

Revista Brasileira de Mastologia

Orgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Volume 18, Número 3, Jul-Set/2008

EDITORIAL

- 89** A Evolução da Mastologia como Especialidade

ARTIGOS ORIGINAIS

- 91** Auto-exame de mama e fatores associados em uma população atendida pelo Programa Saúde da Família
- 96** Concordância entre o exame ultra-sonográfico e o laudo anatomopatológico no diagnóstico de lesões mamárias sólidas
- 101** Correlação entre exame clínico das mamas, exame mamográfico e exame histopatológico de mulheres atendidas em uma clínica de mastologia no Sul do Brasil
- 109** Sensibilidade e especificidade do linfonodo sentinela axilar pós-quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama avançado

RELATOS DE CASOS

- 116** Carcinoma mamário dentro de fibroadenoma: relato de dois casos
- 120** Lesão pigmentada do mamilo e aréola – doença de Paget pigmentada ou melanoma?

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

- 124** Agulhamento por ressonância magnética – descrição da técnica
- 130** Síndrome metabólica e câncer de mama em mulheres climatéricas

ARTIGO DE REVISÃO

- 134** Assinaturas genéticas no câncer de mama

CARTA AO EDITOR

- 139** Não mais consigo ouvir sem indignação: no Brasil 60% a 70% dos casos de câncer de mama são diagnosticados em fases avançadas

Nova indicação em Adjuvância

Nada é mais importante que um forte começo. Inicie com **FEMARA®** a Terapia Adjuvante.



FEMARA® reduziu significativamente o risco de recidiva em comparação ao Tamoxifeno¹, proporcionando:

- 19% de redução da recidiva, em comparação ao Tamoxifeno, como terapia adjuvante (P=0,003)¹
- 29% de redução da recidiva em mulheres linfonodo-positivas (P<0,001)¹
- 30% de redução da recidiva em mulheres que receberam quimioterapia (P=0,01)¹
- 27% de redução das metástases à distância (P=0,02)¹

FEMARA® Comprimidos revestidos de 2,5 mg

Apresentação: letrozol. Comprimido revestido contendo 2,5 mg do princípio ativo para uso oral.

Indicações: Tratamento adjuvante de mulheres pós-menopausadas com câncer de mama inicial receptor hormonal-positivo. Tratamento adjuvante estendido de câncer de mama inicial em mulheres pós-menopausadas que receberam terapia adjuvante padrão anterior com tamoxifeno. Tratamento de primeira linha em mulheres pós-menopausadas com câncer de mama avançado hormônio-dependente. Câncer de mama avançado em mulheres com status pós-menopausa natural ou induzido artificialmente que foram tratadas anteriormente com antiestrogênios. Terapia pré-operatória em mulheres pós-menopausadas com câncer de mama receptor hormonal-positivo localizado, para permitir cirurgia conservadora da mama subsequente em mulheres não consideradas originalmente candidatas a esse tipo de cirurgia. O tratamento subsequente após a cirurgia deve estar de acordo com o padrão de tratamento.

Posologia: 2,5 mg 1x/dia.

Contra-indicações: hipersensibilidade ao letrozol ou aos excipientes. Status endócrino pré-menopausa, gravidez, amamentação.

Precauções/Advertências: Consideração rigorosa do risco/benefício em pacientes com depuração de creatinina <10 mL/min. Pacientes com insuficiência hepática grave (pontuação C de Child-Pugh) devem ser mantidas sob supervisão rigorosa.

Reações adversas: As reações adversas mais comuns são: fôgachos, náusea, fadiga, artralgia. Outras reações adversas comuns são: anorexia, aumento do apetite, edema periférico, cefaléia, tontura, vômitos, dispepsia, constipação, diarreia, alopecia, sudorese aumentada, erupção cutânea, mialgia, dor óssea, artrite, osteoporose, fraturas ósseas, aumento de peso, hipercolesterolemia e depressão.

Outras reações adversas sérias raras, mas potencialmente sérias incluem: leucopenia, catarata, acidente vascular cerebral ou infarto, tromboflebite, embolia pulmonar, trombose arterial, doença cardiovascular isquêmica. Embalagens e preços: Específico por país.

Observação: Venda sob prescrição médica. Antes de prescrever, leia as informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação ao departamento médico da Novartis. Reg. MS - 1.0068.0100

Referências: 1. Thürlimann B, for the BIG1-98 collaborative group. a comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. Neng J Med 2005 Dec 29; 353(26):2747-57



Femara
(letrozol)

NOVARTIS
ONCOLOGIA

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



Revista Brasileira de Mastologia

Volume 18, Número 3, Jul-Set/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 **Diretor de arte:** Eduardo Magno **Assistente comercial:** Andrea Figueiro **Gerente Comercial:** Rodrigo Mourão **Gerente de Negócios:** Rosana Moreira **Gerente editorial:** Alexandre Costa **Coordenadora editorial:** Angela Helena Viel **Diagramador:** Andréa Del Arco Esposito
Revisora: Cristina Moratto **Produtor gráficos:** Tiago Manga **Cód. da publicação:** 6965.01.09

SUMÁRIO

EDITORIAL

ARTIGOS ORIGINAIS

- 87** A Evolução da Mastologia como Especialidade
Senology's Evolution as Speciality
José Aristodemo Pinotti
- 89** Auto-exame de mama e fatores associados em uma população atendida pelo Programa Saúde da Família
Breast self exam and correlation with associated factors in population of Health Family Program
Nilton Leite Xavier, Jorge Villanova Biazús, Miguel da Cunha Xavier, Patrícia Lisboa Izetti Ribeiro, Ana Cristina Costa Bittelbrunn, Eliane Goldemberg Rabin
- 94** Concordância entre o exame ultra-sonográfico e o laudo anatomopatológico no diagnóstico de lesões mamárias sólidas
Breast biopsy histopathologic results and breast ultrasonography findings agreement in solid masses diagnosis
Wagner Antonio Paz, Gustavo Lanza de Mello, Soraya de Paula Paim, Kerstin Kapp Rangel, Patrícia Bittencourt Marques Lauria
- 99** Correlação entre exame clínico das mamas, exame mamográfico e exame histopatológico de mulheres atendidas em uma clínica de mastologia no Sul do Brasil
Correlation between clinical breast examination, mammography and histopathology examination of women attending in a mastology clinic at the South of Brazil
Rômulo Andrade de Vargas, Edison Barbosa de Vargas, Vera Regina Andrade Vargas e Honório Sampaio Menezes
- 107** Sensibilidade e especificidade do linfonodo sentinela axilar pós-quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama avançado
Sensitivity and specificity of axillary sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy in advanced breast cancer
Sílvia Oliveira Bezerra, Antonio Simão dos Santos Figueira Filho
- 114** Carcinoma mamário dentro de fibroadenoma: relato de dois casos
Breast carcinoma within fibroadenoma – two cases reports
Lina Araujo Barbosa, Ercio Ferreira Gomes, Márcia Dallyane S. C. de Freitas, Paulo Roberto de Souza Coelho
- 118** Lesão pigmentada do mamilo e aréola – doença de Paget pigmentada ou melanoma?
Pigmented lesion of the nipple and areola – pigmented Paget's disease or melanoma?
Priscila Coelho Rabelo, Luiz Alberto Sobral Vieira Júnior, Anselmo Luiz Penna, Alex Assis de Carvalho
- 122** Agulhamento por ressonância magnética – descrição da técnica
Magnetic resonance guided needle localization – technique description
Hélio Sebastião Amâncio de Camargo Júnior, Marcia Martos Amâncio de Camargo, Sandra Regina Campos Teixeira
- 128** Síndrome metabólica e câncer de mama em mulheres climatéricas
Metabolic syndrome and breast cancer in climateric women
Lakymê Ângelo Mangueira Porto, Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa, Daniel Costa Cavalcante Aragão, Tâmara Soares Dantas
- 132** Assinaturas genéticas no câncer de mama
Genetics signatures at the breast cancer
Filomena Marino Carvalho
- 137** Não mais consigo ouvir sem indignação: no Brasil 60% a 70% dos casos de câncer de mama são diagnosticados em fases avançadas
Ruffo Freitas-Júnior

RELATOS DE CASOS

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

ARTIGO DE REVISÃO

CARTA AO EDITOR



A Evolução da Mastologia como Especialidade

Senology's Evolution as Speciality

A mastologia firmou-se como especialidade no Brasil, diferentemente dos Estados Unidos e Europa. Após a década de 60 do século passado, foram predominando cada vez mais os ginecologistas que a construíram. Isso hoje não é relevante, pois nada há de mais interdisciplinar do que a mama, mas toda indisciplinaridade precisa de um maestro, e o que vejo hoje é essa batuta passar para as mãos dos nossos competentes oncologistas.

São eles que, recentemente, têm aportado os mais preciosos conhecimentos e avanços na matéria. Entretanto quem continua fazendo o diagnóstico, planejando a cirurgia, operando e estabelecendo uma relação de confiança com a paciente, são os mastologistas, que não podem ser reduzidos a meros técnicos na prática cirúrgica. Não digo isso no sentido corporativo até porque qualquer corporativismo é odioso, o que procuro é uma forma de atender bem nossas pacientes e não desvalorizar o relevante papel do mastologista.

Não custa recordar, entretanto que instituímos a cirurgia conservadora, a reconstrução mamária com a preciosa ajuda dos cirurgiões plásticos. Mais recentemente, a monitorização cito-anatomopatológica com redução significativa de recidivas com a colaboração dos patologistas, a radioterapia intra-operatória com os radioterapeutas e o linfonodo sentinela com a medicina nuclear.

A cirurgia tornou-se um processo multidisciplinar, com tantas variáveis que não me lembro de ter operado dois pacientes da mesma forma nos últimos anos. Quando não se valoriza todo esse planejamento quem perde é a paciente, pois congregando tudo isso, podemos curar melhor e com menos dano. Esse é o moderno papel do cirurgião.

Na verdade, o seguimento das mulheres operadas precisa ser feito em conjunto: cirurgião e oncologista, e o ideal é o que eles a vejam juntos.

Essa estratégia, que uso há 40 anos com alguns oncologistas, tem nos rendido ótimos frutos, para as pacientes e para a pesquisa. Para citar um só exemplo todas as teses de mama que orientei nesses últimos 30 anos, começaram na Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) ou na Universidade de São Paulo (USP), mas terminaram na Clínica Ginecológica Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti (CLAP), por uma única razão: o seguimento bem feito e a fidelidade das pacientes. Foi com elas que aprendemos também, que o diagnóstico precoce de recidivas e metástases é relevante para o prognóstico.

Uma questão que não posso deixar de lembrar, vendo hoje a pujança da mastologia brasileira, é o relacionamento com o velho *Instituto Nazionale de Tumori* e a seguir com o *Instituto Europeu de Oncologia* através do seu Diretor-fundador Umberto Veronesi. Desde que saí de lá em 1965, as portas sempre estiveram abertas para todos os nossos indicados, e foram mais de duas centenas nesses anos.

Se todo esse conhecimento e tecnologia estão servindo para cuidar bem das brasileiras abastadas com câncer de mama, o mesmo não ocorre com nossas mulheres do Sistema Único de Saúde (SUS), onde a incidência e a mortalidade aumentam. Nega-se a elas frequentemente reconstruções que fazem parte da cura, boa parte dos avanços terapêuticos não lhes é ofertado e metade das mulheres brasileiras com mais de 50 anos sequer fez uma mamografia, cujo acesso burocratizado e confuso torna-se impeditivo, apesar de termos mamógrafos públicos suficiente.

É para elas que agora, a partir de 2009, conclamo os nossos queridos e eficientes mastologistas a voltar os olhos. Sei que a saúde brasileira está estruturada com a “focalização” imposta ao Brasil pelo Banco Mundial, como uma estratégia para privatizá-la, prejudicando pacientes e médicos. Isso transformou a Saúde em “saúde pobre para os pobres e no mercado para quem pode pagar” Mas se um exército de médicos não se conformar com isso, podemos mudar.

José Aristodemo Pinotti

Deputado Federal (DEM-SP), Professor emérito da USP e da Unicamp e Membro da Academia Nacional de Medicina – Cadeira 22. Foi Secretário de Educação (1986/87) e Saúde (1987/91) do Estado e, também, do Município de São Paulo. Presidente da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (1986-1992) e Reitor da Unicamp (1982-86)

Auto-exame de mama e fatores associados em uma população atendida pelo Programa Saúde da Família

Breast self exam and correlation with associated factors in population of Health Family Program

Nilton Leite Xavier¹, Jorge Villanova Biazús², Miguel da Cunha Xavier³, Patrícia Lisboa Zetti Ribeiro⁴, Ana Cristina Costa Bittelbrunn⁵, Eliane Goldemberg Rabin⁶

¹ Professor-associado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia (DGO) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e doutor em Clínica Médica.

² Professor adjunto do DGO da UFRGS e doutor em Clínica Médica.

³ Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo).

⁴ Acadêmica de Medicina da UFRGS.

⁵ Médica geneticista contratada do Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

⁶ Enfermeira contratada do Serviço de Mastologia do HCPA.

Endereço para correspondência: Nilton Leite Xavier. Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Serviço de Mastologia, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90035-903, Porto Alegre, RS, e-mail: 00003774@ufrgs.br

Recebido em: 9/6/2008 Aceito após modificações em: 9/8/2008

Palavras-chaves

Diagnóstico precoce;
Prevalência do auto-exame;
Fatores sociodemográficos.

Keywords

Precous diagnosis; Prevalence
breast self examination;
Sociodemographic factors.

RESUMO

Objetivos: Avaliar o conhecimento e a prática do auto-exame das mamas (AEM) em uma população do litoral norte do Rio Grande do Sul, bem como a prevalência e a associação de fatores sociodemográficos. **Métodos:** Agentes de saúde ligados ao Programa Saúde da Família (PSF) convidaram mulheres com mais de 20 anos a fazerem avaliação clínica das mamas nos postos de saúde do município e aplicaram um questionário semi-estruturado. As variáveis estudadas foram idade, escolaridade, estado civil, renda familiar e história familiar de câncer de mama. **Resultados:** Foram avaliadas 728 mulheres atendidas no PSF. Observou-se que 97% das mulheres conheciam o AEM e 82,1% destas o praticavam. Ao avaliar a frequência, entre as 592 que faziam o AEM, a realização mensal (correta) era feita por apenas 207 mulheres, 28% da amostra populacional. As variáveis que se apresentaram estatisticamente associadas com a prática do auto-exame mensal foram idade ($p < 0,001$) e o grau de escolaridade ($p < 0,02$). As associações com estado civil, cor, renda e história familiar positiva para câncer de mama não foram estatisticamente significantes. **Conclusão:** A prática e a frequência do auto-exame das mamas na população estudada foram inadequadas, pois apenas 28% praticavam-no corretamente. A aderência esteve relacionada à maior idade e ao maior grau de escolaridade. Perspectivas: educar usando a denominação de autoconhecimento das mamas, porque exame tem conotação médica.

ABSTRACT

Objectives: In order to evaluate the knowledge and the practice of the breast self examination (BSE) in a low income population from the north shore of the estate of Rio Grande do Sul, as well to report the prevalence and sociodemographic factors associations. **Methods:** Public health employees from the Health Family Program invited women over 20 years of age for a breast clinical examination at a community clinic. They were submitted to semi-structured questionnaire about factors potentially associated to the knowledge and practice of BSE. Current age, marital status, education level, family income and

breast cancer history of close relatives were collected and reported. Results: 728 women were included in the study. About 97% of women had knowledge of the BSE and 82,1% of them referred a regular practice. Among the 592 that referred the practice of BSE, only 207 (28% of the sample) did it monthly. The variables that were statistically associated with monthly BSE were: current age ($p < 0.001$) and educational level ($p < 0.02$). Marital status, family income and breast cancer history of close relatives did not generated statistical significant values. Conclusion: The practice and frequency of the BSE was inadequate in the study population although most of them reported knowing BSE, only 28% use to perform it correctly. Women with higher educational level and old age were more adherent to the BSE practice.

Introdução

O câncer de mama é comumente diagnosticado em estádios tardios nos países subdesenvolvidos, principalmente em meio à população de baixa renda. Para alcançar o sucesso na luta contra esse agravo, é necessário o estabelecimento de programa preventivo, eficaz e abrangente¹. O controle do câncer de mama ainda se dá pelo diagnóstico precoce, ligado ao acesso à informação e à conscientização sobre a prática do auto-exame das mamas (AEM), do exame clínico e da mamografia, tríade na qual se deve basear o rastreamento dessa neoplasia².

Não obstante a falta de evidências de que o AEM reduza a mortalidade por câncer de mama^{3,4}, benefícios como a diminuição no tamanho dos tumores e menor estadiamento ao diagnóstico podem ser alcançados com essa prática^{5,6}. Além disso, a prática do AEM facilita o conhecimento do próprio corpo, propiciando que sintomas ou mudanças nas mamas sejam detectados mais precocemente. Por conta desses fatores, o auto-exame mensal é recomendado como prática a ser utilizada em conjunto com o exame clínico das mamas e a mamografia no rastreamento do câncer de mama^{4,6}.

Poucos estudos têm analisado a frequência e a qualidade do auto-exame realizado, o que pode contribuir para os resultados negativos quanto à sobrevida encontrados – exames mais frequentes ou tecnicamente corretos poderiam estar associados a melhores resultados. Os achados são contraditórios e enquanto um estudo prospectivo⁷ demonstra redução na mortalidade por câncer em pacientes que receberam instruções detalhadas sobre o AEM, outro estudo não confirmou tais resultados³, denotando a importância desses levantamentos por mais estudos populacionais. A correlação das características demográficas com a realização do auto-exame também poderia contribuir para maior entendimento desses resultados.

A prática do auto-exame alcança maior importância em países onde os recursos para a saúde pública são escassos e o acesso a métodos diagnósticos apresenta várias barreiras, como é o caso do Brasil.

Este estudo tem como objetivo avaliar o conhecimento e a prática do AEM na população do município de Xangri-Lá,

situado no litoral norte do Rio Grande do Sul, correlacionando os achados com fatores demográficos.

Métodos

Para alcançar o objetivo proposto, realizou-se convênio entre a Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Famed/UFRGS) e a Secretaria da Saúde do município de Xangri-Lá. Este se constitui de três áreas, com seus respectivos postos de saúde, e situa-se no litoral norte do Rio Grande do Sul, tendo população fixa de 10.350 pessoas⁸, que aumenta muito nos meses de férias em virtude da afluência de veranistas. O convênio facilita o acesso da população feminina ao exame especializado das mamas.

Foram incluídas prospectivamente, entre setembro de 2005 e novembro de 2006, 728 mulheres atendidas nos três postos de saúde do Programa Saúde da Família (PSF) do município. Os critérios de inclusão foram: ser moradora, estabelecida no município, ter idade a partir de 20 anos e ter o agendamento da consulta realizado por agentes de saúde do município ligados ao PSF. Estes, nas visitas domiciliares, convidavam as mulheres a fazer o exame físico das mamas no posto e preenchiam uma planilha semi-estruturada com dados sociodemográficos.

As variáveis analisadas foram: conhecimento, prática e frequência do AEM, idade, cor, estado civil, escolaridade, renda familiar e história familiar de câncer e de câncer de mama. A frequência do AEM foi categorizada em mensal e outra, quando em períodos maiores. A cor foi categorizada em branca, parda e negra. O estado civil foi categorizado em casada ou com companheiro estável, solteira, viúva e separada. A escolaridade foi categorizada em cinco grupos, zero e 1 ano de estudo, de 2 a 5 anos, de 6 a 8 anos, de 9 a 11 anos e mais de 11 anos de estudo. A renda familiar foi categorizada em menos de dois salários mínimos, de dois a três salários e mais de três salários.

Fez-se a correlação, por faixa etária, da população com a amostra, para que os resultados representassem a realidade do município. Na Tabela 1, com a idade categorizada em jovem, meia-idade e idosas, vê-se que a amostra está adequada e de acordo com a hipótese da igualdade.

Tabela 1. Proporção por faixa etária, da população e da amostra a ser avaliada.

Idade (anos)	Ministério da Saúde (mulheres)	Proporção na população	Amostra Xangri-Lá (mulheres)	Proporção pós-correção	Estatística IC 95%
20 a 39	1.680	54,1%	384	52,7%	p = 0,51
40 a 59	1.066	34,3%	271	37,2%	p = 0,21
≥ 60	362	11,6%	73	10,1%	p = 0,71
Total	3.108	100%	728	100%	

As variáveis quantitativas foram avaliadas pelos percentuais, média e desvio-padrão (DP) e as variáveis categóricas pelo X² de Pearson.

Resultados

Foram avaliadas 728 mulheres, que correspondem a 23,4% da população feminina do município, com idade a partir dos 20 anos. São 87,6% brancas, 8,6% pardas e 3,7% negras. Do total, 52,7% tinham idade entre 20 e 39 anos, 37,2% entre 40 e 59 anos e 10,0% tinham mais de 60 anos. A idade média da amostra foi de 41 anos, com desvio-padrão (DP) de 12,2 e extremos de 20 e 85 anos. Estado civil: 77,4% eram casadas ou tinham companheiro estável, 9,8% eram solteiras, 5,6% viúvas e 7,1% separadas.

Das 721 respostas sobre o auto-exame, embora 97% o conhecessem, 18% dessas não o faziam (129 pacientes). Ao avaliar a frequência, entre as 592 que faziam o AEM, verificou-se que a realização mensal (correta) era feita por apenas 207 pessoas, 28% da amostra populacional. A correlação das 592 pacientes que fazem auto-exame com a idade, categorizada conforme a Tabela 2, demonstrou que o AEM mensal está positivamente associado com a idade (p < 0,001).

Tabela 2. Auto-exame de mama (AEM) segundo três faixas etárias.

Idade	AEM mensal	AEM outros	Total	X ² Pearson
20 a 39	89	217	306	
40 a 59	89	141	230	
≥ 60	29	27	56	
Total	207	385	592	p = 0,001

A correlação da cor com AEM, com 713 respostas, mostrou que 588 o faziam e a avaliação da frequência, mensal ou outra, não teve significância estatística (p = 0,51). Quanto à categorização salarial e sua correlação com o AEM, com 704 avaliadas, obtiveram p = 0,35 e 0,91, respectivamente para quem fazia o AEM e para a frequência. A análise quanto ao estado civil mostrou que

489 das 597 casadas faziam o AEM e, destas, 180 faziam-no mensalmente (p = 0,06).

A variável escolaridade (Tabela 3) mostrou correlação positiva com o AEM, com p < 0,02, visto que no grupo com maior escolaridade 50% faziam AEM mensalmente. Categorizando em dois grupos, escolaridade até primeiro grau completo e segundo grau e superior, e analisando pelo X² a significância estatística é ainda maior com p = 0,010.

Tabela 3. Correlação do AEM, mensal ou outro, com a escolaridade.

Escolaridade: anos de estudo	Faz AEM: mensal	Faz AEM: outro	Total	X ² Pearson
0 a 1 ano	10	28	38	
2 a 5 anos	85	152	237	
6 a 8 anos	41	107	148	
9 a 11 anos	41	61	102	
> 11 anos	30	30	60	
Total	207	378	585	p < 0,02

História familiar de câncer esteve presente em 61% das 720 que responderam e casos de câncer de mama, mais especificamente foram relatados por 20,7%. Dessas pacientes com história de câncer de mama familiar, 83% faziam AEM, mas apenas 25% delas o faziam mensalmente.

Discussão

O presente estudo evidenciou que grande percentual das pacientes estudadas conhece o AEM (97%), porém só pequeno número o executa mensalmente (28%). Não foi questionado se no AEM seguiam os cinco passos, adaptados pelos autores, que são⁹:

- inspeção estática, com braços ao longo do corpo, na frente de um espelho;
- inspeção dinâmica, elevando os braços;
- inspeção dinâmica, com as mãos na cintura, forçando os músculos peitorais;
- palpação das mamas no banho;
- palpação das mamas na cama.

O auto-exame parece ter impacto significativo na detecção do câncer de mama, registrando-se tumores primários menores e menor número de linfonodos axilares invadidos nas mulheres que fazem o exame regularmente¹⁰. Quanto à influência no prognóstico e na mortalidade, os resultados são controversos e existem poucos estudos randomizados.

Estudo conduzido na China³, que randomizou 266.064 mulheres para um grupo de instrução em auto-exame ou controle, não encontrou diferenças significativas nas taxas de mortalidade após *follow-up* de 10 a 11 anos ($p = 0,72$).

No presente estudo, 35% das pacientes, que faziam o AEM, realizavam-no de maneira sistemática, confirmando achados de estudos anteriores que encontraram frequências semelhantes^{10,11}. Slowitz *et al.*¹², por outro lado, encontraram prevalência do auto-exame mensal de 80,4% (IC 95%: 77,3-83,2) na amostra estudada, caracterizada por altos índices nas condutas de prevenção secundária do câncer (auto-exame, exame clínico de mamas e mamografia).

Os achados deste estudo são similares aos observados em outros levantamentos realizados no Brasil e tem-se observado aumento considerável na prática do exame (de 50% para 80%)¹³, provavelmente relacionado ao maior estímulo dirigido às mulheres pela mídia e por campanhas específicas. Em Campinas, SP, em uma amostra de 663 mulheres entrevistadas, 95% conheciam o auto-exame, mas somente 16,7% o praticavam adequadamente¹. As principais razões relatadas para a não-realização do exame foram esquecimento, desconhecimento da maneira correta, medo e vergonha. Já em um estudo conduzido em Botucatu, SP, 79% de 261 mulheres entrevistadas afirmaram realizar o AEM, mas apenas 27% dessas o faziam corretamente¹⁴, similar aos achados neste estudo para todo o grupo.

O grau de escolaridade, categorizado em cinco grupos (Tabela 3), mostrou correlação positiva com o AEM ($p < 0,02$), concordando com os resultados encontrados por Petro-Nustus e Mikhail¹⁵, que identificaram forte associação entre ter mais do que o segundo grau completo e praticar o auto-exame regularmente ($p < 0,05$). Outro achado importante desse estudo foi que, embora 67% das mulheres avaliadas referissem conhecer o auto-exame, apenas 7% realizavam-no mensalmente, atestando que apenas o conhecimento não é suficiente para garantir a boa prática, sendo necessárias medidas de instrução e conscientização mais eficientes.

Estudo caso-controle com mulheres afetadas por câncer de mama e sadias também demonstrou relação com a escolaridade, sendo observado aumento na realização do AEM de acordo com o aumento no nível educacional¹⁶.

Tais correlações permitem presumir que mulheres com maior nível escolar tenham mais acesso à informação e, conseqüentemente, pratiquem mais o exame. Estes dados concordam com os dados da Tabela 3.

Quanto à idade, foi observado que as mulheres acima de 60 anos conheciam e praticavam o auto-exame com maior frequência do que aquelas mais jovens (51,8% *versus* 33,2% para a prática mensal). Provavelmente, isso se deva ao fato de as mulheres mais velhas estarem em maior risco e terem maior preocupação, consciência ou percepção do risco do que as mais jovens, o que coincide com os dados anotados na Tabela 2.

Observou-se, neste estudo, apenas tendência das casadas ou com companheiro estável de fazerem o AEM corretamente ($p = 0,06$), 1,32 vezes mais freqüente nesse grupo (IC 95%: 0,97-1,80).

Estudo que avaliou possíveis fatores psicossociais associados à prática do AEM em mulheres acima de 60 anos constatou que 31% realizavam-no mensalmente. A principal barreira identificada para a realização do auto-exame foi a falta de confiança na habilidade pessoal para praticar o exame corretamente: 26% das mulheres acreditavam não realizar o AEM suficientemente bem a ponto de ser relevante a sua prática. Além disso, 15% das pacientes referiram não ter tido qualquer recomendação do seu ginecologista e 19% referiram falta de estímulo por parte da mídia¹⁷.

Ao ser avaliada a correlação do AEM com a existência de história familiar para câncer de mama constatou-se que 25% do grupo com história positiva o fazia mensalmente. Considerando que a prática do AEM na amostra total estudada foi de 28%, não se observou diferença estatística entre ter ou não história familiar em relação à prática do auto-exame. Estudo envolvendo rastreamento em pacientes com história familiar de câncer de mama não encontrou associação significativa entre a categoria de risco das pacientes e a aderência ao AEM ($p = 0,57$). A única relação encontrada com a aderência ao exame foi relacionada ao nível de ansiedade das pacientes: aquelas mais ansiosas tendiam a fazer o exame mais freqüentemente ($p = 0,025$)¹⁸. A história de câncer de mama na família não constitui fator motivador ao autoconhecimento das mamas.

É possível que os resultados gerais deste estudo¹⁹ estejam relacionados à situação socioeconômica das usuárias, uma vez que a maior parte das entrevistadas tinha baixo nível educacional. Pessoas em condições socioeconômicas desfavoráveis têm maior dificuldade de acesso ao sistema de saúde e, conseqüentemente, estão expostas ao diagnóstico tardio de várias doenças, inclusive o de câncer¹⁹.

Apesar de evidências indicarem aumento substancial no número de biópsias benignas com a prática do AEM, sem aumento correspondente na incidência do câncer de

mama e sobrevida entre as mulheres que o praticam²⁰, a comunidade médica que não mudou sua prática de indicação e estímulo ao exame acredita em aumento na taxa de detecção precoce com este método. Já aqueles que desestimulam o auto-exame provavelmente o fazem por terem ampla disposição de métodos mais específicos, como o rastreamento mamográfico.

O conhecimento e a prática do AEM tiveram prevalência e frequências inadequadas entre as mulheres estudadas, estando a maior aderência relacionada, principalmente, à maior idade e ao maior grau de escolaridade. Os achados deste estudo ressaltam a importância dos aspectos socioeconômicos para o planejamento das diversas medidas de prevenção e proteção da saúde da mulher, contribuindo para maior adequação dos planos de instrução e conscientização à população-alvo.

Em um país onde os recursos para a saúde são escassos, com poucos profissionais especializados e inadequada quantidade e/ou distribuição de mamógrafos para atender à massa de mulheres em idade de risco, o auto-exame da mama ainda pode ser uma ferramenta para a detecção precoce do câncer de mama. No Brasil há um estudo¹² que já conseguiu resultados promissores, todavia, como resultado de trabalho preventivo de longo prazo.

A partir destes resultados, visando a educação à saúde, os autores elaboraram um *folder* com os “Cinco passos do auto-conhecimento das mamas” que deverá ser utilizado no município, por meio da Secretaria da Saúde e Assistência Social. A denominação auto-exame, por ter conotação médica, esta substituída por “auto-conhecimento das mamas”. Esta abordagem tem sido bem aceita nos postos do PSF de Xangri-Lá.

Agradecimento

Postos de Saúde do Programa Saúde da Família (PSF) de Xangri-Lá – Convênio UFRGS por meio da Faculdade de Medicina (Famed) e da Secretaria da Saúde e Bem Estar de Xangri-Lá

Prefeitura de Xangri-Lá e Pró-Reitoria de Extensão com bolsista.

Referências

1. Marinho LAB, Costa-Gurgel MS, Cecatti JG, et al. Conhecimento, atitude e prática do auto-exame das mamas em centros de saúde. *Rev. Saude Publica.* 2003;37(5):576-82.
2. Devine SK, Frank DI. Nurses performing and teaching others breast self-examinations: implications for advanced practice nurses. *Clin Excell Nurse Pract.* 2000;4:216-23.
3. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1445-7.
4. Hackshaw AK, Paul EA. Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2003;88:1047-53.
5. McPherson CP, Swenson KK, Jolitz G, Murray CL. Survival of women ages 40-49 years with breast carcinoma according to method of detection. *Cancer.* 1997;79:1923-32.
6. Koibuchi Y, Iino Y, Takei H, Maemura M, Horiguchi J, Yokoe T, et al. The effect of mass screening by physical examination combined with regular breast self-examination on clinical stage and course of Japanese women with breast cancer. *Oncol Rep.* 1998;5:151-5.
7. Gastrin G, Miller AB, To T, Aronson KJ, Wall C, Hakama M, et al. Incidence and mortality from breast cancer in the Mama Program for Breast Screening in Finland, 1973-1986. *Cancer.* 1994;73:2168-74.
8. Acesso em 2008 May 28. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoodevida/pdf/2002analise/tab8607e.pdf>.
9. The five steps of breast self exam. Disponível em: http://www.breastcancer.org/symptoms/testing/self_exam/bse_steps.jsp.
10. Monteiro APS, Arraes EPP, Pontes LB, Campos MSS, Ribeiro RT, Gonçalves REB. Auto-exame das mamas: frequência do conhecimento, prática e fatores associados. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2003;25:201-5.
11. Freitas Jr. R, Soares VF, Melo NF, Andrade ML, Philocréon GR. Fatores determinantes do conhecimento e prática do auto-exame de mama. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1996;18:387-91.
12. Scowitz ML, Menezes AMB, Gigante DP, Tessaro S. Condutas na prevenção secundária do câncer de mama e fatores associados. *Rev Saude Publica.* 2005;39.
13. Costa JSD, Piccini RX, Moreira MR. Avaliação da prática do auto-exame e exame físico de mamas na cidade de Pelotas, RS. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1995;17:621-30.
14. Molina L, Dalben I, de Luca LA. An analyze the opportunity of early detection of breast cancer. *Rev Assoc Med Bras.* 2003;49(2):185-90.
15. Petro-Nustus W, Mikhail BI. Factors associated with breast self-examination among jordanian women. *Public Health Nurs.* 2002;19:263-71.
16. Yavari P, Pourhoseingholi MA. Socioeconomic factors association with knowledge and practice of breast self-examination among Iranian women. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2007 Oct-Dec;8(4):618-22.
17. Michielutte R, Dignan MB, Smith BL. Psychosocial factors associated with the use of breast cancer screening by women age 60 years or over. *Health Educ Behav.* 1999;26(5):625-47.
18. Antill YC, Reynolds J, Young MA, Kirk JA, Tucker KM, Bogtstra TL, et al. Screening behavior in women at increased familial risk for breast cancer. *Fam Cancer.* 2006;5(4):359-68.
19. Hegarty V, Burchett BM, Gold DT, Cohen HJ. Racial differences in use of cancer prevention services among older Americans. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48:735-40.
20. Del Giudice ME, Tannenbaum D, Goodwin PJ. Breast self-examination: resistance to change. *Can Fam Physician.* 2005;51:698-9.

Concordância entre o exame ultrasonográfico e o laudo anatomopatológico no diagnóstico de lesões mamárias sólidas

Breast biopsy histopathologic results and breast ultrasonography findings agreement in solid masses diagnosis

Wagner Antonio Paz¹, Gustavo Lanza de Mello², Soraya de Paula Paim², Kerstin Kapp Rangel², Patrícia Bittencourt Marques Lauria³

1. Coordenador do Serviço de Mastologia dos Hospitais Luxemburgo e Mário Penna, Belo Horizonte, MG.

2. Médico assistente do Serviço de Mastologia dos Hospitais Luxemburgo e Mário Penna, Belo Horizonte, MG.

3. Ex-residente do Serviço de Mastologia dos Hospitais Luxemburgo e Mário Penna, Belo Horizonte, MG. Serviço de Mastologia dos Hospitais Luxemburgo e Mário Penna.

Endereço para correspondência: Patrícia Bittencourt Marques Lauria. Rua Guajajaras, 2241, 8º andar, 330180-101, Belo Horizonte, MG, e-mail: marcpatricia@gmail.com

Recebido em: 15/4/2007 Aceito após modificações em: 6/9/2008

Palavras-chaves

Mama; Diagnóstico por imagem; Ultrasonografia mamária; Neoplasias da mama.

RESUMO

O ultra-som de mama é um exame complementar não-invasivo que vem desempenhando papel importante no diagnóstico das doenças mamárias. Por meio das características de uma imagem ultra-sonográfica, pode-se prever malignidade ou benignidade. O objetivo deste trabalho foi identificar, no meio médico, quais são as características ultra-sonográficas que estão mais associadas à malignidade. Pesquisou-se 105 casos de tumores sólidos identificados ao ultra-som de mama no período de janeiro a dezembro de 2005. As variáveis ultra-sonográficas analisadas foram: forma, contorno, limite, ecogenicidade, ecotextura, sombra acústica posterior, reforço acústico posterior, relação largura/comprimento da lesão e conclusão do ultra-som. Em seguida, realizou-se a investigação anatomopatológica dos tumores. Entre as características ultra-sonográficas, a irregularidade das margens ($p = 0,001$) e o contorno mal definido ($p = 0,011$) foram as que mais se associaram à malignidade. A conclusão do ultra-som, quando presente, também correlacionou-se com o laudo anatomopatológico ($p < 0,001$). As demais variáveis, por serem pouco descritas, não puderam ser avaliadas quanto à sua associação com malignidade. No meio médico, o estudo das margens e do contorno dos tumores sólidos são as características mais determinantes no diagnóstico ultrasonográfico de malignidade. Laudos incompletos e inconclusivos são fatores limitantes no valor diagnóstico deste método de estudo.

ABSTRACT

Breast ultrasonography is a non-invasive complementary exam that has been performing an important role in the diagnosis of mammary illness. Through the characteristics of an ultrasonographic image, we can predict malignity or benignity. The object of this research was to identify, in our field, which ultrasonographic characteristics are most commonly associated with malignity. We researched 105 cases of solid tumors identified by mammary ultrasonography in the period of January to December 2005. The various ultrasound characteristics analyzed were: shape, wall contour, margin, echogenicity, echotexture, posterior acoustic shadow, posterior acoustic reinforcement, relation width/length of lesion and conclusion of ultrasound. Immediately, we carried out a pathological anatomy investigation of the tumor. Among the ultrasound characteristics, the irregularity of margins ($p = 0.001$) and badly defined wall contour ($p = 0.011$) were the most associated with malignity. The ultrasonography conclusion, when present, also

Keywords

Breast; Imaging diagnosis; Mammary ultrasonography; Breast cancer.

correlated with the pathological anatomy findings ($p < 0.001$). The other variables, being little descript, could not be evaluated as for their association with malignity. In our field, the study of margin and wall contour of the solid tumors are the most determinind characteristics in ultrasound diagnosis of malignity. Incomplete and inconclusive findings are limiting factors in the diagnostic value of this type of study.

Introdução

O ultra-som de mama é um exame complementar não-invasivo que vem desempenhando papel importante no diagnóstico das alterações mamárias. Tem sua indicação definida no estudo das mamas fibroglandulares, densas, de mulheres jovens, nulíparas, grávidas e como complementação do estudo radiológico¹⁻³.

A partir da década de 1970, a introdução deste exame fez diminuir o número de biópsias por lesões benignas em 25% a 35%, com a identificação dos cistos simples. Nos anos 1980, investigadores identificaram características ultra-sonográficas mais prevalentes em lesões benignas e outras em lesões malignas². Entre os achados considerados sugestivos de benignidade ao ultra-som destacam-se: imagens com margens definidas e regulares, reforço acústico posterior, sombras laterais e ecogenicidade homogênea. A distorção da forma e a homogeneidade dos ecos internos à compressão da lesão também sugerem alteração benigna. Por outro lado, são características mais evidentes em alterações malignas: contornos irregulares, bordas pouco nítidas, contraste mais nítido com o parênquima adjacente, ecogenicidade heterogênea, sombra acústica posterior, ausência de modificação da forma e dos ecos internos à compressão e diâmetro ântero-posterior maior que o transversal⁴.

A introdução do estudo dinâmico, de transdutores lineares de alta frequência (7,5 a 13 MHz) e do foco eletrônico, nas últimas décadas, foram determinantes para consolidar a ultra-sonografia como exame complementar importante no diagnóstico das doenças da mama⁵⁻⁷. Isso resultou redução de grande quantidade de procedimentos invasivos realizados por alterações mamárias benignas, com menor morbidade para a paciente e redução no custo de programas de *screening*.

Na prática clínica, entretanto, ainda existem fatores que limitam a utilização do ultra-som no diagnóstico de lesões mamárias sólidas. A diversidade da tecnologia empregada e a heterogeneidade dos examinadores, com formações profissionais não especializadas, persistem como fatores limitantes à sua acurácia. Além disso, ainda hoje é possível encontrar exames que descrevam apenas se a lesão

é sólida ou cística, resultando alta sensibilidade e baixa especificidade do método. Conseqüentemente, o mastologista, em adesão à prática médica defensiva, é obrigado a indicar maior número de biópsias, algumas delas desnecessárias⁷.

O objetivo deste trabalho foi verificar, no meio médico, quais são as características ultra-sonográficas que estão mais associadas à malignidade e qual a concordância entre a conclusão deste exame e o resultado anatomopatológico.

Material e Método

Foram incluídas 105 pacientes atendidas nos hospitais Luxemburgo e Mario Penna, em Belo Horizonte, MG, no período de janeiro a dezembro de 2005, com tumores sólidos de mama detectados ao ultra-som, submetidas a estudo anatomopatológico de rotina. Foram estudadas lesões palpáveis e não-palpáveis. Os exames de ultra-som mamário foram realizados em diversos serviços de imagenologia e foram analisados neste estudo apenas os seus laudos. Os critérios ultra-sonográficos de diferenciação entre lesões malignas e benignas correspondentes às variáveis estudadas foram semelhantes aos descritos na literatura^{2,4,6-8}. Analisou-se o contorno, a definição do contorno, a ecogenicidade, a ecotextura, a sombra acústica, o reforço acústico, a relação largura/comprimento, a forma da imagem e a conclusão do laudo do ultra-som. O estudo anatomopatológico foi realizado no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Luxemburgo por meio da análise do material obtido por punção aspirativa com agulha fina ou biópsia de fragmentos ou biópsia incisional, conforme a indicação clínica de cada caso.

As variáveis do estudo, sendo categóricas, foram apresentadas em percentuais e em números absolutos. A idade foi apresentada em média e desvio-padrão, após verificação de sua normalidade. Para verificar a associação entre as variáveis ultra-sonográficas e o diagnóstico anatomopatológico de câncer foram utilizados o teste qui-quadrado e o teste exato de Fisher. O teste t de Student foi utilizado para comparar a média de idade dos dois grupos. O *software* utilizado para as análises foi o SPSS. Foi tomado $p < 0,05$ como índice de significância estatística para todos os testes.

Resultados

Características gerais

Das 105 pacientes analisadas, 47 (44,8%) apresentaram diagnóstico anatomopatológico de câncer de mama (grupo de portadoras – GP), enquanto 58 (55,2%) tiveram resultados de benignidade (grupo de não-portadoras – GN). A idade média das pacientes foi de 48 ± 16 anos, sendo estatisticamente diferente entre os dois grupos. As pacientes do GP apresentaram idade média de $53 \pm 13,6$ anos, enquanto as do GN apresentaram idade média de $40 \pm 15,7$ anos ($p < 0,05$). Setenta e sete (87,5%) pacientes apresentavam lesões palpáveis, não havendo diferenças entre GP e GN ($p > 0,05$).

Frequência de descrição das variáveis ultra-sonográficas nos laudos (Tabela 1)

Entre as variáveis ultra-sonográficas estudadas observou-se que o contorno e a ecogenicidade das imagens foram descritas em mais de 60% dos laudos.

As variáveis foram, relação largura/comprimento, reforço e sombra acústica foram descritas em menos de 30% dos laudos ultra-sonográficos. A conclusão do exame pelo ultra-sonografista não foi descrita em 19 laudos (18% dos casos). Entre os 86 laudos restantes, 65 (75,6%) foram inconclusivos.

Tabela 1. Distribuição de frequências das variáveis do estudo incluindo a porcentagem de variáveis não descritas nos laudos.

Variáveis	Categorias ou estatísticas	n pacientes ou estimativas	%
Contorno	Regular	27	40,9
	Irregular	39	49,1
	Total	66	100
39 missing (37,1%)			
Definição do contorno	Bem definido	25	49
	Mal definido	26	51
	Total	51	100
54 missing (51,4%)			
Ecogenicidade	Hipoecogênico	68	93,2
	Hiperecogênico	5	6,8
	Total	73	100
32 missing (30,5%)			
Ecotextura	Homogênea	16	70,9
	Heterogênea	39	29,1
	Total	55	100
50 missing (47,6%)			
Sombra acústica	Não	4	14,3
	Sim	24	85,7
	Total	28	100
77 missing (73%)			
Reforço acústico	Não	–	–
	Sim	8	100
	Total	8	100
97 missing (92,4%)			
Relação largura/comprimento da imagem	< 1	2	66,7
	> 1	1	33,3
	Total	3	100
102 missing (97,1%)			
Forma	Arredondada	4	16,7
	Lobulada	13	54,2
	Oval	6	25,0
	Elíptica	1	4,2
	Total	24	100
81 missing (77,1%)			
Conclusão do ultra-som	Inconclusivo	65	75,6
	Provavelmente benigno	3	3,5
	Benigno	9	10,5
	Maligno	9	10,5
	Total	86	100
19 missing (18,1%)			

Missing = variáveis não descritas.

Associação entre variáveis ultra-sonográficas e o diagnóstico anatomopatológico

O contorno irregular e mal definido das imagens ultra-sonográficas esteve significativamente associado ao diagnóstico de câncer de mama. A ecogenicidade e a ecotextura das imagens não se correlacionaram com o diagnóstico anatomopatológico.

A associação das demais variáveis não pode ser avaliada pela ausência de variação na amostra estudada (Tabelas 2 e 3).

Dos 65 exames inconclusivos, 21 (32%) foram benignos e 44 (68%) foram malignos ao exame histopatológico. Entre os 21 laudos conclusivos, houve concordância em todos os 12 casos de impressão de benignidade e em sete de nove casos com suspeita de malignidade (houveram dois casos de falso-positivo) (Tabelas 3 e 4).

Tabela 2. Associação entre as variáveis ultra-sonográficas e o diagnóstico anatomopatológico.

Variáveis	Categorias ou estatísticas	GP	GN	p
Contorno	Regular	8	19	0,001
	Irregular	28	11	
Definição do contorno	Bem definido	10	15	0,011
	Mal definido	20	6	
Ecogenicidade	Hipoecogênico	35	33	0,36
	Hiperecogênico	1	4	
Ecotextura	Homogênea	7	9	0,37
	Heterogênea	23	16	
Sombra acústica	Não	6	–	NA
	Sim	18	4	
Reforço acústico	Não	–	–	NA
	Sim	3	5	
Relação largura/comprimento da imagem	> 1	–	1	NA
	< 1	2	–	
Forma	Arredondada	1	3	NA
	Lobulada	8	5	
	Oval	4	2	
	Elíptica	–	1	

GP = pacientes com diagnóstico de câncer; GN = pacientes sem câncer.

Tabela 3. Associação entre a variável conclusão do ultra-som e a presença de câncer.

Câncer	Inconclusivo	Provavelmente benigno	Benigno	Maligno	Total
Não	21 (32%)	3 (100%)	9 (100%)	2 (22%)	35
Sim	44 (68%)	–	–	7 (78%)	51
Total	65	3	9	9	86

Tabela 4. Análise univariada em que a variável resposta é a presença ou ausência de câncer.

Variáveis	Valor de p
Conclusão do ultra-som	0,000*
Contorno	0,001**
Definição do contorno	0,011**
Lesão palpável	1,000**
Forma	0,360
ecogenicidade	0,358**
ecotextura	0,377**
Sombra acústica	0,549**

* $p < 0,05$ = variável significativa; ** teste exato de Fisher.

Discussão

O presente estudo evidenciou que, entre as características ultra-sonográficas, o contorno mal definido e a irregularidade das margens foram os mais preditivos de malignidade.

Estas características quando evidenciadas ao ultra-som devem alertar o profissional quanto à maior possibilidade de câncer, devendo ele proceder à investigação mais invasiva. A ausência destes achados, entretanto, deve ser contextualizada no quadro clínico e mamográfico da paciente.

Demonstrou-se, também, que a impressão final do ultra-sonografista, presente em 82% dos laudos, foi, na maioria das vezes, inconclusiva (75,6%). Este fato ressalta algumas limitações deste exame como guia exclusivo na definição diagnóstica. Entretanto, a impressão de malignidade ou benignidade, quando descrita, correlacionou-se com o resultado anatomopatológico, demonstrando o alto grau de acurácia do método às custas da excessiva cautela do examinador em descrever sua hipótese diagnóstica.

No presente estudo, optou-se pela inclusão de laudos descritos por diferentes ultra-sonografistas, de diversos serviços de imagem, visando a abranger universo maior de exames no meio médico. Por não serem padronizados, muitos destes laudos não incluíram todas as variáveis analisadas, tornando-se fator limitante na correlação destas características com o diagnóstico anatomopatológico. A falta de descrição mais completa dos achados ultra-sonográficos é problema frequentemente encontrado na prática clínica, o que dificulta a interpretação deste exame pelo médico-assistente.

Diversos autores também procuraram correlacionar variáveis ultra-sonográficas com o diagnóstico anatomopatológico^{2,3,9,10}. Hasni *et al.*⁹, estudando tumores malignos palpáveis, concluíram que todos eram incompressíveis ao ultra-som e que 87,5% tinham margens mal definidas, irregulares, ecogenicidade interna heterogênea e ecogenicidade posterior variável.

Skaane e Engedal¹⁰ demonstraram associação entre a forma e o contorno irregular com malignidade. Estes autores também encontraram associação entre outras características ultra-sonográficas com câncer, como extensa hipocogenicidade, sombra acústica, halo ecogênico e distorção do tecido adjacente à imagem.

Rahbar *et al.*² concluíram que entre as variáveis ultra-sonográficas, aquelas mais associadas à malignidade foram as de forma irregular, margens mal definidas e com a relação largura/comprimento menor ou igual a 1,4. Segundo estes autores, algumas características não foram capazes de diferenciar lesões malignas de benignas, por exemplo, o efeito da massa na ecogenicidade posterior. Assim, como no presente estudo, demonstrou-se que, não obstante apresentarem excelente correlação com benignidade e malignidade, algumas variáveis são descritas com baixa frequência, como a hiperecogenicidade (2% dos casos).

O ultra-som de mama, embora seja método sensível, inócuo e de baixo custo, ainda é exame que depende da qualidade do examinador e do aparelho. Além disso, existem dificuldades de sua reprodutibilidade no meio médico, a despeito da conhecida existência de consensos que visam a padronização dos seus laudos^{4,6,11}.

Heinig *et al.*¹¹ demonstraram elevada acurácia do método de categorização do ultra-som de mama com base no escore de malignidade proposto pelo sistema BI-RADS. Neste estudo foram avaliadas 2.462 pacientes, das quais 287 submeteram-se à biópsia. A incidência de malignidade após o exame histológico, conforme a categorização proposta, foi de 1,2%, 17% e 94% para as categorias III, IV e V, respectivamente. Estes resultados reforçam o valor da ultra-sonografia padronizada na definição da conduta médica, mas não levam em conta a variação inter-observador nem a diversidade dos equipamentos utilizados.

No presente estudo, imagens com contornos irregulares e margens mal definidas estiveram mais associadas ao

câncer de mama. Estudos posteriores, com maior número de laudos e padronização deles, poderão identificar outras características relevantes na distinção entre lesões malignas e benignas.

Referências

1. Osako T, Takahashi K, Iwase T, et al. Diagnostic ultrasonography and mammography for invasive and non invasive breast cancer in women aged 30 to 39 years. *Breast Cancer*. 2007;14(2):229-33.
2. Rahbar G, Sie AC, Hansen GC, et al. Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. *Radiology*. 1999;213:889-94.
3. Leucht WJ, Rabe DR, Humbert KD. Diagnosis value of different interpretative criteria in real-time sonography of the breast. *Ultrasound Med Biol*. 1988;14(1):59-73.
4. Costantini M, Belli P, Ierardi C, et al. Solid breast mass characterization: use of the sonographic BI-RADS classification. *Radiol Med (Torino)*. 2007; 112(6):877-94.
5. Chang RF, Wu WJ, Moon WK, Chen DR. Automatic ultrasound segmentation and morphology of solid breast tumors. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;89(2):179-85.
6. Pasqualette HAP, Pereira PMS, Calas MJG, et al. Revisão e validação de uma proposta de classificação de laudos de ultra-sonografia mamária. *Rev Bras Mastol*. 2003;13(4):159-66.
7. Paulinelli RR, Moreira MAR, Freitas Jr. R. Ultra-sonografia no diagnóstico do câncer de mama: realidade atual e possibilidades para o futuro. *Rev Bras Mastol*. 2003;13(4):168-74.
8. Sehgal CM, Cary TW, Kansas SA, et al. Computer-based margin analysis of breast sonography for differentiating malignant and benign masses. *J Ultrasound Med*. 2004;23(9):1201-9.
9. Hasni H, Meah FA, Norlia A, Sharifah NA, Zulfiqar A. Ultrasound in the assessment of the palpable breast mass. *Med J Malaysia*. 2004;59(4):486-94.
10. Skaane P, Engedal K. Analysis of sonographic features in the differentiation of fibroadenoma and invasive ductal carcinoma. *AJR*. 1998;170:109-14.
11. Heinig J, Witteler R, Schmitz R, Kiesel L, Steinhard J. Accuracy of classification of breast ultrasound findings based on criteria used for BI-RADS. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 Apr 18. [Epub ahead of print]

Correlação entre exame clínico das mamas, exame mamográfico e exame histopatológico de mulheres atendidas em uma clínica de mastologia no Sul do Brasil

Correlation between clinical breast examination, mammography and histopathology examination of women attending in a mastology clinic at the South of Brazil

Rômulo Andrade de Vargas¹, Edison Barbosa de Vargas², Vera Regina Andrade Vargas³ e Honório Sampaio Menezes⁴

¹ Aluno concluinte do curso de Medicina.

² Médico especialista em Mastologia.

³ Professora Mestre da Universidade Regional Integrada (URI) do Alto Uruguai e das Missões, Campus de Santo Ângelo.

⁴ Professor-doutor da Faculdade de Medicina da Universidade Luterana do Brasil (Ulbra).

Universidade Luterana do Brasil.

Endereço para correspondência: Vera Regina Andrade Vargas. Rua Barão de Santo Ângelo, 1305, 98801-740, Santo Ângelo, RS, e-mail: vvargas@urisan.tche.br

Recebido em: 20/7/2008 Aceito após modificações em: 1/9/2008

Palavras-chaves

Câncer de mama; Exame clínico das mamas; Mamografia.

Keywords

Cancer; Clinical and mammography.

RESUMO

Objetivos: O objetivo do presente estudo foi correlacionar o exame clínico das mamas, a mamografia e a histopatologia, e verificar a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo. **Métodos:** Foram analisados 193 prontuários de pacientes atendidas em uma clínica privada no município de Santo Ângelo, RS. As variáveis identificadas foram a idade das pacientes, os resultados dos exames clínicos, mamográficos e histopatológicos. **Resultados:** As mulheres apresentaram idade média de 48,5 anos, variando de 18 a 92 anos. Tiveram exame clínico negativo ou com alterações benignas 55,4% no histopatológico. Quando foi correlacionado o diagnóstico histopatológico com o exame clínico das mamas, foi observada associação significativa ($p < 0,001$), com sensibilidade de 94,2%, especificidade de 33,6%, valor preditivo positivo de 53,3% e valor preditivo negativo de 87,8%. O histopatológico com mamográfico teve maior associação, quando analisada a categoria BI-RADS® V com sensibilidade de 54,7%, especificidade de 99,1%, valor preditivo positivo de 97,9% e valor preditivo negativo de 73,1%. **Conclusão:** A palpação mamária isolada pode ser um simples, rápido e eficiente exame clínico de rastreamento para o câncer de mama. O histopatológico benigno apresenta maior correlação dentro do BI-RADS® I, II e III. As pacientes com classificação BI-RADS® IV e V devem ser submetidas a exame histopatológico pelo alto risco de doença maligna associada.

ABSTRACT

Objective: The aim of the present study was to correlate the clinical breast examination, mammography and histopathology, to verify the sensitivity, specificity, negative and positive predictive values. **Materials and Methods:** Were analyzed 193 of patients seen at a private clinic in the city of Santo Ângelo, RS. The variables identified were the patients' age, the clinical exam results,

mammography and histopathological. Results: The average of the women was 48.5 years, varying from 18 to 92. 55.4% had negative exam or benignant alteration on the histopathological. When the histopathological was correlated with the clinical breast examination, a significant association was seen ($p < 0.001$), with sensitivity 94.2%, specificity 33.6%, negative and positive values 87.8% and 53.3%. The histopathological shows bigger corralation inside BI-RADS V, with sensitivity 54.7%, specificity 99.1%, negative and positive values 73.1% and 97.9%. Conclusion: Mammary touching alone can be a simple, fast and efficient screening clinical examination for breast cancer. The histopathological shows bigger correlation inside BI-RADS ° 0, I, II, III. Patients with BI-RADS ° IV, V must be submitted to histopathological exam for the high risk of associated malignant disease.

Introdução

O câncer de mama é uma doença genética, ambiental e multifatorial, sendo problema de saúde pública e constituindo, no Brasil, a primeira causa de morte por neoplasia entre as mulheres. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (Inca), ocorrerão, no Brasil, 49.400 novos casos, e para os estados do Rio de Janeiro e do Rio Grande do Sul as estimativas apontam 92,8 e 85,5 casos para cada 100.000 mulheres, respectivamente, para o ano de 2008. Atualmente, por volta de 60% dos casos são diagnosticados em estágios avançados, apresentando curva de mortalidade que mantém inclinação ascendente na mesma curva. Em países desenvolvidos, com o diagnóstico mais precoce, a inclinação da curva de mortalidade é descendente. Isso pode ser explicado pelo fato de que, no Brasil, a disponibilidade de técnicas diagnósticas e terapêuticas é de difícil acesso em saúde pública¹⁻⁴.

A carcinogênese mamária é dividida em três fases: a iniciação, a promoção e a progressão. A iniciação é um evento genético rápido e irreversível que se caracteriza pela ativação de protooncogenes e pela inibição de genes supressores tumorais. A promoção é lenta e reversível, estando associada a múltiplos fatores, como reações inflamatórias, fatores de crescimento e fatores hormonais. A progressão é lenta e irreversível e se associa aos múltiplos fatores de capacitação das células em invadirem e colonizarem (metastatização)^{3,5}.

Vários fatores de risco têm sido associados ao câncer de mama, entre eles, incluem-se: antecedentes familiares, fatores genéticos, mutações genéticas, nuliparidade, gestação tardia, idade avançada, menarca precoce, menopausa tardia, uso de anticoncepcionais orais, terapia de reposição hormonal, alcoolismo, radiação ionizante, obesidade, dieta, alterações proliferativas da mama e enfermidades benignas da mama. Entre os fatores mencionados, existem associações bem confirmadas e associações prováveis com base em estudos substanciados e em estudos limitados ou, ainda, não concluídos^{3,6}.

A prevenção do câncer de mama pode ser primária ou secundária. Na primária é quando se elimina ou se modifica fatores de risco, adotando-se alimentação mais saudável e realizando-se atividades físicas. A gravidez precoce reduz significativamente o aparecimento do câncer de mama. Na prevenção secundária do câncer de mama, enquadra-se o diagnóstico precoce que possibilita o tratamento de lesões potencialmente malignas^{7,8}.

Em relação ao diagnóstico do câncer de mama, esse pode ser clínico ou imaginológico. O diagnóstico precoce dessa neoplasia é a única forma de diminuir as taxas de morbimortalidade. O exame clínico das mamas (ECM), se realizado por profissionais experientes, pode detectar tumor a partir de 1 cm de diâmetro. Nesse exame devem ser realizadas as inspeções estática e dinâmica, a palpação das axilas e a palpação da mama com a paciente em decúbito dorsal. A mamografia (MMG) é utilizada no rastreamento (diagnóstico precoce) do câncer de mama e tem resultado aumento do número de pacientes que apresentam lesões mastológicas impalpáveis que, para melhor orientação terapêutica, necessitam de estudo histopatológico. Nesse sentido, o Colégio de Radiologia dos Estados Unidos (ACR) elaborou, em 1992, um conjunto de recomendações para a padronização de laudos mamográficos que ficou conhecido pela sigla BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*). O objetivo da sistematização é padronizar a nomenclatura de laudos, que devem possuir conclusão diagnóstica e propor conduta, ressaltando que a mamografia deve ser sempre precedida pelo exame físico e comparada com exames mamográficos anteriores (Tabela 1)⁹⁻¹¹.

O diagnóstico histopatológico das lesões palpáveis e impalpáveis de mama pode ser realizado por meio de punção aspirativa com agulha fina (PAAF), punção com agulha grossa (*core biopsy*), mamotomia (*advanced breast biopsy instrumentation system* – ABBI), cirurgia a céu aberto após marcação estereotáxica da lesão com agulha, corantes, radiomarcadores (*radioguided ocult lesion localization* – ROLL) ou com ultra-sonografia. Esse diagnóstico

Tabela 1. Quadro com as categorias BI-RADS®.

Categoria	Interpretação	Risco de câncer	Conduta
0	Inconclusivo.		Exame adicional (ultra-sonografia, magnificação ou compressão localizada).
1	Benigno.	0,05%	Controle anual a partir dos 40 anos.
2	Benigno.	0,05%	Controle anual a partir dos 40 anos
3	Provavelmente benigno.	Até 2%	Repetir em seis meses (eventualmente biópsia).
4 (A, B, C)	Suspeito.	> 20%	Biópsia.
5	Provavelmente maligno.	> 75%	Biópsia.
6	Lesão já biopsiada e diagnosticada como maligna, mas não retirada ou tratada.	100%	

Fonte: BI-RADS® *Breast Imaging Reporting and Data System*. 4ª ed. Copyright 1992, 1993, 1995, 1998, 2003. American College of Radiology®

é dividido em lesões *in situ* e lesões invasoras. Entre as lesões *in situ* encontram-se o carcinoma lobular *in situ* e o carcinoma ductal *in situ*. Entre as lesões invasoras encontram-se o carcinoma ductal invasor sem outra especificação e os carcinomas tipo histológico especial (medular, tubular, colóide e papilífero)^{12,13}.

O objetivo do presente estudo foi correlacionar o ECM, a MMG e o exame histopatológico, verificando-se o valor preditivo positivo (VPP), o valor preditivo negativo (VPN), a sensibilidade e a especificidade desses exames.

Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo, observacional e transversal em uma Clínica de Ginecologia e Mastologia no município de Santo Ângelo, RS, Brasil. A amostra de conveniência foi composta por 193 fichas de consultas médicas de pacientes atendidas entre o período de 2003 a 2006. Os critérios de inclusão no estudo foram: as pacientes que apresentaram, na anamnese, queixas mamárias, as pacientes assintomáticas com diagnóstico MMG de lesões impalpáveis de mama (microcalcificações e/ou nódulos) classes BI-RADS® 0, I, II, III, IV e V, as pacientes assintomáticas que apresentaram alterações, como nódulos e retrações em seus exames clínicos mamários de rotina e as pacientes assintomáticas em consulta de rotina. Foram excluídos do estudo os pacientes masculinos que procuraram atendimento por apresentar alterações mamárias, as pacientes menores de 18 anos, as pacientes sem queixas relacionadas à mama, as pacientes sem alterações em suas mamografias e em seu exame clínico em consultas de rotina e as pacientes com prontuários incompletos.

As variáveis identificadas nas fichas de consultas médicas foram: a idade das pacientes, os resultados dos exames

clínicos, os resultados dos exames radiológicos e os resultados dos exames histopatológicos. As pacientes foram agrupadas por faixa etária da seguinte maneira: < 30, 30 a 39, 40 a 49, 50 a 59, 60 a 69 e ≥ 70 anos de idade. Para facilitar a análise estatística, os exames clínicos foram agrupados em alterados e normais. Os exames clínicos alterados consideraram dor na mama, nódulo, edema, retrações da pele, mudança de tamanho ou formato, descarga pelo mamilo e mudanças na aparência da pele. Os laudos dos exames radiológicos foram agrupados em benignos, intermediários e malignos ou com alta probabilidade de malignidade. Para o BI-RADS®, nas mamografias negativas, foi utilizada ausência de sinais de malignidade (categoria I – BI-RADS®). As demais categorias foram consideradas conforme a Tabela 2.

Tabela 2. Quadro com a classificação BI-RADS® e os achados mamográficos.

Achados mamográficos	Categoria BI-RADS®
Inconclusivos	0
Mamografia normal	I
Benignos	II
Intermediários	III (provavelmente benignos) e IV (suspeitos)
Malignos ou com alta probabilidade de malignidade	V

A categoria 6 foi excluída por não ter sido encontrada em nenhuma paciente do estudo.

Para o exame histológico, foi agrupado como benigno e maligno. Como alteração benigna, foi considerada: fibroadenoma, tumor filodes, papiloma intraductal, lipoma, adenose, metaplasia apócrina, ectasia ductal, macro e microcistos, hiperplasia simples, hiperplasia moderada ou florida, adenose esclerosante e papiloma. Foram con-

siderados como malignos todos os resultados histopatológicos de carcinoma *in situ* e invasivos da mama. E, para a comparação com o exame clínico e o exame histopatológico, foi considerado o exame histopatológico como o padrão-ouro.

O teste qui-quadrado foi aplicado para estudar as associações entre os resultados do exame histopatológico e dos exames ECM e MMG. Para esse teste, quando o valor *p* for menor que 0,05 a homogeneidade dos dados é rejeitada, isto é, pode-se concluir que deve existir associação significativa entre as variáveis, com nível de significância de 5%.

Também foi utilizado o teste de resíduos para verificar essas associações. Resíduos positivos sugerem haver associação positiva entre as categorias das variáveis relacionadas; resíduos negativos sugerem haver afastamento entre elas. Foi utilizado o nível de significância de 5%. Os resíduos ajustados foram avaliados em nível de significância de 10% e de 5%, sendo resíduos significantes quando iguais ou maiores que 1,64 e 1,96, respectivamente.

Foram verificados a sensibilidade e a especificidade, o VPP e o VPN dos exames. A sensibilidade de um teste diz respeito à capacidade que este tem de detectar os indivíduos verdadeiramente doentes, e é calculada pela fórmula: sensibilidade (%) = (verdadeiros positivos/verdadeiros positivos + falsos negativos) × 100. A especificidade de um teste corresponde à capacidade que este apresenta em detectar os indivíduos verdadeiramente saudáveis. Este indicador é calculado pela seguinte fórmula: especificidade (%) = (verdadeiros negativos/falsos positivos + verdadeiros negativos) × 100. O VPP corresponde à probabilidade de ter a doença em um paciente com resultado positivo do teste. É calculado a partir da seguinte fórmula: VPP (%) = (verdadeiros positivos/verdadeiros positivos + falsos positivos) × 100. O VPN corresponde à probabilidade de não ter a doença quando o resultado do teste é negativo. É calculado a partir da seguinte fórmula: VPN (%) = (verdadeiros negativos/falsos negativos + verdadeiros negativos) × 100.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Regional Integrada (URI) do Alto Uruguai e das Missões, campus de Santo Ângelo, e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Luterana do Brasil (Ulbra), e cuidados foram tomados a fim de preservar a privacidade e a confidencialidade.

Resultados

Das 193 pacientes que participaram do estudo, a idade média foi de 48,5 anos (desvio-padrão de 13,04), variando de 18 a 92 anos de idade. Dessas, 6,7% (13/193) tinham idades inferiores de 29 anos, grande parte (38,3%; 74/193) estava na

faixa etária de 40 a 49 anos, seguida pelas pacientes que se encontravam na faixa etária de 50 a 59 anos (24,9%; 48/193) (Figura 1).

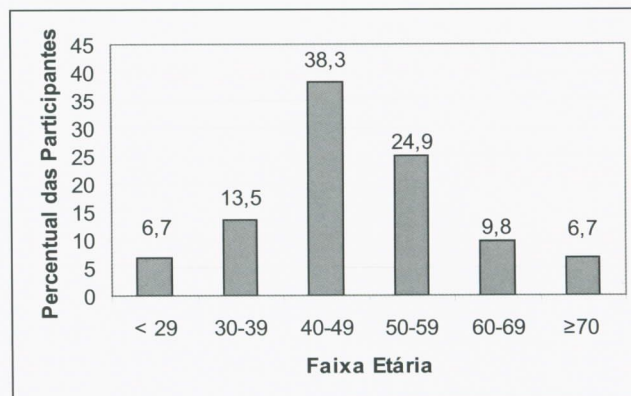


Figura 1. Distribuição das frequências das participantes por faixa etária.

Em relação às frequências dos resultados dos exames, das 193 pacientes, a maioria (78,8%; 152/193) apresentou resultados alterados no ECM, grande parte (43,5%; 84/193) apresentou BI-RADS® III no exame mamográfico e a maioria (55,4%; 107/193) apresentou resultado histopatológico benigno (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição das frequências dos exames clínicos, mamográficos e histopatológicos.

Exame	n (193)	%	% acumulado
ECM			
Alterado	152	78,8	78,8
Normal	41	21,2	100,0
MMG			
BI-RADS 0	5	2,6	2,6
BI-RADS I	4	2,1	4,7
BI-RADS II	16	8,3	13,0
BI-RADS III	84	43,5	56,5
BI-RADS IV	36	18,7	75,1
BI-RADS V	48	24,9	100,0
Histopatologia			
Benigno	107	55,4	55,4
Maligno	86	44,6	100,0

Abreviaturas: ECM: exame clínico das mamas; MMG: mamografia.

Quando foi correlacionado o diagnóstico histopatológico com o ECM foi observado que entre aqueles com ECM alterado, 53,3% apresentaram histopatologia maligna e entre aqueles que apresentaram ECM normal, 87,8% apresentaram histopatologia benigna, mostrando associação significativa ($p < 0,001$). Na análise de resíduos, tam-

bém foi observada essa associação entre ECM normal e histopatológico benigno e entre ECM alterado e histopatológico maligno (Tabela 4).

Quando foi correlacionado o diagnóstico histopatológico com o exame mamográfico das mamas (MMG), não foi possível utilizar o teste qui-quadrado, pois em quatro categorias do BI-RADS® (33,3%) teve seu valor esperado menor do que 5. Só é possível realizá-lo com, no máximo, 20% dos valores esperados menores do que 5 e com todos maiores do que 1. Na análise de resíduos, foram observadas algumas associações entre os resultados do exame de MMG e do exame histopatológico (Tabela 5).

O VPP do ECM das pacientes foi de 0,533, o que significa que entre os diagnósticos apresentados alterados 53,3% estavam corretos (eram malignos), entretanto, 46,7% considerados alterados eram benignos. É possível afirmar que entre 100 pessoas que tiveram o teste alterado, 53 realmente tinham a doença (Tabela 4). O VPN do ECM das pacientes foi de 0,878, o que significa que entre os diagnósticos apresentados normais 87,8% estavam corretos (eram benignos) e 8,6% considerados normais, eram malignos (Tabela 4). A sensibilidade do ECM foi de 94,2%, isso significa que entre 100 pacientes, 94 foram corretamente identificadas doentes e seis foram errone-

amente consideradas sadias, enquanto a especificidade foi de 33,6%, o que significa que entre 100 pacientes com a doença, 34 foram corretamente identificadas sadias e 66 sadias foram erroneamente consideradas doentes (Tabela 4).

O VPP da MMG para BI-RADS® V das pacientes foi de 97,9%, o que significa que 98 pacientes realmente tinham a doença. Entretanto, 2,1% considerados como alterados eram benignos. O VPN do MMG para BI-RADS® V das pacientes foi de 73,1%, o que significa que estavam corretos (eram benignos), e 26,9% considerados como normais, eram malignos. A sensibilidade do MMG para BI-RADS® V foi de 54,7%, isso significa que entre 100 pessoas com a doença, 55 foram corretamente identificadas doentes e 45 doentes foram erroneamente consideradas sadias, enquanto a especificidade foi de 99,1%, o que significa que entre 100 pessoas com a doença, 99 foram corretamente identificadas sadias e uma sadia foi erroneamente considerada doente (Tabela 4).

O VPP do MMG para BI-RADS® VI e V das pacientes foi de 89,3%, visto que 89 pacientes realmente tinham a doença. Entretanto, 10,7% considerados alterados eram benignos. O VPN do MMG para BI-RADS® IV e V das pacientes foi de 89,9%, significando que estavam corre-

Tabela 4. Exame clínico das mamas *versus* histopatologia.

ECM	Histopatologia						Total
	Benigno			Maligno			
	n	%	Resíduos ajustados	n	%	Resíduos ajustados	
Alterado	71	46,7	-4,7	81	53,3	4,7	152
Normal	36	87,8	4,7	5	12,2	-4,7	41
Total	107	55,4		86	44,6		193

ECM = Exame clínico das mamas; $p < 0,001$ para o teste qui-quadrado ($\chi^2 = 22,07$). Resíduos ajustados com nível de significância de 10% e de 5%, sendo os resíduos significantes quando iguais ou maiores que 1,64 e 1,96, respectivamente.

Tabela 5. Mamografia *versus* histopatologia.

MMG	Histopatologia						Total
	Benigno			Maligno			
	n	%	Resíduos ajustados	n	%	Resíduos ajustados	
BI-RADS® 0	5	100,0	2,0	0	0,0	-2,0	5
BI-RADS® I	4	100,0	1,8	0	0,0	-1,8	4
BI-RADS® II	15	93,8	3,2	1	6,3	-3,2	16
BI-RADS® III	74	88,1	8,0	10	11,9	-8,0	84
BI-RADS® IV	8	22,2	-4,4	28	77,8	4,4	36
BI-RADS® V	1	2,1	-8,6	47	97,9	8,6	48
Total	107	55,4		86	44,6		193

MMG = Mamografia; Resíduos ajustados com nível de significância de 10% e de 5%, sendo os resíduos significantes quando iguais ou maiores que 1,64 e 1,96, respectivamente.

tos (eram benignos), e 10,1% considerados normais, eram malignos. A sensibilidade do MMG para BI-RADS® IV e V foi de 87,2%, isso significa que entre 100 pessoas com a doença, 87 foram corretamente identificadas como doentes e 13 doentes foram erroneamente consideradas saudias, enquanto a especificidade foi de 91,6%, significando que entre 100 pessoas com a doença, 92 foram corretamente identificadas saudias e oito saudias foram erroneamente consideradas doentes (Tabela 6).

O VPP do MMG para BI-RADS® III, VI e V das pacientes foi de 50,6%, o que significa que 51 pacientes realmente tinham a doença. Entretanto, 49,4% considerados alterados eram benignos. O VPN foi de 96,0%, o que significa que estavam corretos (eram benignos), e 4% considerados normais, eram malignos. A sensibilidade do MMG para BI-RADS® III, IV e V foi de 98,8%, significando que entre 100 pessoas com a doença, 99 foram corretamente identificadas doentes e um doente foi erroneamente considerado sadio, enquanto a especificidade foi de 22,4%, o que significa que entre 100 pessoas com a doença, 22 foram corretamente identificadas saudias e 78 saudias foram erroneamente consideradas doentes (Tabela 4).

Discussão

O estudo foi realizado em uma clínica privada no município de Santo Ângelo, que assiste uma parcela da população com acesso ao diagnóstico precoce do câncer de mama, por meio de todos os exames disponíveis, sendo realizados em curto período.

No período do estudo, obteve-se amostra de 193 pacientes, que foi considerada satisfatória para a avaliação do perfil das mulheres atendidas naquele serviço. Das 193 pacientes, a idade média foi de 48,5 anos, apresentando ampla variação de 18 a 92 anos de idade. Dessas, 6,7% tinham idades inferiores a 29 anos, visto que, nessa faixa etária, as alterações mamárias são, maioria, benignas, quando presentes. Esses dados diferem da literatura em relação à IM, conforme o levantamento de 1.607 casos do Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), realizado por Menke *et al.*¹⁴, entre 1972

e 2002, no qual os autores observaram idade média de 53 anos no momento do diagnóstico, com extremos entre 18 e 90 anos. Os dados do presente estudo também são similares aos realizados por Kolb *et al.*¹⁵, com o objetivo de determinar o desempenho do rastreamento mamográfico, da ultra-sonografia e do exame clínico, e Moraes *et al.*¹⁶, sobre a sobrevivência das pacientes, com câncer de mama, atendidas em ambulatório, as IM foram de 59,9 anos e 54 anos (21-89), respectivamente. Das pacientes do presente estudo, 79% tinham mais que 40 anos, refletindo o fato de que a maioria dos casos de câncer de mama é identificada entre 45 e 60 anos¹⁴⁻¹⁶.

No presente estudo, apresentaram resultado maligno no exame histopatológico 45% das pacientes contra apenas 19% e 28% observados nos estudos de Urban *et al.*¹⁷ e Kolb *et al.*¹⁵, respectivamente. O que pode ser explicado pelo fato de apenas as pacientes com prontuários completos e com resultados dos exames histopatológicos terem sido incluídas^{15,17}.

Para que o câncer de mama seja diagnosticado cedo é essencial que um teste rápido de rastreamento esteja ao alcance de grande número de mulheres. O ECM, normalmente, é realizado pelo médico especialista e consome tempo¹⁸. Essa técnica depende muito da experiência do profissional e, em muitas vezes, detecta alterações apenas quando já estão em estágios avançados da doença, pois nódulos menores que 1 cm raramente são palpáveis¹⁹. A palpação da mama contra a parede torácica, com a paciente supina, foi achada conscientemente a técnica mais bem-sucedida para detecção de massa¹⁸.

Das pacientes do estudo, 78,8% apresentaram resultados alterados no ECM. Esse dado difere do estudo de Kolb *et al.*¹⁵, em que 27,6% das mulheres examinadas apresentavam alterações clínicas no seu exame físico. Essa diferença pode ser explicada porque no estudo de Kolb *et al.*¹⁵ foi realizado rastreamento com 27.285 mulheres, enquanto no presente estudo foram incluídas mulheres que procuraram uma clínica de mastologia para realizar seus exames por já terem queixa clínica relacionada às suas mamas.

A sensibilidade do ECM do presente estudo foi de 94,2% e a especificidade foi de 33,6%. Esses dados diferem do estudo de Kolb *et al.*¹⁵, que encontraram sensibilidade

Tabela 6. Performance do ECM e da MMG, conforme o histopatológico (padrão-ouro).

Exame		Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
ECM		94,2	33,6	53,3	87,8
MMG	BI-RADS® V	54,7	99,1	97,9	73,1
	BI-RADS® VI e V	87,2	91,6	89,3	89,9
	BI-RADS® III, IV e V	98,8	22,4	50,6	96,0

ECM: exame clínico das mamas; MMG: exame de mamografia; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

de 27,6% e especificidade de 99,4%, entretanto o VPN foi semelhante sendo de 87,8% neste estudo e de 99,4% no de Kolb *et al.*¹⁵. E o VPP do presente estudo (53,3%) foi pouco superior ao encontrado por Kolb *et al.*¹⁵, que foi de 28,9%. No estudo de Barton *et al.*²⁰, os autores observaram valores diferentes ao encontrado no presente estudo, com sensibilidade de 54% e especificidade de 94%.

Na casuística do presente estudo, 53,3% dos exames físicos alterados tiveram histopatologia maligna. No estudo *Efficiency of palpation in clinical detection of breast cancer* de Mahoney *et al.*¹⁸, os pesquisadores encontraram, entre os exames físicos alterados, 55% das pacientes com o exame histopatológico apontando malignidade, o que está de acordo com os dados do presente estudo.

O exame mamográfico associado ao ECM em mulheres assintomáticas, em intervalos regulares, tem como objetivo detectar o câncer precocemente, especialmente aqueles não-palpáveis, por terem menos que 1 cm¹.

Um ponto importante foi a impossibilidade de fazer a correlação de BI-RADS[®] III, IV e V (agrupados) dos achados mamográficos com o diagnóstico definitivo por estudo histopatológico. Isso se deveu ao reduzido número de pacientes em algumas categorias do BI-RADS[®]. No presente estudo, a sensibilidade foi de 100% e a especificidade de 22,4%. O VPP do presente estudo foi de 50,6% e o VPN de 96%. Esses dados são semelhantes aos encontrados por Kolb *et al.*¹⁵.

Observou-se que 77,8% das pacientes diagnosticadas na categoria IV de BI-RADS[®] apresentaram lesão maligna, sendo índice relativamente alto quando comparado com o estudo de Vieira e Toigo²¹, que acharam 55,55%. Das 48 pacientes do presente estudo da categoria V, foi diagnosticada lesão maligna em 97,9% dos casos, achado condizente com o referido na literatura, que afirma que a probabilidade de câncer nesta categoria deve ser acima de 90%²². Na publicação de Vieira e Toigo²⁰, os autores encontraram 96,29% de malignidade para essa categoria.

A análise de resíduos revela algumas associações ($p < 0,05$) entre os resultados do MMG e do exame histopatológico. Os BI-RADS[®] IV e V estão associados ao resultado maligno do histopatológico e os BI-RADS[®] 0, II e III estão associados ao resultado benigno do histopatológico. Já o resultado BI-RADS[®] I está associado ao resultado benigno do histopatológico. Estes dados estão de acordo com a *Breast Imaging Reporting and Data System: BI-RADS[®]*¹², em que o risco para neoplasia maligna é muito baixo nas categorias I, II e III, sendo muito elevadas nas categorias IV (> 20) e V (> 75).

Nota-se, ainda, que as mamografias negativas (categoria I), ou com achados benignos (categoria II), ou provavelmente benignos (categoria III), passaram por biópsia, o que pode fazer inferência ao anseio da paciente ou do médico da paciente ou mesmo ausência de credibilidade da

classificação de BI-RADS[®]. Por fim, a suspeição de lesão maligna (categoria IV) ao se manter a avaliação radiológica, requereu confirmação histopatológica que reiterou tratar-se de câncer. Esses dados vêm ao encontro da indicação de prosseguimento de investigação para esta categoria.

Conforme a pesquisa, pode-se concluir que a palpação mamária é exame clínico simples, rápido e eficiente de rastreamento para câncer de mama, quando realizado pelo médico, pois, dessa forma, apresenta alta sensibilidade. O exame histopatológico benigno apresenta correlação ($p < 0,05$) com BI-RADS[®] 0, I, II e III. As pacientes com classificação mamográfica BI-RADS[®] IV e V devem ser submetidas a exame histopatológico pelo alto risco de doença maligna associada, por causa do alto VPP deste exame.

Referências

1. Aguillar VLM, Bauab SP. Rastreamento mamográfico para detecção precoce do câncer de mama. *RBM*. 2003;13:82-9.
2. Fernandes SS, Pereira ASP, Montenegro CAB, Koch HA, Lima ML. Ultra-sonografia tridimensional da mama: uma expectativa. *RBM*. 2004;14:91-4.
3. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativas 2008. Incidência de Câncer no Brasil. [Acessado em 1 jul 2008]. Disponível em <<http://www.inca.gov.br>>.
4. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Diseases of the breast*. 3. ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2004. p.133-6.
5. Menke CH, Biazús JV, Xavier NL, et al. *Rotinas em Mastologia 2*. ed. Porto Alegre; Artmed. 2007. p.129-31.
6. Parking DM, Malone KE, Porter PL, et al. Global cancer statistics. *Cancer J Clin*. 2005;55:74-108.
7. Godinho ER, Koch HA. Rastreamento do câncer de mama: aspectos relacionados ao médico. *Radiol Bras*. 2004;37:91-9.
8. Borghesan DHP, Baraúna M, Pelloso SM. Auto-exame das mamas: conhecimento e prática entre profissionais da área da saúde de uma instituição pública / Self-examination of breast: knowledge and practice in government health professionals. *Acta Sci Health Sci*. 2003; 25:103-13.
9. Marinho LAB, Costa-Gurgel MS, Cecatti JG, Osis MJD. Conhecimento, atitude e prática do autoexame das mamas em centros de saúde. *Rev Saúde Pública*. 2003;37(5):576-82.
10. Molina L, Dalben I, De Luca LA. Análise das oportunidades de diagnóstico precoce para as neoplasias malignas de mama. *Rev Assoc Med. Bras*. 2003;49:185-90.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Controle do câncer de mama: Documento de consenso. 2004. [Acesso em: 20 ago 07]. Disponível em: <www.inca.gov.br/publicacoes/consensointegra.pdf>.
12. Pfarl G, Helbich MD TH; BI-RADS[®]. *Breast Imaging Reporting and Data System*. 4. ed. Copyright 1992, 1993, 1995, 1998, 2003 American College of Radiology. [Acesso em: 20 ago 2007]. Disponível em: <<http://www.birads.at>>.
13. Wong AY, Salisbury E, Bilous M. Recent developments in stereotactic breast biopsy methodologies: an update for the surgical pathologist. *Adv Anat Pathol*. 2000;7:6-35.

15. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*. 2002;225:165-75.
14. Menke CH, Biazús JV, Xavier NL, et al. Rotinas em Mastologia 1. ed. Porto Alegre. Artmed. 2005. p.99-102.
16. Moraes AB, Zanini RR, Turchiello MS, Riboldi J, Medeiros LR. Estudo da sobrevivência de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2006;22(10):2219-28.
17. Urban LA. Biópsia percutânea a vácuo (mamotomia) guiado por ultra-sonografia: experiência de 404 casos. Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2005. p.1-125.
18. Mahoney L, Csima A. Efficiency of palpation in clinical detection of breast cancer. *CMA Toronto J*. 1982;127(8):729-31.
19. Yang WT, Tse GMK. Sonographic, mammographic, and histopathologic correlation of symptomatic ductal carcinoma in situ. *Am Roentgen Ray Soc*. 2004;182:101-10.
20. Vieira AV, Toigo FT. Predição de malignidade em pacientes das categorias 4 e 5 BI-RADS; *Radiol Bras*. 2004;37:25-7.
21. Scaranelo AM, Barros N. Normatização no laudo de mamografia no Brasil: a utilização do modelo americano (BI-RADS) também na clínica privada. *Radio Brás*. 2000;33:311-6.

Sensibilidade e especificidade do linfonodo sentinela axilar pós-quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama avançado

Sensitivity and specificity of axillary sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy in advanced breast cancer

Sílvia Oliveira Bezerra¹, Antonio Simão dos Santos Figueira Filho²

¹ Médica Mastologista do Centro Integrado de Saúde Amaury Medeiros, Recife, PE.

² Professor titular de Mastologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – (FCM-UPE).

Endereço para correspondência: Sílvia Oliveira Bezerra, Rua General Abreu e Lima, 87, apto. 501,

Tamarineira, 52041-040, Recife, PE, e-mail: silviaobezerra@terra.com.br

Recebido em: 13/8/2008 Aceito após modificações em: 3/10/2008

Palavras-chaves

Neoplasias da mama;
Biópsia do linfonodo sentinela; Quimioterapia neoadjuvante;
Sensibilidade e especificidade.

Keywords

Breast neoplasias;
Sentinel lymph node biopsy; Neoadjuvant chemotherapy; Sensitivity and specificity.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a concordância dos achados histopatológicos em linfonodos sentinela e axilares, após quimioterapia neoadjuvante para câncer de mama avançado. **Método:** Por estudo prospectivo, clínico, foram comparados histopatologicamente grupos de linfonodos de 21 mulheres, com câncer de mama em estádios III ou IV, submetidas a quimioterapia neoadjuvante, biópsia de linfonodo sentinela pelo azul patente e mastectomia radical, no Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife, PE, de outubro de 2005 a outubro de 2006. Com o programa *Statistical Package for Social Sciences* 13.0, empregaram-se: teste exato de Fisher em nível de significância de 5%, teste Kappa e cálculos de concordância, sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, proporção de falso-negativos e positivos. Foram excluídas 7/28 (25%) pacientes por impossibilidade de identificar linfonodo sentinela. **Resultados:** O número de linfonodos sentinela excisados igualou-se a um (19/21; 90,5% pacientes) ou dois (2/21; 9,5% pacientes). As taxas de concordância, falso-negativos, falso-positivos, sensibilidade e especificidade de células neoplásicas em linfonodo sentinela, comparadas à dos axilares, foram: 71,4%, 38,5%, 12,5%, 61,5% e 87,5%, respectivamente, com grau de concordância significativo ($p = 0,027$; $\kappa = 0,447$). **Conclusão:** Ao ser comparado a outros trabalhos, o presente estudo identificou menor taxa de concordância, maior de falso-negativos e igual taxa de identificação, com baixa sensibilidade, alta especificidade e grau de concordância significativo.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the agreement of histopathologic findings on sentinel and axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer. **Methods:** Within a prospective, clinical study, lymph node groups of 21 women, carriers of breast cancer in stadium III or IV, submitted to neoadjuvant chemotherapy and radical mastectomy after lymph node biopsy by patent blue, at the Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife, Pernambuco, Brazil, from October 2005 to October 2006, were histopathologically compared. *Statistical Package for Social Sciences* 13.0 software was used to perform Fisher exact test, with significance level of 5%, Kappa test and calculi of agreement, sensibility, specificity, positive and negative predictive values, false negatives and positives ratios. One excluded 7/28 (25%) patients due to the impossibility to identify sentinel lymph node. **Results:** Excised sentinel lymph

*nodes varied from one (19/21; 90.5% patients) to two (2/21; 9.5% of patients). Comparing sentinel to axillary lymph nodes for positivity of neoplastic cells, rates of agreement, false negatives and positives, sensibility and specificity were: 71.4%, 38.5%, 12.5%, 61.5% and 87.5%, respectively, with significant concordance degree ($p = 0.027$; $\kappa = 0.447$). **Conclusion:** Related to other studies, one identified minor concordance rate, higher false negative rate and equal identification rate, associated to low sensibility, high specificity and a significant concordance degree.*

Introdução

Nos últimos 50 anos, a cirurgia presenciou poucos procedimentos tão rapidamente adotados na prática clínica quanto a biópsia do linfonodo sentinela, considerada novo padrão para avaliação do comprometimento axilar no câncer de mama¹⁻⁵, mesmo antes de sua validação, que só ocorreu a partir de 2006, quando dois estudos clínicos aleatorizados comprovaram que o tempo livre de doença de pacientes submetidas à técnica do linfonodo sentinela é semelhante ao da linfadenectomia radical^{6,7}.

Na Conferência de Consenso Internacional sobre Biópsia do Linfonodo Sentinela⁸, a técnica foi indicada para carcinomas unifocais, com diâmetro máximo de 3 cm, associado à axila clinicamente negativa para metástase. As contra-indicações relativas e absolutas eram: gravidez, história de quimioterapia neoadjuvante prévia, referência à cirurgia mamária ou axilar prévia e carcinomas multicêntricos e multifocais.

À medida que as pesquisas foram sendo desenvolvidas, novas indicações puderam ser feitas. Assim, o Consenso Europeu⁹ e a Sociedade Americana de Oncologia Clínica¹⁰, nas normas de tratamento de câncer de mama em estádios I e II, incluíram a técnica da biópsia do linfonodo sentinela como primeira opção para carcinomas infiltrantes, unifocais, com negatividade de comprometimento axilar, desde que realizada por mastologista experiente. A inclusão da técnica do linfonodo sentinela nos consensos motivou novas pesquisas, que objetivaram estender sua indicação para reduzir as linfadenectomias desnecessárias¹¹⁻¹⁴. Foi possível comprovar a operabilidade pela técnica da biópsia do linfonodo sentinela de pacientes obesas¹⁵, portadoras de tumores multicêntricos ou multifocais² e submetidas a cirurgias prévias da mama ou da axila^{16,17}.

Em 2006, no 5º Encontro Bienal da Sociedade Internacional de Linfonodo Sentinela, ocorrido em Roma, questionou-se o emprego da técnica da biópsia do linfonodo sentinela para pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante para redução de tumores em estádios III ou IV. As modernas técnicas de quimioterapia têm permitido regressão tumoral completa em, aproximadamente, 20% a 25% dessas pacientes, ensejando condições de operabilidade até mesmo por cirurgia conservadora com resultados

iguais, senão melhores, que aquelas com tumores mamários em estádios menos avançados¹⁸. Entretanto, não obstante os resultados favoráveis em alguns estudos^{3,12,13,19-23}, a indicação deste procedimento nos casos de câncer de mama pós-quimioterapia neoadjuvante ainda é assunto polêmico, pois há relatos de resultados desfavoráveis^{17,24-26}.

A polêmica reside na possibilidade de o linfonodo sentinela estar negativo para metástases e os linfonodos axilares positivos, após quimioterapia neoadjuvante. Xing *et al.*⁴ procederam à metanálise incluindo 21 estudos e 1.273 pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante, seguida da pesquisa do linfonodo sentinela e linfadenectomia axilar, com o objetivo de estimar a taxa de identificação e a sensibilidade da técnica. Com base na taxa de identificação igual a 91% (IC 95%, 88%-94%), e sensibilidade de 88% (IC 95%, 84%-91%), concluíram que a técnica da biópsia do linfonodo sentinela é valiosa para planejar tratamento após neoadjuvância. Esses resultados foram confirmados por Kinoshita *et al.*²⁷, ao encontrarem taxa de identificação de 93,5% e acurácia da técnica da biópsia do linfonodo sentinela em prever o estado axilar igual a 95,8%, assim como taxa de falso-negativos de 11,1%, consideraram que essas taxas foram semelhantes às de outros estudos sem neoadjuvância. Como as taxas de recorrência em pacientes submetidas à biópsia do linfonodo sentinela têm sido baixas, igualando-se a aproximadamente 0,4%, mesmo naquelas com linfonodo sentinela negativo para metástase, se têm incentivado pesquisas em diferentes serviços de mastologia.

O presente artigo tem por objetivo avaliar a concordância dos achados histopatológicos do linfonodo sentinela axilar comparados aos dos linfonodos axilares obtidos por linfadenectomia axilar completa, após quimioterapia neoadjuvante para câncer de mama avançado.

Método

Procedeu-se a estudo prospectivo, clínico, com comparação histopatológica de grupos de linfonodos, no Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife, PE.

Constituíram a população todas as pacientes do sexo feminino, portadoras de câncer de mama em estádios III

ou IV, atendidas, diagnosticadas e tratadas cirurgicamente, no período de outubro de 2005 a outubro de 2006. Adotou-se amostra intencional com 21 mulheres, que preencheram os critérios de inclusão, pelo fato de o local de estudo ser o Centro Estadual de Referência para Câncer de Mama e único, na cidade do Recife, a pesquisar a técnica de linfonodo sentinela.

Os critérios de inclusão foram: sexo feminino, diagnóstico de câncer de mama em estádios IIB, III ou IV e ter sido submetida à quimioterapia neoadjuvante para câncer de mama, seguida por mastectomia radical, após identificação de linfonodo sentinela pelo método azul patente. Outros critérios de inclusão foram: ausência de história prévia de cirurgia de grande porte, que alterasse a circulação linfática da mama ou da axila, ausência de quimioterapia adjuvante e radioterapia torácica anteriores, assim como aceitar participar do estudo por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram excluídas as pacientes que apresentavam condições clínicas que contra-indicaram o uso do corante vital para identificação do linfonodo sentinela, não-identificação do linfonodo sentinela, além da constatação de gravidez ocorrida entre o diagnóstico do câncer de mama e a data da cirurgia. Não foi possível identificar linfonodo sentinela em sete (25%) pacientes, entre as 28 inicialmente selecionadas.

A amostra foi caracterizada por idade, cor da pele, escolaridade e estado civil. Os tumores foram categorizados, conforme a localização mamária, o tipo histológico e o estágio pré-quimioterapia neoadjuvante. As variáveis de estudo foram: resultado do exame histopatológico do linfonodo sentinela identificado pelo método do corante vital azul patente e dos linfonodos axilares obtidos cirurgicamente.

As pacientes foram submetidas à anamnese dirigida, seguida de exame físico, obedecendo a todos os procedimentos da propedêutica mamária, tendo sido solicitados mamografia e ultra-sonografia mamária para diagnóstico e localização da lesão. Quando o diagnóstico por imagem foi firmado no Hospital Universitário Oswaldo Cruz, as pacientes foram submetidas também à biópsia a céu aberto ou *core biopsy* para diagnóstico histológico. Firmado diagnóstico clínico e histopatológico de câncer de mama em estádios IIB, III ou IV, planejou-se tratamento cirúrgico, após a realização dos exames pré-operatórios de rotina e para detecção de metástase a distância.

Todas as pacientes foram submetidas ao tratamento quimioterápico neoadjuvante constituído por 3 a 8 ciclos de drogas antineoplásicas, incluindo, necessariamente, as antraciclina, obedecendo ao protocolo mais indicado a cada caso, segundo a avaliação oncológica. A técnica de

pesquisa de linfonodo sentinela incluiu: injeção de 2 mL do corante azul patente em região subareolar, massagem no local da injeção por 5 minutos e incisão abaixo da prega axilar, no início da região de inserção pilosa, identificando o canalículo aferente, corado em azul, e os respectivos linfonodos sentinela, que foram retirados. Procedeu-se então à mastectomia radical à Maden.

Os linfonodos sentinela excisados e o conteúdo axilar foram submetidos ao exame histopatológico de parafina. No exame dos linfonodos sentinela, corados pelo azul patente, foram utilizados os critérios indicados pelo *College of American Pathologists* para macroscopia (cortes longitudinais ao longo do maior eixo a cada 2 mm a 3 mm, submetendo-se todas as fatias a exame histopatológico) e microscopia (um corte de cada bloco). Os linfonodos axilares resultantes da linfadectomia convencional foram analisados obedecendo-se às seguintes etapas: nos linfonodos macroscopicamente positivos, foi necessária apenas uma fatia para exame histopatológico e, nos linfonodos macroscopicamente negativos, procedeu-se como nos linfonodos sentinela¹.

Após organização dos dados com o programa EPI-INFO, versão 6.4d da Organização Mundial de Saúde, procedeu-se à pesquisa de inconsistências. A análise estatística foi realizada com o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), na versão 13.0, empregando-se distribuição de frequências absolutas e relativas, média, desvio da média e moda, para os dados de caracterização amostral. Para comparação dos resultados histopatológicos dos linfonodos sentinela com os linfonodos axilares, empregou-se o teste exato de Fisher em nível de significância de 0,05, assim como os cálculos de concordância, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, proporção de falso-negativos e falso-positivos. A análise de concordância entre os resultados histopatológicos do linfonodo sentinela e dos linfonodos da cadeia sentinela foi feita pelo índice Kappa (k), em nível de significância de 0,05.

Esta pesquisa foi autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros, sob nº 125/2005.

Resultados

As 21 pacientes se caracterizaram por idade média de $51,05 \pm 9,26$ anos, variando entre 25 e 66 anos, predominantemente de cor branca ou parda (38,1% e 42,9%, respectivamente), com nível de escolaridade máximo até ensino fundamental completo (62,0%), casadas ou em união consensual (52,4%) (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição das variáveis sociodemográficas de 21 pacientes portadoras de câncer de mama – Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife, outubro de 2005 a outubro de 2006.

Variáveis sociodemográficas	Frequência	Percentual
Faixas etárias (anos)		
25 a 44	3	14,3
45 a 64	17	80,9
65 a 84	1	4,8
Cor da pele		
Branca	8	38,1
Parda	9	42,9
Preta	4	19,0
Escolaridade		
Illetreadas	3	14,3
Ensino fundamental incompleto ou completo	10	47,7
Ensino médio incompleto ou completo	4	19,0
Ensino superior incompleto ou completo	4	19,0
Estado civil		
Casada ou consensual	11	52,4
Solteira	5	23,8
Separada	3	14,3
Viúva	2	9,5

Nota: Percentuais calculados para um total de 21 pacientes.

Quanto à localização da neoplasia mamária, 11/21 (52,4%) pacientes tinham acometimento da mama direita e 10/21 (47,6%), da mama esquerda. Em 7/21 (33,4%) pacientes, o tumor acometia dois ou mais quadrantes, com predomínio da localização em quadrante súpero-lateral (5/7; 71,4%). Houve acometimento de toda a mama em 4/21 (19%) pacientes (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição das localizações tumorais das 21 pacientes portadoras de câncer de mama – Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife, outubro de 2005 a outubro de 2006.

Localizações tumorais	Frequência	Percentual
Mama acometida		
Direita	11	52,4
Esquerda	10	47,6
Quadrante acometido		
Súpero-lateral	4	19,0
Súpero-medial	3	14,3
Ínfero-lateral	2	9,5
Central	1	4,8
Associação de quadrantes	7	33,4
Todos os quadrantes	4	19,0

Para diagnóstico de câncer de mama, 11/21 (52,4%) mulheres foram submetidas a *core biopsy*, 9/21 (42,8%), à biópsia incisional e 1/21 (4,8%), à biópsia excisional. Esse material de biópsia permitiu diagnosticar 14/21 (66,7%) casos de tumores em estágio IIIA, 5/21 (23,8%) casos em estágio IIIB e 2/21 (9,5%) em estágio IV, cuja distribuição por tipo histológico predominou como carcinoma ductal (18/21; 85,7%). Houve 2/21 (9,5%) casos de carcinoma lobular e 1/21 (4,8%) do tipo mucinoso.

Após o total de 3 a 8 ciclos de quimioterapia neoadjuvante, empregando-se os protocolos com as drogas doxorubicina, ciclofosfamida e fluorouracil (FAC) isolado (13/21; 61,9%) ou associado a taxotere (1/21; 4,8%), FEC isolado (5/21; 23,7%) ou associado a taxotere (1/21; 4,8%) ou, ainda, doxorubicina e ciclofosfamida (AC) (1/21; 4,8%), as características tumorais se alteraram.

Nos 21 (75%) casos com linfonodo sentinela corado pelo método do azul patente, 19/21 (90,5%) tiveram um linfonodo sentinela identificado. Em 2/21 (9,5%) casos, dois linfonodos sentinela foram identificados e excisados; em um caso, diagnosticou-se positividade para metástase e no outro não havia metástase, resultados esses concordantes com o diagnóstico anatomopatológico dos linfonodos obtidos por linfadenectomia axilar.

Comparando-se os resultados histopatológicos dos linfonodos sentinela com os da cadeia axilar obtida por linfadenectomia total, constatou-se concordância significativa (Tabela 3).

Tabela 3. Comparação dos resultados histopatológicos de linfonodos sentinela e linfonodos da cadeia axilar das 21 pacientes com linfonodo sentinela identificado por azul patente – Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife, outubro de 2005 a outubro de 2006.

Linfonodo sentinela	Linfonodo axilar		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	8	1	9
Negativo	5	7	12
Total	13	8	21

Nota: Teste exato de Fisher em nível de significância de 5% ($p = 0,04$).

$$\begin{aligned} \text{Concordância} &= \frac{\text{linfonodo sentinela concordante com a cadeia axilar}}{\text{total de pacientes}} = \frac{15}{21} = 71,4\% \\ \text{Sensibilidade} &= \frac{\text{linfonodo sentinela positivo concordante com cadeia axilar}}{\text{cadeia axilar positiva}} = \frac{8}{13} = 61,5\% \\ \text{Especificidade} &= \frac{\text{linfonodo sentinela negativo concordante com cadeia axilar}}{\text{cadeia axilar negativa}} = \frac{7}{8} = 87,5\% \\ \text{Valor preditivo positivo} &= \frac{\text{linfonodo sentinela positivo concordante com cadeia axilar}}{\text{total de linfonodos sentinela positivos}} = \frac{8}{9} = 88,9\% \\ \text{Valor preditivo negativo} &= \frac{\text{linfonodo sentinela negativo concordante com cadeia axilar}}{\text{total de linfonodos sentinela negativos}} = \frac{7}{12} = 58,3\% \\ \text{Falsos negativos} &= \frac{\text{linfonodos sentinela negativos discordantes da cadeia axilar}}{\text{total de dispositivos da cadeia axilar}} = \frac{5}{13} = 38,5\% \\ \text{Falsos positivos} &= \frac{\text{linfonodos sentinela positivos discordantes da cadeia axilar}}{\text{total de negativos da cadeia axilar}} = \frac{1}{8} = 12,5\% \end{aligned}$$

Foram identificadas: taxa de concordância igual a 71,4% (IC95%, 49,8%-87,5%), taxa de falso-negativos

igual a 38,5% (IC95% 15,7%-65,9%) e de falso-positivos a 12,5% (IC95% 0,6%-48,0%). Constatou-se, também, baixa sensibilidade e alta especificidade (61,5% e 87,5%, respectivamente) (Tabela 3).

Analisando o grau de concordância entre os resultados histopatológicos do linfonodo sentinela com os linfonodos da cadeia axilar, verificou-se concordância significativa ($p = 0,027$) de grau moderado ($\kappa = 0,447$).

Discussão

O principal aspecto apontado pelos resultados foi a possibilidade de, em havendo avanços farmacológicos na quimioterapia neoadjuvante para o câncer de mama, supor que a técnica diagnóstica do linfonodo sentinela pode vir a evitar o esvaziamento axilar em pacientes com diagnóstico em estádios avançados. Essa hipótese tem sido reiterada por diversos autores, ao constatarem taxa de identificação variando entre 64,7% e 99,3%^{3,20,28}.

No presente estudo, 28 pacientes foram submetidas à neoadjuvância seguida da pesquisa de linfonodo sentinela por azul patente. A taxa de identificação igual a 75%, considerada regular^{29,30}, deveu-se ao fato da impossibilidade de localização em sete pacientes. Tumores em estágio avançado têm incidência maior de metástase nodal e, conseqüentemente, de obliteração linfática e de neovascularização com redirecionamento do marcador do linfonodo sentinela, acarretando menor taxa de identificação²⁹.

A taxa de falso-negativos (38,5%) deve ser considerada alta. Pendas *et al.*²², em revisão da literatura, identificaram taxa de falso-negativos entre zero a 33%, atribuindo-a à própria variabilidade do comportamento tumoral diante dos agentes quimioterápicos, enquanto Zavagno *et al.*⁵ consideraram que nesses casos o linfonodo sentinela corado pode não ser um linfonodo competente para servir de barreira para células neoplásicas malignas, daí não concordar com a positividade dos linfonodos da cadeia axilar.

A taxa de concordância entre linfonodo sentinela e linfonodos de cadeia axilar, após terapia neoadjuvante, igual a 71,4%, foi baixa quando comparada aos trabalhos de Stearns *et al.*³, igual a 90%, e de Goyal *et al.*²⁹, de 97,6%. A taxa baixa parece não invalidar a utilização da técnica de pesquisa do linfonodo sentinela para câncer de mama avançado, mas, nas condições atuais, não dá suporte para que seja indicada tal como se faz para estádios iniciais, nos quais a negatividade do linfonodo sentinela dispensa a linfadenectomia axilar.

Na Conferência Internacional sobre técnica de biópsia do linfonodo sentinela³¹, houve a divulgação de que 300 mil mulheres por ano preservam suas mamas, após a consolidação da técnica da biópsia do linfonodo sentinela

como método simples, seguro, confiável, reprodutivo, de alto valor preditivo e baixo número de falso-negativos. Informou-se, também, que em 950 pacientes com biópsia de linfonodo sentinela negativo, seguidas durante três anos, probabilisticamente comparadas a mulheres submetidas ao esvaziamento axilar total, foram estimados 13 casos de recidiva, mas só ocorreram três casos.

Os estudos publicados por Bowers *et al.*¹, Carmon *et al.*¹⁶ e Xing *et al.*⁴, enunciando novo conceito de cadeia sentinela e sugerindo que, ao contrário do que se admitia até então, a drenagem mamária é dotada de uma única rede linfática, qual seja, a cadeia sentinela, parecem indicar que a análise do linfonodo sentinela pode prever o *status* linfonodal axilar.

Para pacientes com tumores avançados, mesmo após terem sido submetidas à quimioterapia neoadjuvante, se houvesse o bloqueio da cadeia sentinela por tumor ou por tecido cicatricial, a negatividade do linfonodo sentinela poderia não espelhar o estágio metastático axilar⁴. No entanto, mesmo nesses casos, 30% das pacientes terão axila negativa após quimioterapia neoadjuvante, o que significa dizer que nesse percentual poder-se-ia evitar dissecação axilar desnecessária, já que, em metanálise envolvendo 1.273 pacientes, demonstrou-se que o índice de acerto da técnica de pesquisa do linfonodo sentinela iguala-se a 90%⁴ pós-quimioterapia neoadjuvante.

Ainda que se considerem as restrições do presente estudo, obtiveram-se 58,3% de casos nos quais, estando o linfonodo negativo e a axila também negativa, o esvaziamento axilar poderia ter sido evitado. Claro está que, neste estudo, o rigor metodológico deve limitar-se ao plano descritivo, dado o pequeno número de casos analisados. Mesmo assim, é plausível supor que, no futuro, as disseções axilares estariam restritas a número bem menor do que o atual.

O pequeno número de pacientes da presente pesquisa deveu-se à presença de condições clínicas que contra-indicavam o uso do azul patente (duas pacientes), referência de sete pacientes a outro serviço de oncologia para tratamento de neoadjuvância e necessidade de obediência ao critério de inclusão de estágio avançado do câncer de mama. As estatísticas têm demonstrado aumento da incidência de câncer de mama de, aproximadamente, 1% ao ano, com taxa de mortalidade estável há várias décadas, derivada do diagnóstico de tumores em estágio inicial³². As estatísticas do Instituto Nacional de Câncer (Inca) não contemplam o estágio tumoral ao diagnóstico, mas estudo realizado em 2007, em um centro de referência para diagnóstico e tratamento cirúrgico de câncer de mama, aponta que apenas 23,3% dos casos estavam em estágio avançado³³.

Um dos fatores a que se tem atribuído o sucesso da técnica de pesquisa do linfonodo sentinela, avaliado pela baixa taxa de recorrência, é a experiência do cirurgião^{10,13,14}.

Esse aspecto técnico foi contemplado porque o estudo foi realizado em um Centro de Referência em Mastologia Oncológica, no qual é atendida grande diversidade de apresentações de câncer de mama por cirurgiões com larga experiência cirúrgica.

Outro aspecto que tem sido enfatizado na literatura recente sobre linfadenectomia sentinela pós-quimioterapia neoadjuvante é a perda de fidedignidade da técnica em presença de câncer de mama inflamatório, que esteve ausente na presente pesquisa³.

Estudo incluindo 836 pacientes com tumores mamários de grau histológico variando de I a III, localizados pelas técnicas de azul patente e radiocolóide com exame histopatológico restrito à coloração por hematoxilina eosina, comprovou que a localização do tumor na mama é fator que pode interferir na taxa de falso-negativos. Os tumores centrais ou no quadrante ínfero-lateral têm essa taxa igual a zero e 5%, respectivamente, enquanto, na associação de quadrantes, o percentual de falso-negativos aumenta para 7,1%²⁹. Na presente pesquisa, 10,7% dos tumores localizava-se nos quadrantes central ou ínfero-lateral, enquanto 39,3% acometiam mais de um quadrante e 21,4%, a mama toda, o que pode ter contribuído para taxa mais alta de falso-negativos.

Em relação à neoadjuvância, a variação no número de ciclos e nos protocolos adotados para as pacientes deveu-se aos fatores em que se fundamenta esse tratamento. Para a escolha do protocolo quimioterápico neoadjuvante, devem ser considerados o risco individual da paciente, o tipo histológico e o tamanho do tumor, a taxa de resposta patológica completa aos antineoplásicos e a toxicidade das drogas empregadas. A taxa de resposta patológica completa à terapia sistêmica neoadjuvante varia de acordo com o regime usado: de 10% a 15% para as antraciclinas para quase 30% com a adição de agentes sem resistência cruzada, como os taxanes³⁴. O número de ciclos quimioterápicos pode variar de 3 a 4 ou ser aumentado até que se obtenha a resposta máxima tumoral. A resposta ao quimioterápico pode ser de difícil avaliação, especialmente quando a redução da massa tumoral for pequena. As vantagens do aumento do número de ciclos até obtenção da resposta máxima são possibilitar boa resposta clínica, obtenção de melhores condições cirúrgicas, maior controle locoregional e maior taxa de sobrevida³⁵.

Quanto à análise histopatológica intra-operatória, embora o *imprint* seja técnica simples, rápida, barata, que evita perda de tecido quando comparada à microtomia de tecido incluído em parafina, tem baixa sensibilidade e requer grande experiência do anatomopatologista. Por outro lado, a congelação oferece maior confiabilidade por melhores condições da análise da arquitetura do linfonodo, mas é um método demorado, mais caro, no qual a perda

de tecido pode acarretar falso-negativos. Tem-se aconselhado o emprego da análise citopatológica com especificidade de 99%³⁶. No presente estudo, as técnicas de *imprint* e congelação não foram empregadas para análise histopatológica dos linfonodos sentinela, mas isso não invalidou a pesquisa, porque todos os linfonodos foram submetidos ao exame anatomopatológico pela técnica de inclusão em parafina e coloração pela hematoxilina-eosina, conforme indicado pelo *College of American Pathologists*³⁷.

A avaliação do linfonodo sentinela por imunohistoquímica, comparada à realizada por hematoxilina eosina, pode aumentar a detecção de positividade de linfonodo sentinela em 7% a 31%³⁸, técnica que não foi empregada na presente pesquisa. Assim, pode-se apenas supor que a taxa de falso-negativos poderia ter sido menor que a verificada entre os casos analisados. No entanto, o emprego da imunohistoquímica é ainda alvo de polêmica. Alguns centros de oncologia internacionais admitem que o uso da coloração por citoqueratina não está indicado para uso rotineiro; outros entendem que deve ser empregado, porque aumenta a sensibilidade da técnica de biópsia do linfonodo sentinela³⁸.

Na presente pesquisa, empregou-se apenas a análise histopatológica com inclusão do tecido de biópsia em parafina, para atender à escassez de recursos financeiros destinados para a assistência à saúde em serviço público, o que viabilizou a histopatologia para todas as pacientes.

A relação entre a histopatologia negativa do linfonodo sentinela e da axila ainda é muito contestada. Os autores dividem-se entre indicar a biópsia antes ou depois da quimioterapia neoadjuvante ou mesmo não realizá-la e proceder ao esvaziamento axilar total, nos casos de estágio avançado, o que espelha o nível de controvérsia que o assunto desperta^{5,22,23,25,26,39,40}. Mesmo assim há tendência mundial de ampliar o uso da técnica da pesquisa do linfonodo sentinela a número maior de mulheres, com o objetivo de reduzir a morbidade do tratamento, sem prejuízo para o tempo livre de doença.

A presente pesquisa não esgota o assunto. Pelo contrário, parece fornecer subsídios para que as pesquisas prossigam no sentido de reduzir a necessidade de esvaziamento ganglionar.

Referências

1. Bowers K, Liu Y, Ghesani N, Kim SH. A level III sentinel lymph node in breast cancer. *World J Sur Oncol*. 2006;4:31.
2. Ferrari A, Dionigi P, Rovera F, Boni L, et al. Multifocality and multicentricity are not contraindications for sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *World J Surg Oncol*. 2006;4:79.
3. Stearns V, Ewing CA, Slack R, Penannen MF, Hayes DF, Tsangaris TN. Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy

- for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:235-42.
4. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg*. 2005;93(5):539-46.
 5. Zavagno G, Rubello D, Franchini Z, Meggiolaro A, Ballarin A, Casara A, et al. Axillary sentinel lymph nodes in breast cancer: a single lymphatic pathway drains the entire mammary gland. *J Cancer Surg*. 2005;31:479-84.
 6. Zavagno G, De Salvo G, Scalco G, Bozza F, Barutta L, Del Bianco P, et al. A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus lymph node dissection in breast cancer. *Ann Surg*. 2008;247(2):207-13.
 7. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol*. 2006;7:983-90.
 8. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the Consensus Conference on the Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Carcinoma of the Breast, April 10-22, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer*. 2001;94:2542-7.
 9. Senn HJ, Thurlimann B, Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS. Comments on the St. Gallen Consensus 2003 on the primary therapy of early breast cancer. *Breast*. 2003;12:569-82.
 10. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfiels MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7702-20.
 11. Araújo HR, Costa LOBF, Costa HLFF, Neto JEV, Filho ASSF, Colares MCR. Linfonodo sentinela: novos rumos no tratamento do câncer de mama. *Rev Bras Mastol*. 2004;14(2):61-6.
 12. Balch GC, Mithani SK, Richards KR, Beauchamp RD, Kelley MC. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy after preoperative therapy for stage II and III breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:616-21.
 13. Haid A, Tausch C, Lang A, Lutz J, Fritzsche H, Peschina W, et al. Is sentinel lymph node biopsy reliable and indicated after preoperative chemotherapy in patients with breast carcinoma? *Cancer*. 2001;92(5):1080-4.
 14. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from national surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2005;23(12).
 15. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World J Surg Oncol*. 2007;5:1-10.
 16. Carmon M, Olsha O, Schecter P, Raveh D, Reinus C, Hershko DD. The "sentinel chain": a new concept for prediction of axillary node status in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;97:323-8.
 17. Noguchi M. Current controversies concerning sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;84:261-71.
 18. Schwartz GF. SLNB after neoadjuvant chemotherapy. In: 5th Biennial International Sentinel Node Society Meeting. Sentinel node biopsy: new boundaries. 2006:39.
 19. Brady EW. Sentinel lymph node mapping following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast J*. 2002;8(2):97-100.
 20. Breslin TM, Cohen L, Sahin A, Fleming JB, Kuerer HM, Newman LA, et al. Sentinel node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(20):3480-6.
 21. Cohen LF, Breslin TM, Kuerer HM, Ross MI, Hunt KK, Sahin AA. Identification and evaluation of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(9):1266-72.
 22. Pendas S, Jakub J, Giuliano R, Gardner M, Swor GB, Reintgen DS. The role of sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ or with locally advanced breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Control*. 2004;11(4):231-5.
 23. Tausch CH, Konstantiniuk P, Jorg L, Dubsy P, Deninson U, Haid A, et al. Sentinel node biopsy after preoperative chemotherapy in breast carcinoma – is it safe? *Eur Surg*. 2002;34(5):283.
 24. Nanson KS, Anderson BO, Byrd DR, Dunnwald LK, Eary JF, Mankoff DA, et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer*. 2000;89(11):2187-94.
 25. Piato JRM, Barros ACS, Pincerato KM, Vigário AO, Pinotti JA. Acurácia do linfonodo sentinela em pacientes com câncer inicial da mama tratadas com quimioterapia neoadjuvante. *RBGO*. 2002;24(2):81-4.
 26. Schenk P, Hochreiner G, Fridrik M, Wayand W. Sentinel node biopsy performed before preoperative chemotherapy for axillary lymph node staging in breast cancer. *Breast J*. 2003;9(4):282-7.
 27. Kinoshita T, Takasugi M, Iwamoto E, Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Terui S. Sentinel lymph node biopsy examination for breast cancer patients with clinically negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg*. 2006;191:225-9.
 28. Tanaka Y, Maeda H, Ogawa Y, Nishioka A, Kubota K, Ue H, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Oncol Rep*. 2006;15(4):927-31.
 29. Goyal A, Newcombe RG, Chabra A, Mansel RE. Factors affecting failed localization and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer – results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;99:203-8.
 30. Kinoshita T. Sentinel lymph node biopsy is feasible for breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer*. 2007;14(1):10-5.
 31. Veronesi U, Mariani L, Decensi A, Formelli F, Camerini T, Miceli R, et al. Fifteen-year results of a randomized phase III trial of fenretinide to prevent second breast cancer. *Ann Oncol*. 2006;17:1065-71.
 32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2006: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA 2005:1-94.
 33. Macchetti AH. Estadiamento do câncer de mama diagnosticado no Sistema Público de Saúde de São Carlos. *Medicina*. 2007;40(3):394-402.
 34. Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyl GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2007;608:1-22.
 35. Rustogi A, Budrukkar A, Dinshaw K, Jatali R. Management of locally advanced breast cancer: evolution and current practice. *J Cancer Res Ther*. 2005;1(1):21-30.
 36. Motomura K, Egawa C, Komoike Y, Kataoka T, Nagano S, Koyama H, et al. Sentinel node biopsy for breast cancer: technical aspects and controversies. *Breast Cancer*. 2007;14(1):25-30.
 37. Abreu e Lima MCC. Relatório anatomopatológico em carcinoma da mama: fatores morfológicos tradicionais. *Rev Bras Mastol*. 2001;11(3):104-12.
 38. Treseler P. Pathologic examination of the sentinel lymph node: what is the best method? *Breast J*. 2006;12(Suppl 2):S143-51.
 39. Rönkä R, Von Smitten K, Tasmuth T, Leidenius M. One-year morbidity after sentinel node biopsy and breast surgery. *The Breast*. 2005;14:28-36.
 40. Sacchini V. Sentinel node biopsy in breast cancer. In: 5th Biennial International Sentinel Node Society Meeting. Sentinel node biopsy: new boundaries. 2006:38.

Carcinoma mamário dentro de fibroadenoma: relato de dois casos

Breast carcinoma within fibroadenoma – two cases reports

Lina Araujo Barbosa¹, Ercio Ferreira Gomes², Márcia Dallyane S. C. de Freitas¹, Paulo Roberto de Souza Coelho¹

Serviço: Hospital do Câncer – Instituto do Câncer do Ceará (ICC).

¹ Especialista em Mastologia (Tema).

² Especialista em Mastologia (Tema), especialista em Ginecologia e Obstetrícia (Tego) e mestre em Tocoginecologia pela Universidade Federal do Ceará (UFCE).

Endereço para correspondência: Lina Araujo Barbosa. Rua Monsenhor Bruno, 600, apto. 802, Meireles, 60115-190, Fortaleza, CE, e-mail: lina_araujo_barbosa@hotmail.com

Recebido em: 1/6/2008. Aceito em 25/9/2008

Palavras-chaves

Fibroadenoma; Neoplasia mamária; Carcinoma.

Keywords

Fibroadenoma; Breast Neoplasm; Carcinoma.

RESUMO

O fibroadenoma é o tumor benigno mais comum da mama. Trata-se de neoplasia mista com componentes epiteliais e estromais. As taxas de frequência de malignização do componente epitelial do fibroadenoma referidas na literatura são muito baixas (0,3%). Na maioria das vezes o carcinoma associado a fibroadenoma apresenta-se no estágio *in situ* e tem bom prognóstico. O objetivo deste trabalho é descrever dois casos clínicos de carcinoma dentro de fibroadenoma atendidos no Hospital do Câncer – Instituto do Câncer do Ceará (ICC). Primeiro caso: paciente, 51 anos, submetida à excisão local de nódulo à direita. O anatomopatológico evidenciou fibroadenoma associado a carcinoma lobular *in situ*. Segundo caso: paciente 42 anos mastectomizada à esquerda em 2005, apresentou nódulo em mama direita cuja punção guiada por ultra-sonografia foi compatível com carcinoma. Submeteu-se a quadrantectomia com pesquisa de linfonodo sentinela. O estudo histopatológico demonstrou carcinoma ductal *in situ* dentro de fibroadenoma e em tecido periférico.

ABSTRACT

Fibroadenoma is the most common benign tumor of the breast. It is a mixed neoplasm with epithelial and stromal components. Malignancy rates for the epithelial component reported in the literature are very low (0.3%). Usually carcinomas associated with fibroadenomas are in the in situ stage and have a favorable prognosis. The objective of the present paper was to report two clinical cases of carcinoma arising in fibroadenoma in patients attending the Ceará Cancer Institute (Fortaleza, Brazil). Case 1: 51-year old patient submitted to local excision of node in the right breast. The pathoanatomical examination revealed fibroadenoma associated with lobular carcinoma in situ. Case 2: 42-year old patient with left breast mastectomized in 2005 presenting with node in the right breast. Ultrasound-guided biopsy compatible with carcinoma. The patient was submitted to quadrantectomy and sentinel lymph node biopsy. The histopathological examination revealed ductal carcinoma in situ arising in fibroadenoma and peripheral tissues.

Introdução

O fibroadenoma é uma neoplasia benigna constituída por células epiteliais provenientes de ductos ou lóbulos e de células conjuntivas derivadas do estroma. Esse tumor apresenta incidência elevada na população feminina principalmente entre os 15 e 40 anos de idade. Segundo El-Wakeel e Umpleby, acomete cerca de 25% de mulheres assintomáticas.

O carcinoma crescendo no interior de fibroadenoma é muito raro com incidência de 0,1% a 0,3%^{1,4}. Pacientes com esta lesão são tipicamente mais idosas do que aquelas com fibroadenomas comuns (média de idade de 42 anos e 25 anos, respectivamente)^{5,6}.

Na maioria das vezes, o carcinoma associado a fibroadenoma apresenta-se no estágio *in situ*.

O tipo mais freqüente de carcinoma que envolve os fibroadenomas é o carcinoma lobular *in situ* (CLIS)⁵. Em quase metade dos casos relatados, o tumor maligno também envolve o tecido mamário circundante^{4,5}.

O comportamento biológico do carcinoma associado a fibroadenoma é similar ao câncer de mama em geral⁴.

Apresentação do caso

Caso 1

Paciente do sexo feminino, 51 anos, apresentou-se no consultório com queixa de nódulo na região subareolar direita estável há 20 anos.

Na história ginecológica, teve menarca aos 11 anos e menopausa aos 50 anos, nulípara, negava uso de terapia de reposição hormonal. História familiar sem relatos de neoplasia.

Ao exame físico, palpava-se nódulo de 2,5 cm no maior diâmetro, consistência fibroelástica, móvel e contornos bem delimitados no eixo de 6 horas da mama direita.

Na mamografia (Figura 1), notava-se nódulo infrapilar com contornos regulares de 2,8 cm com calcificações grosseiras no seu interior compatível com fibroadenoma (BI-RADS 2). Ultra-sonografia (Figura 2): nódulo retroareolar hipoecóico com focos hiperecogênicos, limites definidos de 2,5 cm.

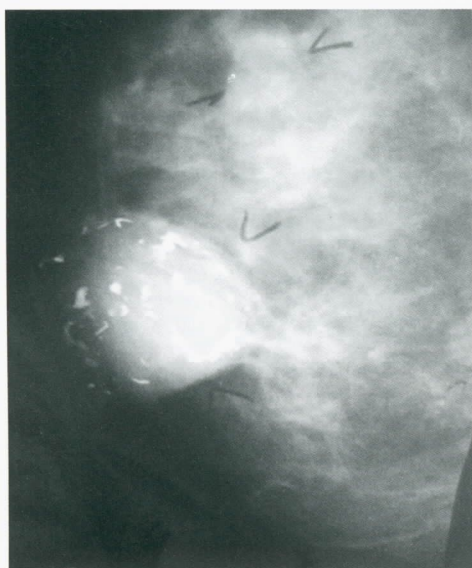


Figura 1. Mamografia: nódulo com calcificações grosseiras em mama direita.

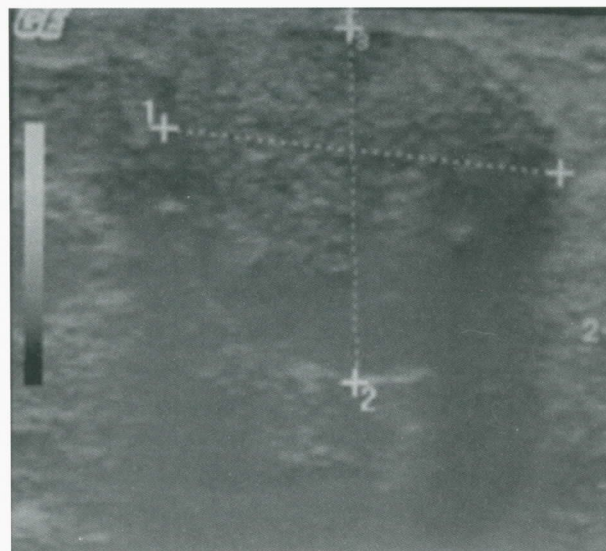


Figura 2. Ultra-sonografia: nódulo de limites definidos.

Foi submetida a exérese cirúrgica da lesão sob anestesia local e sedação venosa. O anatomopatológico (Figura 3) mostrou fibroadenoma complexo com áreas de adenose associado a CLIS (achado incidental). A imunohistoquímica foi negativa para HER-2 e E-caderina (Figura 4) e positiva para RE e RP.

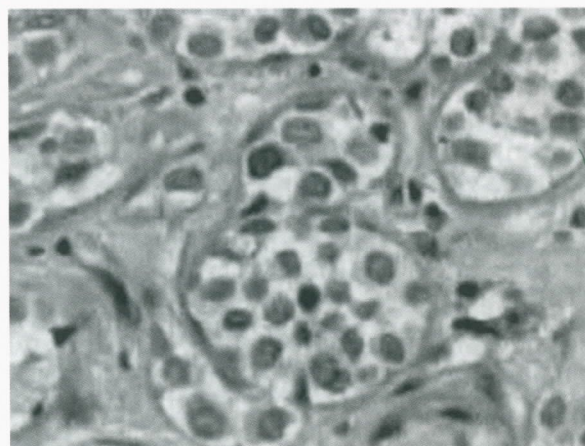


Figura 3. (HE 100x) Fibroadenoma complexo.

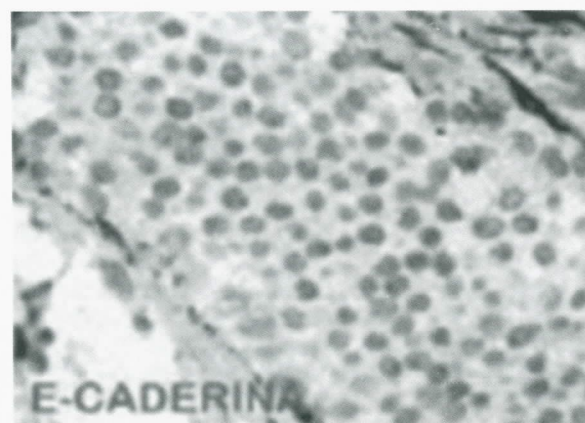


Figura 4. CLIS negativo para E-caderina.

RELATO DE CASO

Carcinoma mamário dentro de fibroadenoma
Barbosa *et al.*

A paciente encontra-se em seguimento há 12 meses sem evidência de desenvolvimento de carcinoma.

Caso 2

Paciente do sexo feminino, 42 anos, pré-menopausada, gesta um. História familiar (mãe) e pessoal de câncer de mama.

Submeteu-se a mastectomia radical modificada à esquerda aos 40 anos por carcinoma ductal invasivo. No seu seguimento de 24 meses, a mamografia constatou nódulo ovalado de contornos lobulados e bem definidos, isodensos de 1,2 cm no quadrante superior lateral da mama direita (Bi-RADS 3). Ultra-sonografia: nódulo hipocóico de contornos regulares, 1,1 cm no raio de 11 horas da mama direita. A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) guiada por ultra-sonografia foi suspeita para carcinoma (Figura 5).

Em abril de 2007, foi submetida a setorectomia com biópsia de linfonodo sentinela (BLNS) à direita. No histopatológico da peça cirúrgica: fibroadenoma de 1,0 cm com carcinoma *in situ* focal e tecido periférico ao fibroadenoma também contendo carcinoma intraductal focal não-comedoniano (Figura 6). Margens livres. Linfonodo sentinela livre de neoplasia.

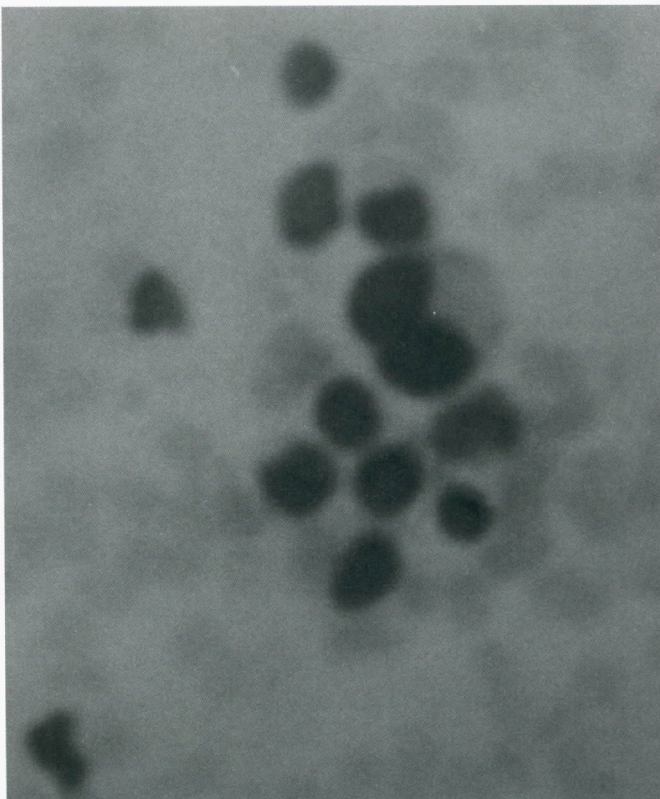


Figura 5. PAAF: sugestivo de carcinoma.

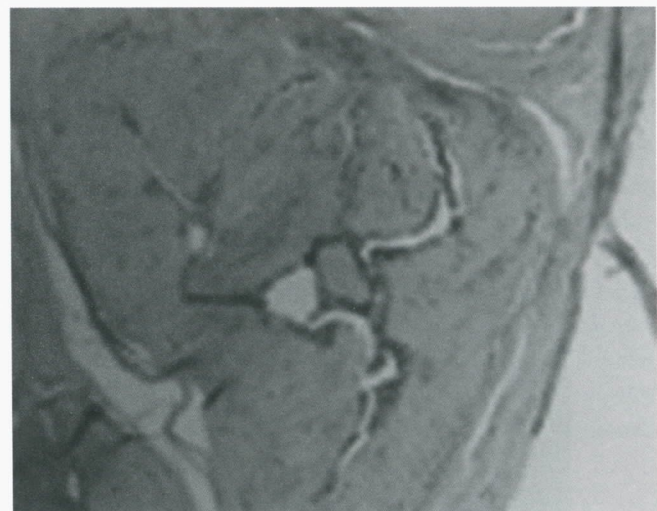
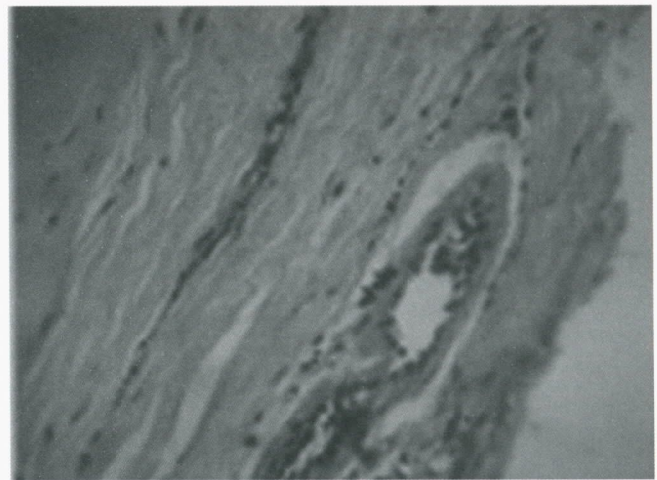
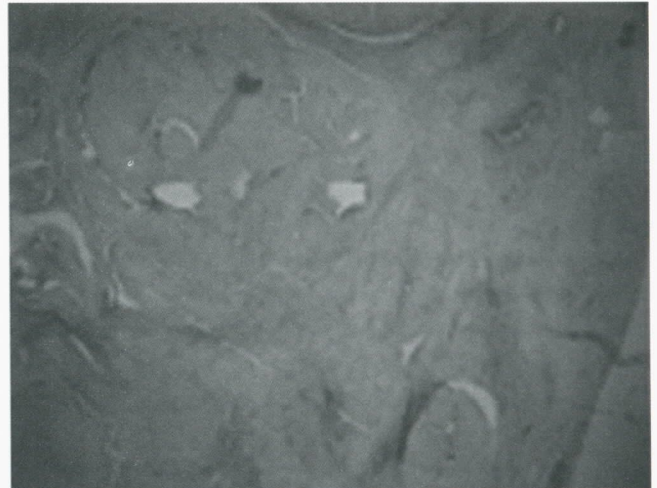


Figura 6. Anatomopatológico: fibroadenoma com carcinoma ductal *in situ* focal.

Comentários

Por meio de estudo retrospectivo de espécimes cirúrgicos, Ozzello e Gump⁴ verificaram evolução para carcinoma em 0,3%

dos casos de fibroadenomas (FA). Já Deschenes *et al.* relataram a prevalência de 0,02% para carcinomas crescendo dentro de fibroadenomas. Buzanowski-Konarky *et al.*¹ identificaram cinco casos em uma revisão de 4 mil fibroadenomas examinados durante o período de 43 anos. Observou-se que, em todas as séries de casos, este tipo de lesão é bastante incomum.

O diagnóstico pré-operatório destas lesões é difícil, uma vez que apresentam as mesmas características clínicas e imaginológicas de fibroadenomas simples².

Em recente trabalho científico publicado em 2008, Borecky e Rickard³ relataram três casos desta lesão, que foi diagnosticada pré-operatoriamente dentro de um programa de rastreamento com base em uma investigação tripla com mamografia, ultra-sonografia e biópsia de fragmento guiada por imagem. Os autores recomendam a biópsia de fragmento nos casos de fibroadenomas sintomáticos ou que mostrem mudança de formato, margens irregulares, textura heterogênea, microcalcificações lineares ramificadas ou pleomórficas. Nos três casos descritos, as pacientes tinham mais de 50 anos e eram portadoras de fibroadenomas com características suspeitas.

Em geral, o diagnóstico frequentemente é firmado apenas após a cirurgia com o estudo histopatológico⁶.

Pacientes com esta lesão são tipicamente mais idosas do que aquelas com fibroadenomas comuns (média de idade de 42 anos e 25 anos, respectivamente)^{3,5,6}.

Em 66% dos casos, o carcinoma associado a fibroadenoma encontra-se no estágio *in situ* e destes 65% correspondem ao CLIS⁵. Em 34% das vezes, evidenciou-se câncer invasivo (ductal ou lobular).

Em 42% a 50% dos casos, a malignidade envolve também os tecidos circunjacentes ao fibroadenoma.

Em estudo de revisão, que envolveu 105 casos de fibroadenomas com transformação carcinomatosa, Diaz, Palmer e McDivitt² verificaram incidência similar de

carcinoma ductal *in situ* (CDIS) e CLIS (o que contrasta com as demais séries) e apenas dez casos de carcinoma invasor. Observaram ainda excelente prognóstico dos casos de CDIS tratados com cirurgia conservadora (14/42 pacientes tratados conservadoramente foram acompanhados durante 7,7 anos e não foi constatada recidiva tumoral nesse período). Como normalmente os espécimes de biópsias de FA incluem somente pequena quantidade de tecido mamário adjacente, os autores recomendam sempre a re-excisão para a análise cuidadosa do comprometimento dos tecidos circunjacentes. Já para os casos de CLIS dentro de FA, Diaz, Palmer e McDivitt² sugerem que a biópsia excisional seguida de acompanhamento rigoroso seja suficiente. Paciente com CLIS dentro de FA tem o mesmo risco de desenvolver carcinoma ipsilateral e contralateral que os pacientes com CLIS de novo (risco de 20% a 25%, em 15 anos).

Referências

1. Buzanowski-Konarky K, Harrison EG, Payne WS. Lobular carcinoma arising in fibroadenoma of the breast. *Cancer*. 1975;35:450-6.
2. Diaz NM, Palmer JO, McDivitt RW. Carcinoma arising within fibroadenoma of the breast: a clinicopathological study of 105 patients. *Am J Clin Pathol*. 1991;95:614.
3. Borecky N, Rickard M. Preoperative diagnosis of carcinoma within fibroadenoma on screening mammograms. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2008;52:64-7.
4. Ozzello L, Gump FE. The management of patients with carcinomas in fibroadenomatous tumors of the breast. *Surg Gynecol Obstet*. 1985;160:99-104.
5. Pick PW, Lossifides IA. Occurrence of breast carcinoma within a fibroadenoma. *Arch Pathol Lab Med*. 1984;108:590-4.
6. Sarela AI, Madvanur AA, Soonawala ZF, Shah HK, Pandit AA, Samsi AB. Carcinoma in a fibroadenoma. *J Postgrad Med*. 1995;41:19-20.

Lesão pigmentada do mamilo e aréola – doença de Paget pigmentada ou melanoma?

Pigmented lesion of the nipple and areola – pigmented Paget's disease or melanoma?

Priscila Coelho Rabelo¹, Luiz Alberto Sobral Vieira Júnior², Anselmo Luiz Penna³, Alex Assis de Carvalho⁴

¹ Médica-residente de Mastologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes – Universidade Federal do Espírito Santo (Hucam-Ufes).

² Médico gineco-obstetra e mastologista, coordenador da residência de Mastologia do Hucam-Ufes.

³ Médico-cirurgião e mastologista, preceptor da residência médica de Mastologia do Hucam-Ufes.

⁴ Médico patologista, preceptor da residência médica de Mastologia do Hucam-Ufes.

Endereço para correspondência: Priscila Coelho Rabelo. Rua Ademar Luiz Nepomuceno, 400, apto. 501. Jardim Camburi, 29090-420, Vitória, ES, e-mail: priscilarabelo@click21.com.br

Recebido em: 13/8/2008 Aceito após modificações em: 20/11/2008

Palavras-chaves

Câncer de mama; Melanoma;
Doença de Paget
pigmentada mamária.

Keywords

Breast cancer; Melanoma;
Pigmented mammary
Paget's disease.

RESUMO

O câncer de mama é a neoplasia mais freqüente na mulher. A pele da mama também pode ser acometida por câncer, como carcinoma mamário em estádios avançados, doença de Paget e raramente melanoma. Relata-se o caso de paciente de 43 anos que procurou o serviço com história de mancha cutânea na mama direita há mais de um ano. Havia tratado com antimicóticos e corticóides tópicos sem melhora. Ao exame clínico apresentava mácula na região central da mama direita, irregular, de coloração avermelhada e amarronzada, associada à área palpável mal delimitada na mesma mama. As principais suspeitas diagnósticas eram melanoma cutâneo e doença de Paget atípica. Tinha mamografia de um ano antes sem achados suspeitos e biópsia da pele sugerindo Paget ou melanoma e indicando estudo imunohistoquímico para definir diagnóstico. Foi solicitada revisão anatomopatológica e nova mamografia. À mamografia e à ultra-sonografia complementar foi visto nódulo espiculado correspondente à área palpável. Foi feita biópsia que diagnosticou carcinoma ductal infiltrante. A revisão da biópsia da pele, associada ao estudo imunohistoquímico (IMH), mostrou tratar-se de doença de Paget pigmentada da mama. Conforme a literatura, a doença de Paget pigmentada mamária é rara e tem como principal diagnóstico diferencial o melanoma *in situ*. Isso alerta para avaliação minuciosa clínico-patológica diante de lesões pigmentadas da pele mamária, sendo imprescindível o estudo IMH.

ABSTRACT

Breast cancer is the most common cancer in women. The skin of the breast can also be affected by cancer, as for breast cancer in advanced stages, Paget's disease and rarely melanoma. We report the case of a 43 years old patient who looked for this service with a history of skin spot in the right breast for over one year. It had been treated with antifungal and topical steroids without any successful improvement. In a clinical examination, an irregular red and brown macula was noticed in the central region of the right breast, coupled with badly palpable area in the same breast. The main suspected diagnosis were skin melanoma and Paget's atypical disease. There was a mammography from one year earlier without any suspicious findings and a biopsy of the skin suggesting Paget or melanoma and also indicating immunohistochemical studies to define diagnosis. An anatomopathological review and a new mammography were

requested. An angled nodule corresponding to palpable was noticed in the additional mammography and ultrasound. An infiltrating ductal carcinoma was diagnosed through a biopsy. The review of the skin biopsy, together with the immunohistochemical study, confirmed the existence of pigmented Paget's disease in the breast. According to the bibliography, the pigmented mammary Paget's disease is rare and it has as its main diagnosis differential the melanoma *in situ*. It warns for a thorough clinical and pathological evaluation whenever pigmented lesions are perceived in the breast skin, prompting to an indispensable immunohistochemical study.

Introdução

O câncer de mama é a neoplasia mais freqüente entre as mulheres, e a segunda no mundo, excetuando o câncer de pele não-melanoma. A estimativa para 2008, no Brasil, é de 49.400 casos novos. Já o melanoma é neoplasia de baixa incidência, embora crescente, com estimativa de 2.970 casos novos em 2008, porém com alta letalidade¹.

O carcinoma mamário geralmente acomete o parênquima, com origem na unidade ducto-lobular terminal. A pele mamária também pode ser acometida por neoplasias, como o carcinoma em estágio avançado e a doença de Paget mamária. Outras neoplasias de pele são extremamente raras na mama, havendo relatos de melanoma, metastático ou primário, que tem como importante diagnóstico diferencial a doença de Paget pigmentada da mama^{2,3}.

O objetivo deste trabalho é relatar o caso clínico de uma paciente com doença de Paget pigmentada mamária associada ao carcinoma mamário, cujo diagnóstico diferencial principal foi o melanoma.

Sendo o Paget pigmentado da mama doença rara e com características clínicas incomuns, conhecê-la, bem como os seus diagnósticos diferenciais, é importante.

Relato do caso

Paciente do sexo feminino, 43 anos, cor parda, solteira, do lar, natural do Rio de Janeiro e residente em Maratáizes, ES, foi atendida no ambulatório de mastologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes em Vitória, ES.

Referia mancha na mama direita com início há um ano e oito meses, que começou com eritema na aréola, sem prurido e indolor, que foi evoluindo para o mamilo e progressivamente para a pele ao redor da aréola, com alteração da cor. Havia tentado tratamento com antimicóticos e corticóides tópicos, sem melhora.

Como antecedente ginecológico apresentava menarca aos 14 anos; três gestações, sendo um parto normal e dois

abortos; primeira gestação aos 30 anos; amamentou por dois meses; fez uso de anticoncepcional por pouco tempo; e ciclo menstrual habitual regular. Negava outras doenças, tabagismo ou etilismo. História familiar de pais e irmãos saudáveis, sem relatos de neoplasias.

Ao exame físico geral apresentava bom estado, sem alterações. Ao exame das mamas apresentava mamas de médio volume, com mácula acometendo a mama direita, desde o mamilo, a aréola até a pele ao redor, de cerca de 7 cm de diâmetro, com bordas irregulares, áreas avermelhadas e amarronzadas e mamilo hipotrofiado (Figura 1). À palpação apresentava área de espessamento mamário de cerca de 2 cm na união dos quadrantes superiores da mesma mama, sem alteração na mama contralateral e axilas.



Figura 1. Mancha irregular na região central da mama direita, com cores avermelhadas e amarronzadas.

Tinha mamografia de um ano antes sem achados suspeitos e biópsia da lesão realizada há dois meses, sugerindo doença de Paget ou melanoma *in situ* (Figura 2). Foi solicitada revisão da biópsia associada a estudo IMH e nova mamografia. A mamografia mostrou nódulo espiculado em correspondência à área palpável (Figuras 3 e 4), hipocóico à ultra-sonografia complementar, irregular e com 15 mm no maior eixo e microcalcificações pleomórficas na região retroareolar até a papila (BI-RADS 5). Foi realizada biópsia do nódulo por agulha grossa, guiada por ultra-sonografia. O resultado mostrou carcinoma ductal infiltrante, com grau nuclear III. A revisão da primeira biópsia com estudo IMH demonstrou positividade para a CK 7 e fechou o diagnóstico de doença de Paget pigmentada mamária (Figura 5). Observou-se, também, imunorreatividade para HMB 45, em que foram corados melanócitos não-neoplásicos, estando as células de Paget negativas (Figura 6).

Por causa de doença de Paget no quadrante central da mama associado ao carcinoma mamário multicêntrico (es-

RELATO DE CASO

Lesão pigmentada do mamilo e aréola
Rabelo *et al.*

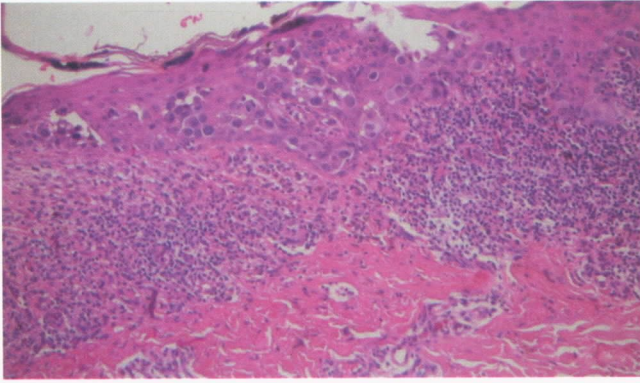


Figura 2. Células de Paget isoladas e dispostas em agregados, situadas na epiderme. Observar escamas córneas com pigmento castanho. Denso infiltrado inflamatório associado (HE 400X).

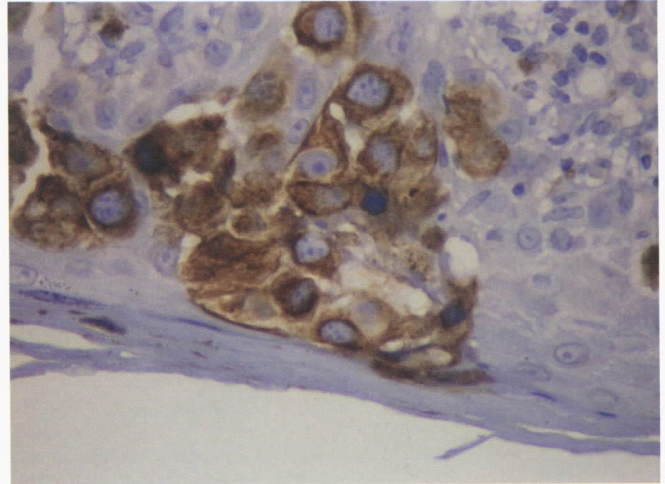


Figura 5. Imunohistoquímica CK 7(1200X) – Células de Paget positivas dispostas em ninhos.

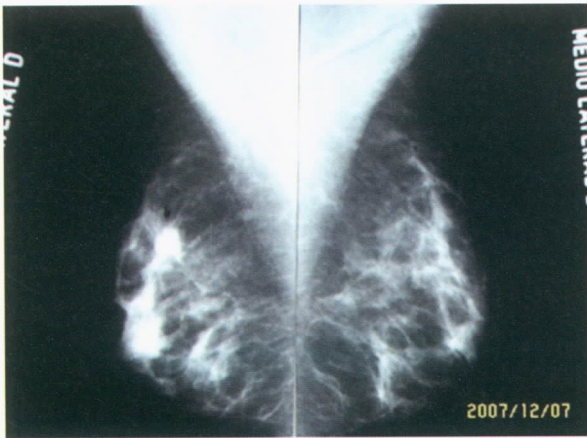


Figura 3. Mamografia em médio-lateral oblíqua com nódulo espiculado na projeção dos quadrantes superiores da mama D e assimetria na região retroareolar.

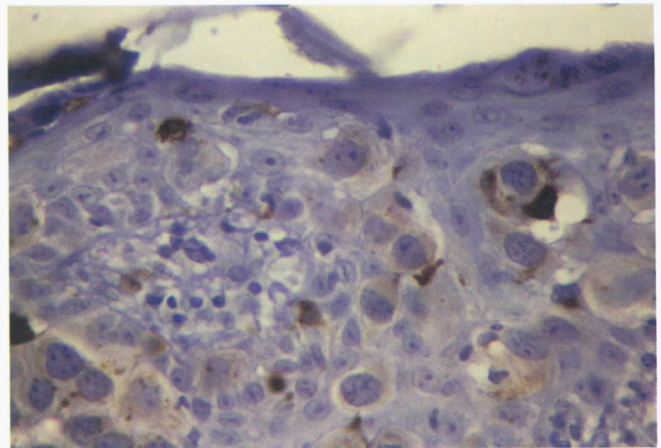


Figura 6. Imunohistoquímica HMB45 (1200X) – Células de Paget negativas e melanócitos não-neoplásicos positivos.



Figura 4. Complementação mamográfica com compressão localizada mostrando nódulo espiculado na união dos quadrantes superiores e microcalcificações pleomórficas na região retroareolar da mama D.

tádio 3 da doença de Paget), foi indicado mastectomia simples com biópsia do linfonodo sentinela. Porém, a paciente abandonou o tratamento por problemas socioeconômicos, desistindo de operar, mesmo com apoio do serviço social e com a devida orientação.

Discussão

O câncer de mama é a doença maligna mais comum entre as mulheres no mundo, com mais de um milhão de casos novos a cada ano. Representam no Brasil 22% dos casos novos de câncer na mulher, com estimativa de 51 casos a cada 100 mil mulheres/ano e aproximadamente 10 mil óbitos¹.

Das neoplasias que acometem a mama, a doença de Paget, que é um carcinoma *in situ*, varia de 0,5% a 4,3% dessas, sendo a neoplasia que mais acomete o mamilo. Com incidência bem inferior, o melanoma tem prevalência mundial de 2,5%, e menos de 5% deles pode acometer

a mama e mais raramente o mamilo. Contudo, apresenta alta letalidade, sendo, portanto, importante diagnóstico diferencial nas lesões da aréola e do mamilo^{1,2}.

No relato descrito, iniciou-se a investigação do caso por meio do estudo da lesão de pele, que acometia o complexo aréolo-papilar (CAP). A doença de Paget mamária, caracterizada por alterações eczematosas da aréola e da papila, está associada, na maioria das vezes, ao carcinoma (intraductal ou invasor). Como no caso descrito, apresenta-se com evolução lenta e geralmente unilateral. Existe variante rara dessa, a doença de Paget pigmentada mamária³.

O Paget pigmentado pode ser clínica e histologicamente semelhante ao melanoma. Este é caracterizado por proliferação de melanócitos atípicos na epiderme e clinicamente se apresenta com lesões pigmentadas, de várias tonalidades, assimétricas, irregulares, geralmente maiores que 6 mm, que podem evoluir com ulceração e sangramento. Outras lesões que fazem diagnóstico diferencial são o eczema crônico, a dermatite de contato, o lentigo solar, a tinha nigra, a queratose seborréica, o nevos e outras neoplasias, como os carcinomas basocelular e espinocelular e a doença de Bowen, além do próprio carcinoma mamário invadindo a pele²⁻⁴.

Neste caso, a suspeita clínica foi a doença de Paget atípica ou melanoma *in situ* mamário. Após revisão e estudo IMH confirmou-se a doença de Paget pigmentada da mama.

A doença de Paget pigmentada mamária pode mimetizar o melanoma *in situ* por causa da presença do pigmento melânico. A fisiopatologia da hiperpigmentação é desconhecida, havendo teorias como a da proliferação de melanócitos dendríticos estimulados por fator quimiotático produzido pelas células neoplásicas ou a teoria em que as células de Paget endocitariam a melanina dos melanócitos. As diferenças histológicas são sutis, como melanócitos na epiderme e junção dermo-epidérmica no melanoma, enquanto o Paget pigmentado não apresenta componente juncional. Colorações especiais também podem auxiliar, sendo as células de Paget PAS-positivas, diástase-lábeis e com mucina ácida²⁻⁶.

Os avanços da IMH têm sido imprescindíveis para definir a histogênese tumoral, diferenciando o melanoma cutâneo do Paget pigmentado mamário. Os marcadores do melanoma são as proteínas HMB-45, Melan-A, S100 e MITF^{3,7-10}.

Os marcadores do Paget são apomucinas (MUC 1, 2 e 5), marcadores do epitélio glandular (citoqueratinas de baixo peso molecular, como AE1 e AE3, CAM 5.3, CK 7), marcadores tumorais (CEA, CA 15.3 e alguns oncogenes como o c-erb B-2), antígenos da membrana epitelial (EMA) e outros como a proteína GCDP-15. Neste relato foram positivos o CEA, o EMA e a CK 7. A CK 7 fechou o diagnóstico, pois ocorre tipicamente na doença de Paget, sendo altamente sensível (cerca de 100%), embora não seja patognomônica, em virtude de poucos relatos de expressão dela nas células de Toker e Merckel^{2,3,10}.

O tratamento do Paget pigmentado mamário associado ao carcinoma invasor, bem como do melanoma, é a exérese alargada do tumor, neste relato de mastectomia e pesquisa do linfonodo sentinela. O linfonodo sentinela foi o grande avanço, tanto no melanoma quanto no câncer de mama, hoje utilizado de rotina em ambos, em estádios iniciais^{2,3,11}.

O acometimento linfonodal é o mais importante fator prognóstico no câncer de mama e no melanoma. Na doença de Paget associada à massa palpável (estádio 3) mais de 50% está associado a acometimento ganglionar^{2,11}.

A doença de Paget pigmentada mamária é extremamente rara e tem como importante diagnóstico diferencial o melanoma *in situ*, visto que estudos epidemiológicos têm sugerido aumento do risco de melanoma em pacientes que tiveram câncer de mama e vice-versa. Mutações em genes, como o BRCA2 e o CDKN2A, parecem estar relacionadas a essa associação^{3,7}.

Assim, diante de achados clínicos de lesões pigmentadas do mamilo e aréola, as avaliações clínica e anatomopatológica devem ser minuciosas, sendo o estudo IMH imprescindível na conclusão diagnóstica.

Referências

1. Ministério da Saúde. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Inca, 2008. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008>.
2. Kao GF. Paget disease, mammary. 2007 Nov. Disponível em: <http://www.emedicine.com/derm/TOPIC305.htm>.
3. Gabbi TVB, Valente NYS, Castro LGM. Doença de Paget pigmentada do mamilo simulando melanoma cutâneo: importância da imunohistoquímica na diferenciação dessas doenças. An Bras Dermatol. 2006;81(5):157-60.
4. Mitchell S, Lachica R, Randall MB, Beech DJ. Paget's disease of the breast mimicking cutaneous melanoma. Breast J. 2006;12(3):233-6.
5. Wyatt AJ, Agero ALC, Delgado R, Busam K, Marghoob AA. Cutaneous metastatic breast carcinoma with melanocyte colonization: a clinical and dermoscopic mimic of malignant melanoma. Dermatol Surg. 2006;32(7):949-54.
6. Requena L, Sanguenza M, Sanguenza OP, Kutzner H. Pigmented mammary Paget disease and pigmented epidermotropic metastases from breast carcinoma. Am J Dermatopathol. 2002;24(3):189-98.
7. Goggins W, Gao W, Tsao H. Association between female breast cancer and cutaneous melanoma. Int J Cancer. 2004;111(5):792-4.
8. Steven JO, Peter GS, Alistair JC, Scott WB. Immunohistochemical characteristics of melanoma. J Cutan Pathol. 2008;35:433-44.
9. Longo C, Fantini F, Cesinaro AM, Bassoli S, Seidenari S, Pellacani G. Pigmented mammary Paget disease. Arch Dermatol. 2007;143(6):752-4.
10. Beltran C, Orlandini V, Storkkermans-Dubois J, Vergier B, Fauchier JM, Doutre MS, et al. Pigmented Paget's disease of the breast. Ann Dermatol Venerol. 2008;135(3):213-6.
11. Smith KJ, Tuur S, Corvette D, Lupton GP, Skelton HG. Cytokeratin 7 staining in mammary and extramammary Paget's disease. Mod Pathol. 1997;10:1069-74.

Agulhamento por ressonância magnética – descrição da técnica

Magnetic resonance guided needle localization – technique description

Hélio Sebastião Amâncio de Camargo Júnior¹, Marcia Martos Amâncio de Camargo², Sandra Regina Campos Teixeira³

¹ Médico Radiologista e Mastologista.

² Médica Ultra-sonografista.

³ Médica Ultra-sonografista e com Habilitação em Mamografia.

CDE Breast Center / CDE Diagnóstico por Imagem.

Endereço para correspondência: Hélio Sebastião Amâncio de Camargo Júnior. Av. Barão de Itapura, 933, 13020-431, Campinas, SP, e-mail: h.camargo@uol.com.br

Recebido em: 28/5/2008. Aceito em 7/7/2008

Palavras-chaves

Ressonância magnética;
Câncer de mama;
Biópsia de mama.

RESUMO

A ressonância magnética mamária apresenta ótima sensibilidade para o diagnóstico do câncer de mama, detectando cânceres insuspeitos à mamografia, à ultra-sonografia e à palpação. É fundamental que se tenha acesso às lesões diagnosticadas apenas por esse método. Um exame ultra-sonográfico dirigido à área da lesão da ressonância magnética só encontra a lesão em cerca de 23% dos casos. Os demais devem ser abordados com orientação pela ressonância magnética. A localização das lesões pela ressonância magnética é rotineira em alguns centros, mas ainda não é amplamente disponível no Brasil. Esse trabalho descreve uma técnica de localização pré-operatória (agulhamento) de lesões mamárias orientada pela ressonância magnética, com o objetivo de tornar essa técnica mais conhecida na comunidade da mastologia.

ABSTRACT

Magnetic resonance imaging of the breast has excellent sensibility, and is able to detect breast cancers that cannot be detected by mammography, ultrasound or physical examination. It is required, though, that detected lesions can be accessed for biopsy. Second-look sonography fails to demonstrate the lesion in up to 77% of the patients. The remainders will need a magnetic resonance guided procedure. These procedures are routinely performed in many centers, but still not widely available in our country. This paper describes the technique for magnetic resonance guided needle localization of breast lesions, with the purpose of making those involved with breast health care more familiar with it.

Introdução

A ressonância magnética mamária pode diagnosticar cânceres que passam despercebidos à mamografia e à ultra-sonografia mamária¹. A sensibilidade da ressonância magnética para o diagnóstico do carcinoma ductal invasivo se aproxima a 100%^{2,3}. No caso do carcinoma ductal *in situ*, a experiência da literatura é menor e os dados disponíveis indicam menor sensibilidade, que vai de 20% a 95%³⁻⁵.

Em pacientes de alto risco, a taxa de detecção de câncer de mama oculto à mamografia é de 2% a 7%^{6,7}. Em pacientes diagnosticadas com câncer de mama, a ressonância magnética mamária detecta sítios adicionais de doença na mesma mama em 6% a 24% dos casos e na mama contralateral em 4% a 24%⁸.

Keywords

Breast magnetic resonance imaging; Breast cancer; Breast needle localization.

Por causa dessa alta sensibilidade, a ressonância magnética mamária vem despertando interesse na comunidade da mastologia.

Uma desvantagem é seu alto índice de falso-positivos. Um estudo encontrou 25% de positividade em pacientes submetidas a biópsia por lesões encontradas à ressonância magnética, portanto 75% de falso-positivos⁹. Um outro estudo encontrou que foram realizadas biópsias em 8,2% das pacientes de um grupo de alto risco submetido a rastreamento por ressonância magnética, encontrando-se câncer em 3,2% das pacientes, com valor preditivo positivo de 39%¹⁰.

Se for utilizada a ressonância magnética mamária, é necessário oferecer às pacientes uma forma de abordar as lesões detectadas. Recentemente, o Colégio Americano de Radiologia (ACR – *Accreditation Committee* 2005) publicou uma lista de critérios técnicos mínimos para o serviço de ressonância magnética mamária, e inclui entre esses critérios a capacidade de realizar biópsias ou localizações¹¹.

Este trabalho descreve a técnica da localização pré-operatória das lesões mamárias demonstradas apenas à ressonância magnética, como é feito na prática clínica, e tem o objetivo de familiarizar o mastologista com esse procedimento.

A lesão da ressonância magnética

Enquanto a mamografia mostra nódulos, microcalcificações, assimetrias e distorções de arquitetura e a ultra-sonografia mamária mostra essencialmente nódulos, a ressonância magnética mamária tem como lesão básica a impregnação da lesão com o meio de contraste paramagnético (realce). Dessa forma, todos os exames de ressonância magnética mamária relacionados ao câncer de mama utilizam, necessariamente, o contraste, inclusive os procedimentos de localização e biópsia.

Demonstração ultra-sonográfica da lesão

Uma vez diagnosticada a lesão à ressonância magnética, o passo seguinte será realizar a ultra-sonografia mamária dirigida à área em questão. Mesmo que a ultra-sonografia prévia não tenha demonstrado lesões, essa segunda avaliação poderá encontrar. Em se encontrando a lesão à ultra-sonografia, a biópsia deve ser realizada com orientação ultra-sonográfica, que é procedimento mais fácil e menos dispendioso. Uma autora que estudou esse tema identificou lesão ultra-sonográfica correspondente ao achado da ressonância magnética em 23% dos casos¹². Caso a lesão não seja detectada à ultra-sonografia, ela deverá ser abordada por meio de localização ou biópsia orientada por ressonância magnética.

Descrição da técnica

A paciente, tal como no exame de ressonância magnética mamária, é posicionada em decúbito ventral horizontal, com as

mamas dentro dos receptáculos apropriados da bobina. As mamas são comprimidas suavemente por meio de placas apropriadas. A compressão deve ser suave, para não atrapalhar a difusão do contraste por meio do parênquima mamário.

Os cortes sagitais são os mais utilizados, e os cortes coronais e axiais podem auxiliar na compreensão espacial da localização das lesões. Utiliza-se uma grade compressora quadriculada e fenestrada no lado em que se fará a abordagem (Figura 1). Como já se conhece a lesão a ser abordada, são realizados cortes apenas na região de interesse, que vai desde a pele na qual está a placa fenestrada até 2 a 3 cm além do ponto da lesão.



Figura 1. Grade fenestrada que comporta o acesso à mama.

É necessário uma bobina com abertura lateral e medial (Figura 2). Não é necessário magneto aberto para esse acesso, pois a paciente entra no tubo para a obtenção das imagens e sai do tudo para a realização do procedimento sem se mexer (Figuras 3A e B). A via de acesso pode ser medial ou lateral. Não há como realizar abordagens craniais ou caudais.



Figura 2. Bobina com aberturas lateral e medial.

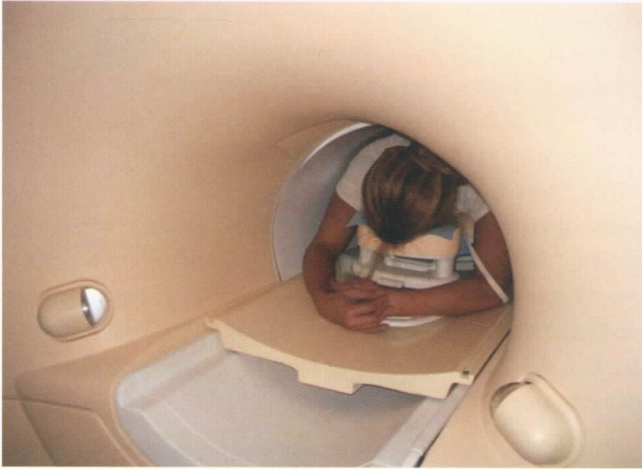


Figura 3A. A paciente é conduzida e para...



Figura 4. Cápsula de vitame E presa à mama no local aproximado da lesão.

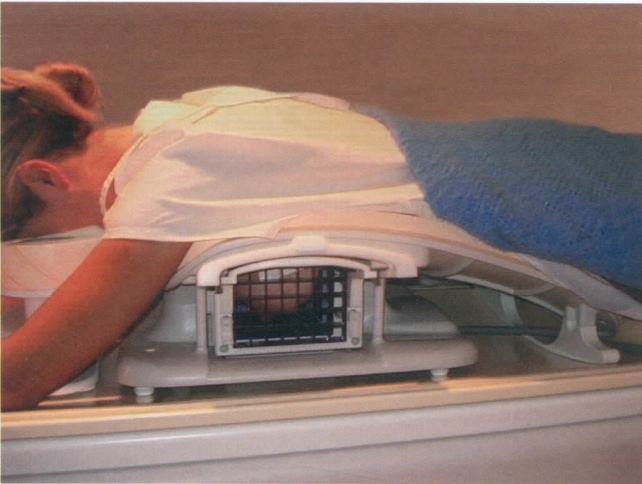


Figura 3B. Para fora do tubo sem se mexer conduzida para...

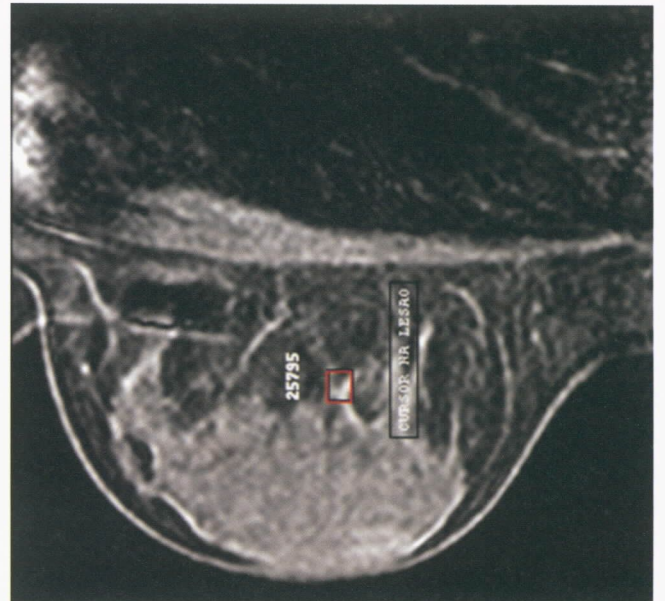


Figura 5. Marcador eletrônico sobre a lesão.

Na altura aproximada da lesão coloca-se um marcador de alto sinal (vitamina E) (Figura 4). A estação de trabalho do aparelho permite que se coloque um marcador eletrônico na altura em que se encontra a lesão (Figura 5), demonstrando seus eixos crânio-caudal e ântero-posterior, de modo que, ao ser feita a varredura em cortes sagitais da mama na direção da placa fenestrada, o marcador permanece na imagem. Ao se atingir o corte que demonstra a grade fenestrada, tem-se na mesma imagem a cápsula de vitamina E e o marcador eletrônico (Figura 6). É analisada, então, a relação entre esses dois marcadores, estabelecendo-se em qual fenestra da placa se encontra a lesão. Na Figura 6, a lesão está em duas fenestras, cranial à posição da vitamina E e uma fenestra mais profunda. Coloca-se, então, o guia da agulha (*needle block*) na fenestra escolhida (Figura 7). Essa guia tem várias perfurações para a passagem da agulha, escolhe-se a perfuração que mais bem se relaciona com a posição da lesão.

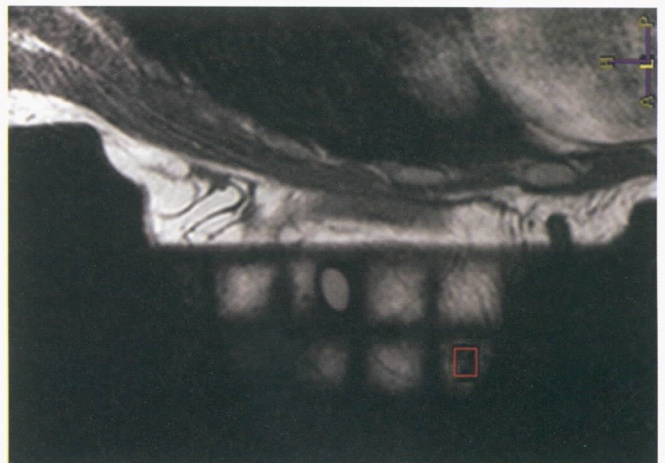


Figura 6. Corte sagital mostrando o marcador eletrônico e a vitamina E.

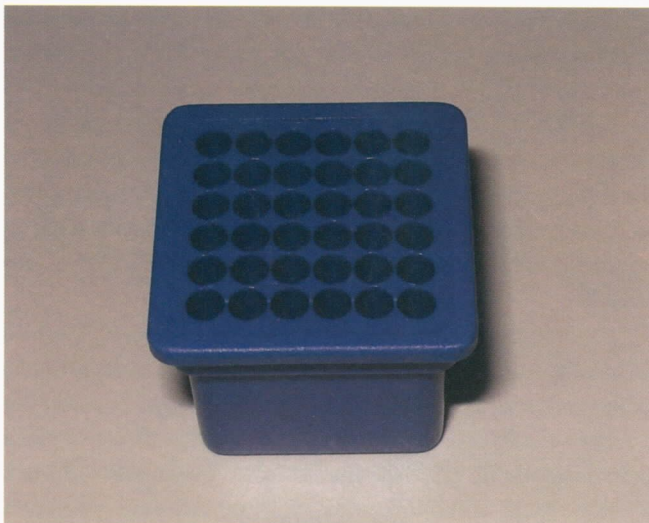


Figura 7A. Guia da Agulha.

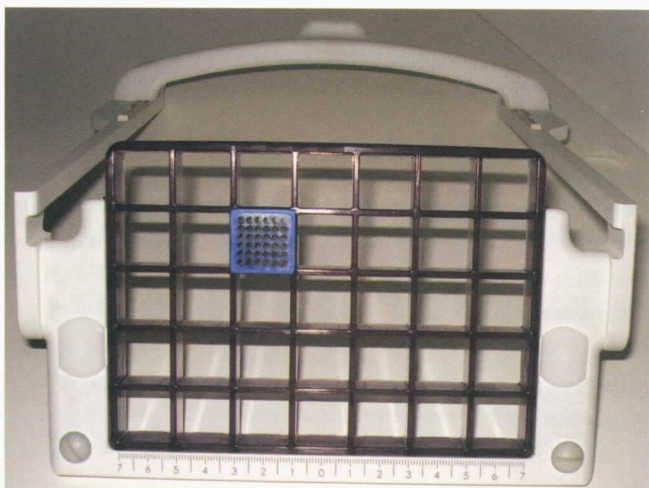


Figura 7B. Guia inserido na fenestra escolhida.

Os cortes da ressonância são numerados seqüencialmente (Figuras 8A e B). O resultado da subtração do número do corte em que está a lesão do número daquele corte em que está a grade fenestrada multiplicado pela espessura do corte (conhecida a princípio) dará a distância látero-lateral que a agulha terá de percorrer (acrescida da espessura do guia de agulha, que é de 2 cm).

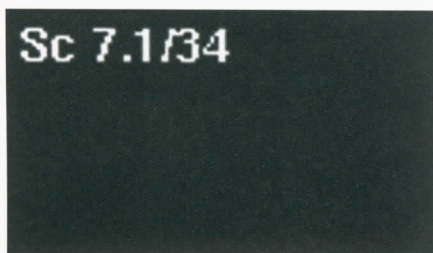


Figura 8A. Número do corte onde está a lesão.

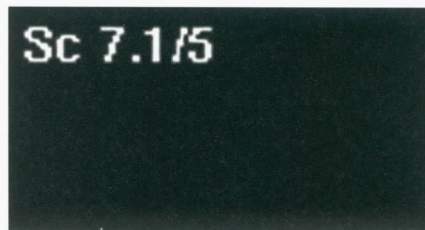


Figura 8B. Número do corte onde está a placa.

Após a introdução da agulha, a paciente, ainda sem se mexer, é colocada novamente dentro do tubo para realizar nova seqüência. A agulha aparecerá como pequeno artefato de suscetibilidade magnética (Figura 9). Da mesma forma que descrito anteriormente, são realizados cortes sagitais para demonstrar em que ponto a agulha termina. Multiplicando-se o número de cortes pela espessura destes, pode-se avaliar a necessidade de ajustes na profundidade da agulha antes de se introduzir o arpão.

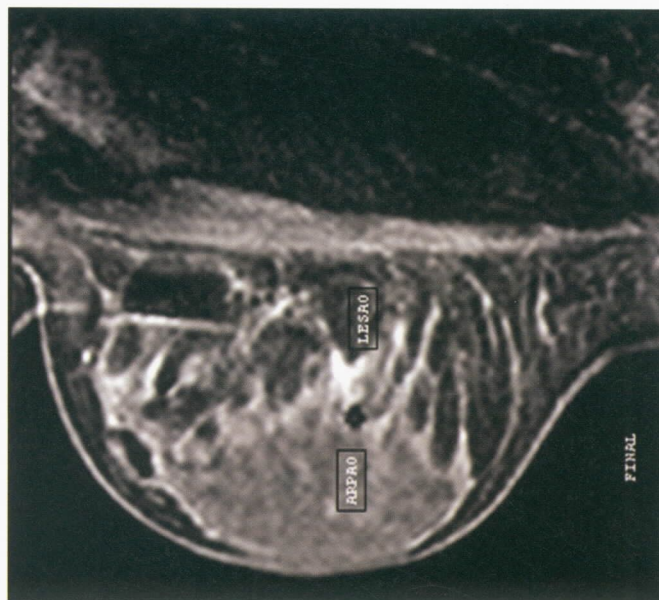


Figura 9. Artefato de suscetibilidade magnética, de baixo sinal, que demonstra a posição da agulha.

Tem-se por hábito examinar a paciente à ultra-sonografia após a introdução do arpão, identificar a ponta do arpão e marcar a sua altura na pele sobre ela, conforme técnica descrita para a localização orientada por mamografia¹³. Essa técnica é útil na realização da cirurgia.

É necessário o uso de material de consumo compatível com a ressonância, isto é, não-ferromagnético. Em geral, é usado material de titânio, um pouco mais caro que o material de agulhamento convencional.

Pode-se, eventualmente, realizar o procedimento à mão-livre, ou seja, sem a placa fenestrada. A desvantagem é que é necessário um tempo mais para acertar o posicionamento da agulha, além de ser mais desconfortável para

a paciente por potencialmente exigir maior número de inserções da agulha.

A confirmação da retirada da lesão da ressonância magnética não é possível na cirurgia. Como a lesão é um realce ao meio de contraste, o realce não estará presente na peça cirúrgica. Por esse motivo, o cirurgião pode querer retirar uma peça um pouco maior que a que ele retiraria em uma cirurgia guiada por mamografia¹⁴.

A única forma de se realizar o controle da retirada da lesão é repetir o exame de ressonância magnética algum tempo após a cirurgia. Esse tempo é estimado em um mês¹⁵ ou pouco menos¹⁶.

O procedimento todo é bastante rápido, levando apenas alguns minutos após a injeção do contraste. Caso haja demora por alguma razão, pode ocorrer a depuração do contraste da lesão (*washout*), exigindo nova injeção de contraste.

Comparação com outras formas de abordagem de lesões à ressonância magnética: biópsias percutâneas

Além da cirurgia com localização pré-operatória, as lesões vistas exclusivamente à ressonância magnética mamária podem também ser abordadas por meio de biópsia percutânea. Alguns aspectos devem ser comentados.

A precisão da amostragem tecidual da biópsia orientada pela ressonância magnética é um pouco menos precisa que aquela orientada por ultra-sonografia e por estereotaxia mamográfica. A biópsia de agulha fina, além disso, apresenta taxas de material insuficiente de 10% a 22%¹⁷⁻¹⁹. Portanto, a abordagem das lesões por biópsia de agulha fina é limitada.

Estudos mostraram que a biópsia de fragmento pode ter papel importante na abordagem das lesões por ressonância magnética. Kuhl *et al.*²⁰ obtiveram acurácia diagnóstica de 98% com biópsias orientadas de fragmento por ressonância magnética, estudando 78 lesões em 59 pacientes. Há, contudo, limitações. Uma alta proporção de lesões à ressonância magnética são carcinoma ductal *in situ* ou hiperplasia ductal atípica²¹, e a biópsia de fragmento tem limitações para o esclarecimento dessa²². Além disso, há o problema de que a lesão desaparece em alguns minutos com a depuração do contraste, o que torna desejável o uso de técnica que possa ser executada rapidamente e forneça amostragem maior de tecido²¹.

Essas necessidades podem ser atendidas pela biópsia vácuo assistida que, além de ter menor chance de subestimativa histológica da lesão, compensa em parte as dificuldades técnicas inerentes às lesões da ressonância magnética. Além disso, a biópsia vácuo assistida tem custo e invasividade menores do que a cirurgia. Estudos mostraram taxas de sucesso entre 96% e 98% com essa técnica²³⁻²⁶.

Não é escopo desse trabalho descrever as técnicas de biópsia percutânea orientadas por ressonância magnética, pois não se tem experiência com esses métodos, mas é útil ressaltar que, sempre, todo o equipamento envolvido na realização das biópsias percutâneas deve ser compatível com a ressonância magnética. Há vários equipamentos compatíveis para biópsia de fragmento e biópsia a vácuo assistida no mercado mundial, vários deles acessíveis no Brasil.

O imagenologista pode se sentir mais confortável ao iniciar a sua experiência trabalhando com a localização pré-operatória e não com a biópsia percutânea, pois a cirurgia retira maior quantidade de tecido, diminuindo a possibilidade de erros de amostragem. Na medida em que a experiência aumenta, as técnicas percutâneas passam a ser preferidas. No caso da mamografia e da ultra-sonografia, historicamente as biópsias começaram por cirurgias com localização imagenológica prévia e, posteriormente, evoluíram para as técnicas percutâneas.

Conclusão

A técnica de biópsia ou localização por ressonância magnética é relativamente simples, desde que o equipamento seja adequado. Assim como os exames de ressonância magnética mamária estão se popularizando, a técnica de biópsia das lesões detectadas deve se tornar bem acessível e rotineira. É necessário que os serviços de radiologia adquiram experiência integrada aos mastologistas nesse campo, a fim de produzir resultados confiáveis.

A realização de procedimentos para confirmação histológica das lesões imagenológicas, além de ser necessidade de assistência à paciente, dá ao radiologista aferição do seu trabalho. É pelo conhecimento do resultado histológico e do acompanhamento das pacientes que se calculam os índices de falso-positivos e falso-negativos tão necessários para avaliar a qualidade da prática da radiologia mamária.

Referências

1. Morris EA. Review of breast mri: indications and limitations. *Semin Roentgenol.* 2001;36(3):226-37.
2. Gilles R, Guinebretiere JM, Lucidarme O, Cluzel P, Janaud G, Finet Jf, et al. Nonpalpable breast tumors: diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging. *Radiology.* 1994;191(3):625-31.
3. Orel SG, Schnall MD, Powell CM, Hochman MG, Solin LJ, Fowble BL, et al. Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy. *Radiology.* 1995;199(1):115-22.
4. Zuiani C, Francescutti GE, Londero V, Zunnui I, Bazzocchi M. Ductal carcinoma in situ: is there a role for MRI? *J Exp Clin Cancer Res.* 2002;21(3 Suppl):89-95.

5. Gilles R, Zafrani B, Guinebretiere JM, Meunier M, Lucidarme O, Tardivon AA, et al. Ductal Carcinoma in situ: MR imaging-histopathologic correlation. *Radiology*. 1995;196(2):415-9.
6. Morris EA, Liberman L, Ballon DJ, Robson M, Abramson AF, Heerdt A, et al. MRI of occult breast carcinoma in a high-risk population. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;181(3):619-26.
7. Sardanelli F, Podo F, D'agnolo G, Verdecchia A, Santaquilani M, Musumeci R, et al. Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (hibcrit study): interim results. *radiology*. 2007;242(3):698-715.
8. Liberman l, morris ea, dershaw dd, abramson af, tan lk. mr imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180(4):901-10.
9. Liberman L, Morris EA, Lee MJ, Kaplan JB, Latrenta LR, Menell JH, et al. Breast lesions detected on mr imaging: features and positive predictive value. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179(1):171-8.
10. Lehman CD, Isaacs C, Schnall MD, Pisano ED, Ascher SM, Wetherall PT, et al. Cancer yield of mammography, MR, and us in high-risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study. *Radiology*. 2007;244(2):381-8.
11. American College of radiology (ACR). 2008. Disponível em: <http://www.acr.org/accreditation/index.html>.
12. Latrenta LR, Menell JH, Morris EA, Abramson AF, Dershaw DD, Liberman L. Breast lesions detected with MR imaging: utility and histopathologic importance of identification with us. *Radiology*. 2003;227(3):856-61.
13. Camargo Jr HSAD, Camargo MMAD, Teixeira SRC. Melhorando A localização radiológica de calcificações mamárias com o uso da ultra-sonografia. *Rev Latinoamericana Mastologia*. 2004;5(2):64-7.
14. Heerdt A. The Surgeon's perspective. In: Morris E, Liberman L, editores. *Breast MRI: diagnosis and intervention*. New York: Springer; 2005. p. 273-9.
15. Frei KA, Kinkel K, Bonel HM, Lu Y, Esserman LJ, Hylton NM. MR imaging of the breast in patients with positive margins after lumpectomy: influence of the time interval between lumpectomy and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175(6):1577-84.
16. Liberman L. Magnetic resonance imaging guided needle localization. In: Morris E, Liberman L, editores. *Breast MRI: diagnosis and intervention*. New York: Springer; 2008. p. 280-96.
17. Wald DS, Weinreb JC, Newstead G, Flyer M, Bose S. MR-guided fine needle aspiration of breast lesions: initial experience. *j comput assist tomogr*. 1996;20(1):1-8.
18. fischer u, kopka l, grabbe e. magnetic resonance guided localization and biopsy of suspicious breast lesions. *Top Magn Reson Imaging*. 1998;9(1):44-59.
19. Desouza NM, Coutts GA, Puni RK, Young IR. Magnetic resonance imaging guided breast biopsy using a frameless stereotactic technique. *Clin Radiol*. 1996;51(6):425-8.
20. Kuhl CK, Morakkabati N, Leutner CC, Schmiedel A, Wardelmann E, Schild HH. MR imaging-guided large-core (14-gauge) needle biopsy of small lesions visible at breast mr imaging alone. *Radiology*. 2001;220(1):31-9.
21. Liberman L. Percutaneous magnetic resonance image guided breast biopsy. In: Morris E, Liberman L, editores. *Breast MRI: diagnosis and intervention*. New York: Springer; 2008. p. 297-315.
22. Liberman L. Percutaneous image-guided core breast biopsy. *Radiol Clin North Am*. 2002;40(3):483-500,VI.
23. Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Thornton Cm, Van Zee KJ, Tan LK. Fast MRI-guided vacuum-assisted breast biopsy: initial experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;181(5):1283-93.
24. Heywang-Kobrunner SH, Heinig A, Schaumloffel U, Viehweg P, Buchmann J, Lampe D, et al. MR-guided percutaneous excisional and incisional biopsy of breast lesions. *Eur Radiol*. 1999;9(8):1656-65.
25. Ghate SV, Rosen EL, Soo MS, Baker JA. MRI-guided vacuum-assisted breast biopsy with a handheld portable biopsy system. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(6):1733-6.
26. Hauth EA, Jaeger HJ, Lubnau J, Maderwald S, Otterbach F, Kimmig R, et al. MR-guided vacuum-assisted breast biopsy with a handheld biopsy system: clinical experience and results in postinterventional MR mammography after 24 h. *Eur Radiol*. 2008;18(1):168-76.

Síndrome metabólica e câncer de mama em mulheres climatéricas

Metabolic syndrome and breast cancer in climacteric women

Lakymê Ângelo Manguieira Porto¹, Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa², Daniel Costa Cavalcante Aragão³, Tâmara Soares Dantas³

1. Mastologista do Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa, PB.

2. Professora adjunta da disciplina de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco (FCMUPE).

3 Acadêmico de Medicina da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa, PB e no Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Universidade de Pernambuco, Recife, PE.

Endereço para correspondência: Lakymê Ângelo Manguieira Porto. Av. Manoel Moraes, 51, apto. 301,

Manaira, 58038-230, João Pessoa, PB, e-mail: lakymeporto@bol.com.br

Recebido em: 29/6/2008. Aceito em 23/9/2008

Palavras-chaves

Câncer de mama; Fatores de risco; Mama/metabolismo; Síndrome; Resistência à insulina.

RESUMO

O câncer de mama é um grave problema de saúde pública, que vem crescendo à medida que eleva sua incidência e a taxa de mortalidade. A natureza multifatorial dessa neoplasia é amplamente reconhecida, mas seus determinantes permanecem objeto de pesquisa e controvérsia; sendo assim, muito se tem pesquisado no sentido de identificar fatores que, controlados, atuem na redução da incidência e da recidiva dessa patologia. As pesquisas atuais têm sido dirigidas para a inter-relação entre alterações metabólicas e o câncer de mama, consideradas de caráter sistêmico ou mesmo no sítio mamário, admitindo o adipócito como sede de tais alterações. Entre os fatores metabólicos estão a obesidade, a hiperinsulinemia e, mais recentemente, a síndrome metabólica. Esta última consiste de uma conjunção de fatores que tem a resistência insulínica como substrato comum (hipertensão arterial, obesidade abdominal, hiperglicemia e dislipidemia), sendo outro grave problema que cresce na velocidade em que pioram os hábitos alimentares e aumenta o sedentarismo. No futuro, se pesquisas puderem confirmar essa associação, a manutenção do peso adequado poderá reduzir o risco de câncer de mama, e, por outro lado, a elucidação dessa associação poderá auxiliar no desenvolvimento de terapêutica medicamentosa capaz de reduzir o crescimento celular mediado pela hiperinsulinemia.

ABSTRACT

Breast cancer is a serious public health problem, which grows as its incidence and mortality rate raise. The multifactorial nature of this neoplasia is widely recognized, but its determinants remain controversy and object of researches. For this reason, much has been searched to identify factors, that controlled, can act upon incidence and recidive reduction of this pathology. Current researches have been directed to the interrelation between metabolic alterations and breast cancer, considered as systemic characteristics or located in mammary tissue, admitting adipocyte as the site of such alterations. Amongst the metabolic factors, there are: obesity, hyperinsulinemia and, more recently, metabolic syndrome. The last one consists on a conjunction of factors that has the insulin resistance as common substratum (arterial hypertension, abdominal obesity, hyperglycemia and dislipidemia), and is considered as another serious problem that grows with the same speed as alimentary habits get worse and sedentary increases. In the future, if the researches confirm this association, adequate weight maintenance will be able to reduce breast cancer risk, and, on the other hand, the briefing of this association will help the development of therapeutical drugs capable to reduce cellular growth mediated by hyperinsulinemia.

Keywords

Breast cancer; Risk factors; Breast/metabolism; Syndrome; Insulin resistance.

Introdução

O câncer de mama é considerado grave problema de saúde pública no mundo. Entre as neoplasias malignas que acometem o sexo feminino, esta já ocupa o primeiro lugar nos países desenvolvidos e é a mais freqüente causa de morte por neoplasia entre as mulheres¹.

A incidência mundial do câncer de mama vem aumentando, não apenas por causa do maior número de campanhas educativas e emprego mais freqüente do exame mamográfico, mas também pela evolução real. Estimam-se que 12% das mulheres norte-americanas, ao longo da vida, desenvolverão carcinoma da mama, 3,5% irão a óbito pela doença².

A natureza multifatorial do câncer de mama é amplamente reconhecida, mas seus determinantes permanecem objeto de pesquisa e controvérsia. Há consenso quanto à ação de fatores genéticos, hormonais, nutricionais, morfológicos e relacionados à exposição à radiação, assim como à obesidade pós-menopausa³.

Estudos epidemiológicos, iniciados na década de 1970, indicam que a obesidade contribui para o aumento de incidência de diversos tipos de câncer, entre os quais o câncer de mama em mulheres na menopausa^{3,4}. A obesidade tem sido considerada a causa de 15% a 20% de todos os cânceres nos Estados Unidos, e de 22,6% dos casos de câncer de mama, com o risco relativo de 1,5 para mulheres pós-menopáusicas com índice de massa corpórea maior que 30 kg/m² (5).

Essa associação é especialmente importante quando se considera que a obesidade seja um problema de saúde pública mundial, que, no Brasil⁶, acomete 40% da população, sob forma de sobrepeso ou obesidade, favorecendo o aumento da incidência dessa neoplasia maligna. A obesidade é um dos critérios de diagnóstico da síndrome metabólica, uma entidade caracterizada pela resistência à insulina e pela presença de fatores de risco para doenças cardiovasculares e diabetes melito tipo 2.

A resistência insulínica pode ser definida como a alteração metabólica na qual concentrações de insulina maiores que as normais sejam necessárias para desencadear o metabolismo normal ou concentrações insulínicas normais falham em promover a resposta metabólica normal. A resistência insulínica manifesta-se pela eficiência reduzida da insulina em inibir a glicogênese hepática e estimular a utilização de glicose pelos músculos esqueléticos e pelo tecido adiposo. Altos níveis de glicose resultam hiperinsulinemia, responsável pela elevação da taxa de homeostase padrão (HOMA-IR)⁷⁻⁹.

Pode-se, então, aventar a hipótese de que a tríade resistência insulínica, síndrome metabólica e obesidade pós-menopausa possam contribuir para a etiopatogenia

do câncer de mama. Este artigo de revisão tem por objetivo relatar os possíveis mecanismos e as vias metabólicas que inter-relacionam a síndrome metabólica e o câncer de mama.

Resistência insulínica, obesidade pós-menopausa e câncer de mama

Os mecanismos que conectam essa associação envolvem os efeitos endócrinos e metabólicos da obesidade pós-menopausa e as conseqüentes alterações que eles induzem na produção de peptídeos e hormônios esteróides, assim como o componente nuclear das células do tecido mamário^{10,11}.

Tanto na mulher pré-menopausada quanto na pós-menopausada, o aumento da adiposidade influencia a síntese e a viabilidade dos hormônios esteróides sexuais por meio de, pelo menos, três mecanismos. Primeiro, o tecido adiposo aumenta a conversão de andrógenos. Segundo, a hiperinsulinemia ocasiona a redução da síntese da globulina carreadora de hormônios esteróides (SHBG), e, finalmente, a própria hiperinsulinemia pode levar a aumento da síntese de andrógenos ovarianos, como ocorre em mulheres com síndrome dos ovários policísticos^{12,13}.

Na primeira hipótese, está envolvido o metabolismo de lipídeos. A relação entre obesidade, câncer de mama e *status* menopausal depende do metabolismo de lipídeos em virtude da conversão de androstenediona em estrona e estradiol, no tecido adiposo periférico, favorecendo a exposição prolongada do tecido mamário a esses hormônios.

O segundo fator está relacionado à ação reguladora da insulina sobre a síntese hepática de SHBG, assim como a interferência sobre o catabolismo dos triglicerídeos por favorecer a ativação da lipoproteínilipase, cuja ação acarreta altas concentrações de ácidos graxos livres. Com isso, a ligação entre os esteróides sexuais e a proteína carreadora é desfavorecida, o que aumenta a disponibilidade dos hormônios não-ligados ao órgão-alvo. Esse mecanismo parece explicar como a obesidade abdominal se associaria à hiperinsulinemia, sem alterar as concentrações hormonais sistêmicas¹⁴.

O terceiro fator deve-se à ação insulínica estimuladora da produção ovariana de androgênios. Na hiperinsulinemia, há superprodução de hormônios androgênicos, que estimulam o tecido mamário.

Quaisquer das três vias leva a aumento da biodisponibilidade dos estrógenos que atuarão sobre o tecido mamário maduro, no qual é maior a probabilidade de haver células mutadas, que originarão o processo de carcinogênese¹⁵.

Em mulheres nas fases pré-puberal e puberal e nas pré-menopáusicas com sobrepeso, os níveis de estrogênio podem ter efeito direto de proteção^{16,17}. A exposição precoce poderia aumentar a expressão de oncogenes supressores, como o BRCA1, induzindo à diferenciação de células ma-

márias imaturas em estruturas ductais maduras por estimular o fator de crescimento epitelial. Assim, em mulheres jovens, altos níveis de estrogênio podem ser protetores para as mamas, em razão de menor probabilidade de terem células malignas. Nas mulheres pós-menopausadas, o mesmo mecanismo hormonal se processa, mas suas mamas têm maior probabilidade de portar células mutadas, aumentando o risco de desenvolvimento de câncer¹⁸.

Síndrome metabólica e câncer de mama

A resistência insulínica tem sido considerada o substrato comum da síndrome metabólica, cujos componentes principais são: hipertensão arterial sistêmica, obesidade abdominal, dislipidemia, hiperglicemia e, como componentes secundários, hiperandrogenismo, microalbuminúria, hiperuricemia e diminuição da fibrinólise¹⁹. É importante ressaltar que, assim como na maioria das síndromes, necessariamente nem todos os componentes estão expressos em todos os indivíduos²⁰.

A prevalência da síndrome metabólica depende, em grande parte, da abordagem epidemiológica, por causa de diferenças relacionadas com sexo, faixa etária, origem étnica e estilo de vida. Existem alguns desencontros na conceituação de síndrome metabólica, pois não há consenso internacional firmado. Por isso cada grupo de pesquisadores adota um conjunto de comorbidades distintas, o que dificulta a comparação dos resultados dos estudos²¹.

Atualmente, o critério diagnóstico mais utilizado é o do NCEP – ATP III (*Third Report of the National Cholesterol Education Program*)¹⁹. Por este critério, o diagnóstico é firmado pela presença obrigatória de obesidade abdominal associada a dois outros parâmetros. A obesidade abdominal, adequada para cada nacionalidade ou etnia, intimamente relacionada com a resistência à insulina, tem como pontos de corte: circunferência da cintura maior que 80 cm para europeus e asiáticos, e 90 cm, para japonesas. Os demais parâmetros diagnósticos para síndrome metabólica incluem: glicemia ≥ 100 mg/dL ou diabetes melito tipo 2 diagnosticada previamente, triglicérides ≥ 150 mg/dL, colesterol HDL < 50 mg/dL, pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg e diastólica ≥ 85 mmHg^{22,23}.

Do ponto de vista bioquímico, a síndrome metabólica é a expressão da resistência insulínica. Voltando o foco de atenção para o câncer de mama, a presença dos parâmetros diagnósticos compatíveis com a síndrome metabólica pode ser considerada fator de risco para o câncer de mama, uma vez que se relaciona diretamente com a resistência insulínica, mesmo na ausência de obesidade abdominal. Devem-se ressaltar três aspectos dessa hipótese. Quando o assunto é prevenção de câncer de mama, não se pode confundir critério diagnóstico de consenso com as alterações metabólicas que desencadeiam a carcinogênese mamária. É inegável que a atual caracterização de síndrome meta-

bólica inclui necessariamente a alteração da circunferência da cintura abdominal, mas mesmo na ausência desta, quando se constata hipertrigliceridemia, hiperglicemia, redução de HDL e hipertensão arterial, é evidente que a resistência insulínica está atuando. Significa dizer que o tecido mamário está sendo submetido à ação aumentada de estrógenos e, portanto, ao aumento de atividade mitogênica²⁴.

Estados de hiperinsulinemia com resistência à insulina são freqüentemente associados à proliferação celular anormal, com conseqüente elevação do risco para algumas neoplasias, entre elas, o câncer de mama^{25,26}.

A síndrome metabólica tem sido considerada pandemia de proporções alarmantes. Estima-se que 23% da população adulta dos Estados Unidos e entre 50% a 60% da população acima de 50 anos de idade²⁰ tenham síndrome metabólica.

Atualmente, à exceção da resistência insulínica, cada um dos componentes da síndrome metabólica tem tratamento voltado para o alcance de metas específicas de bom controle. As opções terapêuticas são: reeducação alimentar, perda ponderal, aumento da atividade física, metformina e glitazonas e, se necessário, terapêutica medicamentosa para hipertensão arterial (com inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores de angiotensina e, em último caso, diuréticos) e dislipidemia (com estatina ou fibratos).

A dieta dos países ocidentais ricos, onde o carcinoma de mama é mais freqüente, caracteriza-se pelo elevado aporte calórico, sendo rica em gorduras, preferencialmente de gordura saturada de origem bovina, de proteínas e açúcares refinados²⁷. A probabilidade biológica da relação fundamenta-se nos efeitos endócrinos-metabólicos dessa dieta, que favorecem a obesidade e a resistência à insulina (com conseqüente aumento dos níveis plasmáticos dos diversos esteróides sexuais e de sua disponibilidade nos órgãos-alvo), e pobre em alimentos integrais, com conseqüente aumento da circulação êntero-hepática e redução da excreção fecal dos estrogênios e menor disponibilidade dos fitoestrogênios que são potencialmente protetores.

É pouco justificável – no presente momento em que a resistência insulínica é vista como fator de risco para várias neoplasias²⁴, que existem meios eficazes, baratos e precisos para o seu diagnóstico e mensuração^{19,20} e que o tratamento medicamentoso se mostra eficaz em reduzir os marcadores de risco cardiovascular e a incidência de diabetes¹⁹ – que drogas como metformina e glitazonas sejam vistas, meramente, como redutoras de glicemia e tenham suas dosagens ajustadas pela melhora da glicemia e não como drogas que reduzem a resistência insulínica e que devam ter seu ajuste feito com base na melhora desta resistência, avaliada pelos índices próprios para este fim. Também é possível que drogas antiobesidade e cirurgia

bariátrica não estejam sendo comumente oferecidas como opções terapêuticas a pacientes de alto risco, apesar de a obesidade central ser a principal responsável pelo surgimento da resistência insulínica e que a perda de 28 kg, determinada pela cirurgia bariátrica, foi capaz de prevenir 90% dos casos de diabetes no *SOS Study*, provavelmente pela marcante diminuição da insulino-resistência.

A insulino-resistência é hoje um problema de saúde pública e sua magnitude cresce na velocidade em que pioram os hábitos alimentares e aumenta o sedentarismo. No futuro, se as pesquisas puderem confirmar essa associação, mudanças nos hábitos alimentares, atividade física, uso de drogas e perda de peso poderão reduzir o risco de câncer de mama¹⁹. Por outro lado, a elucidação dessa associação também poderá auxiliar no desenvolvimento de terapêutica medicamentosa capaz de reduzir o crescimento celular mediado pela hiperinsulinemia e, portanto, o crescimento tumoral, inibindo diretamente a proliferação de células epiteliais mamárias.

Referências

- Héry C, Ferlay J, Boniol M, Autier P. Quantification of changes in breast cancer incidence and mortality since 1990 in 35 countries with Caucasian-majority populations. *Ann Oncol Advance Access*. 2008;1-8.
- Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:10-30.
- Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk – where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med*. 2005;9(1):208-21.
- Feigelson HS, Jonas CR, Teras LR, Thun MJ, Calle EE. Weight gain, body mass index, hormone replacement therapy and post menopause breast cancer in large prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:220-4.
- Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev*. 2004;4(579).
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Prevalência de déficit de peso, excesso de peso e obesidade na população com 20 ou mais anos de idade, por sexo, segundo Unidades da Federação, áreas urbanas dos Municípios das Capitais e Regiões Metropolitanas – período 2002-2003, 2004.
- Kahn CR. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. *Metabolism*. 1978;27:1893-902. Apud Qureshi K, Abrams GA. Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2007;13(26):3540-53.
- Lyndsay RS, Howard BV. Riscos cardiovasculares associados com síndrome metabólica. *Curr Diab Rep – Latin America*. 2004;3:267-72.
- McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(Suppl 1):S17-29.
- Kuhl H. Breast cancer risk in the WHI study: the problem of obesity. *Maturitas*. 2005;51(1):83-97.
- Rose DP, Komminov D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev*. 2004;5(3):153-65.
- Carvalho JBC, Saad MJA. Doenças associadas à resistência à insulina/hiperinsulinemia, não incluídas na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrin Metab*. 2006;50(2):360-7.
- Yager JD, Davidson NE. Mechanisms of disease: estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;354(3):270-82.
- Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocrine-related. Cancer*. 2006;13:279-92.
- Iragaray P, Newby JA, Lacomme S, Belpomme D. Overweight/obesity and cancer genesis: more than a biological link. *Biomed Pharmacother*. 2007;61:665-78.
- Baer HJ, Colditz GA, Osner B, Michels KB, Hunter DJ, Willet WC. Body fatness during childhood and adolescence and incidence of breast cancer in premenopausal women: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res*. 2005;7:R314-25.
- Weiderpass E, Braate NT, Magnusson C, Kumle M, Vainio H, Lund E, et al. A prospective study of body size in different periods of life and risk of premenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(7):1121-7.
- Rocheffort H. Cancérogenèse hormonale chez la femme: des mécanismes à la prévention. *C R Biol*. 2008;331:104-13.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an american heart association/national heart, lung, and blood institute scientific statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415-28.
- Blahe M, Elasy TA. Clinical use of the metabolic syndrome: why the confusion? *Clin Diabetes*. 2006;24(3):125-30.
- IDF. International Diabetes Federation. IDF Clinical guidelines task force. Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2005.
- IDF. International Diabetes Federation. The IDF consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents; 2007.
- Russo A, Autelitano M, Bisanti L. Metabolic syndrome and cancer risk. *Eur J Cancer*. 2008;44:293-7.
- Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Hyperinsulinaemia and increased risk of breast cancer: findings from the british women's heart and health study. *Cancer Causes Control*. 2004;15(3):267-75.
- Malin A, Ches QD, Herbert Y, Xiao OS, Fan J, Yu-Tang G, et al. Evaluation of the synergistic effect of insulin resistance and insulin-like growth factors on the risk of breast carcinoma. *Cancer*. 2004;100(4):694-700.
- Berrino F, Micheli A, Bellati MC. Epidemiologia do carcinoma de mama. In: Veronesi V, Luini A, Costa A, Andreoli C, editors. *Mastol Oncol*. Rio de Janeiro: Medsi; 2002. p. 24-41.

Assinaturas genéticas no câncer de mama

Genetics signatures at the breast cancer

Filomena Marino Carvalho¹

¹Professora-associada do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Filomena Marino Carvalho, Rua Teodoro Sampaio, 352, cj. 154,

Pinheiros, 05406-000, São Paulo, SP, e-mail: filomena@usp.br

Recebido em: 18/8/2008 Aceito após modificações em: 20/9/2008

Palavras-chaves:

Câncer de mama; Assinatura genética; Testes genéticos; Prognóstico; Microarranjo de DNA; RT-PCR.

Keywords:

Breast cancer; Genetic signature; Genetic test; Prognostic; DNA microarray; RT-PCR.

RESUMO

A heterogeneidade nas apresentações clínica e morfológica do câncer de mama é em grande parte decorrente da sua expressão gênica. O comportamento da neoplasia depende de complexa relação entre centenas ou milhares de genes distintos, atuando por meio de suas respectivas proteínas sobre diferentes etapas do funcionamento celular. A possibilidade de estudo da expressão de múltiplas variáveis, de maneira simultânea, por métodos como microarranjos de DNA e RT-PCR, inaugurou nova etapa de conhecimento e manejo do câncer de mama. Quatro grandes classes de câncer mamário nasceram de vários estudos: luminal-A, luminal-B, HER2 e basal-símile. As pesquisas que se seguiram procuraram por padrões de expressão genética relacionados a comportamentos biológicos mais específicos, como o risco de recorrência a distância. Os dados obtidos a partir destes testes potencializam as informações obtidas por meio das variáveis clínicas e anatomopatológicas clássicas. Estudos clínicos prospectivos, alguns em andamento, decidirão quanto à incorporação definitiva destes testes no planejamento terapêutico.

ABSTRACT

The clinical and morphologic heterogeneity of breast cancer is driven to a large extent by abnormal gene expression within tumors. The behavior of the neoplasia depends on complex relation between hundreds or thousands of distinct genes, acting through its respective proteins on different stages of the cellular functions. The possibility of studying multiple variables simultaneously through methods as DNA microarray and RT-PCR inaugurated a new stage of knowledge and management of the breast cancer. Four major molecular classes of breast cancer emerged from several studies: luminal-A, luminal-B, HER2 and basal-like. The following researches looked for genetic profile related to more specific biological behavior such as the risk of distant recurrence. The data gathered from these tests augment standard diagnostic and prognostic information obtained from traditional clinical pathological variables. Prospective clinical trials, some in progress, will decide about the definitive incorporation of these tests in the therapeutic planning.

Introdução

O câncer de mama é uma doença heterogênea, não somente do ponto de vista morfológico, mas, sobretudo, biológico, como se pode constatar pelas diferenças nas apresentações clínica e de imagem, no comportamento evolutivo e na resposta às diferentes modalidades de tratamento medicamentoso.

Em décadas de estudos em tentativas de se determinar fatores prognósticos e preditivos, alguns poucos deles se estabeleceram como importantes nas decisões terapêuticas, como tamanho do tumor, estado linfonodal, tipo e grau histológico, envolvimento vascular, expressão de receptores hormonais e amplificação do oncogene HER2¹. Entretanto, a subjetividade dos fatores anatomopatológicos e a qualidade não-uniforme dos testes laboratoriais representam importantes limitações na uniformização dos casos selecionados para as diferentes opções terapêuticas. Os sistemas de estratificação dos pacientes fundamentados nos informes clássicos, embora útil, resultam subgrupos ainda heterogêneos quanto a resposta a drogas e mesmo prognóstico. Some-se a isso o conhecimento adquirido com a pesquisa de inúmeros outros fatores prognósticos e preditivos ao longo de quase meio século, indicando claramente que a doença reflete a participação de inúmeras proteínas que interagem entre si na resultante do fenótipo que define a capacidade de invasão local, disseminação a distância e resposta terapêutica. O comportamento final da neoplasia depende de complexa relação entre centenas ou milhares de genes distintos, atuando por meio de suas respectivas proteínas sobre diferentes etapas do funcionamento celular, como sobrevivência celular, controles positivo e negativos do ciclo celular, capacidade de controle da angiogênese, capacidade de invasão local etc. Os produtos protéicos de vários destes genes vinham, até então, sendo estudados individualmente ou em pequenos grupos, à semelhança de uma colcha de retalhos. A possibilidade de estudo da expressão de múltiplas variáveis de maneira simultânea foi possível por meio das técnicas de *arrays*, inaugurando nova etapa de conhecimento e manejo do câncer de mama.

Métodos de avaliação

Vários métodos são disponíveis para avaliação da expressão gênica de um tecido, entretanto dois deles permitem a análise simultânea da expressão de vários genes: *microarray* ou microarranjos de DNA e reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR).

Os melhores indicadores dos genes expressos são o RNA mensageiro e os produtos protéicos, já que refletem a fração do genoma atuante naquele tecido e naquelas condições. Embora as proteínas correspondam à via final de expressão gênica e reflitam não somente a transcrição do gene mas todas as intercorrências entre a transcrição e a sua tradução, a metodologia de estudo do perfil protéico como modelo da expressão gênica é ainda muito complexa. Neste sentido, o alvo para avaliação da expressão gênica é hoje o RNA.

Microarranjos de DNA

A técnica de microarranjos de DNA tem como primeira etapa a extração do RNA do tecido de interesse a fresco, seguida do preparo em laboratório de DNA complementar (cDNA), utilizando a transcriptase reversa e os nucleotídeos marcados com moléculas fluorescentes. Nesta etapa, o cDNA é amplificado pela reação em cadeia da polimerase (PCR). Nas mesmas condições da amostra é realizado o mesmo processo em tecido-controle, utilizando-se fluorescência de outra cor. Paralelamente, ocorre o preparo dos arranjos, muitos deles hoje disponíveis comercialmente. Os arranjos ou *arrays* consistem de combinação de vários genes de interesse que são dispostos em meio sólido de maneira ordenada (*chips*). Controles e amostras são colocados em igual quantidade em contato com os genes de interesse para hibridização. No *chip* a fluorescência denuncia a ocorrência de hibridização para os diferentes genes nas diferentes amostras e a relação entre as cores de amostra/controla indica a quantidade relativa dos transcriptos, ou seja, a superexpressão (cor da amostra), hipoexpressão (cor do controle) ou normo-expressão (cor neutra) de cada gene no *array*. O conjunto de cores é submetido a *software* especial para análise de clusterização, no qual os casos são agrupados segundo o perfil de expressão gênica mais próximo.

RT-PCR

O PCR em *real-time* (RT-PCR) inicia com a extração de RNA do tecido de interesse, que pode ser a fresco ou fixado em formalina e emblocado em parafina. Em caso de material parafinado, a reação é precedida de etapa de avaliação do tamanho dos fragmentos de RNA presentes na amostra para garantir sua qualidade. A reação começa com a construção em laboratório do DNA complementar (cDNA), seguido de sua amplificação pela reação em cadeia da polimerase, utilizando-se dois *primers* e uma sonda marcada com fluorescência para cada gene pesquisado, o que confere grande sensibilidade à reação. À medida que a polimerização ocorre é liberada a fluorescência, que é captada por uma máquina e expressa por meio de uma curva exponencial que estabiliza após terminar os substratos das reações. Os equipamentos de RT-PCR permitem a inclusão de várias amostras ao mesmo tempo, submetidas a vários genes, cujos resultados são expressos por meio de valores relativos obtidos entre as curvas dos genes de interesse e alguns genes-controles. Normalmente, a reação ocorre com a inclusão de genes referências, ou seja, genes que não se alteram nos tecidos e que serão utilizados como referencial para determinação de super e hipoexpressão, detectados por meio de curvas mais precoces ou mais tardias em relação à linha de corte estabelecida na fase exponencial da curva.

Conceito de assinatura genética

Denomina-se assinatura genética ou perfil genético o padrão de expressão de um grupo de genes implicado em determinado comportamento. As primeiras determinações de assinaturas genéticas em tumores incluíam milhares de genes e tinham como objetivo identificar grupos distintos de neoplasias com possível implicação clínico-evolutiva. Assim nasceram os perfis intrínsecos do câncer de mama. Identificar novas assinaturas continua sendo o objetivo de muitos trabalhos de pesquisa, embora número cada vez menor de genes seja incluído nas determinações de algumas assinaturas por conta de seleção prévia de análises supervisionadas. A validação de algumas assinaturas genéticas na previsão de determinado comportamento, como recorrência, por exemplo, permite sua inclusão na prática como teste genético. São exemplos de testes genéticos, o perfil de 70 genes de Amsterdam (MammaPrint[®]) para avaliação prognóstica de pacientes com carcinoma de mama axila-negativo, o perfil de 21 genes (OncotypeDX[™]) para avaliação do risco de recorrência a distância de pacientes com carcinoma de mama, receptor de estrogênio positivo e axila-negativa e a relação da expressão entre os dois genes HOXB13 e IL17BR (H:I), preditivo de recorrência para pacientes com tumores receptor de estrogênio positivo e axila-negativa.

Perfis genéticos intrínsecos

Técnicas de microarranjos de DNA permitiram a identificação dos perfis intrínsecos do câncer de mama: luminais (A e B), HER2, basal-símile e tipo mama normal^{2,3}. Os tipos luminais mostram perfil de células epiteliais diferenciadas, com expressão de receptores hormonais e outros marcadores de células com função glandular. O fenótipo luminal A está associado a melhor prognóstico, é o mais diferenciado e corresponde ao subgrupo de neoplasias com receptor de estrogênio fortemente positivo, HER2 negativo e com baixa atividade proliferativa. O fenótipo luminal B corresponde a neoplasias com perfil molecular de célula glandular, com menor expressão de receptores hormonais, alguns deles com co-expressão de HER2⁴. Este subgrupo tem atividade proliferativa mais intensa, eventualmente pela ativação da via não genômica de ação do receptor de estrogênio com ativação de vias tirosinoquinase, resultando atividade proliferativa mais alta. O tipo basal-símile leva este nome por causa da analogia com a célula basal da glândula mamária, mais indiferenciada, precursora das células epiteliais glandulares e células mioepiteliais. As neoplasias deste tipo não apresentam expressão de receptores hormonais, nem de HER2, e se caracterizam pela presença de células com alta atividade proliferativa e expressão variável de citoqueratinas basais e marcadores musculares lisos. O grupo é heterogêneo e inclui neoplasias com células com perfil basal e neoplasias com perfil mioepitelial. O tipo HER2 se caracteriza pela expressão de genes relacionados ao HER2 e negativi-

dade na expressão de RE e genes relacionados e, junto com o subtipo basal-símile, constitui o grupo mais agressivo e com pior prognóstico^{2,3}. O subgrupo denominado mama normal só pode ser determinado geneticamente e não possui caracterização imunohistoquímica como os demais tipos. Essas neoplasias apresentam expressão de genes de células epiteliais basais e células estromais mamárias, com baixa expressão de genes do tipo célula luminal, portanto grupo RE-negativo. O prognóstico parece ser um pouco melhor do que os basais, mas tem aparentemente menor resposta à quimioterapia do que os demais tumores do grupo RE-negativo^{5,6}.

Testes genéticos

O grupo de Laura van't Veer, do Netherlands Cancer Institute, em Amsterdam identificou 70 genes que, no seu conjunto, são preditivos da recorrência de doença em mulheres com axila-negativa, menos de 55 anos de idade e tumores com diâmetro inferior a 5 cm. Muitos dos genes hiperexpressos ou hiperativos estão envolvidos na proliferação celular, invasão local e angiogênese. O perfil foi obtido a partir da avaliação inicial de 4.968 genes em 98 tumores. O grupo também validou o poder preditivo desse perfil genético, realizado com a técnica de microarranjos de DNA, pela aplicação da análise a uma coorte de 295 doentes que incluía casos axila-positivos. Este perfil revelou-se forte fator independente de predição da evolução da doença e mais efetivo do que os critérios convencionais⁷. Posteriormente, o teste foi validado em grupo de 307 pacientes provenientes de cinco centros europeus, axila-negativa e com seguimento médio de 13,6 anos. As pacientes tiveram seus tumores classificados como alto e baixo riscos, segundo a assinatura genética. As pacientes foram também classificadas consoante as características clinicopatológicas em riscos alto e baixo estimados pelo *software* Adjuvant. O risco baixo clinicopatológico era atribuído às pacientes com probabilidade de sobrevida em dez anos maior de 88%, para os casos RE-positivo, e 92%, para os casos RE-negativo. Para as pacientes com assinatura genética de alto risco, a sobrevida em dez anos foi de 69% nos grupos clinicopatológicos de alto e baixo riscos. As pacientes com assinatura de baixo risco apresentaram sobrevida em dez anos de 88% e 89%, respectivamente, nos grupos de risco clinicopatológico de baixo e alto riscos⁸. Este estudo aponta para a importância da assinatura genética na previsão de evolução dos tumores. Atualmente está em andamento importante ensaio clínico, o MINDACT (*Microarray in Node-negative Disease may Avoid Chemotherapy*), do *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) no qual as pacientes com riscos clínico e genômico de baixo risco não fazem quimioterapia, pacientes com riscos clínico e genômico de alto risco fazem quimioterapia e pacientes com riscos genômico e clínico discordantes são randomizadas para o tratamento quimioterápico ou não.

O ensaio com 21 genes (OncotypeDX) é realizado em material fixado em formalina e emblocado em parafina e utiliza a técnica do RT-PCR. Foi desenvolvido para o subgrupo de pacientes com estádios I ou II, axila-negativa, receptor de estrogênio positivo, submetidas a tratamento com tamoxifeno com o objetivo de avaliar risco de recorrência a distância. O teste avalia cinco genes relacionados à proliferação celular (*MKI67*, *AURKA*, *BIRC5*, *CCNB1* e *MYBL2*), quatro genes relacionados ao receptor de estrogênio (*ESR1*, *PGR*, *BCL2* e *SCUBE2*), dois genes relacionados à invasão (*MMP11* e *CTSL2*), dois genes relacionados ao HER2 (*HER2* e *MYBL2*), os genes *GSTM1*, *CD68* e *BAG1*, e cinco genes de referência (*ACTB* ou β -actina, *GAPDH*, *RPLPO*, *GUSB* e *TFRC*). Estes genes foram selecionados a partir de 250 genes candidatos obtidos por meio de dados da literatura, bancos de genes e experimentos em material a fresco^{2,7,9,10}. Os 250 genes foram testados em tumores de 447 pacientes oriundas de três grupos. Duzentas e trinta e três pacientes foram do protocolo NSABP B-20, Pittsburgh, PA, axila-negativa e RE-positivo, submetidas a tratamento com tamoxifeno. Setenta e oito foram do Rush University, Chicago, IL, com axila extensamente positiva, 80% delas submetidas à quimioterapia e 54% a tratamento com tamoxifeno. Cento e trinta e seis pacientes vieram do Providence St. Joseph's Hospital, Burbank, CA, grupo mais heterogêneo em relação à apresentação clínica. A partir da correlação entre expressão gênica e sobrevida foram selecionados 21 genes e criado algoritmo para escore de recorrência (RS). Este escore contempla a expressão dos 16 genes de interesse da seguinte forma: $+ (0.47 \times \text{escore do grupo HER2}) - (0.34 \times \text{escore do grupo RE}) + 1.04 \times \text{escore do grupo proliferação} + (0.10 \times \text{escore do grupo invasão}) + (0.05 \times \text{CD68}) - (0.08 \times \text{GSTM1}) - (0.07 \times \text{BAG1})$. O valor do escore final (RS) varia de 0 a 100 e define três categorias de risco: baixo (RS < 18), intermediário (≥ 18 e < 31) e alto (≥ 31). O teste foi validado em dois estudos subsequentes. Um deles utilizando pacientes do protocolo NSABP-B14¹¹ e o segundo, com pacientes do Kaiser Permanente¹². O grupo de baixo risco apresenta 6,8% de risco de recorrência em dez anos; o grupo de risco médio, 14,3%; e o de risco alto, 30,5%¹¹. O teste tem sido avaliado como fator preditivo de resposta à quimioterapia, com resultados bastante interessantes. Em pacientes com tumores localmente avançados submetidas a tratamento sistêmico com paclitaxel e doxorubicina, o RS esteve diretamente relacionado à resposta patológica completa ($p = 0,005$), sugerindo que pacientes com maior risco de recorrência são as que tem maior benefício da quimioterapia¹³. Em outro estudo que avaliou a resposta patológica em 97 pacientes submetidas a tratamento neoadjuvante com docetaxel, RS alto se relacionou a maiores

taxas de resposta clínica completa ($p = 0,008$)¹⁴. Neste estudo a avaliação da resposta esteve relacionada a menor expressão dos genes relacionados ao RE e maior expressão dos genes relacionados à proliferação celular. Em outros estudos foi também observado maior benefício com quimioterapia em subgrupos de pacientes com RE-positivo. As pacientes provenientes do protocolo NSABP-20 com tumores RE-positivo e axila-negativa que apresentaram RS alto tiveram maior benefício com QT, com média de redução absoluta da taxa de recorrência a distância em dez anos de 27,6%¹⁵. Em estudo apresentado em San Antonio, em 2007, 367 pacientes com RE positivo e axila-positiva, parte submetidas a tratamento com tamoxifeno, parte com tratamento quimioterápico com CMF seguido de tamoxifeno, tiveram coleta de amostra de RNA e determinação do RS. O RS foi fator prognóstico importante no grupo tratado com tamoxifeno exclusivo. O RS alto se associou a maior benefício com a adição de CMF no esquema terapêutico¹⁶. Encontra-se em andamento o estudo clínico de fase III *Trial Assigning Individualized Options for Treatment* (Rx) (TAILORx), promovido pelo *National Cancer Institute* (NCI), que individualiza as pacientes com carcinoma de mama axila-negativa e RE-positivo em grupos de risco baixo (RS abaixo de 11) submetidas a hormonioterapia, risco intermediário (RS entre 11 e 25) randomizadas para hormonioterapia ou hormônio + quimioterapia, e pacientes de alto risco (RS acima de 25) submetidas a HT e QT.

Utilizando-se o mesmo método, ou seja, RT-PCR em material parafinado, a relação na expressão de dois genes: HOXB13 e o gene do receptor da interleucina 17B (IL-17BR) foi estudada retrospectivamente em 852 pacientes e se mostrou fator preditivo independente de recorrência em pacientes com tumores RE-positivos e axila-negativa¹⁷. Alta expressão de HOXB13 relaciona-se a maior probabilidade de recorrência, enquanto alta expressão de IL-17BR relaciona-se a não-recorrência. Assim, alta relação HOXB13/IL17BR, denominada H:I, é fortemente preditiva de recorrência, tanto no grupo de pacientes tratadas quanto nas não-tratadas com tamoxifeno, além de se relacionar com menor resposta ao tamoxifeno¹⁷⁻¹⁹.

Outras assinaturas genéticas e perspectivas futuras

Os estudos pioneiros, sobretudo do grupo de Amsterdam, permitiram estender a pesquisa de novas assinaturas, utilizando-se não somente a técnica de microarranjos, mas também de RT-PCR, a fim de prever comportamentos específicos, como metástases linfonodais²⁰, metástases pulmonares²¹, capacidade de invasão com base na hipótese da célula progenitora²², entre inúmeros outros estudos e objetivos. Alguns procuraram por genes associados a determinado fator prognóstico,

como a análise de genes diferencialmente expressos nos graus histológicos 1 e 3 e criação do grau genômico para reclassificação dos carcinomas grau 2²³.

Todos estes estudos mostram que, diante da heterogeneidade do câncer de mama, a avaliação de múltiplos genes é superior à determinação individual de genes ou seus produtos. Alguns testes estão disponíveis no mercado, como o teste de 70 genes de Amsterdam (MammaPrint®), a relação H/I (*Quest Diagnostics*), o teste de 21 genes para avaliação de recorrência (OncotypeDX®) e no Brasil, o teste de probabilidade de recorrência com base na expressão de 21 genes (MammaGene®).

Os testes disponíveis foram, em geral, validados por meio de estudos retrospectivos, o que não lhes garante nível de evidência I, possível somente por estudos prospectivos e randomizados. Os resultados dos estudos MINDACT e TAILORx seguramente contribuirão para a melhor definição acerca das indicações, além de abrirem caminho para outros testes.

A aplicação prática destes testes, hoje, ainda deve ser feita em conjunção com critérios clínicos bem estabelecidos e de maneira individualizada. É vista como bastante promissora a incorporação nas decisões terapêuticas e, para sua concretização, novos estudos devem contemplar: reprodutibilidade metodológica, comparação com outros indicadores prognósticos e preditivos bem estabelecidos, interferência das novas opções terapêuticas, muitas não consideradas nos estudos antigos e impacto na sobrevivência.

Referências

- Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol.* 2007;18:1133-44.
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406:747-52.
- Sørli T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:8418-23.
- Ross JS, Hatzis C, Symmans WF, Pusztai L, Hortobágyi GN. Commercialized multigene predictors of clinical outcome for breast cancer. *Oncologist.* 2008;13:477-93.
- Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2005;11:5678-85.
- Rody A, Karn T, Solbach C, et al. The erbB2+ cluster of the intrinsic gene set predicts tumor response of breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide within the GEPARTRIO trial. *Breast.* 2007;16:235-40.
- van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature.* 2002;415:530-6.
- Buyse M, Loi S, van't Veer L, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:1183-92.
- Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, et al. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science.* 1999;286(5439):531-7.
- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:10869-74.
- Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:2817-26.
- Habel L, Shak S, Jacobs M, et al. A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. *Breast Cancer Res.* 2006;8:R25.
- Gianni L, Zambetti M, Clark K, et al. Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(29):7265-77.
- Chang JC, Makris A, Gutierrez MC, et al. Gene expression patterns in formalin-fixed, paraffin-embedded core biopsies predict docetaxel chemosensitivity in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;108:233-40.
- Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:3726-34.
- Albain K, Barlow W, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal, node-positive, ER-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;84:S8814.
- Ma XJ, Hilsenbeck SG, Wang W, et al. The HOXB13:IL17BR expression index is a prognostic factor in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:4611-9.
- Goetz MP, Suman VJ, Ingle JN, et al. A two-gene expression ratio of homeobox 13 and interleukin-17B receptor for prediction of recurrence and survival in women receiving adjuvant tamoxifen. *Clin Cancer Res.* 2006;12:2080-7.
- Jansen MP, Sieuwerts AM, Look MP, Ritstier K, Meijer-van Gelder ME, van Staveren IL, et al. HOXB13-to-IL17BR expression ratio is related with tumor aggressiveness and response to tamoxifen of recurrent breast cancer: a retrospective study. *J Clin Oncol.* 2007;25:662-8.
- Huang E, Cheng SH, Dressman H, et al. Gene expression predictors of breast cancer outcomes. *Lancet.* 2003;361:1590-6.
- Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature.* 2005;436:518-24.
- Liu R, Wang X, Chen GY, et al. The prognostic role of a gene signature from tumorigenic breast-cancer cells. *N Engl J Med.* 2007;356:217-26.
- Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, et al. Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. *J Clin Oncol.* 2007;25:1239-46.

Não mais consigo ouvir sem indignação: no Brasil 60% a 70% dos casos de câncer de mama são diagnosticados em fases avanzadas

Ruffo Freitas-Júnior¹

¹ Professor adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG). Coordenador do Programa de Mastologia do Hospital das Clínicas da UFG. Médico titular do Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Araújo Jorge (HAJ) da Associação de Combate ao Câncer em Goiás. Endereço para correspondência: Ruffo Freitas-Júnior. Alameda das Rosas, 533, Setor Oeste, 74110-060, Goiânia, GO, e-mail: ruffojr@terra.com.br

Há 22 anos, ao passar parte de minha residência médica no Serviço de Mastologia do Instituto Nacional do Câncer (Inca), no Rio de Janeiro, era freqüente vermos pacientes que chegavam à instituição com tumores avançados. Naquela ocasião, o Dr. João Luiz Campos Soares, chefe do Serviço e ícone da mastologia no Brasil, repetia nos encontros e nas discussões de casos que no País a taxa percentual de casos avançados girava em torno de 70%. Nos anos seguintes, fascinado pelo que havia aprendido no Inca, interessei-me por pesquisa na área de câncer de mama. Na seqüência, já, na Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), ao desenvolver minha tese de mestrado, encontrei trabalhos publicados em diferentes partes do Brasil, os quais atestavam essa mesma situação¹⁻⁴.

Ao retornar para Goiânia, no início dos anos 1990, trabalhando no Hospital Araújo Jorge (HAJ) da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (centro especializado em câncer e referência para Goiás, Tocantins, sul do Pará, leste do Mato Grosso e oeste da Bahia), continuei atendendo, junto com meus colegas, grande número de casos avançados da doença. Precisávamos dar números ao observado e, em 1996, publicamos o primeiro trabalho epidemiológico relacionado ao tema⁵. Nele, utilizando os dados do Registro de Câncer de Base Hospitalar do HAJ, concluímos que 68% dos casos de câncer atendidos no hospital, entre 1986 e 1990, foram detectados nos estádios III e IV. Ainda mais, um dos fatores associados aos casos avançados, foi o fato de as pacientes provenientes do interior dos estados vizinhos apresentarem mais tumores avançados do que as moradoras da capital (65% *versus* 80%, $p < 0,03$). Isso refletia a dificuldade de acesso aos serviços de saúde da época, além de outros fatores socioculturais⁵.

Como eu, centenas de mastologistas e outros colegas que tratam pacientes com câncer de mama vêm desenvolvendo suas carreiras, sempre ouvindo a máxima ou o jargão utilizado em cada encontro, em cada congresso, em cada discussão informal, qual seja, “no Brasil aproximadamente 60% a 70% dos casos de câncer de mama são detectados tardiamente”.

Nessas duas décadas, o diagnóstico e o tratamento do câncer de mama mudaram radicalmente. Os aparelhos de mamografia, bifásicos há três décadas⁶, passaram a ser de alta resolução e, mais recentemente, para a era digital⁷. A ultra-sonografia também sofreu revolução gritante, passando das luvas preenchidas com água e utilizadas entre a pele e os transdutores de 3,5 mHz⁸, aos transdutores multifreqüenciais de até 15 mHz⁹. A ressonância magnética passou a ser “a menina dos olhos” com a perspectiva de melhorar ainda

mais a detecção dos tumores de mama, incluindo a possibilidade de rastreamento em mulheres com alto risco¹⁰.

Não só a qualidade da imagem melhorou, mas também houve grande avanço na quantidade de mamografias realizadas. Não obstante estarmos aquém do necessário para o rastreamento populacional adequado, estima-se que, aproximadamente, 45% a 65% das mulheres entre 40 e 65 anos tenha acesso à mamografia nas capitais dos estados¹¹.

Paralelamente à revolução da imagem, vários centros de mastologia passaram a formar mais efetivamente novos mastologistas, por meio dos programas de residência médica ou por estágios de especialização bem estruturados.

Com a criação do Programa de Saúde da Família, o Brasil não seria mais o mesmo. O atendimento local e a socialização da assistência à saúde passaram a ser fatos reais, se ainda não ideal, mas simplesmente sensacional.

Trabalhando com os dados do Registro de Câncer de Base Populacional da Cidade de Goiânia, foi possível notar o que já era sentido nos nossos ambulatórios, ou seja, a mudança importante no perfil diagnóstico do câncer de mama. Observamos que nos últimos 15 anos houve aumento do número de casos de carcinoma *in situ* e de tumores confinados na mama (Ec I e Ec IIa), em detrimento à diminuição dos casos diagnosticados nos estágios avançados da doença, de tal forma que, no quinquênio de 1999 a 2003, acima de 70% dos casos de câncer de mama detectados em moradoras de Goiânia foram diagnosticados nos estágios 0, I e II¹².

Com toda essa modificação presenciada na nossa curta história, seria insano ignorá-las e não perceber que nos nossos consultórios, ambulatórios, clínicas e hospitais, estamos gerando diagnósticos nas fases iniciais muito mais frequentemente do que o fazíamos no passado. Mesmo se considerada somente a população feminina previdenciária, o diagnóstico dos tumores nos estágios avançados nos anos 1990 caiu de 52% no primeiro quinquênio para 45% no segundo quinquênio¹³.

Ainda assim, nossos formadores de opinião, apesar de todo o avanço, insistem em manter em seus discursos que “no Brasil aproximadamente 60% a 70% dos casos de câncer de mama são detectados tardiamente”. É chegada a hora de mudarmos também nossos conhecimentos sobre a epidemiologia do nosso grandioso País. Não posso concordar que nossas apresentações sejam bem fundamentadas em temas como: ressonância magnética, radioterapia intra-operatória, infravermelho, tomossíntese mamária e tantos outros atuais e futurísticos, mas que ao nos referirmos à epidemiologia do câncer de mama no Brasil o façamos com base em dados de 20 a 30 anos atrás.

Caminhemos, acreditemos nos nossos Registros de Câncer de Base Populacional e de Base Hospitalar. É che-

gada a hora de atualizar nosso discurso epidemiológico. Só depende de cada um, pois os dados epidemiológicos de vários locais do Brasil estão à disposição, mostrando que a taxa percentual de casos iniciais está acima de 70%¹²⁻¹⁵.

Referências

1. Cypriano AF, Cypriano MCGOF, Farah MC, Azambuja KV. Casuística do ambulatório de mastologia da Farmeca (estudo retrospectivo de 264 casos de patologia mamária). *Gin Obstet Bras*. 1988;11:35-8.
2. Fernandes PC. Análise de 118 casos de câncer de mama nos seis anos do Serviço de Mastologia do Hospital Universitário de Uberlândia. *Gin Obstet Bras*. 1988;11:9-12.
3. Caldeira JR, Budin RMA. Aspectos epidemiológicos do câncer de mama e a alta incidência de casos avançados em mulheres idosas. *Rev Bras Cancerol*. 1995;41:15-7.
4. Mendonça GAS. Câncer no Brasil: um risco crescente. *Rev Bras Cancerol*. 1992;38:167-76.
5. Silveira-Júnior LP, Freitas-Júnior R, Carneiro AB. Fatores socio-demográficos associados com o estadiamento das pacientes com câncer de mama. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 1996;18:411-5.
6. Godinho E, Ximenes CA, Freitas-Júnior R. Mamografia: o uso do método no Hospital das Clínicas da UFG. *J Bras Ginecol*. 1994;104 (8):269-72.
7. Vigeland E, Klaasen H, Klingen TA, Hofvind S, Skaane P. Full-field digital mammography compared to screen film mammography in the prevalent round of a population-based screening programme: the Vestfold County Study. *Eur Radiol*. 2008;18:183-91.
8. Freitas-Júnior R, Costa MV, Schneider SV, Nicolau MA, Marussi E. Accuracy of ultrasound and clinical examination in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1991;17:240-4.
9. Paulinelli RR, Freitas-Júnior R, Moreira Mar, et al. Risk of malignancy in solid breast nodules according to their sonographic features. *J Ultrasound Med*. 2005;24:635-41.
10. Plevritis SK, Kurian AW, Sigal BM, Daniel BL, Ikeda MD, Stockdale FE, et al. Cost-effectiveness of Screening BRCA1/2 Mutation Carriers with breast magnetic resonance imaging. *JAMA*. 2006;295:2374-84.
11. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Diretoria de pesquisas. Acesso a utilização de serviços de saúde, 2003. PNADSaúde, 2003.
12. Martins E, Freitas-Júnior R, Curado MP, Freitas NMA, Oliveira JC, Silva CMB. Câncer de mama em Goiânia: análise descritiva de base populacional de 15 anos. Programa final da 34ª Jornada Goiana de Ginecologia e Obstetrícia, Goiânia, Sociedade Goiana de Ginecologia e Obstetrícia. 2008:16.
13. Thuler LCS, Mendonça G. Estadiamento inicial dos casos de câncer de mama e de colo do útero em mulheres brasileiras. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(11):656-60.
14. Moraes AB, Zanini RR, Turchiello MS, Riboldi J, et al. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital da Universidade Federal de Santa Maria. *Cad Saude Publica*. 2006;22(10):2219-28.
15. Crippa CG, Hallal ALC, Dellagiustina AR, Traebert EE, Pereira C. Perfil clínico e epidemiológico do câncer em mulheres jovens. *Arc Catarin Med*. 2003;32(3):50-8.

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: revista-brasileirademastologia@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

Abood 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; tratamento de segunda linha do câncer de mama avançado com receptor hormonal positivo em mulheres pós-menopausadas, cuja doença progrediu após terapia antiestrogênica. Aromasin* é também indicado para o tratamento hormonal de terceira linha do câncer de mama avançado em mulheres pós-menopausadas, cuja doença progrediu após tratamento com antiestrógenos e/ou inibidores 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-menopáusicco deve ser confirmado pela avaliação dos níveis de LH, FSH e estradiol. Aromasin* não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos que contêm estrogênos, 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 aldocetoreduases, não inibindo qualquer das principais isoenzimas do CYP. **Reações adversas:** os eventos adversos mais comuns relatados foram: insônia, cefaléia, rubor, náusea, aumento da sudorese, fadiga, 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 saudáveis e de uma dose de até 600 mg por dia a mulheres pós-menopausadas com câncer de mama avançado foram bem toleradas. Não existe um antídoto específico para a superdosagem e o tratamento deve ser sintomático. Quando necessário, está indicada a assistência de suporte geral, incluindo a monitoração freqüente dos sinais vitais e a observação rigorosa da paciente. **Apresentação:** drágeas com 25 mg em embalagem contendo 30 unidades. **USO ADULTO. USO ORAL. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. A persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.** Para maiores informações, consulte a bula completa do produto (**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.**

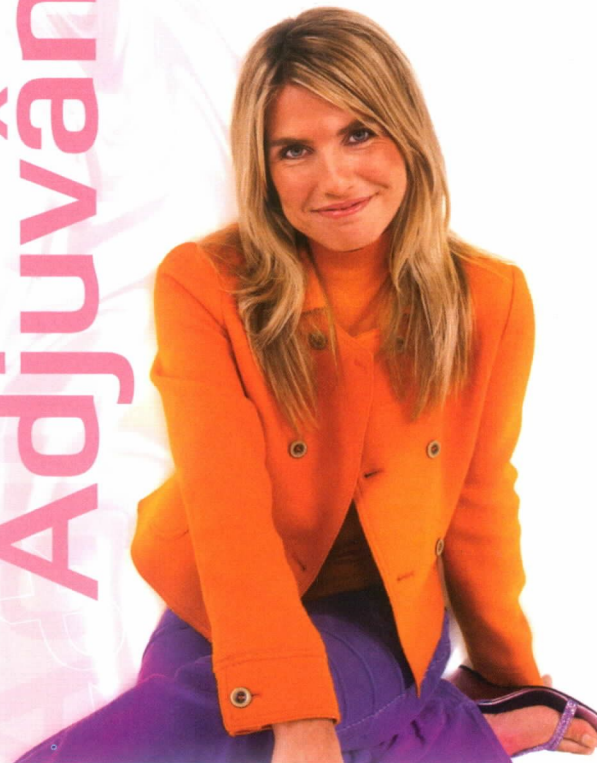
Referência bibliográfica: 1.Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Feb 15;369(9561):559-70.

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

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



Teste HER2

Diferencia o Câncer de Mama
Direciona o tratamento.

Referência Bibliográfica: 1. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369:29-36.

HERCEPTIN® (trastuzumabe). Apresentação: frasco multidose com 440mg. USO ADULTO. **Composição:** trastuzumabe. **Indicações:** Câncer de mama metastático com superexpressão do HER2. Câncer de mama inicial HER2 positivo após cirurgia, quimioterapia (adjuvante ou neoadjuvante) ou radioterapia (quando aplicável). **Contra-indicações:** Hipersensibilidade. **Precauções e advertência:** Descontinuar em reações infusionais graves, tratar e monitorar. Cautela na insuficiência cardíaca: monitorar. Gravidez: Somente sob orientação médica, pois não é conhecido o efeito de Herceptin® sobre o feto. Lactação: Uso não recomendado. **Reações adversas:** Dor abdominal, nas costas, no pescoço e torácica, astenia, calafrios, febre, síndrome gripal, cefaléia, infecção; náusea, vômitos, tremores, tontura, erupção cutânea; reações anafilactóides: casos isolados; insuficiência cardíaca; toxicidade hematológica e hepática: infreqüente. Diarréia; taquicardia; desidratação, edema, hipocalemia; artralgia; hipertonia, insônia; exacerbação da tosse, dispnéia, epistaxe, faringite, rinite, sinusite; acne, Herpes simplex, erupção cutânea. **Posologia:** Câncer de mama metastático: Ataque: 4 mg/kg IV por 90 minutos. Doses subseqüentes: 2 mg/kg IV por 30 minutos, semanalmente. Recomenda-se o uso até a progressão da doença. Câncer de mama inicial: Ataque: 8 mg/kg IV por 90 minutos. Doses subseqüentes: 6 mg/kg IV por 90 minutos, a cada 3 semanas. Recomenda-se o tratamento por 1 ano ou até a recorrência da doença. 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. 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. Registro MS: 1.0100.0552 Informações adicionais disponíveis à classe médica mediante solicitação a Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. - Av. Engenheiro Billings, 1729 - Jaguaré - CEP 05321-900 - São Paulo - SP - Brasil. PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.

serviço de informações
☎ 0800-7720-292
www.roche.com.br

Câncer de mama

O que MAIS você pode fazer pela sua paciente?

Programa



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**

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

população com RE+ desconhecido¹

p=0,05

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.

