mais comum e precoce após a LA é a formação de seroma, que pode ser definido como coleção de líquido serossanguinolento com fluido linfático, que se acumula na região operada, tanto da mastectomia quanto no espaço morto da LA⁵⁻⁷. Sua patogênese ainda não está clara, no entanto, é frequentemente associado a outras complicações mais sérias, como necrose, demora na cicatrização, prejuízo funcional do braço e linfedema^{5,8,9}.

Objetivando diminuir o linfedema após formação de seroma, novas técnicas cirúrgicas têm sido propostas, bem como a aplicação de diferentes recursos, como o uso de produtos químicos no local cirúrgico, por exemplo, a cola de fibrina^{7,10,11}, para que o espaço morto axilar seja obliterado⁵.

Um recurso ainda bastante utilizado é o sistema fechado de drenagem a vácuo durante o pós-operatório de LA. Ele favorece a aceleração da cicatrização, a diminuição da formação de seroma e a incidência de necrose¹¹. O tempo de permanência do dreno após a LA varia conforme o

protocolo de cada instituição, podendo ser de 2 a 14 dias, tendo como indicador volume diário entre 30 a 50 mL para que o dreno seja retirado^{1,3,6-8,12,13}.

Sabe-se que a realização de movimentos do braço operado estimula a contração muscular, fazendo que a linfa, presente nos espaços intersticiais, flua para dentro dos vasos. Quanto menor a amplitude de movimento, menor será a contração das fibras musculares da cintura escapular, aumentando o risco de linfedema. A adução e a abdução são exemplos de movimentos que favorecem a absorção de linfa¹⁴.

Não obstante a importância da movimentação precoce já ter sido estudada, tem-se observado que a adoção de protocolos que definam os tipos de exercícios, sua amplitude e a frequência de sua realização ainda não têm sido efetuada de maneira sistemática.

Diante do exposto, este estudo tem o objetivo de avaliar a eficácia da movimentação precoce do braço no controle da formação de seroma, e a proposição de um protocolo de movimentos, para mulheres com câncer de mama submetidas à linfadenectomia axilar, comparando um programa de exercícios sistematizados com os exercícios de rotina da instituição estudada.

Método

Foi realizado estudo prospectivo, consecutivo, com 39 mulheres, na faixa etária de 30 a 70 anos, admitidas no Serviço de Mastologia e Oncologia Ginecológica do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) com diagnóstico de câncer de mama unilateral e que foram submetidas a tratamento cirúrgico que incluísse a LA. O período de estudo ocorreu entre julho de 2004 e janeiro de 2005. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição.

Foram excluídas mulheres que apresentavam distúrbio psiquiátrico ou que foram submetidas à reconstrução mamária no mesmo tempo cirúrgico.

Após explicações acerca do estudo e seus objetivos, as pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e foram aleatoriamente divididas em dois grupos: porquanto 19 mulheres fizeram parte do gru-

po movimento (GM) e 20 mulheres do grupo-controle (GC). As pacientes foram pareadas segundo idade e índice de massa corpórea (IMC).

No pós-operatório, todas as pacientes tiveram colocação de sistema fechado de drenagem durante a cirurgia, e permaneceram com este por período que variou de um a 14 dias. Estas foram acompanhadas ambulatorialmente em dois dias de retorno médico, sendo o primeiro para a retirada do dreno entre cinco e dez dias após a cirurgia, e o outro entre 30 a 40 dias após a cirurgia.

No GC, as mulheres receberam as orientações rotineiras da unidade (movimentar o braço operado até a altura do ombro, manter o membro elevado durante o repouso, realizar atividades como pentear os cabelos e escovar os dentes usando o braço operado) que foram dadas por um dos pesquisadores.

No GM, as mulheres foram orientadas à movimentação precoce sistemática do braço, com um programa específico de movimentos iniciado antes da alta hospitalar e continuado em domicílio.

O programa de movimentos foi dividido em duas fases, ilustradas por um dos pesquisadores, e entregues para a mulher para melhor compreensão e lembrança de como os movimentos deviam ser realizados. O material do programa de movimentos nº 1 foi orientado e entregue na alta hospitalar, e o material do programa de movimentos nº 2 entregue no primeiro retorno após a cirurgia, para avaliação e retirada do dreno.

Na primeira fase (programa de movimentos nº 1), os exercícios não tinham o objetivo de ganhar amplitude ou de melhorar a força muscular, mas eram indicados para a mulher iniciar seu programa de reabilitação sem a presença de dor. Iniciavam-se os exercícios posturais com o objetivo de retornar o esquema corporal da mulher e seguiam-se exercícios dinâmicos com a mão e o cotovelo do membro superior (exercícios de pronação e supinação do antebraço sem resistência e de flexo-extensão de cotovelo). Prosseguia-se com exercícios para cintura escapular e, finalmente, os exercícios de abdução, flexão anterior e rotações do ombro, que visavam a restabelecer a função articular e estimular a circulação venosa e linfática¹⁵. As mulheres foram orientadas a realizar estes movimentos três vezes ao dia e em cada sessão deveriam executar cinco repetições de cada movimento. O tempo gasto pela mulher para a realização dos movimentos era de aproximadamente 10 minutos.

Na segunda fase (programa de movimentos nº 2), iniciada após a retirada de pontos e do dreno, os movimentos ganhavam amplitude em todos os eixos, entretanto, não tinham, ainda, a finalidade de fortalecimento muscular. Este programa iniciava-se com exercício postural

e passava para exercícios dinâmicos realizados com braço, ombro e pescoço. As mulheres foram orientadas a realizar esta nova série de movimento, respeitando seus limites, sem a presença de dor, e realizá-los três vezes ao dia e, em cada sessão, deveriam executar cinco repetições de cada movimento. O tempo gasto pela mulher para a realização dos movimentos era de, aproximadamente, 10 minutos.

A coleta de dados foi realizada por meio de entrevista, observação e dados do prontuário da paciente, e foram tabulados no programa Microsoft Access 2002. Foram investigadas as seguintes variáveis: tipo de cirurgia realizada, tempo de permanência do dreno, volume total drenado, incidência de seroma, número de punções realizadas e volume de seroma punccionado. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para variáveis numéricas não-paramétricas e o teste de Fisher para variáveis binomiais. Considerou-se nível de significância de 5%.

Resultados

A Tabela 1 ilustra as características gerais dos grupos estudados. O GM apresentou 19 mulheres, com idade variando de 34 a 67 anos e a média de 53 anos; no GC houve 20 mulheres na faixa etária entre 40 a 64 anos e a média de 48,9 anos. Quanto ao IMC, observou-se média de pacientes na faixa de sobrepeso em ambos os grupos, sem diferença estatística. Foram encontradas 18 pacientes com diagnóstico de obesidade.

No que tange ao tipo de cirurgia realizada, foi encontrado percentual maior de pacientes que realizaram ampliação de margem cirúrgica no GM (42,1%); no GC, a tumorectomia foi o percentual predominante (45%). Ao se agrupar as duas cirurgias citadas anteriormente em uma categoria, não se verificou diferença estatisticamente entre o tipo de cirurgia e o grupo, descartando a influência da extensão cirúrgica na incidência de seroma.

Ao se analisar o tempo de permanência do dreno e o volume total do dreno, não houve diferença entre os grupos. A incidência de seroma também foi semelhante (GM = 21,05%; GC = 20%). Contudo, houve menor número de punções de seroma ($p = 0,01$) e de volume de seroma punccionado ($p = 0,04$) no GM.

Uma análise extraída deste estudo foi a opinião das participantes a respeito do programa desenvolvido sobre a realização dos movimentos após a cirurgia e em domicílio, já que a intenção do programa era ser atividade agradável, além de benéfica. As respostas se mostraram favoráveis à realização, pois, de maneira geral, as pacientes se sentiram bem, dispostas, seguras para movimentar o braço, e também participantes do tratamento (Tabela 2).

Tabela 1. Características das pacientes estudadas de acordo com o grupo (movimento ou controle) (Ribeirão Preto, 2005).

Variáveis	Início do seguimento		p*
	Grupo-controle (n = 20)	Grupo movimento (n = 19)	
Idade (anos) (x/DP)	48,9 ± 8,59	53 ± 7,52	0,12†
IMC (kg/m ²) (x/DP)	28,68 ± 4,37	29,87 ± 7,53	0,54†
Tipo de cirurgia realizada (n/%)			
Linfadenectomia axilar (LA)	2/10	1/5,3	
Mastectomia + LA	8/40	6/31,6	
Tumorectomia + LA	9/45	4/21,0	
Ampliação de margem cirúrgica + LA	1/5	8/42,1	0,12 ^d
Tempo de permanência do dreno (dias) (x/DP)	6,8 ± 0,9	6,9 ± 2,9	0,90†
Volume total drenado (mL) (x/DP)	568,9 ± 365,8	525,3 ± 414,4	0,72†
Número de punções de seroma (x/DP)	5,7 ± 5,9	1,7 ± 1,5	0,01†
Volume total de seroma puncionado (mL) (x/DP)	611,2 ± 577,9	281,2 ± 349,3	0,04†
Total	20/100,0	19/100,0	

* $p < 0,05$; IMC: índice de massa corpórea; (x/DP): média/desvio-padrão; †: teste de Mann-Whitney; ^d: teste de Fisher.

Tabela 2. Opinião das pacientes participantes do grupo movimento (GM) quanto à função da realização dos movimentos (Ribeirão Preto, 2005).

Respostas	Tamanho amostral
Sentir-se bem	10
Ajuda a relaxar	5
Sentir-se mais bem disposta	4
Melhorar a movimentação do braço	3
Sentir-se ativa	3
Participar do tratamento	3
Segurança na movimentação do braço	3
Voltar a ter uma vida normal	2

Nota: houve mais de uma resposta para cada paciente.

Discussão

Foi observado que a movimentação precoce e sistemática do braço não interferiu na formação de seroma; porém, proporcionou menor número de drenagens dele, assim como menor volume acumulado, diminuindo o risco de infecção e outras intercorrências.

No período de pós-operatório até a retirada do dreno, observou-se que as mulheres apresentaram dificuldades, como insegurança para movimentar o braço, em decorrência do medo da remoção involuntária do dreno, da deiscência de ferida operatória e também de sentir dor, fatores que muitas vezes as impedem de realizar atividades de vida diária. Porém, houve resposta positiva do GM

quando questionadas sobre as dificuldades na realização dos movimentos ensinados, não havendo empecilho.

Existe consenso no tratamento do câncer de mama, no que se refere a quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia e cirurgia; contudo, o mesmo não ocorre com a reabilitação, na qual existem propostas distintas, sem homogeneização de protocolos. A proposição de programa de movimentos sistematizados fundamentou-se na hipótese de que tais movimentos iriam proporcionar melhor absorção de seroma, possibilitando amenizar as complicações relacionadas à sua ocorrência.

Na literatura encontra-se alguns fatores que favorecem à formação de seroma. Como já mencionado, a média de IMC encontrada no presente trabalho foi de população em sobrepeso. Divino *et al.*⁶, em seu estudo comparando o uso ou não de dreno após LA, observou que a idade avançada e o alto IMC da mulher submetida à LA contribuíam para a formação do seroma. Inversamente ao autor citado anteriormente, Woodworth *et al.*¹¹ não encontrou em seu estudo relação entre a formação de seroma e IMC; entretanto, concorda com outros autores de que o IMC tem se mostrado fator de morbidade.

É semelhante com a literatura¹⁶ a incidência de seroma (20%) encontrada na presente pesquisa. Ao relacionarmos a formação de seroma com a movimentação precoce do braço operado, foi achado na literatura o estudo de Petrek *et al.*¹³, que trabalhou com 57 mulheres randomizadas em dois grupos, um com exercícios precoces e outro com exercícios tardios, e não encontrou diferenças entre os grupos em relação à formação de seroma, o mesmo observado no presente estudo.

Notou-se neste estudo que não houve associação entre o tempo de permanência do dreno e a movimentação precoce do braço. O estudo de Silva *et al.*¹⁶, que randomizou 59 mulheres em dois grupos, um sem limitação de amplitude e outro com amplitude limitada a 90°, teve tempo de permanência do dreno maior que 12 dias para 73% das mulheres, maior que o do presente trabalho (média de 6 dias).

O volume total drenado também não diferiu entre os grupos. Isso corrobora o estudo de Rezende *et al.*¹⁷, que avaliou 60 mulheres após cirurgia para tratamento do câncer de mama com LA, divididas em dois grupos, um com exercícios livres e outro com exercícios direcionados; o volume drenado durante a permanência do dreno mostrou-se semelhante entre os dois grupos.

Outros autores^{18,19} não avaliaram seroma em seus estudos com movimentos precoces após a cirurgia de mulheres com câncer de mama, mas apresentaram resultados favoráveis para o processo de reabilitação da mulher.

Assim, a execução de movimentos precoces e sistematizados favoreceu melhor absorção do seroma, bem-estar e segurança às mulheres, diminuindo a resolução invasiva de punção dele. Shamley *et al.*¹⁵, em estudo de revisão sistemática acerca de exercícios imediatos e tardios após cirurgia de câncer de mama, concluem que há falta de consistência e dados estatísticos para definir os efeitos dos exercícios tardios e imediatos no volume drenado e na incidência de seroma. Estudos com populações maiores, estratificadas por subgrupos e com desenho bem elaborado, são necessários para implantação de protocolos de reabilitação bem embasados pela literatura.

Referências

- Piatto JRM, Barros ACSD, Ruiz CA, Pinotti M, Ricci MD, Pinotti JA. Conduta cirúrgica em relação aos linfonodos regionais em mulheres com câncer de mama. *Rev Ginec Obst.* 2003;14:123-5.
- Ministério da Saúde. Controle do câncer de mama – Documento de consenso. *Rev Bras Cancerol.* 2004;50:77-90.
- Bendz I, Olsén MF. Evaluation of immediate versus delayed shoulder exercises after breast cancer surgery including lymph node dissection – a randomized controlled trial. *Breast.* 2002;11:241-8.
- Talbot ML, Magarey CJ. Reduced use of drains following axillary lymphadenectomy for breast cancer. *A N Z J Surg.* 2002;72:488-90.
- Boman L, Lindgren A, Sandelin K. Women's perceptions of seroma and their drainage following mastectomy and axillary lymph node dissection. *Eur J Oncol Nurs.* 2002;6(4):231-9.
- Divino CM, Kuerer HM, Tarter PI. Drains prevent seroma following lumpectomy with axillary dissection. *Breast.* 2000;6:31-3.
- Pogson CJ, Adwani A, Ebbs SR. Seroma following breast cancer surgery. *European J Surg Oncol.* 2003;29:711-7.
- Peeters MTFD, Kluit AB, Merkus JWS, Breslau PJ. Short versus long-term postoperative drainage of the axilla lymph node dissection. A prospective randomized study. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;93:271-5.
- Stehbens W. Postmastectomy serous drainage and seroma: probable pathogenesis and prevention. *A N Z J Surg.* 2003;73:877-80.
- Soon PSH, Clark CJ, Magarey CJ. Seroma formation after axillary lymphadenectomy with and without the use of drains. *Breast.* 2003;14:103-7.
- Woodworth PA, McBoylee MF, Helmer SD, Beamer RL. Seroma formation after breast cancer surgery: incidence and predicting factors. *Am J Surg.* 2000;66(5):444-51.
- Kopelman L, Klemm O, Bahous H, Klein R, Krausz M, Hashmonai M. Postoperative suction drainage of the axilla: for how long? Prospective randomized trial. *Eur J Surg.* 1999;165:117-20.
- Petrek JA, Peters MM, Nori S, Knauer C, Kinne DW, Rogatko A. Axillary lymphadenectomy: a prospective, randomized trial of 13 factors influencing drainage, including early or delayed arm mobilization. *Arch Surg.* 1990;125:378-82.
- Camargo MC, Marx AG. Reabilitação física no câncer de mama. São Paulo: Roca; 2000.
- Shamley DR, Barker K, Simonite V, Beardshaw A. Delayed versus immediate exercises following surgery for breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;90:263-71.
- Silva MPP, Derchain SFM, Rezende L, Cabello C, Martinez EZ. Movimento do ombro após cirurgia por carcinoma invasor da mama: estudo randomizado, prospectivo, controlado de exercícios livres versus limitados a 90° no pós-operatório. *Rev Bras Ginec Obs.* 2004;26:125-30.
- Rezende LF, Beletti PO, Franco RL, Moraes SS, Gurgel MS. Exercícios livres versus direcionados nas complicações pós-operatórias de câncer de mama. *Rev Assoc Med Bras.* 2006;52:37-42.
- Bonnema J, van Geel AN, Ligtenstein DA, Schmitz PI, Wiggers T. A prospective randomized trial of high versus low vacuum drainage after axillary dissection for breast cancer. *Am J Surg.* 1997;173:76-9.
- Morimoto T, Tamura A, Ichihara T, Minakawa T, Kuwamura Y, Miki Y, et al. Evaluation of a new rehabilitation program for postoperative patients with breast cancer. *Nurs Health Sci.* 2003;5:275-82.
- Gonzalez EA, Saltzstein EC, Riedner CS, Nelson BK. Seroma formation following breast cancer surgery. *Breast.* 2003;9:385-8.

Ablação por radiofrequência de metástases hepáticas de câncer de mama

Radiofrequency ablation of liver metastasis from breast cancer

Aline Carvalho Rocha¹, Cássio Cortez dos Santos²,
Ércio Ferreira Gomes³, Márcia Dallyane Santana Costa de Freitas^{3,4}

Serviço de Mastologia, Instituto do Câncer do Ceará – Hospital do Câncer.

1. Ginecologista-obstetra pela Universidade Federal de Alagoas (Ufal). Residente de Mastologia pelo Instituto do Câncer do Ceará (ICC).

2. Cirurgião oncológico do Hospital do Câncer – ICC. Chefe do Serviço de Cirurgia do Abdome do Hospital do Câncer – ICC.

3. Mastologista do Hospital do Câncer – ICC.

4. Chefe da Residência Médica de Mastologia do Hospital do Câncer – ICC.

Endereço para correspondência: Aline Carvalho Rocha, Rua Delmiro Gouveia, 1620, apto. 304,

Varjota, 60175-090, Fortaleza, CE, e-mail: alinnecarvalho.rocha@bol.com.br

Recebido em: 9/5/2008 Aceito em: 17/6/2008

RESUMO

A ablação por radiofrequência (ARF) é uma técnica minimamente invasiva e, recentemente, passou a ser utilizada para destruir tecidos tumorais. Foi usualmente desenvolvida para diversos tumores primários, podendo também ser realizada para a ablação de metástases hepáticas pelas vias percutânea, laparoscópica ou por laparotomia. Os autores apresentam e discutem caso de paciente do sexo feminino, 48 anos, portadora de carcinoma mamário, T4bN1M1 – estágio IV (metástase hepática). A paciente encontrava-se assintomática e a metástase hepática foi evidenciada, inicialmente, por ultra-sonografia de abdome que mostrou nódulo único, em segmento VIII do fígado, medindo 1,6 × 1,4 cm. Por apresentar resposta objetiva à quimioterapia e por se tratar de metástase hepática limitada, optou-se pela mastectomia radical modificada e ARF do nódulo hepático metastático. Tomografia computadorizada de abdome, após ARF, apresentou apenas alterações no segmento VIII, seqüela da ARF. Novas tomografias seriadas demonstraram estabilidade da lesão hepática. Estudos reportam que para pacientes selecionadas com metástase hepática limitada de câncer de mama, a ablação cirúrgica está associada com maior sobrevida a longo prazo e que a ressecção hepática deveria ser considerada componente do tratamento nestas pacientes.

ABSTRACT

Radiofrequency ablation (RFA), a minimally invasive technique, has for some time been used to destroy tumor tissue. Though developed to treat a range of primary tumors, it may also be used to abrade liver metastases through open surgery, laparoscopy or laparotomy. The authors report and discuss the case of a 48-year old female patient with breast carcinoma (T4bN1M1; stage IV) and liver metastasis. The patient was asymptomatic and liver metastasis was detected by abdominal ultrasonography showing a single node in segment VIII measuring 1.6 × 1.4 cm. Since the patient responded positively to chemotherapy and liver metastasis was limited, she was referred to modified radical mastectomy and RFA of the liver node. Following RFA, abdominal computed tomography revealed only scars in segment VIII. Subsequent serial tomography showed stable liver injury. The literature indicates that in selected patients with limited liver metastasis from breast carcinoma, surgical ablation is associated with improved long-term survival, and liver resection should be considered a treatment component.

Introdução

A ablação por radiofrequência (ARF) é uma técnica recente e minimamente invasiva utilizada para destruir tecidos tumorais. Por meio desse método, uma agulha com eletrodos

Palavras-chaves

Ablação por radiofrequência;
Metástase hepática;
Carcinoma mamário.

Keywords

Radiofrequency ablation;
Liver metastasis;
Breast carcinoma.

RELATO DE CASO

Ablação por radiofrequência de metástases hepáticas de câncer de mama
Rocha *et al.*

na extremidade é introduzida no tumor. A energia é transmitida aos eletrodos provocando “agitação” iônica, gerando calor intenso, causando destruição térmica com morte celular por necrose de coagulação. A hipertermia desestrutura a arquitetura nuclear, altera a replicação do DNA, afeta a membrana celular e a estrutura do citoesqueleto protéico. A ARF pode ser realizada por via percutânea, laparoscópica ou laparotomia, sendo desenvolvida para diversos tumores, porém têm sido mais comumente utilizada para o tratamento de pacientes com carcinomas hepatocelulares inoperáveis ou metástases de câncer colorretais. Estudos com casuísticas menores demonstram que o método também pode ser aplicado para tumores metastáticos e primários da mama¹. No caso de tumores hepáticos metastáticos de câncer de mama que se manifestam como doença limitada, observa-se melhora da sobrevida quando o método é utilizado em associação com a cirurgia mamária e a quimioterapia².

As indicações de ablação por radiofrequência de metástases hepáticas variam de acordo com o sítio primário do tumor. Normalmente, o método é utilizado como adjunto da ressecção ou nos casos de pacientes inoperáveis, pelas más condições clínicas. No caso de metástases hepáticas por câncer de mama, os principais fatores prognósticos que são indicativos para a realização da ressecção ou ablação incluem a possibilidade de doença R0 (ausência de lesão após a ARF) e resposta objetiva à quimioterapia pré-ARF³.

O método está contra-indicado para pacientes com doença extra-hepática e expectativa de vida limitada (menor que seis meses)⁴.

As técnicas minimamente invasivas, como a ARF, vieram diminuir a morbidade da ressecção cirúrgica das metástases hepáticas, principalmente quando executadas por via percutânea, guiado por métodos de imagem.

Apresentação do caso

Paciente do sexo feminino, 48 anos, atendida no Serviço de Mastologia do Hospital do Câncer – ICC, portadora de carcinoma mamário. Na ocasião do primeiro atendimento, apresentava-se assintomática, sendo solicitados exames de estadiamento conforme a rotina. O acometimento metastático hepático foi inicialmente identificado por meio de ultra-sonografia (US) de abdome superior que evidenciou nódulo hipocogênico em lobo direito hepático medindo 1,6 × 1,3 cm (Figura 1). Foi então realizada tomografia computadorizada (TC) que evidenciou imagem nodular única e periférica em segmento VIII do fígado, tipicamente metastática, medindo 1,6 × 1,4 cm (Figura 2). Com base nestes achados, a paciente foi estadiada clinicamente como T4bN1M1 – estágio IV (metástase hepática).

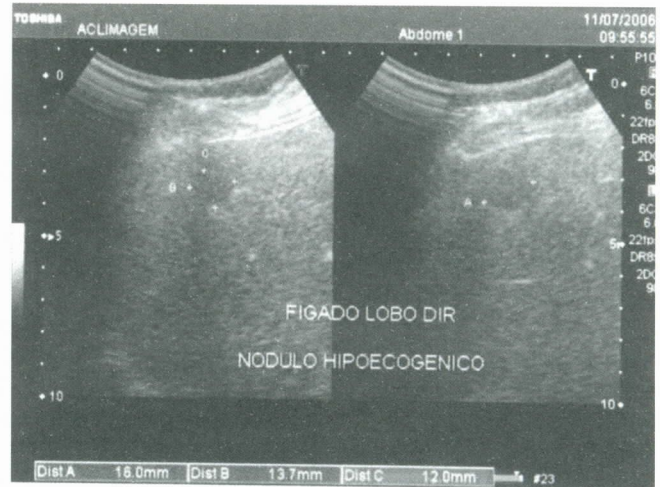


Figura 1. Primeira US (06/04/06) – Evidência a lesão metastática (pré-QT)

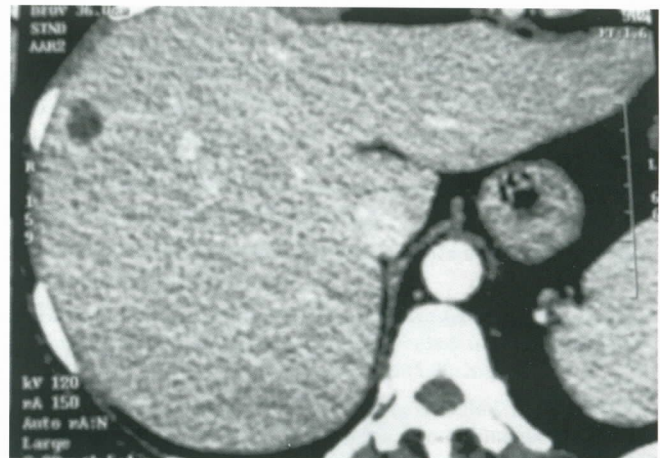


Figura 2. Primeira TC de abdome (17/07/06) – Evidência a lesão metastática (pré-QT)

Encaminhada para quimioterapia com intuito paliativo, sendo realizado adriamicina + ciclofosfamida (AC) no total de quatro ciclos. Apresentou resposta clínica parcial na mama, havendo redução de 65% da lesão mamária (mensurada clinicamente). No fígado, também ocorreu resposta parcial à quimioterapia, havendo redução de 69% do tamanho do nódulo hepático (mensurado pela TC) (Figura 3). Foi então indicado, por se tratar de metástase única e de pequenas dimensões e por apresentar resposta objetiva à quimioterapia, mastectomia radical modificada e ablação por radiofrequência percutânea de nódulo hepático, guiada por US. Durante o procedimento cirúrgico, realizou-se US de abdome e não se evidenciou o nódulo hepático, bem como alterações de cápsula hepática, que indicassem o local a ser realizado a ARF. Em virtude de não haver mais lesão hepática visível pela ultra-sonografia transcutânea, foi necessário converter o procedimento para minilaparotomia, possibilitando a localização da lesão metastática por meio de US intracavitário, posicionando a sonda na superfície hepática.

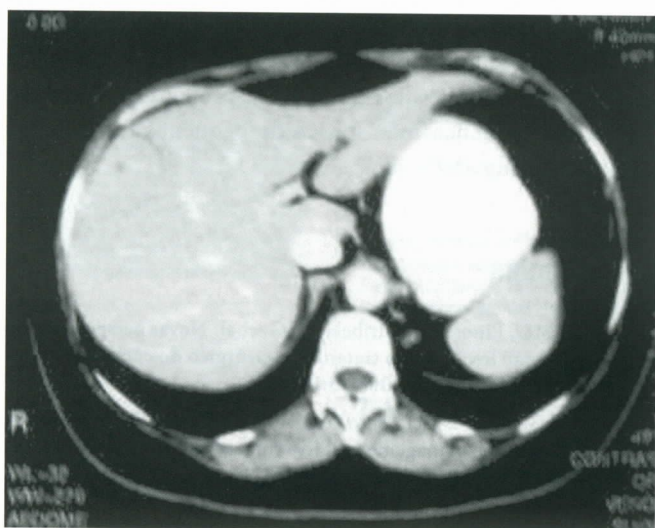


Figura 3. TC após 4 ciclos de AC (04/11/06)

O ato operatório transcorreu sem intercorrências e o anatomopatológico da peça mamária revelou carcinoma ductal infiltrante, tamanho tumoral 4,0 × 3,5 cm, margens cirúrgicas livres e linfonodos axilares positivos 1/11. Imunohistoquímica: receptores de estrogênio positivo ++++ receptor de progesterona positivo ++++ Cerb-B2 +. Realizou-se mais quatro ciclos de paclitaxel, seguido de radio-terapia no plastrão.

A TC de abdome, após último ciclo de paclitaxel (Figura 4), não evidenciou outras lesões hepáticas, apresentando apenas lesão irregular e alongada no segmento VIII, seqüela terapêutica da ARF.

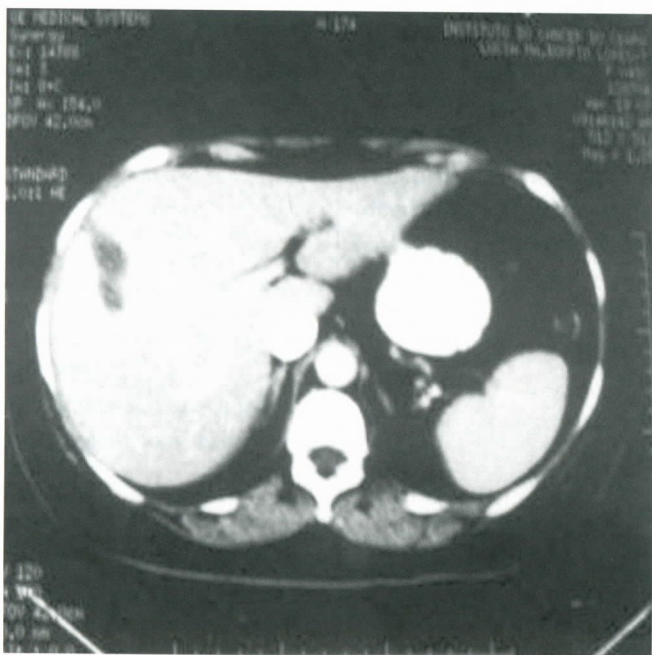


Figura 4. Primeira TC pós-ARF e após 4 ciclos de paclitaxel (19/04/07)

Atualmente, após um ano e seis meses da intervenção cirúrgica, a paciente encontra-se em uso de tamoxifeno, com ausência de recidiva localregional e sem sinais clínicos de doença sistêmica ou sintomatologia de metástase hepática. As tomografias seriadas de abdome pós-ARF (Figura 5) demonstraram estabilidade da lesão hepática, não sendo mais visualizada à US de abdome.

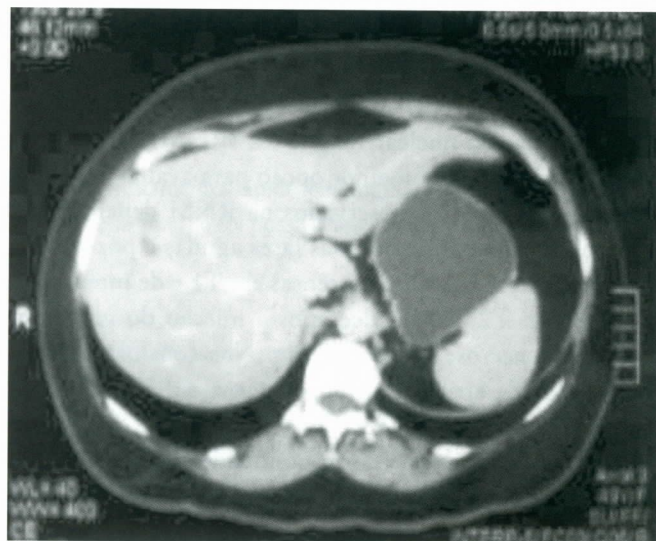


Figura 5. Segunda TC pós-ARF (19/09/07)

Comentários

No momento do diagnóstico, 5% a 10% das pacientes com câncer de mama têm metástases hepáticas, e 30% a 40% desenvolvem este tipo de metástase subsequente à ressecção do tumor primário, contribuindo para piora da sobrevida. Porém, existe uma parcela destas pacientes, em torno de 2% a 12%, com doença limitada ao fígado, apresentando-se assintomáticas e que demonstram melhora na sobrevida com a ressecção destas lesões metastáticas⁵. Tal grupo poderia se beneficiar da ARF por se tratar de procedimento minimamente invasivo. O candidato ideal para a cirurgia deve ter ausência de doença extra-hepática, reserva funcional hepática normal e intervalo livre da doença de um ou mais anos.

Em um estudo realizado por Gunabushanam *et al.*⁶ foram acompanhadas 14 pacientes com câncer de mama e metástases hepáticas com média de 1,9 cm de diâmetro. Tais pacientes foram submetidas à ARF guiada por exames de imagens. Não ocorreram complicações maiores e somente três pacientes apresentaram complicações menores referentes ao método, que foram derrame pleural assintomático e formação de coleção fluida peri-hepática.

Em outro estudo de Lawes *et al.*⁷, 19 pacientes foram seguidas e apresentaram benefício na sobrevida de 41,6% em 30 meses.

Rath *et al.*⁸ fizeram análise retrospectiva com 40 pacientes com metástases hepáticas de mama e trato gastrintestinal medindo de 0,75 a 4,0 cm de diâmetro e tratadas com ARF. A ablação foi bem-sucedida (ressecção R0) em todos os pacientes com metástases hepáticas solitárias e menores que 3 cm. Houve recidiva local em 7,5% dos pacientes nos dois anos de *follow-up*. Os casos recorrentes apresentavam duas lesões metastáticas durante o procedimento e dois destes pacientes tinham lesões hepáticas maiores de 3 cm.

A eficácia da ARF pode ser avaliada utilizando US, TC, ressonância nuclear magnética (RNM) e PET *scan*. A RNM parece ser a melhor opção para avaliar a zona de ablação. Os aspectos observados na RNM dependem do tempo pós-procedimento. Nas fases agudas e pós-agudas, o exame revela áreas hiperintensas em T1 e de intensidade variável em T2, sem realce após a injeção do gadolínio, indicando necrose de coagulação. Nos controles tardios, a área tratada apresenta-se hipointensa em T1 e hipo ou hiperintensa em T2. Até seis meses após, a ARF é possível identificar realce anelar, correspondendo à reação inflamatória perilesional. Áreas de realce nodular no interior ou na periferia da lesão tratada são consideradas recidivas ou persistência tumoral⁹.

Portanto, a ressecção das metástases hepáticas secundárias ao câncer de mama é procedimento com aplicabilidade restrita, contudo, com potencial de melhorar a sobrevida de tais pacientes selecionadas. Não há, até o momento, grandes estudos randomizados comparando a ARF com a quimioterapia isolada. Contudo, vários estudos com populações limitadas apresentam melhora na sobrevida de 25 a 30 meses, em média, quando se associa ARF e quimioterapia.

Com base na literatura atual, a ablação cirúrgica aliada à quimioterapia no pré ou pós-operatório representa o método terapêutico de escolha para pacientes com câncer de mama e doença metastática de pequenas dimensões e limitada ao fígado¹⁰.

Referências

1. Ricci MD, Pinotti M, Giribela AHG, et al. Novas perspectivas minimamente invasivas no tratamento cirúrgico do câncer de mama. *Rev Bras Mastologia*. 2003;13:133-6.
2. Sofocleous CT, Nascimento RG, Gonen M, et al. Radiofrequency ablation in the management of liver metastases from breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189:883-9.
3. Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg*. 2006;244:897-908.
4. Gillams AR. The use of radiofrequency in cancer. *Br J Cancer*. 2005;23;92:1825-9.
5. Talamonti MS. Tratamento de metástases hepáticas discretas. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Doenças da mama*. Rio de Janeiro: Medsi; 2002.
6. Gunabushanam G, Sharma S, Thulker S, et al. Radiofrequency ablation of liver metastases from breast cancer: results in 14 patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18:67-72.
7. Lawes D, Chopada A, Gillams A, et al. Radiofrequency ablation as a cytoreductive strategy for hepatic metastasis from breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl*. 2006;88:639-42.
8. Rath GK, Julka PK, Thulker S, et al. Radiofrequency ablation of hepatic metastasis: results of treatment in forty patients. *J Cancer Res Ther*. 2008;4:14-7.
9. D'Ippolito G, Palácio GAS, Leopoldino DD. Papel da ressonância magnética no acompanhamento evolutivo de tumores hepáticos tratados com termoablação por radiofrequência. *Rev Imagem*. 2005;27:57-60.
10. Treska V, Skalický T, Finek J, et al. Is liver resection or radiofrequency ablation indicated in breast carcinoma metastases? *Rozhl Chir*. 2004; 83:173-7.

RELATO DE CASO

Mastite granulomatosa em mulher jovem

Granuloneatous mastitis in young woman

Antonio E. Feitoza, Sandra N. B. Feitoza, Luiz Alberto B. Marinho

Hospital Municipal de Paulínia, São Paulo.

Endereço para correspondência: Luiz Alberto B. Marinho, Rua Berlin, 180,

Parque São Quirino, 13088-103, Campinas, SP, e-mail: lbmarinho@uol.com.br

Recebido em: 6/6/2008 Aceito em: 17/6/2008

RESUMO

Mulher de 26 anos apresentou tumor de crescimento rápido em mama esquerda, doloroso. O diagnóstico da lesão, que simulava câncer de mama, só foi possível após biópsia do tecido mamário que diagnosticou mastite granulomatosa.

ABSTRACT

A woman, 26-years old, was attended complaining of increased and painful enlargement of the left breast. The clinic diagnosis was breast cancer. The definitive diagnosis (histopathology) was granulomatous mastitis.

Introdução

A ocorrência de mastite granulomatosa é rara e o agente etiológico na maioria das vezes não é conhecido¹. Tem evolução benigna e acomete principalmente mulheres jovens². A mastite granulomatosa tem características clínicas que simulam câncer de mama e faz parte de lesões inflamatórias da mama⁴, como vasculite, tuberculose e câncer de mama associado à reação *sarcoïdose-like*³.

Apresentação do caso

Mulher de 26 anos referiu súbito aumento volumétrico da mama esquerda com características inflamatórias. O exame ultra-sonográfico mostrou alteração textural no quadrante superior de mama esquerda (Figura 1). Foi realizada biópsia aspirativa com agulha fina e o material foi enviado para exame citológico e microbiológico.



Figura 1. Ultra-som da mama que mostra alteração textural difusa.

Palavras-chaves

Mulher jovem; Tumor de mama; Mastite granulomatosa.

Keywords

Young woman; Breast tumor; Granulomatous mastitis.

RELATO DE CASO

Mastite granulomatosa em mulher jovem

Feitoza et al.

A cultura da secreção foi negativa para identificação da bactéria responsável pela inflamação e o exame citológico não foi conclusivo. A paciente foi tratada com antibiótico – cefalexina 2 g/dia por 7 dias – e antiinflamatórios.

Não houve regressão da lesão. Manteve-se o aspecto tumoral, com retração da aréola mamária e surgiu drenagem de material purulento, sugerindo abscesso (Figura 2).



Figura 2. Paciente com mastite granulomatosa em mama esquerda.

Suspeitou-se de lesão neoplásica e a paciente foi submetida à biópsia da área do tumor. O exame histopatológico identificou mastite granulomatosa (Figura 3).

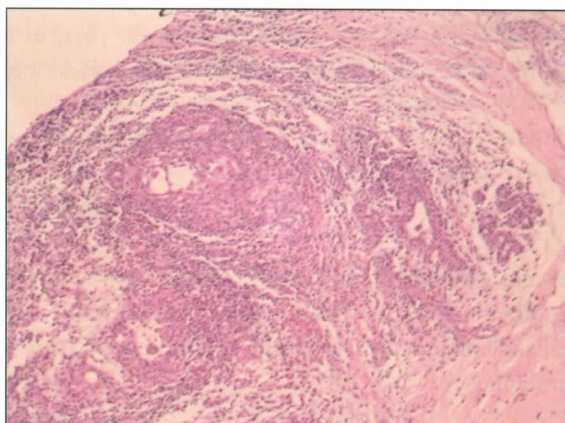


Figura 3. Exame histológico do tumor em que mostra áreas de inflamação.

Com este resultado foram realizados diversos exames, procurando-se identificar o agente responsável pela infecção: HIV, radiografia de tórax, pesquisa para sarcoidose, fungo, VDRL, exame de escarro para tuberculose e cultura específica para tuberculose no tecido tumoral. Não foi possível estabelecer o agente microbiológico responsável pela infecção.

Discussão

A mastite granulomatosa deve ser avaliada cuidadosamente, uma vez que clinicamente assemelha-se ao câncer de mama e faz parte das doenças inflamatórias pouco comuns que acometem a glândula mamária³. A identificação do agente causador da inflamação da mama é difícil, mesmo com culturas microbiológicas repetidas². Na literatura médica, a bactéria *Corynebacterium knoppenstedtii* é citada com a responsável por 70% dos casos de mastite granulomatosa que acometem as mulheres da ilha de Maori, no Pacífico⁵.

O tratamento para este tipo de lesão é feito com prednisona, 1 mg/kg, por três meses. Se não houver resposta clínica adequada pode ser associado metotrexate, 15 mg/semana².

Conclusão

A glândula mamária pode ser acometida por infecções pouco comuns, como a mastite granulomatosa⁶, em que o agente etiológico não é identificado e o diagnóstico por imagem também é difícil². Algumas características clínicas, ultrasonográficas ou por mamografia sugerem câncer de mama. O exame do tecido tumoral por *core* biópsia ou biópsia convencional do tumor é fundamental para o diagnóstico correto do tipo de tumor, evitando-se procedimentos cirúrgicos mais agressivos.

Referências

1. Breucq C, Verfaille G, Bourgain C, Ernst C, Stadnik T. Mastitis granulomatosa. *Breast*. 2005;11:289-91.
2. Kieffer P, Dukic R, Hueber M, Kieffer C, Bouhala M, Riegel P, et al. Mastite granulomatosa recidivante chez une jeune femme: role potentiel de "corynebacterium knoppenstedtii". *Rev Med Interne*. 2006;27:550-4.
3. Sabaté JM, Clotet M, Gomes A, De Las Heras P, Torrubia S, Salinas T. Radiologic evaluation of uncommon inflammatory and reactive breast disorders. *RadioGraphics*. 2005;25:411-24.
4. Taghizadeh R, Shelley OPFRCSI, Chew BK, Weiler-Mithoff EM. Idiopathic granulomatous mastitis: surgery, treatment, and reconstruction. *Breast*. 2007;13:509-13.
5. Taylor G, Paviour S, Musaad S, Jones W, Holland D. Clinicopathological review of 34 cases of inflammatory breast disease showing the association between corynebacteria infection and granulomatous mastitis. *Pathology*. 2003;35:109-19.
6. Veerysami M, Freeth M, Carmichael AR, Carmichael P. Wegener's granulomatosis of the breast. *Breast*. 2006;12:268-70.

Polidimetilsiloxano (PDMS) como contraste radiológico no ROLL

Polydimethylsiloxane (PDMS) as radiological contrast in the ROLL

Geraldo Sérgio Farinazzo Vitral¹, Adelanir Antônio Barroso², Flávia de Sá Jannotti³, Sandra Márcia Carvalho Ribeiro Costa⁴, Ângela Maria Gollner⁵, Nádía Rezende Barbosa⁶

Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) e Hospital Monte Sinai – Juiz de Fora.

1 Mastologista, Pós-graduando pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), MG.

2 Mestre em Biociências Nucleares pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), RJ.

3 Radiologista do Hospital Monte Sinai, Juiz de Fora, MG.

4 Patologista do Hospital Monte Sinai, Juiz de Fora, MG.

5 Doutora em Patologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF), RJ.

6 Doutora em Toxicologia pela Universidade de São Paulo (USP), SP.

Endereço para correspondência: Geraldo Sérgio F. Vitral, Av. Barão do Rio Branco, 2288/1301,

Centro, 36016-310, Juiz de Fora, MG, e-mail: geraldovitral@yahoo.com.br

Recebido em: 5/7/2007 Aceito em: 17/7/2008

Palavras-chaves

Mama; Câncer; Cirurgia.

Keywords

Breast; Neoplasms; Surgery.

RESUMO

Na marcação estereotática para o ROLL (*radioguided occult lesion localisation*) utiliza-se contraste iodado não-iônico para confirmação do posicionamento do MAA-^{99m}Tc (tecnécio pertecnetato associado à albumina humana) no tecido mamário. A alergia ao iodo constitui um dos fatores limitantes deste passo técnico. A informação de posicionamento incorreto, previamente ao ato operatório, também pode impedir retirada cirúrgica inadequada. Em uma paciente sabidamente alérgica ao contraste iodado, utilizou-se PDMS (polidimetilsiloxano) como contraste radiológico no ROLL, o que permitiu a correta retirada da lesão suspeita, sem interferências nos processamentos cintilográfico, histológico e imunohistoquímico.

ABSTRACT

For stereotactic marking of the ROLL (Radioguided Occult Lesion Localisation), non-ionic iodized contrast is used for confirmation of the MAA-^{99m}Tc (Technetium-99m Pertecnetate Human Serum Albumin Macroaggregated) positioning in the mammary tissue. The allergy to iodine constitutes one of the difficulties of this technical step. Pre-surgery incorrect information may lead to inadequate surgical withdrawal. In a patient allergic to iodized contrast, PDMS (polydimethylsiloxane) was used as radiological contrast in the ROLL, which enabled to correct lesion withdrawal without interferences in the scintigraphic, histological and immunohistochemical processings.

Introdução

O correto posicionamento tecidual do MAA-^{99m}Tc (tecnécio pertecnetato associado à albumina humana) na técnica de ROLL (*radioguided occult lesion localisation*) constitui fator essencial para que se obtenha sucesso na extirpação de lesão impalpável da mama.

Nesta técnica, desenvolvida no Instituto Europeu de Oncologia (Milão, Itália), utiliza-se a injeção de pequeno volume de contraste iodado não-iônico após o MAA-^{99m}Tc, seguindo-se imediata mamografia de controle pós-marcação.

Entre os inconvenientes do uso do contraste iodado no ROLL, destaca-se o risco de reações anafiláticas, o que contra-indica sua utilização em pacientes sabidamente alérgicas ao iodo.

No presente caso, empregou-se polímero sintético radiopaco, de baixo potencial alérgico, inédito nesta utilização, em paciente com prévio conhecimento de atopia ao contraste iodado, submetida ao ROLL.

Apresentação do caso

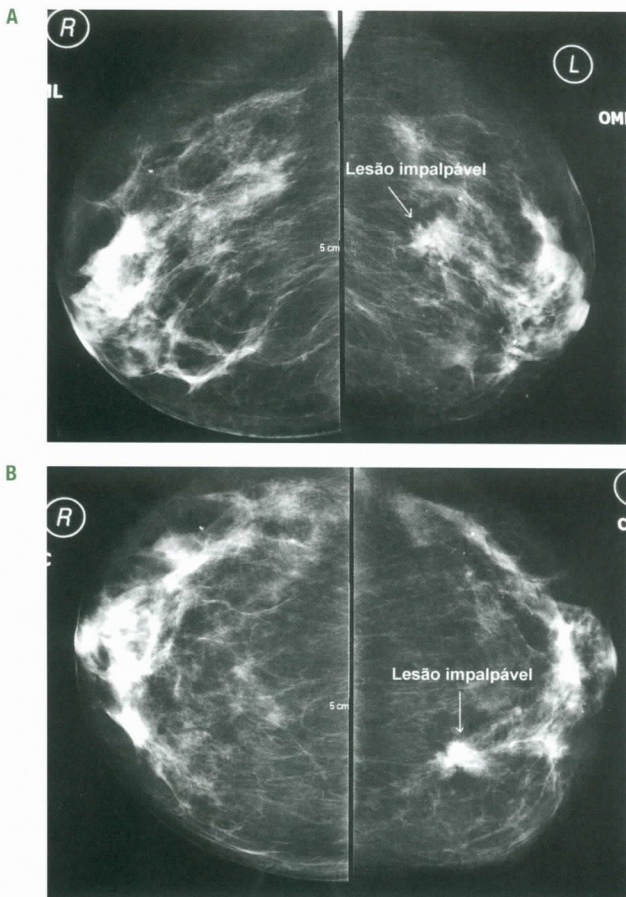
MGD, sexo feminino, 66 anos, compareceu à consulta para exame anual de rotina.

Menarca aos 15 anos, nuligesta, antecedentes de histerectomia aos 47 anos por enfermidade uterina benigna, biópsia em quadrante superior externo de mama esquerda aos 52 anos com resultado de alteração fibrocística benigna e alergia a contraste iodado radiológico. Antecedentes familiares negativos para doença mamária maligna.

Em terapia de reposição hormonal há 15 anos, com alternância de vários esquemas posológicos. Acompanhamento ginecológico de rotina com mamografia e exame clínico mamário anuais.

Ao exame físico, inspeção mamária estática e dinâmica sem alterações. Ausência de nódulos mamários palpáveis. Ausência de adenomegalias axilares, supra e infraclaviculares.

A mamografia de rotina (*screening* anual) identificou área de densidade assimétrica, de aspecto espiculado (BI-RADS V), limites imprecisos, em quadrante superior interno de mama esquerda (Figura 1), não presente em exame mamográfico anterior.



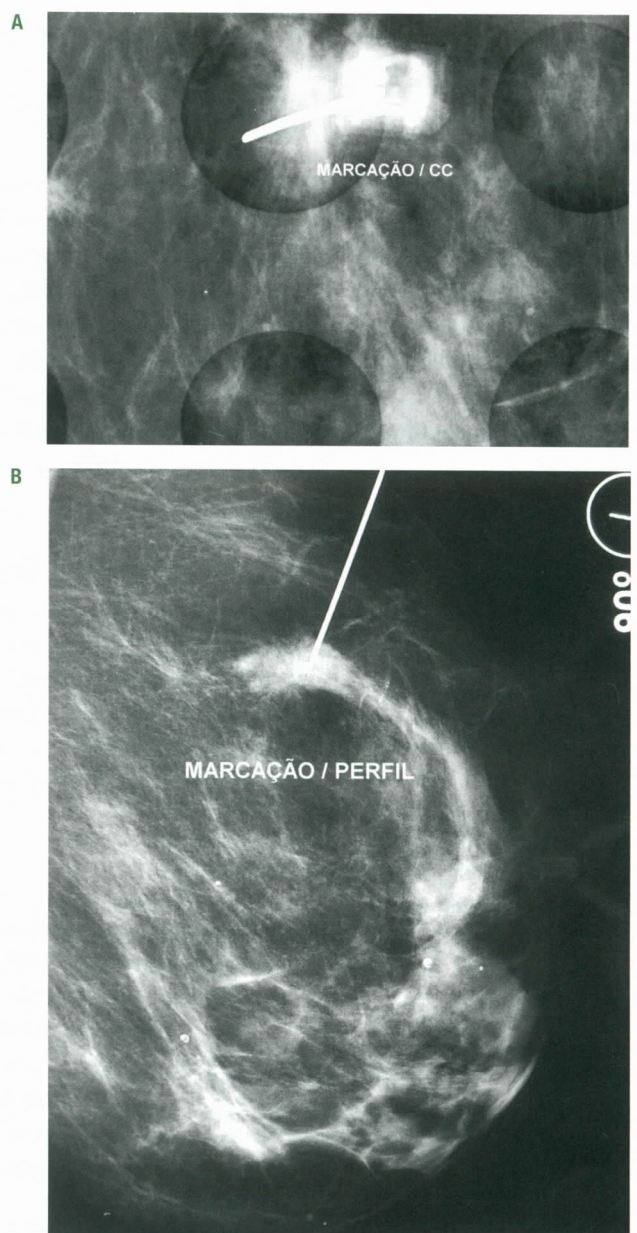
A = incidência médio-lateral; B = incidência craniocaudal.

Figura 1. Mamografia com processamento digital mostrando densidade assimétrica espiculada, impalpável, de mama esquerda.

Em virtude de antecedentes de alergia desta paciente ao contraste iodado, ponderou-se a possibilidade de realização de um ROLL em cujo controle mamográfico de marcação pré-operatória se utilizaria outra substância que oferecesse adequado nível de contraste radiológico, porém com baixo risco de reação alérgica.

Optou-se pelo emprego de polidimetilsiloxano (PDMS) (*Down Corning*, EUA) em substituição ao contraste iodado, após assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido pela paciente.

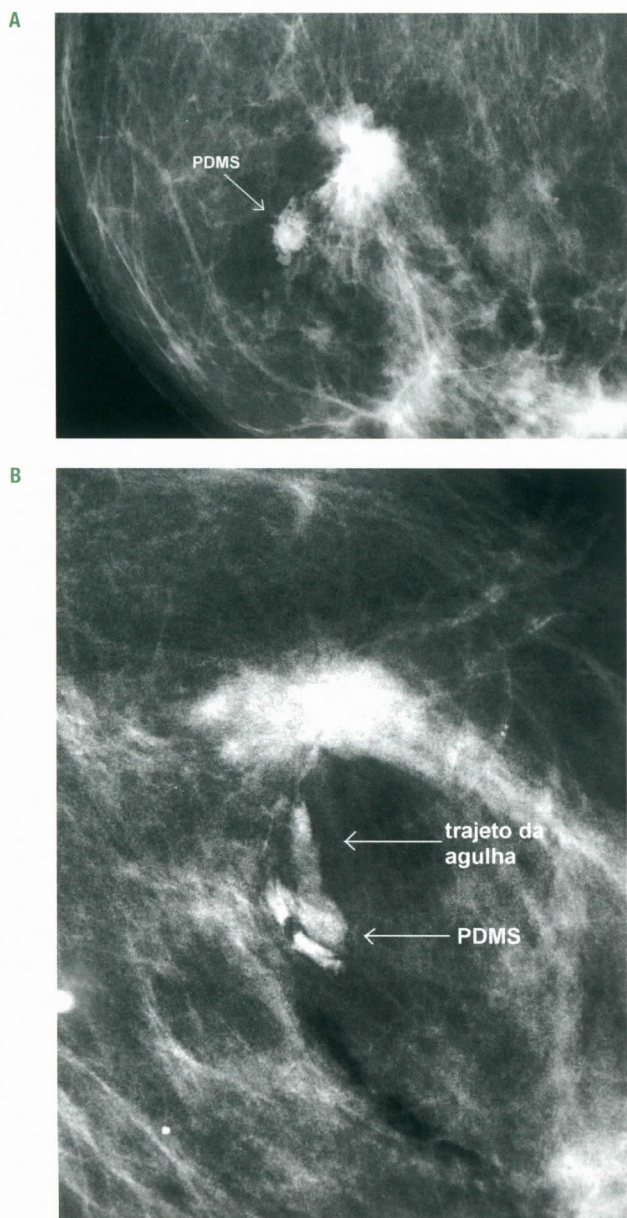
Após correto posicionamento estereotático biplanar mamográfico da agulha no tecido mamário (Figura 2), injetou-se o MAA-^{99m}Tc na dose habitual, seguido de 0,2 mL de PDMS.



A = incidência craniocaudal; B = incidência perfil 90°.

Figura 2. Posicionamento da agulha, em marcação estereotática biplanar.

Procedeu-se à mamografia de controle, a qual mostrou que, não obstante o correto posicionamento inicial da agulha, a injeção dos marcadores se deu em um ponto distinto do programado (Figura 3).



A = incidência craniocaudal; B = incidência perfil 90°.

Figura 3. Controle mamográfico pós-marcação estereotáxica biplanar.

De posse da informação, prévia à cirurgia, do inadequado posicionamento do MAA-^{99m}Tc no tecido mamário, utilizou-se as coordenadas fornecidas pelo controle mamográfico de posicionamento, para adequar a abordagem cirúrgica.

Dessa forma, em vez de se posicionar o ponto máximo de captação cintilográfica pelo *gama probe* intra-operatório no centro do espécime cirúrgico, colocou-se o “ponto quente” na periferia da peça.

O controle mamográfico intra-operatório do tecido extirpado confirmou a posição central da lesão suspeita e a presença do polímero na periferia (Figura 4), com margens radiológicas livres.

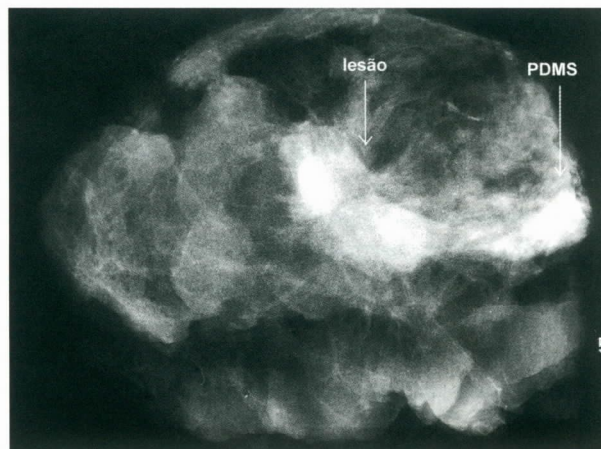


Figura 4. Mamografia do *specimen* cirúrgico.

O processamento histológico de rotina (hematoxilina-eosina) evidenciou carcinoma ductal invasor grau 2 de Bloom e Richardson associado a carcinoma ductal *in situ* com padrões sólido e cribiforme (Figura 5), com medida total da lesão de 2,3 × 1,7 cm.

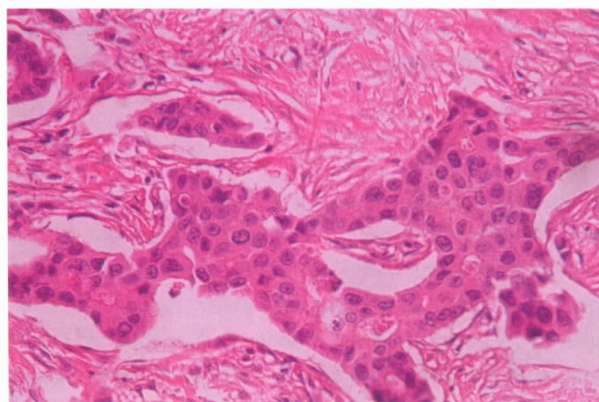


Figura 5. Carcinoma ductal invasor associado a carcinoma ductal *in situ*. Coloração hematoxilina/eosina. Microscopia ótica (aumento 400 ×).

O estudo imunoistoquímico do tumor mostrou RE +++/4, RP negativo, HER2 negativo, p53 negativo e Ki-67 moderado.

Comentários

Galimberti *et al.*¹, na primeira descrição do ROLL, descrevem como fator limitante desta técnica a impossibilidade de verifi-

cação do correto posicionamento do radioisótopo no tecido. Posteriormente, Luini *et al.*² relatam a utilização de contraste iodado radiológico injetado em pequenas doses, imediatamente após a introdução do MAA-^{99m}Tc, seguido de mamografia de controle para certificação da área marcada. Segundo De Cicco *et al.*³, em situações de posicionamento inadequado (superior a 2 cm, do MAA-^{99m}Tc em relação à lesão suspeita), deve-se considerar o abortamento do processo.

O PDMS possui características de opacidade, não só radiográfica, mas também ao ultra-som e ressonância nuclear magnética⁴.

A comprovação da segurança do PDMS em utilizações médicas, desde que observados rígidos padrões de pureza, esterilização, volume e técnicas de injeção, levou a agência reguladora norte-americana Food and Drug Administration, a aprovar formulações específicas para uso humano, por exemplo, em descolamento de retina e correções dermatológicas⁵.

Na presente e inédita utilização, empregou-se 0,2 mL de PDMS, em viscosidade especificamente adequada para o uso proposto, submetido à esterilização por radiação gama, seguida de testes de esterilidade e detecção de pirogênicos. Além de identificar o incorreto posicionamento do MAA-^{99m}Tc, o uso do PDMS permitiu a adequação da

abordagem operatória, o que resultou a extirpação completa da lesão, centralizada no espécime cirúrgico, com margens radiológicas livres.

Conforme relatado, não ocorreu interferência com os processamentos cintilográfico, histológico e imunohistoquímico do tecido extirpado.

Novas perspectivas delineiam-se com a possibilidade de uso de substância com características superiores ao contraste iodado, na marcação de lesões impalpáveis da mama.

Referências

1. Galimberti V, Luini A, Paganelli G, et al. Use of Tc-99 labelled colloidal albumin for preoperative and intraoperative localization of non-palpable breast lesions. *Breast J.* 1997;6:317-8.
2. Luini A, Zurrida S, Paganelli G, et al. Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions. *Br J Surg.* 1999;86:522-5.
3. De Cicco C, Pizzamiglio M, Trifiró G, et al. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and surgical biopsy in breast cancer. Technical aspects. *Q J Nucl Med.* 2002;46:145-51.
4. Azavedo E, Boné B. Imaging breasts with silicone implants. *Eur Radiol.* 1999;9:349-55.
5. Orentreich DS. Liquid injectable silicone: techniques for soft tissue augmentation. *Clin Plast Surg.* 2000;27:595-612.

Trastuzumabe: mecanismos de resistência e possibilidades terapêuticas em câncer de mama HER-2 positivo

Aknar Calabrich, Gustavo dos Santos Fernandes, Artur Katz

Centro de Oncologia, Hospital Sírio-Libanês, São Paulo.

Endereço para correspondência: Gustavo Fernandes. Centro de Oncologia, Hospital Sírio-Libanês.

Rua Adma Jafet, 91, 01308-050, São Paulo, SP, e-mail: gustavo.hemato@gmail.com

Recebido em: 26/07/2008 Aceito em: 29/08/2008

Palavras-chave

Anticorpos, monoclonal; Câncer de mama; Complexo, proteossoma endopeptidase; Resistência a drogas, neoplasia; terapia medicamentosa; Inibidores, proteína quinase; Fosfohidrolase, PTEN; Receptor, fator de crescimento epidérmico; Receptor, erbB-2; Trastuzumabe.

Keywords

Antibodies, monoclonal; Breast neoplasms; complex, proteasome endopeptidase; Drug resistance, neoplasm; Drug therapy; Inhibitors, protein kinase; Phosphohydrolase, PTEN; Receptor, epidermal growth factor; Receptor, erbB-2; Trastuzumab.

RESUMO

O receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2) é um receptor transmembrana com atividade tirosina quinase, tal molécula encontra-se hiper-expressa em aproximadamente 20% a 25% dos carcinomas invasivos de mama. Os pacientes que apresentam esta característica molecular apresentam padrão de sensibilidade a agentes antineoplásicos diferente dos outros tumores e também um pior prognóstico. O trastuzumabe (Herceptin, Genentech) é um anticorpo monoclonal humanizado do tipo IgG1, direcionado à porção extracelular do HER-2. A adição do trastuzumabe à quimioterapia resulta aumento na sobrevida das pacientes, seja na doença metastática ou no tratamento adjuvante. Infelizmente, uma importante fração destas pacientes não atinge resposta à terapia inicial com trastuzumabe e a vasta maioria daquelas que responde inicialmente desenvolverão resistência em um período de um ano. Nesta revisão, iremos discutir os mecanismos moleculares que levam à resistência a este agente, assim como as possibilidades terapêuticas que emergem deste conhecimento.

ABSTRACT

The human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) is a transmembrane receptor with tyrosine-kinase activity overexpressed in about 20-25% of invasive carcinomas of the breast. Patients with such tumors have different responses to therapeutic agents and a worse outlook, with reduced progression-free and overall survival, when compared with patients harboring HER-2 negative tumors. Trastuzumab (Herceptin, Genentech) is a humanized IgG1 monoclonal antibody against the extracellular domain of HER-2. The combined use of trastuzumab and chemotherapy has resulted in an increase in overall survival rates in the metastatic setting. Unfortunately, a sizable fraction of patients do not respond to initial therapy with trastuzumab, either as a single agent or in combination with chemotherapy, and the vast majority of patients initially responding eventually develop resistance to treatment within 1 year. This review will discuss several molecular mechanisms that can lead to the development of trastuzumab resistance, as well as the possibility of exploring these aberrations as therapeutic targets that could help avoid or overcome resistance to trastuzumab, thus enhancing the therapeutic arsenal and the life expectancy of patients with HER-2-positive breast cancer.

Introdução

O receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2, HER-2 neu ou ErbB-2) é um receptor transmembrana com atividade tirosinoquinase hiperexpresso em aproximada-

mente 25% a 30% dos carcinomas invasivos de mama¹. Estas pacientes com câncer de mama apresentam pior prognóstico, com diminuição na sobrevida livre de doença e sobrevida global², além de diferentes respostas a agentes quimioterápicos e hormonais. Apesar de não possuir um ligante direto conhecido, a atividade catalítica do HER-2 é consequência da homodimerizações com outros receptores da família ErbB (EGFR ou ErbB-1, HER-3 ou ErbB-3, HER-4 ou ErbB4)³.

Trastuzumabe (Herceptin, Genetech) é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 com capacidade de ligação ao domínio extracelular (DEC) do HER-2. Estudos de fase III revelaram aumento das taxas de resposta e sobrevida global, tanto em pacientes portadoras de câncer de mama metastático⁴⁻⁶ quanto na terapia (neo)adjuvante do câncer de mama inicial^{7,8}. Como agente isolado, trastuzumabe apresenta taxas de resposta entre 15% e 30%⁹, porém atinge 50% a 80% quando combinado à quimioterapia¹⁰. Sua eficácia clínica, porém, está restrita às pacientes que hiperexpressam HER-2 detectadas por meio da coloração intensa da membrana da maioria das células tumorais com anticorpos HER-2 (imunohistoquímica 3+) ou aumento de cópias do gene HER-2 determinado pela fluorescência na hibridização *in situ* (FISH). O HER-2 mantém padrão uniforme de expressão nas células tumorais e há correlação imunohistoquímica entre o tumor primário e a metástase¹¹.

Entretanto, uma parcela destas pacientes não responde à terapia inicial com trastuzumabe e a vasta maioria das pacientes que inicialmente responde desenvolve resistência dentro de um ano de tratamento, sugerindo mecanismos de novo e adquiridos de resistência terapêutica. A taxa de resistência primária à monoterapia com trastuzumabe é reportada em torno de 66% a 89%^{5,12}. Por causa da complexidade das vias de sinalização da família dos receptores ErbB, com mais de 30 ligantes extracelulares diferentes e mais de 50 efetores intracelulares, diversos são os mecanismos que podem estar envolvidos neste processo. Nesta revisão, será discutido os mecanismos de ação moleculares relacionados ao desenvolvimento de resistência ao trastuzumabe, assim como os alvos terapêuticos que podem potencializar a ação ou reverter a resistência ao trastuzumabe, ampliando as possibilidades terapêuticas e, conseqüentemente, a expectativa de vida das pacientes com câncer de mama que hiperexpressam HER-2.

Mecanismos de ação do trastuzumabe

O trastuzumabe é capaz de bloquear a sinalização intracelular mediada pela MAPK (*mitogen-activated protein kinase cascades*) e pelo PI3K (*phosphatidylinositol 3-kinase*)¹³⁻¹⁵. Este último é responsável pela fosforilação e ativação do AKT, um complexo de três enzimas distintas específicas para o resíduo

de serina-treonina capazes de inibir a apoptose. O bloqueio destas vias induz o p27kip1, um inibidor de quinases ciclina-dependente, levando à parada de progressão do ciclo celular em G1/S e à indução de apoptose por inibir o complexo ciclina E/Cdk2¹⁶. Outro mecanismo pelo qual o trastuzumabe pode inibir o PI3K é por meio do aumento da atividade do PTEN (*phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten*). O trastuzumabe promove a dissociação do HER-2 com a tirosinoquinase Scr com sua conseqüente diminuição de atividade. Isso leva a desfosforilação e translocação do PTEN para a membrana celular, onde é ativado, inibindo a atividade do AKT, logo da proliferação celular¹⁷.

A ativação da resposta imune por meio da citotoxicidade celular anticorpo-dependente (CCAD) é outro mecanismo proposto. As células NK (*natural killers*) que expressam um receptor Fc gama são capazes de se ligar ao trastuzumabe e induzir lise celular. Em modelos animais, a regressão tumoral de 96% induzida pelo trastuzumabe foi perdida quando havia deficiência da expressão do receptor Fc, levando à inibição do crescimento de apenas 29%¹⁸. O trastuzumabe foi capaz de inibir por cinco a sete semanas a formação de tumor macroscopicamente visível em camundongos inoculados com células mamárias HER-2 positivas e intrinsecamente resistentes ao trastuzumabe. Esta ação parece ser mediada pela CCAD, pois o mesmo fenômeno não ocorreu quando utilizava-se trastuzumabe sem a fração F(ab)¹⁹. Gennari *et al.*²⁰ avaliou 11 pacientes portadores de câncer de HER-2 positivas tratadas com trastuzumabe neoadjuvante. A biópsia do tumor e as células mononucleares periféricas sanguíneas foram coletadas antes e depois de quatro semanas de tratamento. Importante infiltração linfóide no tumor foi detectada em todos os casos. As pacientes com resposta parcial ou completa apresentaram maior infiltração de leucócitos *in situ* e maior capacidade de mediar CCAD *in vitro*. Este estudo é corroborado pela avaliação de 23 pacientes portadoras de câncer de mama com hiperexpressão do HER-2 que foram tratadas com trastuzumabe + docetaxel neoadjuvante. A comparação com 46 pacientes controles revelou aumento importante da infiltração tumoral por células NK e linfócitos ativadas²¹. A indução da apoptose e CCAD parece ocorrer somente na presença de neutrófilos ativados, como sugerido por Stockmeyer²².

O trastuzumabe também é capaz de inibir a angiogênese, resultando a diminuição da densidade da microvascularização²³. A combinação com paclitaxel potencializa este efeito, levando à maior taxa de resposta, provavelmente em razão da normalização da trama vascular tumoral e melhor distribuição da droga²⁴.

Quando hiperexpresso, o HER-2 sofre uma quebra proteolítica com conseqüente liberação de seu DEC para a corrente sanguínea e formação de fragmento na mem-

brana celular com atividade tirosinoquinase aumentada, o p95HER-2²⁵. Níveis elevados do DEC estão associados a pior prognóstico em pacientes com câncer de mama avançado²⁶. O tratamento com trastuzumabe inibe a ação destas metaloproteases com diminuição da clivagem do HER-2²⁷. A queda da concentração sérica do DEC do HER-2 está relacionada à resposta tumoral e ao aumento do tempo livre de progressão²⁸.

Outro mecanismo de ação proposto, porém ainda especulativo, é a capacidade do trastuzumabe de causar *downregulation* do HER-2 e sua degradação, com diminuição da atividade, como demonstrado por Cuello *et al.*²⁹, o que não foi demonstrado por outros autores²⁰.

Mecanismos de resistência ao trastuzumabe

Perda do PTEN

A perda da atividade do PTEN foi sugerida como importante via de resistência a ação do trastuzumabe. Nagata *et al.*¹⁷ demonstraram, *in vitro*, que células com deficiência de PTEN sofrem menor inibição da proliferação celular quando tratadas com trastuzumabe, por causa da redução na fosforilação do AKT. O tratamento destas células com inibidores do PI3K foi capaz de reverter a resistência ao trastuzumabe. Neste mesmo estudo, a análise tecidual de 47 pacientes portadoras de câncer de mama metastático revelou que a perda da expressão do PTEN estava associada a menores taxas de resposta ao tratamento com trastuzumabe + taxano. Estes resultados sugerem que a perda do PTEN pode servir como preditor de resistência ao trastuzumabe e que a utilização de drogas que inibem o PI3K pode servir como alternativa terapêutica em pacientes com baixa concentração do PTEN.

Ativação de vias alternativas

O IGF-IR (*insulin-like growth factor-I receptor*) é uma tirosinaquinase transmembrana associada a proliferação celular e capacidade de metastatização celular. O aumento na expressão do IGF-IR está relacionado com a diminuição na atividade antiproliferativa do trastuzumabe. Células mamárias cancerosas que hiperexpressam IGF-IR são resistentes ao trastuzumabe na presença do IGF-I, como demonstrado por Lu *et al.*³⁰ em modelo celular *in vitro*. Nahta *et al.*³¹ observou em outro modelo experimental a presença de heterodímeros IGF-IR/HER-2 em células resistentes ao trastuzumabe, levando à fosforilação do HER-2, o que não ocorria em células sensíveis. O ligante IGF tinha capacidade de ativar, de maneira mais rápida, as vias de sinalização intracelular do PI3K e MAPK em células resistentes. A redução da expressão do p27kip1 foi associada à incapacidade do trastuzumabe em bloquear o ciclo celular. O tratamento com inibidores da sinalização do IGF-IR ou indutores do p27kip1 foram capazes de restaurar a

sensibilidade ao trastuzumabe³². Estes dados sugerem que redução da atividade do p27kip1 está associada à resistência ao trastuzumabe, possivelmente mediada pela heterodimerização do IGF-IR com o HER-2. O IGF-IR pode ser visto então como importante alvo terapêutico em pacientes resistentes ao trastuzumabe.

Bloqueio da interação receptor/anticorpo

Um mecanismo potencial de resistência associado a tratamentos com anticorpos é o desenvolvimento de mecanismos que interfiram na ligação do agente terapêutico com seu alvo protéico. A expressão da glicoproteína associada à membrana MUC4 – mucina capaz de mascarar proteínas transmembrana – está elevada em clones de células resistentes ao trastuzumabe, e seu nível associa-se inversamente com a capacidade de ligação do trastuzumabe a estas células, como descrito por Nagy *et al.*³³. Em células de adenocarcinoma de mama humanas, a indução da hiperexpressão do MUC4 levou ao bloqueio da ligação do HER-2 com o anticorpo específico³⁴. Em virtude de sua capacidade de interação direta com HER-2, foi sugerido que MUC4 agiria como ligante capaz de levar a fosforilação e a ativação da oncoproteína HER-2³⁴, sem interferir nos níveis de expressão do HER-2³³. A inibição do reconhecimento de células cancerosas pelo sistema imune, supressão da apoptose, indução da proliferação celular e metastatização são outros mecanismos sugeridos da ação do MUC4 em células tumorais.

Mutações no gene do HER-2 podem potencialmente levar a mudanças na interação do receptor ao trastuzumabe. Ainda não existem estudos que comprovem tal afirmação, porém a avaliação genética de 94 carcinomas mamários invasivos demonstrou a presença de mutações somáticas na região que codifica o domínio tirosinoquinase em quatro destes tecidos³⁵, entretanto a eficácia do trastuzumabe não foi avaliada nestas pacientes.

Sinalização mediada por outros receptores da família do EGFR

O HER-2 não possui ligante direto conhecido, mas é capaz de formar heterodímeros com outros receptores da família do EGFR, levando a ativação da sinalização intracelular via MAPK e PI3K. Sugere-se que o excesso destes ligantes promova proliferação celular e diminua a ação do trastuzumabe. O TGF- α (*transforming growth factor- α*) pode ter papel importante nesta via de resistência. A análise do material tumoral de três pacientes com câncer de mama, antes do tratamento com trastuzumabe e após progressão de doença em vigência do tratamento, demonstrou a positividade para TGF- α somente após a falência terapêutica. *In vitro*, a presença de hiperexpressão de TGF- α foi associada a menor poder de inibição do crescimento celular promovido pelo trastuzumabe³⁶. A análise do material genético de células resistentes ao trastuzumabe revelou aumen-

to da expressão de ligantes da família do EGFR, como heregulina, TGF- α , EGF (*epidermal growth factor*)³⁷, além do aumento da dimerização entre HER-2/HER-3 e HER-2/EGFR³⁸. Estes dados sugerem que o bloqueio múltiplo e simultâneo dos vários receptores da família EGFR possa ser mais efetivo que a terapia isolada com o trastuzumabe.

Domínio extracelular (DEC) do HER-2

Em uma metanálise com sete estudos, a queda maior do que 20% da concentração sérica do DEC do HER-2 de pacientes submetidas ao tratamento com o trastuzumabe foi associado a maior sobrevida livre de progressão e sobrevida global comparada à queda menos acentuada³⁹. Entretanto, Zabrecky *et al.*⁴⁰ sugeriram, em um estudo *in vitro* com células tumorais de mama, que o DEC pode ligar-se a anticorpos contra HER-2, competindo com a ligação entre o anticorpo e o receptor transmembrana ativado do HER-2, indicando possível mecanismo de resistência nos tratamentos com anticorpos monoclonais.

Opções terapêuticas (tabela 1)

Lapatinibe

Lapatinibe (GW572016; GlaxoSmith Kline, Research Triangle Park, NC) é um composto oral com capacidade de inibir de maneira reversível a tirosinoquinase dos receptores HER-1, HER-2/ErbB2 e EGFR, com tempo de dissociação mais prolongado e bloqueio mais duradouro do que outros inibidores tirosinoquinase. O p95HER2 é um domínio transmembrana com atividade tirosinoquinase derivado da clivagem do HER-2

e que não é capaz de se ligar ao trastuzumabe. *In vitro*, o uso do lapatinibe inibe a fosforilação do AKT induzida por este receptor truncado, determinando a inibição do crescimento celular⁴¹; sua associação com anticorpos anti-HER-2 teve efeito sinérgico na inibição de células com hiperexpressão do HER-2⁴². Em células resistentes ao trastuzumabe, o lapatinibe além de bloquear diretamente o EGFR e o HER-2, foi capaz de reduzir a ativação do IGF-IR e sua interação com o HER-2, mesmo na presença do ligante IGF-I. A associação do lapatinibe com um anticorpo inibidor do IGF-IR, o α -IR3, resultou maior inibição do crescimento celular, ampliando assim as possibilidades terapêuticas em células resistentes ao trastuzumabe⁴³.

A administração oral desta droga em voluntários sadios demonstrou boa tolerabilidade e com perfil de toxicidade aceitável. Entre os efeitos colaterais mais frequentes estão diarreia, *rash*, náusea, vômito e dor de cabeça⁴⁴. Um estudo de fases I/II, envolvendo pacientes com câncer de mama metastático, associou o lapatinibe ao trastuzumabe, obtendo taxa de resposta de 22% e doença estável em 37% das mulheres⁴⁵.

Dois estudos não-randomizados, multicêntricos, avaliaram o uso do lapatinibe em pacientes com câncer de mama metastática refratária ao trastuzumabe. As taxas de resposta (parcial, completa e doença estável) foram de 14% a 22%, restritas a pacientes HER-2 positivas⁴⁶. O uso do lapatinibe em pacientes com câncer de mama inflamatório recidivado ou refratário, sendo a maioria refratária ao trastuzumabe, revelou 62% de taxa de resposta parcial em pacientes com hiperexpressão do HER-2⁴⁷. Gomez *et al.*⁴⁸ avaliaram a eficácia do lapatinibe em primeira linha de tratamento de pacientes com câncer de mama HER-2 positivas confirmadas por FISH, atingindo respostas par-

Tabela 1 Principais drogas com potencial mecanismo de reversão da resistência ao trastuzumabe

Agente	Classe de droga	Mecanismo de ação	Autor
Lapatinibe	Inibidor de tirosinoquinase	Inibição do HER-1, HER-2 e EGFR	Scaltriti, 2007 ⁴¹
Pertuzumabe	Anticorpo	Inibição da dimerização entre HER-2/EGFR e HER-2/HER-3	Agus, 2002 ⁵¹
rhIGFBP-3	Anticorpo	Inibição do IGF-IR	Jerome, 2006 ⁵⁹
Gefitinibe	Inibidor de tirosinoquinase	Inibição do EGFR	Normanno, 2002 ⁶³
Perifosine	Inibidor de tirosinoquinase	Inibição do PK3I/AKT	Leighl, 2007 ⁷¹
Everolimo	Inibidor do mTOR	Inibição do PK3I/AKT	Boulay, 2005 ⁷²
LAQ824	Inibidor da histona deacetilase	Inibição da transcrição do RNA e da acetilação do HSP90	Fuino, 2003 ⁷⁸
E1A	Adenovírus	Inibição da transcrição do RNA	Yan, 1991 ⁸⁰
Bortezomibe	Inibidor do proteossoma	Inibição do fator nuclear kappa-B	Cardoso, 2006 ¹⁰⁰

ciais de, aproximadamente, 40% e doença estável em 35% dos casos. O papel do lapatinibe também foi avaliado em pacientes portadoras de câncer de mama HER-2 positivas que desenvolveram metástases cerebral durante o tratamento com trastuzumabe. A taxa de resposta foi de 5% e doença estável de 20%. Porém imagens tridimensionais revelaram que a redução tumoral foi mais expressiva do que quando avaliada pelos critérios do RECIST⁴⁹.

Recentemente, Geyer *et al.*⁵⁰ publicaram o primeiro estudo de fase III em pacientes portadoras de câncer de mama metastático HER-2 positivo tratadas previamente com taxano, antracíclico e trastuzumabe. As pacientes foram randomizadas para lapatinibe associado à capecitabina ou capecitabina isolada. O estudo foi fechado precocemente após a inclusão de 321 pacientes, em virtude da redução no risco de progressão de 51% com o uso do lapatinibe, atingindo taxas de resposta de 23% comparada a 14% da capecitabina isolada, além de redução não significava no desenvolvimento de metástases cerebrais.

Pertuzumabe (2C4)

É um anticorpo monoclonal com capacidade de inibição da dimerização do HER-2 com o EGFR e HER-3, mesmo em células que expressem níveis normais de HER-2⁵¹. Também é capaz de interferir na interação entre HER-2 e IGF-IR em células resistentes ao trastuzumabe³¹. Como o pertuzumabe liga-se a domínios extracelulares do HER-2 (domínios I, II e III) diferentes dos sítios que se ligam ao trastuzumabe (domínio IV)⁵², a associação destes dois anticorpos foi capaz de inibir o crescimento⁴³ e potencializar a apoptose⁵³ em células que hiperexpressavam HER-2 sem tratamento prévio, sugerindo potencial ação em células resistentes ao trastuzumabe. Entretanto, o pertuzumabe isoladamente foi incapaz de inibir o crescimento de células tumorais resistentes ao trastuzumabe^{31,54}, provavelmente em virtude das modificações na sinalização intracelular desenvolvidas por estas células. Em modelo animal, a inibição da homo e heterodimerizações do HER-2, envolvendo múltiplos inibidores-alvo, revelou que a associação do trastuzumabe ao pertuzumabe e gefitinibe é capaz de potencializar, de maneira importante, o crescimento de tumores HER positivos⁵⁵. Um estudo de fase II, conduzido pelo NCI, está avaliando a combinação do trastuzumabe com pertuzumabe em pacientes portadoras de câncer de mama localmente avançado ou metastático, que hiperexpressam HER-2⁵⁶.

Inibição do IGF-IR

A ativação do IGF-IR foi sugerida como um dos mecanismos celulares de resistência ao trastuzumabe. Estudos *in vitro* revelaram que o bloqueio combinado de HER-2 e IGF-IR tem efeito sinérgico na inibição do crescimento celular⁵⁷. O bloqueio triplo com antagonista do receptor de estrógeno, HER-2 e IGF-IR em células que hiperexpressam HER-2 ou tem níveis elevados

do IGF-IR possuiu maior efeito apoptótico quando comparado com o bloqueio simples ou duplo⁵⁸.

Outro estudo publicado pelo Jerome *et al.*⁵⁹ reforça a importância do bloqueio do IGF-IR na reversão da resistência ao trastuzumabe. O rhIGFBP-3 (*recombinant human IGF binding protein 3*) tem capacidade de se ligar e inibir o IGF-IR. O seu uso concomitante com o trastuzumabe em células cancerosas resistentes foi capaz de potencializar a inibição do crescimento celular pelo trastuzumabe, por meio da restauração do bloqueio da fosforilação intracelular do AKT. O lapatinibe também mostrou-se capaz de inibir a sinalização intracelular induzida pelo IGF-I com potencialização do bloqueio do crescimento tumoral de células resistentes ao trastuzumabe, quando este foi combinado com a rhIGFBP-3⁶⁰. O anticorpo monoclonal humano anti-IGF-IR CP-751,871 (Pfizer; New York, NY)⁶¹ e o inibidor seletivo da quinase do IGF-IR NVP-AEW541 (Novartis, Basel, Switzerland)⁶² são novos agentes-alvo contra IGF-IR que estão sendo testados em modelos celulares de câncer de mama resistentes ao trastuzumabe.

Gefitinibe

Estudos pré-clínicos sugeriam potencial efeito sinérgico na inibição do crescimento celular entre trastuzumabe e o gefitinibe^{63,64}. Entretanto, um estudo de fase II conduzido por Arteaga e Moulder⁶⁵ em mulheres com câncer de mama avançado HER-2 positivo submetidas a tratamento com trastuzumabe e gefitinibe foi fechado precocemente por causa da baixa efetividade da combinação, indicando até potencial efeito antagônico. O ECOG E1100 é outro estudo de fase II que está em andamento avaliando esta combinação⁶⁶.

A avaliação de 90 pacientes portadoras de câncer de mama estádios II-IIIa tratadas primariamente com epirrubicina, paclitaxel com ou sem gefitinibe não revelou diferença nas taxas de apoptose e proliferação⁶⁷. O mesmo achado negativo foi encontrado em um estudo envolvendo 216 pacientes pós-menopausa com receptor hormonal positivo quando anastrozol foi utilizado de maneira neoadjuvante combinado ou não ao gefitinibe⁶⁸. Entretanto, outro estudo similar envolvendo 56 pacientes revelou efeito sinérgico entre o gefitinibe e o anastrozole⁶⁹. Diversos são os mecanismos propostos para explicar a resistência dos cânceres de mama ao gefitinibe, já que sua ação não depende da presença da mutação do EGFR, como no câncer de pulmão. A alteração das vias de sinalização intracelular (PI3K, MAPK) e o aumento da expressão de ligantes da família EGFR estão entre os mecanismos de resistência aceitos⁷⁰.

Inibição da sinalização intracelular via PI3K/AKT/mTOR

A inibição do PK3I/AKT é uma terapia que está sendo explorada no tratamento do câncer de mama HER-2 positivos. O

perifosine é um inibidor do AKT que foi recentemente avaliado em um estudo de fase II envolvendo 17 pacientes com câncer de mama metastático, previamente tratadas. Infelizmente, não houve resposta objetiva com este tratamento⁷¹. Outro mecanismo de bloqueio da via de sinalização do PI3K é a inibição da quinase intracelular mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Em células mamárias hormônio-sensíveis, a combinação de um inibidor de mTOR, o RAD 001 (everolimo; Novartis, New York, NY), com o letrozole teve efeito sinérgico na inibição do crescimento celular⁷². Esta combinação foi avaliada em um estudo de fase II envolvendo pacientes portadoras de câncer de mama metastático resultando aumento no tempo livre de progressão, quando comparado ao letrozole isolado⁷³. O uso de um inibidor de mTOR isoladamente, o CCI-779 (tensirolimo; Wyeth, Madison, NJ), mostrou modestas taxas de resposta em pacientes com câncer de mama avançado tratadas previamente⁷⁴. A inibição do mTOR também mostrou ser um potencializador dos efeitos da radioterapia em células mamárias tumorais⁷⁵. Outros dois inibidores do mTOR também estão sendo avaliados em estudos clínicos de tumores sólidos, inclusive câncer de mama, como o AP23573 (Ariad, Cambridge, MA).

Lu *et al.*⁷⁶ avaliaram a combinação do trastuzumabe com drogas bloqueadoras da sinalização intracelular pela via AKT e mTOR em células tumorais mamárias com deficiência do PTEN e, conseqüentemente, resistentes ao trastuzumabe. Entre as seis drogas estudadas, duas foram capazes de reverter a resistência ao trastuzumabe. Uma delas é o inibidor da via AKT, o triciribine, que em modelo animal *in vitro* induziu a apoptose e *in vivo* levou à importante inibição do crescimento tumoral. A outra droga é o RAD001, um bloqueador do mTOR chamado everolimo, que também foi capaz de inibir o crescimento celular *in vivo*, quando associado ao trastuzumabe, apesar de o efeito ser menos potente. Estes dados sugerem a importância da avaliação da combinação destas drogas em estudos clínicos como alternativa de reversão de resistência ao trastuzumabe e aumento das opções terapêuticas para estas pacientes.

Inibidores da histona deacetilase e HSP90

A HSP90 (*heat shock protein 90*) é uma proteína chaperona que tem importante papel no dobramento e no desdobramento de outras proteínas intracelulares, entre elas o HER-2. A inibição do HSP90 resulta a degradação proteossomal de suas proteínas clientes (por exemplo, HER-2, AKT e Raf-1) e a apoptose da célula-alvo. O 17-AAG (17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin) é um inibidor da HSP90 com capacidade de induzir apoptose em células mamárias tumorais resistentes ao trastuzumabe, quando combinado com este⁷⁷. Estudos clínicos estão avaliando o seu papel em pacientes portadoras de câncer de mama resistentes ao trastuzumabe.

Os inibidores da histona deacetilase induzem a hiperacetilação das histonas nucleares, promovendo o remodelamento da cromatina e alterando a expressão gênica. Um inibidor da histona acetilase análogo do ácido hidroxâmico chamado LAQ824 é capaz de promover a diminuição dos níveis de HER-2 por dois mecanismos. O primeiro é a redução dos níveis de RNM mensageiro do HER-2. O segundo é a acetilação da HSP90 e seu desligamento ao HER-2 com conseqüente degradação proteossomal do HER-2. O LAQ824 também foi capaz de potencializar a apoptose induzida por docetaxel, gemcitabina e epotilona-B em células tumorais mamárias HER-2 positivas⁷⁸. O ácido hidroxâmico suberoylanilide é outro indutor da acetilação da HSP90, capaz de induzir a apoptose em células mamárias com amplificação do HER-2 e potencializar os efeitos apoptóticos do trastuzumabe e docetaxel⁷⁹. Estes dados em conjunto demonstram a necessidade de estudos clínicos envolvendo inibidores da histona acetilase em pacientes com câncer de mama HER-2 positivas.

Gene E1A do adenovírus tipo 5

O produto do gene E1A do adenovírus tipo 5 é capaz de repressar e inibir a transcrição do RNA do HER-2⁸⁰. A transfecção do E1A, tanto pela inoculação do adenovírus quanto por lipossomos catiônicos em tumores com hiperexpressão do HER-2 em modelo animal, levou à inibição do crescimento tumoral e ao prolongamento da sobrevivência⁸¹. *In vitro*, o E1A foi capaz de potencializar a ação do paclitaxel em células mamárias HER-2 positivas⁸². Um estudo de fase I, conduzido por Yoo *et al.*⁸³ em 18 pacientes portadoras de câncer de mama ou cabeça/pescoço irressuscáveis, não demonstrou toxicidade limitante quando lipossomos contendo o gene E1A foram injetados nestas pacientes, mostrando ser um tratamento seguro. O mesmo foi confirmado por outro estudo de fase I, porém a injeção dos lipossomos contendo o gene E1A foi intracavitária em pacientes portadoras de câncer de mama ou ovário⁸⁴.

Vacinas

As vacinas têm a capacidade de estimular ou ativar o sistema imune por meio da utilização de citocinas, proteínas ou fatores de crescimento. Recentemente, diversos tipos de vacinas (peptídeos, DNA e proteínas) foram desenvolvidas contra o HER-2. A vacinação com o peptídeo E75 associado ao GM-CSF em 14 pacientes com câncer de mama ou ovário metastáticos foi bem tolerada e induziu linfócitos T ativados peptídeo-específico e epitopo-específico⁸⁵. Em outro estudo, 92% das pacientes desenvolveram imunidade mediada por células T contra peptídeos do HER-2, com respostas persistindo em até 38% dos casos após um ano de seguimento⁸⁶. Um estudo clínico envolvendo 53 pacientes portadoras de câncer de mama linfonodo positivo, porém sem evidência de doença, demonstrou que a vacina con-

tra HER (E75) foi segura e capaz de induzir resposta imune, com tendência a reduzir a taxa de recorrência⁸⁷.

A vacina protéica da região intracelular do HER-2 também foi capaz de induzir resposta imune específica mediada por células T em 89% das 29 pacientes com câncer de mama ou ovário tratadas. Além de induzir a produção de anticorpos específicos tipo IgG em 82% delas. Mais de 50% dos casos mantiveram imunidade específica entre nove e 12 meses após o término da imunização⁸⁸.

Vacinas de plasmídeo ou adenovírus contendo genes do HER-2 foram capazes de inibir o crescimento tumoral em modelo animal⁸⁹. O tratamento de células tumorais mamárias com trastuzumabe promove toxicidade mediada por linfócitos, independente da expressão do HER-2, e este efeito é potencializado com a utilização destas vacinas⁹⁰.

Outro tipo de vacina utilizando anticorpo murino monoclonal que mimetiza o HER-2, o 6D12, foi capaz de induzir imunidade antitumoral específica em modelo animal⁹¹. Os peptídeos construídos para mimetizar a região de dimerização do HER-2 também foram utilizados no desenvolvimento de vacinas. *In vitro* e *in vivo*, eles foram capazes de induzir a produção de anticorpos altamente específicos que inibiam a sinalização intracelular do HER-2, além de induzir a toxicidade celular mediada por anticorpo, levando à diminuição da carga tumoral, assim como ao seu desenvolvimento⁹².

Lapuleucel-T (APC8024) é um tipo de imunoterapia autóloga que utiliza células mononucleares periféricas ativadas *in vitro* com seqüências intra e extracelulares do HER-2 associadas a GM-CSF. Um estudo de fase I, envolvendo 18 pacientes com câncer de mama metastático HER-2 positivas, revelou capacidade de induzir resposta imune associado a pequena atividade antitumoral deste tratamento (uma resposta parcial e seis doenças estáveis), porém sem toxicidade importante⁹³.

O 2B1 é um anticorpo murino monoclonal biespecífico com capacidade de ligação ao DEC do HER-2 e Fcγ3R. Apesar de não ser uma vacina, induz a lise tumoral mediada por células NK e fagócitos mononucleares que contenham a isoforma A do Fcγ3R. Um estudo de fases Ib/II, conduzido pelo ECOG, demonstrou desenvolvimento de resposta imune em 20 mulheres portadoras de câncer de mama metastático, apesar de não induzir resposta⁹⁴.

CI-1033

O CI-1033 é um potente e seletivo inibidor tirosinoquinase de uso oral que bloqueia de maneira irreversível todas as quatro classes de receptores da família ErbB⁹⁵. Estudos de fase I revelaram algum grau de atividade em diversos tipos de tumores associado à redução da fosforilação de EGFR e HER-2

em 40% a 50% das biópsias tumorais após o tratamento, além de mostrar-se um tratamento seguro⁹⁶. Estudos clínicos estão testando o CI-1033 em pacientes com câncer de mama metastático, que falharam ao trastuzumabe.

OSU-03012

O OSU-03012 é um derivado do celecoxibe com capacidade de inibir a sinalização intracelular mediada pelo PDK-1/AKT (*phosphoinositide-dependent kinase-1*). A capacidade de induzir apoptose em células mamárias, que hiperexpressavam HER-2, foi independente da sensibilidade delas ao trastuzumabe⁹⁷, indicando possível mecanismo para superar a resistência ao trastuzumabe.

ScFv(FRP5)-ETA

Um método capaz de aumentar a atividade de um anticorpo é a sua conjugação com uma toxina. O ScFv(FRP5)-ETA é um anticorpo recombinante conjugado a uma exotoxina derivada da pseudomonas com potente atividade tumoral em modelos animais com hiperexpressão do HER-2. A injeção intralesional em metástases cutâneas de câncer de mama revelou atividade tumoral com efeitos colaterais apenas locais⁹⁸. Estudos de fase I já foram realizados para determinar a dose a ser utilizada em estudos clínicos posteriores⁹⁹.

Bortezomibe

Os proteossomos são complexos enzimáticos responsáveis pela degradação de proteínas nucleares envolvidas na ativação de diversos processos celulares, como proliferação, adesão celular e produção de citocinas. O bortezomibe (velcade), formalmente conhecido com PS-341, foi o primeiro inibidor de proteossômico aprovado para uso clínico em mieloma múltiplo refratário. A hiperexpressão de HER-2 em células mamárias induz à fosforilação do AKT que leva ao aumento da expressão do NF-κB (*nuclear factor-κB*). A translocação nuclear do NF-κB promove a ativação de diversos genes antiapoptóticos, pró-metastáticos e fatores angiogênicos. O HER-2 também promove a degradação via proteossomos do p27kip1 com conseqüente indução do ciclo celular. Portanto, assim como o trastuzumabe, o bortezomibe é capaz de aumentar a expressão do p27kip1 e diminuir a concentração nuclear do NF-κB, teoricamente potencializando a ação do trastuzumabe. Em um estudo *in vitro* utilizando linhagens de células mamárias com diferentes expressão do HER-2, a combinação do trastuzumabe com o bortezomibe teve efeito sinérgico na indução de morte celular, e este efeito estava relacionado ao aumento constitutivo da expressão do NF-κB e à baixa expressão do p27kip1 nuclear¹⁰⁰. Estudos clínicos de fase I com a combinação destas duas drogas estão em andamento.

Conclusão

Atualmente, a determinação do HER-2 *status* em pacientes com câncer de mama é indispensável. No entanto, apesar de o tratamento ser fundamentado na expressão anômala do HER-2 na superfície de cada tumor, a resposta tumoral não é homogênea em todos os pacientes, não sendo possível prever quem são aqueles que se beneficiarão. Em consequência disso, as estratégias terapêuticas empregadas após a resistência primária, como a manutenção do trastuzumabe associada a outros agentes quimioterápicos, ou a troca do tratamento pela combinação entre lapatinibe e capecitabina são sempre escolhidas de maneira empírica. Dessa forma, conclui-se que é de suma importância o conhecimento sobre os mecanismos que levam à resistência ao trastuzumabe, assim como o conhecimento dos mecanismos de ação das drogas que possam reverter esta resistência na tentativa de possibilitar tratamento mais adequado para cada paciente, aproveitando, de maneira completa, os avanços que este magnífico ramo da ciência médica tem trazido.

REFERÊNCIAS

- Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989;244:707-12.
- Press MF, Bernstein L, Thomas PA, et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol*. 1997;15:2894-904.
- Yarden Y, Slivkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001;2:127-37.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344:783-92.
- Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:719-26.
- Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:2786-92.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1673-84.
- Piccant-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1659-72.
- Montemurro F, Aglietta M. Incorporating trastuzumab into the neoadjuvant treatment of HER2-overexpressing breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2005;6:77-80.
- Montemurro F, Valabrega G, Aglietta M. Trastuzumab-based combination therapy for breast cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5:81-96.
- Niehans GA, Singleton TP, Dykoski D, et al. Stability of HER-2/neu expression over time and at multiple metastatic sites. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:1230-5.
- Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol*. 1999;17:2639-48.
- Baselga J, Albanell J, Molina MA, et al. Mechanism of action of trastuzumab and scientific update. *Semin Oncol*. 2001;28:4-11.
- Slivkowski MX, Lofgren JA, Lewis GD, et al. Nonclinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol*. 1999;26:60-70.
- Delord JP, Allal C, Canal M, et al. Selective inhibition of HER2 inhibits AKT signal transduction and prolongs disease-free survival in a micrometastasis model of ovarian carcinoma. *Ann Oncol*. 2005;16:1889-97.
- Lane HA, Motoyama AB, Beuvinck I, et al. Modulation of p27/Cdk2 complex formation through 4D5-mediated inhibition of HER2 receptor signaling. *Ann Oncol*. 2001;12 Suppl 1:S21-2.
- Nagata Y, Lan KH, Zhou X, et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell*. 2004;6:117-27.
- Clynes RA, Towers TL, Presta LG, et al. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med*. 2000;6:443-6.
- Barok M, Isola J, Palyi-Krek Z, et al. Trastuzumab causes antibody-dependent cellular cytotoxicity-mediated growth inhibition of submacroscopic JIMT-1 breast cancer xenografts despite intrinsic drug resistance. *Mol Cancer Ther*. 2007;6:2065-72.
- Gennari R, Menard S, Fagnoni F, et al. Pilot study of the mechanism of action of preoperative trastuzumab in patients with primary operable breast tumors overexpressing HER2. *Clin Cancer Res*. 2004;10:5650-5.
- Arnould L, Gelly M, Penault-Llorca F, et al. Trastuzumab-based treatment of HER2-positive breast cancer: an antibody-dependent cellular cytotoxicity mechanism? *Br J Cancer*. 2006;94:259-67.
- Stockmeyer B, Beyer T, Neuhuber W, et al. Polymorphonuclear granulocytes induce antibody-dependent apoptosis in human breast cancer cells. *J Immunol*. 2003;171:5124-9.
- Izumi Y, Xu L, di Tomaso E, et al. Tumour biology: herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail. *Nature*. 2002;416:279-80.
- Klos KS, Zhou X, Lee S, et al. Combined trastuzumab and paclitaxel treatment better inhibits ErbB-2-mediated angiogenesis in breast carcinoma through a more effective inhibition of Akt than either treatment alone. *Cancer*. 2003;98:1377-85.
- Christianson TA, Doherty JK, Lin YJ, et al. NH2-terminally truncated HER-2/neu protein: relationship with shedding of the extracellular domain and with prognostic factors in breast cancer. *Cancer Res*. 1998;58:5123-9.
- Colomer R, Montero S, Lluch A, et al. Circulating HER2 extracellular domain and resistance to chemotherapy in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2000;6:2356-62.
- Molina MA, Codony-Servat J, Albanell J, et al. Trastuzumab (herceptin), a humanized anti-Her2 receptor monoclonal antibody, inhibits basal and activated Her2 ectodomain cleavage in breast cancer cells. *Cancer Res*. 2001;61:4744-9.
- Fornier MN, Seidman AD, Schwartz MK, et al. Serum HER2 extracellular domain in metastatic breast cancer patients treated with

- weekly trastuzumab and paclitaxel: association with HER2 status by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization and with response rate. *Ann Oncol*. 2005;16:234-9.
29. Cuello M, Ettenberg SA, Clark AS, et al. Down-regulation of the erbB-2 receptor by trastuzumab (herceptin) enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis in breast and ovarian cancer cell lines that overexpress erbB-2. *Cancer Res*. 2001;61:4892-900.
 30. Lu Y, Zi X, Zhao Y, et al. Insulin-like growth factor-I receptor signaling and resistance to trastuzumab (Herceptin). *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:1852-7.
 31. Nahta R, Yuan LX, Zhang B, et al. Insulin-like growth factor-I receptor/human epidermal growth factor receptor 2 heterodimerization contributes to trastuzumab resistance of breast cancer cells. *Cancer Res*. 2005;65:11118-28.
 32. Nahta R, Takahashi T, Ueno NT, et al. P27(kip1) down-regulation is associated with trastuzumab resistance in breast cancer cells. *Cancer Res*. 2004;64:3981-6.
 33. Nagy P, Friedlander E, Tanner M, et al. Decreased accessibility and lack of activation of ErbB2 in JIMT-1, a herceptin-resistant, MUC4-expressing breast cancer cell line. *Cancer Res*. 2005;65:473-82.
 34. Price-Schiavi SA, Jepson S, Li P, et al. Rat Muc4 (sialomucin complex) reduces binding of anti-ErbB2 antibodies to tumor cell surfaces, a potential mechanism for herceptin resistance. *Int J Cancer*. 2002;99:783-91.
 35. Lee JW, Soung YH, Seo SH, et al. Somatic mutations of ERBB2 kinase domain in gastric, colorectal, and breast carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2006;12:57-61.
 36. Valabrega G, Montemurro F, Sarotto I, et al. TGFalpha expression impairs Trastuzumab-induced HER2 downregulation. *Oncogene*. 2005;24:3002-10.
 37. Ritter CA, Perez-Torres M, Rinehart C, et al. Human breast cancer cells selected for resistance to trastuzumab in vivo overexpress epidermal growth factor receptor and ErbB ligands and remain dependent on the ErbB receptor network. *Clin Cancer Res*. 2007;13:4909-19.
 38. Diermeier S, Horvath G, Knuechel-Clarke R, et al. Epidermal growth factor receptor coexpression modulates susceptibility to Herceptin in HER2/neu overexpressing breast cancer cells via specific erbB-receptor interaction and activation. *Exp Cell Res*. 2005;304:604-19.
 39. Ali SM, Esteva FJ, Fornier M, et al. Serum HER-2/neu change predicts clinical outcome to trastuzumab-based therapy. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts). 2006;24:500.
 40. Zabrecky JR, Lam T, McKenzie SJ, et al. The extracellular domain of p185/neu is released from the surface of human breast carcinoma cells, SK-BR-3. *J Biol Chem*. 1991;266:1716-20.
 41. Scaltriti M, Rojo F, Ocana A, et al. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:628-38.
 42. Xia W, Gerard CM, Liu L, et al. Combining lapatinib (GW572016), a small molecule inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, with therapeutic anti-ErbB2 antibodies enhances apoptosis of ErbB2-overexpressing breast cancer cells. *Oncogene*. 2005;24:6213-21.
 43. Brockhoff G, Heckel B, Schmidt-Bruecken E, et al. Differential impact of cetuximab, pertuzumab and trastuzumab on BT474 and SK-BR-3 breast cancer cell proliferation. *Cell Prolif*. 2007;40:488-507.
 44. Burris HA, 3rd, Hurwitz HI, Dees EC, et al. Phase I safety, pharmacokinetics, and clinical activity study of lapatinib (GW572016), a reversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinases, in heavily pretreated patients with metastatic carcinomas. *J Clin Oncol*. 2005;23:5305-13.
 45. Storniolo AM, Burris H, Pegram M, et al. A phase I, open-label study of lapatinib (GW572016) plus trastuzumab; a clinically active regimen. *ASCO Meeting Abstracts*. 2005;23:559.
 46. Blackwell KL, Burstein H, Pegram M, et al. Determining relevant biomarkers from tissue and serum that may predict response to single agent lapatinib in trastuzumab refractory metastatic breast cancer. *ASCO Meeting Abstracts*. 2005;23:3004.
 47. Spector NL, Blackwell K, Hurley J, et al. EGF103009, a phase II trial of lapatinib monotherapy in patients with relapsed/refractory inflammatory breast cancer (IBC): Clinical activity and biologic predictors of response. *ASCO Meeting Abstracts*. 2006;24:502.
 48. Gomez HL, Chavez MA, Doval DC, et al. A phase II, randomized trial using the small molecule tyrosine kinase inhibitor lapatinib as a first-line treatment in patients with FISH positive advanced or metastatic breast cancer. *ASCO Meeting Abstracts*. 2005;23:3046.
 49. Lin NU, Carey LA, Liu MC, et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with HER2+ breast cancer. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts). 2006;24:503.
 50. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2733-43.
 51. Agus DB, Akita RW, Fox WD, et al. Targeting ligand-activated ErbB2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth. *Cancer Cell*. 2002;2:127-37.
 52. Cho HS, Mason K, Ramyar KX, et al. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature*. 2003;421:756-60.
 53. Nahta R, Hung MC, Esteva FJ. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells. *Cancer Res*. 2004;64:2343-6.
 54. Tanner M, Kapanen AI, Junttila T, et al. Characterization of a novel cell line established from a patient with Herceptin-resistant breast cancer. *Mol Cancer Ther*. 2004;3:1585-92.
 55. Arpino G, Gutierrez C, Weiss H, et al. Treatment of human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer xenografts with multiagent HER-targeted therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:694-705.
 56. Walshe JM, Denduluri N, Berman AW, et al. A phase II trial with trastuzumab and pertuzumab in patients with HER2-overexpressed locally advanced and metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2006;6:535-9.
 57. Camirand A, Lu Y, Pollak M. Co-targeting HER2/ErbB2 and insulin-like growth factor-1 receptors causes synergistic inhibition of growth in HER2-overexpressing breast cancer cells. *Med Sci Monit*. 2002;8:BR521-6.
 58. DiGiovanna MP CA. Combinations of HER2, estrogen receptor (ER) and IGF-I receptor (IGF1R) inhibitors induce apoptosis in breast cancer cells: dramatic effects of HER2 inhibitors on non-overexpressing cells, *Proc Amre Assoc Cancer Res*. 2006; 47: Abstract 1226. Washington, DC, 2006.
 59. Jerome L, Alami N, Belanger S, et al. Recombinant human insulin-like growth factor binding protein 3 inhibits growth of human epi-

- dermal growth factor receptor-2-overexpressing breast tumors and potentiates herceptin activity in vivo. *Cancer Res.* 2006;66:7245-52.
60. Nahta R, Yuan LX, Du Y, et al. Lapatinib induces apoptosis in trastuzumab-resistant breast cancer cells: effects on insulin-like growth factor I signaling. *Mol Cancer Ther.* 2007;6:667-74.
 61. Cohen BD, Baker DA, Soderstrom C, et al. Combination therapy enhances the inhibition of tumor growth with the fully human anti-type 1 insulin-like growth factor receptor monoclonal antibody CP-751,871. *Clin Cancer Res.* 2005;11:2063-73.
 62. Garcia-Echeverria C, Pearson MA, Marti A, et al. In vivo anti-tumor activity of NVP-AEW541-A novel, potent, and selective inhibitor of the IGF-IR kinase. *Cancer Cell.* 2004;5:231-9.
 63. Normanno N, Campiglio M, De LA, et al. Cooperative inhibitory effect of ZD1839 (Iressa) in combination with trastuzumab (Herceptin) on human breast cancer cell growth. *Ann Oncol.* 2002;13:65-72.
 64. Warburton C, Dragowska WH, Gelmon K, et al. Treatment of HER-2/neu overexpressing breast cancer xenograft models with trastuzumab (Herceptin) and gefitinib (ZD1839): drug combination effects on tumor growth, HER-2/neu and epidermal growth factor receptor expression, and viable hypoxic cell fraction. *Clin Cancer Res.* 2004;10:2512-24.
 65. Moulder SL, Arteaga CL. A phase I/II trial of trastuzumab and gefitinib in patients with Metastatic Breast Cancer that overexpresses HER2/neu (ErbB-2). *Clin Breast Cancer.* 2003;4:142-5.
 66. ECOG E1100: a phase II trial of trastuzumab and gefitinib in patients with metastatic breast cancer that overexpress HER2/neu (erbB-2). *Clin Adv Hematol Oncol.* 2003;1:237.
 67. Guarneri V, Frassoldati A, Ficarra G, et al. Phase II, randomized trial of preoperative epirubicin-paclitaxel ± gefitinib with biomarker evaluation in operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2007.
 68. Smith IE, Walsh G, Skene A, et al. A phase II Placebo-controlled trial of neoadjuvant anastrozole alone or with gefitinib in early breast. *Cancer. J Clin Oncol.* 2007;25:3816-3822.
 69. Polychronis A, Sinnott HD, Hadjiminas D, et al. Preoperative gefitinib versus gefitinib and anastrozole in postmenopausal patients with oestrogen-receptor positive and epidermal-growth-factor-receptor-positive primary breast cancer: a double-blind placebo-controlled phase II randomised trial. *Lancet Oncol.* 2005;6:383-91.
 70. Ferrer-Soler L, Vazquez-Martin A, Brunet J, et al. An update of the mechanisms of resistance to EGFR-tyrosine kinase inhibitors in breast cancer: Gefitinib (Iressa) -induced changes in the expression and nucleo-cytoplasmic trafficking of HER-ligands (Review). *Int J Mol Med.* 2007;20:3-10.
 71. Leighl NB, Dent S, Clemons M, et al. A Phase 2 study of perifosine in advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2007.
 72. Boulay A, Rudloff J, Ye J, et al. Dual inhibition of mTOR and estrogen receptor signaling in vitro induces cell death in models of breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2005;11:5319-28.
 73. Chollet P, Abrial C, Tacca O, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitors in combination with letrozole in breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2006;7:336-8.
 74. Chan S, Scheulen ME, Johnston S, et al. Phase II study of temsirolimus (CCI-779), a novel inhibitor of mTOR, in heavily pretreated patients with locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:5314-22.
 75. Albert JM, Kim KW, Cao C, et al. Targeting the Akt/mammalian target of rapamycin pathway for radiosensitization of breast cancer. *Mol Cancer Ther.* 2006;5:1183-9.
 76. Lu CH, Wyszomierski SL, Tseng LM, et al. Preclinical testing of clinically applicable strategies for overcoming trastuzumab resistance caused by PTEN deficiency. *Clin Cancer Res.* 2007;13:5883-8.
 77. Zsebek B, Citri A, Isola J, et al. Hsp90 inhibitor 17-AAG reduces ErbB2 levels and inhibits proliferation of the trastuzumab resistant breast tumor cell line JIMT-1. *Immunol Lett.* 2006;104:146-55.
 78. Fuino L, Bali P, Wittmann S, et al. Histone deacetylase inhibitor LAQ824 down-regulates Her-2 and sensitizes human breast cancer cells to trastuzumab, taxotere, gemcitabine, and epothilone B. *Mol Cancer Ther.* 2003;2:971-84.
 79. Bali P, Pranpat M, Swaby R, et al. Activity of suberoylanilide hydroxamic Acid against human breast cancer cells with amplification of her-2. *Clin Cancer Res.* 2005;11:6382-9.
 80. Yan DH, Chang LS, Hung MC. Repressed expression of the HER-2/c-erbB-2 proto-oncogene by the adenovirus E1a gene products. *Oncogene.* 1991;6:343-5.
 81. Chang JY, Xia W, Shao R, et al. The tumor suppression activity of E1A in HER-2/neu-overexpressing breast cancer. *Oncogene.* 1997;14:561-8.
 82. Ueno NT, Yu D, Hung MC. Chemosensitization of HER-2/neu-overexpressing human breast cancer cells to paclitaxel (Taxol) by adenovirus type 5 E1A. *Oncogene.* 1997;15:953-60.
 83. Yoo GH, Hung MC, Lopez-Berestein G, et al. Phase I trial of intratumoral liposome E1A gene therapy in patients with recurrent breast and head and neck cancer. *Clin Cancer Res.* 2001;7:1237-45.
 84. Hortobagyi GN, Ueno NT, Xia W, et al. Cationic liposome-mediated E1A gene transfer to human breast and ovarian cancer cells and its biologic effects: a phase I clinical trial. *J Clin Oncol.* 2001;19:3422-33.
 85. Murray JL, Gillogly ME, Przepiorka D, et al. Toxicity, immunogenicity, and induction of E75-specific tumor-lytic CTLs by HER-2 peptide E75 (369-377) combined with granulocyte macrophage colony-stimulating factor in HLA-A2+ patients with metastatic breast and ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2002;8:3407-18.
 86. Disis ML, Gooley TA, Rinn K, et al. Generation of T-cell immunity to the HER-2/neu protein after active immunization with HER-2/neu peptide-based vaccines. *J Clin Oncol.* 2002;20:2624-32.
 87. Peoples GE, Gurney JM, Hueman MT, et al. Clinical trial results of a HER2/neu (E75) vaccine to prevent recurrence in high-risk breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2005;23:7536-45.
 88. Disis ML, Schiffman K, Guthrie K, et al. Effect of dose on immune response in patients vaccinated with an her-2/neu intracellular domain protein--based vaccine. *J Clin Oncol.* 2004;22:1916-25.
 89. Wang X, Wang JP, Rao XM, et al. Prime-boost vaccination with plasmid and adenovirus gene vaccines control HER2/neu+ metastatic breast cancer in mice. *Breast Cancer Res.* 2005;7:R580-8.
 90. Mittendorf EA, Storrer CE, Shriver CD, et al. Investigating the combination of trastuzumab and HER2/neu peptide vaccines for the treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:1085-98.
 91. Mohanty K, Saha A, Pal S, et al. Anti-tumor immunity induced by an anti-idiotype antibody mimicking human Her-2/neu. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;104:1-11.
 92. Allen SD, Garrett JT, Rawale SV, et al. Peptide vaccines of the HER-2/neu dimerization loop are effective in inhibiting mammary tumor growth in vivo. *J Immunol.* 2007;179:472-82.
 93. Park JW, Melisko ME, Esserman LJ, et al. Treatment with autologous antigen-presenting cells activated with the HER-2 based antigen Lapuleucel-T: results of a phase I study in immunologic

- and clinical activity in HER-2 overexpressing breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:3680-7.
94. Borghaei H, Alpaugh RK, Bernardo P, et al. Induction of adaptive Anti-HER2/neu immune responses in a Phase 1B/2 trial of 2B1 bispecific murine monoclonal antibody in metastatic breast cancer (E3194): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Immunother (1997).* 2007;30:455-67.
 95. Rusnak DW, Affleck K, Cockerill SG, et al. The characterization of novel, dual ErbB-2/EGFR, tyrosine kinase inhibitors: potential therapy for cancer. *Cancer Res.* 2001;61:7196-203.
 96. Slichenmyer WJ, Elliott WL, Fry DW. CI-1033, a pan-erbB tyrosine kinase inhibitor. *Semin Oncol.* 2001;28:80-5.
 97. Tseng PH, Wang YC, Weng SC, et al. Overcoming trastuzumab resistance in HER2-overexpressing breast cancer cells by using a novel celecoxib-derived phosphoinositide-dependent kinase-1 inhibitor. *Mol Pharmacol.* 2006;70:1534-41.
 98. Azemar M, Djahansouzi S, Jager E, et al. Regression of cutaneous tumor lesions in patients intratumorally injected with a recombinant single-chain antibody-toxin targeted to ErbB2/HER2. *Breast Cancer Res Treat.* 2003;82:155-64.
 99. von Minckwitz G, Harder S, Hovelmann S, et al. Phase I clinical study of the recombinant antibody toxin scFv(FRP5)-ETA specific for the ErbB2/HER2 receptor in patients with advanced solid malignomas. *Breast Cancer Res.* 2005;7:R617-26.
 100. Cardoso F, Durbecq V, Laes JF, et al. Bortezomib (PS-341, Velcade) increases the efficacy of trastuzumab (Herceptin) in HER-2-positive breast cancer cells in a synergistic manner. *Mol Cancer Ther.* 2006;5:3042-51.

CARTA AO EDITOR



Homenagem

Tribute

Cláudio Kemp

Infelizmente a Mastologia Brasileira perdeu de forma inesperada e prematura o colega Cláudio Kemp. Carisma, competência e simplicidade caracterizaram algumas de suas qualidades. O convívio de apenas 20 anos entre docentes, alunos e pós-graduandos na Disciplina de Mastologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), Sociedade de Obstetrícia e Ginecologia do Estado de São Paulo (Sogesp) e Sociedade Paulista de Mastologia foi muito pouco para transmitir uma parte de seus conhecimentos na especialidade. No entanto, foi o suficiente para aprendermos que as boas recordações do passado e os sonhos de um futuro promissor estão presentes nas emoções em nosso rápido convívio no dia-a-dia.

Muito obrigado, Cláudio!



Homenagem

Tribute

José Baptista da Silva Neto (“Batistão”)

Nasceu em 29 de setembro de 1927 e faleceu em 23 de junho de 2008, aos 80 anos e nove meses. Casado com Beatriz Ávila Baptista da Silva (1955), com a qual teve dois filhos, Leonor e Rafael. De 1974 até 1990, foi Diretor do Departamento da Patologia Mamária do Hospital A. C. Camargo, São Paulo, em substituição ao Dr. George Arié. Exerceu este cargo com dignidade e honradez, tendo ensinado várias gerações de médicos e residentes, preparando seus discípulos para o exercício profissional no tocante às doenças da mama. Muito sério, hábil e exímio cirurgião, deixou entre nós muita saudade, não só pelos ensinamentos, mas também pela grande amizade e respeito que tínhamos por ele.

Foi *fellow* do American College of Surgeons, do International College of Surgeons, sócio-fundador da Sociedade Brasileira de Mastologia Capítulo de São Paulo (presidente entre 1973-1974), da Sociedade Latino-Americana de Mastologia e da Sociedade Paulista de Cancerologia, da qual foi Presidente no biênio 1980-1981. Diversos são os seus títulos, prêmios e trabalhos publicados. Médico dinâmico e sério pesquisador em sua profissão era também muito alegre e divertido socialmente. Admirado por seus pares e residentes que tiveram a oportunidade de conviver com ele, será sempre lembrado com saudade e amor por todos nós.

Luiz Antonio Guimarães Brondi

Pontifícia Universidade Católica de Sorocaba (PUC-Sorocaba)

Instruções aos autores

A Revista Brasileira de Mastologia (ISSN 0140-8058) é uma publicação científica trimestral da Sociedade Brasileira de Mastologia dirigida a mastologistas, ginecologistas, cirurgiões e profissionais de áreas afins, com o propósito de publicar contribuições originais sobre temas relevantes no campo da mastologia e áreas correlatas. Está aberta a contribuições nacionais e internacionais.

Os manuscritos que atenderem à política editorial e às Instruções aos autores serão encaminhados aos editores, que considerarão o mérito científico da contribuição. Aprovados nessa fase, os manuscritos serão encaminhados para dois revisores de reconhecida competência na temática abordada. Na seleção dos manuscritos para publicação, avalia-se a originalidade, a relevância do tema e a qualidade da metodologia utilizada. O sigilo é garantido em todo o processo de revisão. Cópias dos pareceres dos revisores serão enviadas aos autores. Os manuscritos aceitos condicionalmente serão enviados para os autores para que sejam efetuadas as modificações e para que os mesmos tomem conhecimento das alterações a serem introduzidas a fim de que o trabalho seja aceito para publicação. Os autores deverão retornar o texto com as modificações solicitadas logo que possível, devendo justificar, se for o caso, o motivo do não atendimento das sugestões. Não havendo retorno do trabalho depois de dois meses, será considerado que os autores não têm mais interesse na publicação.

Os conceitos e as declarações contidos nos trabalhos são de responsabilidade dos autores.

A Revista publica contribuições nas seguintes categorias

- 1) Artigos Originais.** Contribuições destinadas à divulgação de resultados de pesquisas inéditas tendo em vista a relevância do tema, o alcance e o conhecimento gerado para a área da pesquisa. Devem ter de 2 a 4 mil palavras, excluindo ilustrações (tabelas, figuras [máximo de cinco]) e referências [máximo de 30]. Manuscritos contendo resultados de pesquisa clínica ou experimental original terão prioridade para publicação.
- 2) Relatos de Caso.** São manuscritos relatando casos clínicos inéditos, de grande interesse e bem documentados, do ponto de vista clínico e laboratorial. Devem observar a estrutura: *Introdução*, *Relato do caso* (com descrição do paciente, resultados de exames clínicos, seguimento, diagnóstico), *Discussão* (com dados de semelhança na literatura) e *Conclusão*. Devem conter a bibliografia consultada e não devem ter mais de 1.500 palavras e 20 referências.
- 3) Artigos de Revisão.** Avaliação crítica sistematizada da literatura sobre determinado assunto, de modo a conter uma análise comparativa dos trabalhos na área, que discuta os limites e alcances metodológicos, permitindo indicar perspectivas de continuidade de estudos naquela linha de pesquisa e devendo conter conclusões. Devem ser descritos os procedimentos adotados para a revisão, bem como as estratégias de busca, seleção e avaliação dos artigos, esclarecendo a delimitação e limites do tema. Sua extensão máxima deve ser de 4 mil palavras e o número máximo de referências bibliográficas de 40. A seleção dos temas é baseada em planejamento estabelecido pelo Editor-Chefe e Editores Associados. Os artigos desta categoria são habitualmente encomendados pelos editores a autores com experiência comprovada na área. Contribuições espontâneas poderão ser aceitas. O número de autores das revisões poderá variar entre um a três, dependendo do tipo de texto e da metodologia empregada. Deve apresentar Título, Resumo/Abstract (sem necessidade de estruturação), Descritores/Keywords, Texto (com ou sem subtítulos) e Referências. As instruções gerais para figuras, tabelas e referências são as mesmas dos artigos originais.
- 4) Artigos de Atualização.** São artigos que seguem a mesma formatação de um artigo original e que discorrem sobre um assunto relevante para a especialidade ou tema que levanta polêmica. Devendo conter até 20 referências bibliográficas que resgatem a forma como o assunto foi tratado anteriormente. Podem incluir temas de cunho histórico.
- 5) Editoriais.** São escritos pelos Editores abordando temas diversos da especialidade e/ou relativos à revista ou por especialistas, a convite do Conselho Editorial, discutindo um ou mais artigos publicados naquele número da revista, e que apresentam interesse especial para os leitores.
- 6) Cartas ao Editor.** Inclui cartas que visam a comentar ou a discutir artigos recentemente publicados na revista ou relatar resumidamente pesquisas originais ou achados científicos significativos. Não devem ultrapassar 600 palavras e 5 referências.

Informações gerais

O manuscrito enviado para publicação poderá ser redigido em português, espanhol ou inglês.

O material enviado para análise não poderá ter sido submetido simultaneamente para publicação em outras revistas nem publicado anteriormente.

A Revista não aceitará material editorial com objetivos comerciais.

Conflitos de interesses devem ser mencionados, mesmo a sua inexistência. Incluir relações com a) *conflitos financeiros*, como empregos, vínculos profissionais, financiamentos, consultoria, propriedade, participação em lucros ou patentes relacionados a empresas, produtos comerciais ou tecnologias envolvidas no manuscrito; b) *conflitos pessoais*: relação de parentesco próximo com proprietários e empregadores de empresas relacionadas a produtos comerciais ou tecnologias envolvidas no manuscrito; c) *potenciais conflitos*: situações ou circunstâncias que poderiam ser consideradas capazes de influenciar a interpretação dos resultados.

No texto deverá ser mencionada a submissão e aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde foi realizado o trabalho.

Artigo que trate de pesquisa clínica com seres humanos deve incluir a declaração de que os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Todas as pessoas designadas como autores devem responder pela autoria do MS e ter participado suficientemente do trabalho para assumir responsabilidade pública pelo seu conteúdo. O crédito de autoria deve ser baseado apenas por contribuições substanciais durante: (1) concepção, planejamento, execução, análise e interpretação dos resultados; (2) redação ou revisão do MS de forma intelectualmente importante; e (3) aprovação final da versão a ser publicada. Os Editores podem solicitar justificativa para a inclusão de autores durante o processo de revisão, especialmente se o total de autores exceder a seis.

Instruções para o envio dos manuscritos

Os trabalhos devem ser enviados preferencialmente por via eletrônica para o endereço: revistabrasileirademastologia@gmail.com. Concomitantemente, os autores devem enviar, por via postal, uma carta de apresentação do artigo ao Editor-Chefe. Nessa carta deverão ser incluídas informações de potenciais conflitos de interesse, uma declaração de que o manuscrito está sendo submetido apenas à Revista Brasileira de Mastologia, a concordância com as normas editoriais e a transferência de *copyright* para a Revista. Endereço para correspondência: Rua Mato Grosso, 306; cj. 1611, Higienópolis, 01239-040, São Paulo, SP.

Os autores serão informados, por e-mail, do recebimento do trabalho e o número de protocolo na Revista.

Preparo dos manuscritos

As normas a serem seguidas foram baseadas no formato proposto pelo *International Committee of Medical Journal Editors* e publicado no artigo *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals* disponível também para consulta no endereço eletrônico: www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

Apresentação do texto

Usar preferencialmente o processador de texto Microsoft Word®.

Não dar destaque a trechos do texto: não sublinhar e não usar negrito. Não usar maiúsculas nos nomes próprios (a não ser a primeira letra) no texto ou nas Referências Bibliográficas. Quando usar siglas ou abreviaturas, descrevê-las por extenso na primeira vez em que forem mencionadas no texto.

Na Página de Rosto apresentar o título do trabalho; nomes completos dos autores sem abreviaturas; nome da instituição onde o trabalho foi desenvolvido, titulação, afiliação institucional dos autores, informações sobre auxílios recebidos sob forma de financiamento, equipamentos ou fornecimento de drogas. Indicar o nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor para o qual a correspondência deverá ser enviada.

Resumo

O Resumo deverá conter as informações relevantes, permitindo ao leitor ter uma idéia geral do trabalho. Todos os artigos submetidos deverão ter resumo em português ou espanhol e em inglês (*abstract*), entre 150 e 250 palavras. Para os Artigos Originais, os resumos devem ser estruturados incluindo *objetivos*, *método*, *resultados* e *conclusões*. Para as demais categorias, o formato dos resumos pode ser o narrativo, mas preferencialmente com as mesmas informações. Não devem conter citações e abreviaturas. Destacar no mínimo três e no máximo seis termos de indexação, extraídos do vocabulário "Descritores em Ciências da Saúde" (DeCS – www.bireme.br), quando acompanharem os resumos em português ou espanhol, e do *Medical Subject Headings* - MeSH (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>), quando acompanharem o "Abstract". Se não forem encontrados descritores disponíveis para cobrir a temática do manuscrito, poderão ser indicados termos ou expressões de uso conhecido.

Introdução

Nessa seção, mostre a situação atual dos conhecimentos sobre o tópico em estudo, divergências e lacunas que possam eventualmente justificar o desenvolvimento do trabalho, mas sem revisão extensa da literatura. Para Relatos de Casos, apresentar um resumo dos casos já publicados, epidemiologia da condição relatada e uma justificativa para a apresentação como caso isolado. Expor claramente os objetivos do trabalho.

Métodos

Iniciar esta seção indicando o planejamento do trabalho: se prospectivo ou retrospectivo; ensaio clínico ou experimental; se a distribuição dos casos foi aleatória ou não etc. Descrever os critérios para seleção das pacientes ou grupo experimental, inclusive dos controles. Identificar os equipamentos e reagentes empregados. Se a metodologia aplicada já tiver sido empregada anteriormente, dar as referências, além da descrição resumida do método. Descrever também os métodos estatísticos empregados e as comparações para as quais cada teste foi empregado. Nos Relatos de Casos, as seções Material e Métodos e Resultados são substituídas pela descrição do caso, mantendo-se as demais.

Resultados

Deve-se limitar a descrever os resultados encontrados sem incluir interpretações e comparações. Apresentar os resultados em seqüência lógica, com texto, tabelas e figuras.

Discussão

Deve explorar adequada e objetivamente os resultados, discutidos à luz de outras observações já registradas na literatura, realçando as informações novas e originais obtidas na investigação. Ressaltar a adequação dos métodos empregados na investigação. Comparar e relacionar as observações com as de outros autores, comentando e explicando as diferenças que ocorrerem. Explicar as implicações dos achados, suas limitações e fazer as recomendações decorrentes. A Discussão deve culminar com as conclusões, indicando caminhos para novas pesquisas ou implicações para a prática profissional. Para Relatos de Casos, basear a Discussão em ampla e atualizada revisão da literatura.

Agradecimentos

Podem ser registrados agradecimentos, em parágrafo não superior a três linhas, dirigidos a instituições ou indivíduos que prestaram efetiva colaboração para o trabalho.

Referências

As referências devem ser listadas ao final do artigo, numeradas consecutivamente, seguindo a ordem em que foram mencionadas a primeira vez no texto, baseadas no estilo Vancouver (consultar: "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Medical Publication" (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)). Todos os autores e trabalhos citados no texto devem constar dessa seção e vice-versa. Artigos aceitos para publicação podem ser citados acompanhados da expressão: aceito e aguardando publicação, ou "in press" indicando-se o periódico, volume e ano.

Os autores são responsáveis pela exatidão dos dados constantes das Referências Bibliográficas.

Para todas as referências, citar todos os autores até o sexto. Se houver mais de seis autores, citar os seis primeiros, seguidos da expressão "et al."

A seguir estão alguns exemplos dos principais tipos de citações de referências em artigos científicos. Para maiores detalhes, os autores devem consultar as normas completas em www.icmje.org.

• Artigos em revistas

Formato impresso:

"Autor(es). Título do artigo. Revista. Ano;Volume(Número): páginas".

Veronesi U, Maisonneuve P, Decensi A. Tamoxifen: na enduring star. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(4):258-60.

Morrow M. Magnetic resonance imaging in the breast cancer patient: curb your enthusiasm. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):352-3.

World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2000;284(23):3043-5.

Artigo eletrônico na Internet publicado antes da versão impressa:

Bonadonna G, Valagussa P, Veronesi U. Lessons from the initial adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil studies in operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):342-4. [Epub].

• Livro

"Autor(es). Título. Edição. Local de publicação: Editora; Ano".

Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; 2002.

• Capítulos de livro

"Autor(es). Título do Livro. Edição. Local de Publicação Editores; Data. N° do Capítulo, Nome do Capítulo; Páginas".

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; c2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

• Teses/dissertação

"Autor. Título da tese [dissertação]. Cidade: Instituição; Ano".

• Artigo eletrônico na Internet sem versão impressa

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role.

Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.].

Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

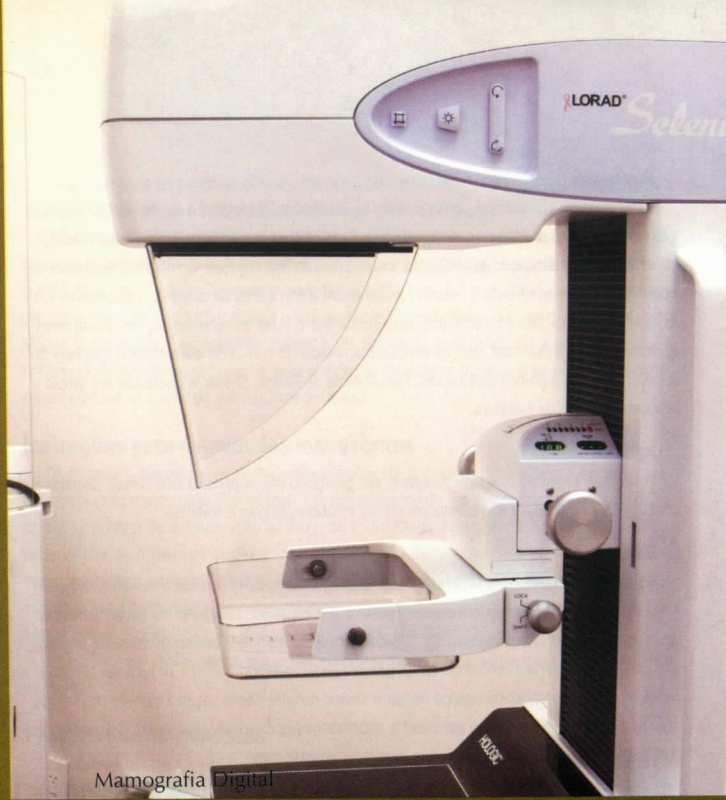
Aromasin* (exemestano) é um inativador irreversível da enzima aromatase, atuando pela sua similaridade estrutural com o substrato natural da aromatase, a androstenediona. O exemestano leva a uma depleção dos níveis de estrogênio e a privação estrogênica por inibição da aromatase é um tratamento eficaz e seletivo do câncer de mama hormônio-dependente em mulheres pós-menopausadas. **Indicações:** tratamento adjuvante em mulheres pós-menopausadas com câncer de mama inicial com receptor de estrogênio positivo ou desconhecido, após o tratamento com tamoxifeno durante 2 ou 3 anos (o tempo total do tratamento deve ser de 5 anos, sendo 2-3 anos com tamoxifeno e 3-2 anos de Aromasin*, de modo seqüencial); tratamento de primeira linha do câncer de mama avançado com receptor hormonal positivo em mulheres pós-menopausadas, cuja doença progrediu após terapia antiestrogênica. Aromasin* é também indicado para o tratamento hormonal de terceira linha do câncer de mama avançado em mulheres pós-menopausadas, cuja doença progrediu após tratamento com antiestrogênicos e/ou inibidores não-esteroidais da aromatase ou progestágenos. **Contra-indicações:** hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou a qualquer um de seus excipientes, a mulheres pré-menopausadas, a gestantes ou lactantes. **Advertências e precauções:** Aromasin* não deve ser administrado a mulheres pré-menopausadas; sempre que for clinicamente apropriado, o estado pós-menopáusicos deve ser confirmado pela avaliação dos níveis de LH, FSH e estradiol. Aromasin* não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos que contêm estrógenos, pois esses antagonizam sua ação farmacológica. Foram relatados casos de sonolência, astenia e tontura com o uso do fármaco; sendo assim, as pacientes devem ser advertidas de que, se ocorrerem esses sintomas, sua capacidade física e/ou mental necessária para operar máquinas ou dirigir automóveis poderá ser prejudicada. Durante o tratamento adjuvante com Aromasin*, mulheres com osteoporose ou com risco de osteoporose devem ter a densidade mineral óssea avaliada por densitometria óssea ao iniciar o tratamento. **Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em diabéticos. Interações medicamentosas:** evidências *in vitro* demonstraram que o fármaco é metabolizado através do citocromo P450 (CYP) 3A4 e aldocetoreductases, não inibindo qualquer das principais isoenzimas do CYP. **Reações adversas:** os eventos adversos mais comuns relatados foram: insônia, cefaléia, rubor, náusea, aumento da sudorese, fadiga, dores articulares e musculoesqueléticas (vide bula completa do produto). Além disso, foi observada linfopenia sem repercussões infecciosas em aproximadamente 20% das pacientes tratadas com Aromasin*, particularmente em pacientes com linfopenia preexistente. Foram ocasionalmente reportadas trombocitopenia e leucopenia. Também foram observadas ocasionalmente elevações de enzimas hepáticas e da fosfatase alcalina, principalmente em mulheres com metástases hepáticas ou ósseas ou outras condições com prejuízo da função hepática. **Posologia:** a dose recomendada de Aromasin* é uma drágea de 25 mg, uma vez ao dia, administrada preferencialmente após uma refeição. Para pacientes com câncer de mama inicial, o tratamento com Aromasin* deve continuar até completar cinco anos de terapia endócrina adjuvante, ou até recorrência local ou distante ou novo câncer de mama contralateral. Para pacientes com câncer de mama avançado, o tratamento com Aromasin* deve ser mantido, até que a progressão do tumor se torne evidente. Não são necessários ajustes posológicos em pacientes com insuficiência hepática ou renal. **Superdosagem:** estudos clínicos com a utilização de uma dose única de até 800 mg a voluntárias sadias e de uma dose de até 600 mg por dia a mulheres pós-menopausadas com câncer de mama avançado foram bem toleradas. Não existe um antídoto específico para a superdosagem e o tratamento deve ser sintomático. Quando necessário, está indicada a assistência de suporte geral, incluindo a monitoração freqüente dos sinais vitais e a observação rigorosa da paciente. **Apresentação:** drágeas com 25 mg em embalagem contendo 30 unidades. **USO ADULTO. USO ORAL. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. A persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.** Para maiores informações, consulte a bula completa do produto (aro06). Documentação científica e informações adicionais estão à disposição da classe médica mediante solicitação. Laboratórios Pfizer Ltda., Rua Alexandre Dumas, 1860 – Chácara Santo Antônio, São Paulo, SP – CEP 04717-904. Tel.: 0800-16-7575. **Aromasin* - MS – 1.0216. 0141.**

Referência bibliográfica: 1.Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Feb 15;369(9561):559-70.

A Pfizer reserva-se o direito de alterar ou interromper o Programa Mais Pfizer a qualquer momento, sem aviso prévio.



Sala de Procedimentos



Mamografia Digital

O melhor corpo clínico e a mais avançada tecnologia, num único lugar.

Reconhecido pelo excelente padrão de qualidade e confiabilidade, o CDB Premium conta com o melhor corpo clínico e a mais avançada tecnologia, num só lugar. Além disso, oferece um padrão de atendimento único no mundo, com total exclusividade e privacidade durante a realização dos exames. CDB Premium. Um novo conceito em medicina diagnóstica.



Premium



Principais membros do corpo clínico:

Dr^a. Vera Aguilar

Dr^a. Maria Inês Giannotti

Dr^a. Maria Aparecida Murakami

Dr^a. Daniela Giannotti

Dr^a. Maria Luiza Pedrosa

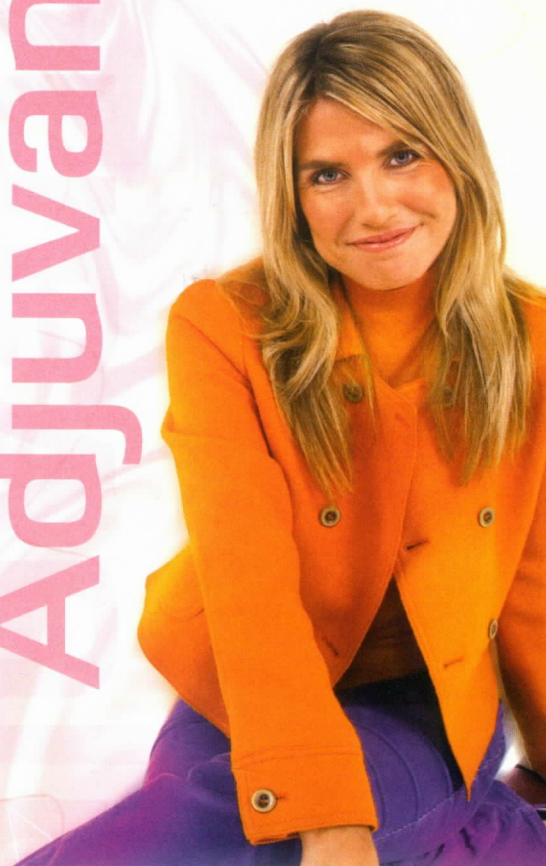
Acesse nosso site e confira a nossa lista de exames.

AGENDAMENTO DE EXAMES (11) 2108-7575 | www.cdb.com.br | Avenida Brasil, 1193 – Jardim América – São Paulo – SP

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.

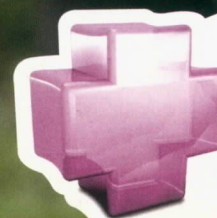
HERCEPTIN® (trastuzumabe). Apresentação: frasco multidose com 440 mg. USO ADULTO. **Composição:** trastuzumabe. **Indicações:** câncer de mama metastático que superexpresse HER2. **Contra-indicações:** hipersensibilidade abdominal, nas costas, no pescoço e torácica, astenia, calafrios, febre, síndrome gripal, cefaléia, infecção, náusea, vômitos, tremores, tontura, erupção cutânea; reações anafilatóides: casos isolados; insuficiência cardíaca; toxicidade hematológica e hepática: infrequente; diarreia; taquicardia, desidratação, edema, hipocalcemia, artralgia, hipertonia, insônia, exacerbação da tosse, dispnéia, epistaxe, faringite, rinite, sinusite, acne, herpes simplex, erupção cutânea. **Posologia:** ataque: 4 mg/kg EV por 90 minutos. Interromper para controlar os sintomas (associados à infusão) e esta pode ser retomada quando houver resolução dos sintomas. Doses subsequentes: 2mg/kg EV por 30 minutos, semanalmente. Uma vez preparada a diluição, deve-se proceder imediatamente a infusão. Caso tenha sido diluída 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.

Câncer de mama

O que MAIS você pode fazer pela sua paciente?

Programa



Mais
Mulher

UM NOVO ALIADO NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA.¹

Todas as pacientes sob tratamento com **Aromasin® (exemestano)**, mediante sua prescrição, podem se inscrever no **Programa Mais Mulher** e se beneficiarem com:

A SUA PACIENTE PRECISA DO CARTÃO
PARA SE INSCREVER NO PROGRAMA.

NÃO DEIXE
DE ENTREGÁ-LO.



- Informações sobre a doença e seu tratamento;
- Dicas de saúde e bem-estar;
- Facilidades na aquisição do medicamento.

É FÁCIL SE INSCREVER:

Mediante sua receita e esse cartão Mais Mulher a paciente deve ligar para

0800 12 6644

Ao efetuar o cadastro sua paciente já começa a receber os benefícios do programa.

AROMASIN®
exemestano

drágeas

Primeiro IA
a demonstrar
um ganho de

**17% na
Sobrevida
Global¹**

p=0,05

com a estratégia
seqüencial vs. continuar
o tratamento com
tamoxifeno.¹

população com ER+ desconhecido¹

A Pfizer reserva-se o direito de alterar ou interromper o Programa Mais Pfizer a qualquer momento, sem aviso prévio.
Reg. MS 1.0216.0141. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO ADULTO. A persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.



Fale Pfizer

0800-16-7575

www.pfizer.com.br

falepfizer@pfizer.com



Bula e referências bibliográficas em outra página desta publicação.

Laboratórios Pfizer Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1860 - São Paulo - SP - CEP 04717-904
CNPJ 46.070.868/0019-98 - © Copyright Laboratórios Pfizer Ltda. 2008
Todos os direitos reservados. www.pfizer.com.br
Anúncio dirigido à classe médica.

