

Revista Brasileira de Mastologia

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Volume 19, Número 2, Abr-Jun/2009

EDITORIAL

- 41** Ciência, mídia e políticas públicas

ARTIGOS ORIGINAIS

- 42** Caracterização anatomopatológica e imunofenotípica de carcinomas de mama em mulheres jovens
- 47** Correlação entre COX-2 e ciclina D-1 após administração de tamoxifeno neoadjuvante em curto prazo no tratamento de carcinoma de mama
- 53** Análise sensitiva convencional no pós-cirúrgico de câncer de mama

RELATOS DE CASOS

- 60** Carcinoma lobular invasivo de mama com pólipo endometrial metastático
- 63** Quimioterapia neoadjuvante com o esquema TAC em câncer de mama localmente avançado. Apresentação e discussão de nove casos

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

- 69** Contribuição das incidências mamográficas complementares na investigação do câncer mamário

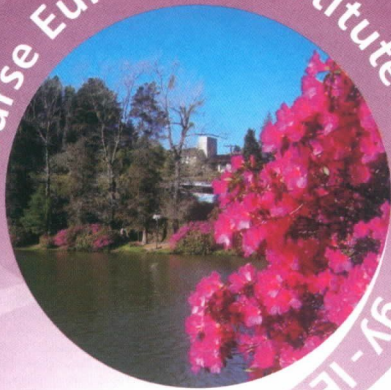
ARTIGO DE REVISÃO

- 76** Câncer de mama triplo-negativo: aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos

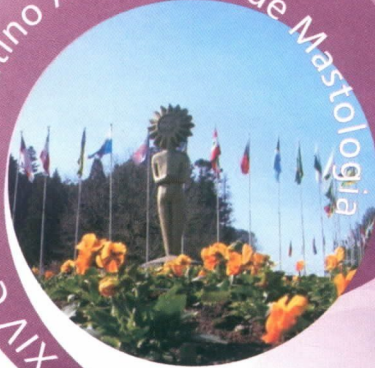
CARTAS AO EDITOR

- 83** Homenagem ao Prof. José Aristodemo Pinotti
- 84** A mastologia brasileira perde um dos seus mais brilhantes profissionais

Course European Institute of Oncology - IEO



XIV Congresso Latino Americano de Mastologia



XV CONGRESSO BRASILEIRO DE MASTOLOGIA

GRAMADO - RS | BRASIL
CENTRO DE EVENTOS DO HOTEL SERRANO
DE 14 A 17 DE OUTUBRO DE 2009

Qualidade

16 de outubro de 2009
I FÓRUM SAÚDE MULHER
Palácio dos Festivais

Convidados Internacionais

- Bruno D. Fornage - EUA
- David Miles - UK
- Eva Rubin - EUA
- Julia Rodriguez - Itália
- Mario Rietjens - Itália
- Michael Dixon - Escócia
- Paul Goss - EUA
- Umberto Veronesi - Itália
- Virgilio Sacchini - EUA

Presidente
José Luiz Pedrini

Promoção
Sociedade Brasileira de Mastologia



www.sbmcongresso2009.com.br

Apoio:



Revista Brasileira de Mastologia

Volume 19, Número 2, Abr-Jun/2009

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 – Womens 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

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

EXPEDIENTE

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

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

Fundador: Antônio Figueira Filho

Tiragem: 2.000 exemplares

Produção: Segmento Farma Editores Ltda. Rua Anseriz, 27, Campo Belo – 04618-050 – São Paulo, SP. Fone: (11) 3093-3300

www.segmentofarma.com.br • segmentofarma@segmentofarma.com.br

Diretor geral: Idelcio D. Patrício **Diretor executivo:** Jorge Rangel **Gerente financeira:** Andréa Rangel **Gerente comercial:** Rodrigo Mourão **Editores-chefe:** Daniela Barros MTB 39.311 **Diretor de criação:** Eduardo Magno **Coordenador editorial:** Alexandre Costa **Gerentes de negócios:** Cláudia Serrano, Eli Proença, Marcela Crespi **Diretora de arte:** Renata Variso **Designer:** Eduardo Vargas Sales **Revisoras:** Glair Pícolo Coimbra e Sandra Gasques **Produtor gráfico:** Fábio Rangel **Cód. da publicação:** 8655.07.09

CONFIANÇA FORTALECIDA PELO TEMPO



Arimidex[®]
anastrozol
Uma decisão a favor da vida.

Dados de mais de 8 anos do estudo ATAC⁺ demonstram que prescrever Arimidex[®] como terapia adjuvante* desde o início em comparação com o tamoxifeno:¹

Aumenta a Sobrevida Livre de Doença em

15%
(P=0,003)

Diminui o Risco de Recorrência em

24%
(P=0,0001)

Diminui o Risco de Recorrência à Distância em

16%
(P=0,022)

Diminui a incidência de Câncer de Mama Contralateral em

40%
(P=0,004)

Os benefícios continuam a aumentar com o tempo e persistem mesmo após o término do tratamento.¹

Arimidex[®] é o único inibidor de aromatase que possui dados de mais de 8 anos de eficácia, segurança e tolerabilidade.¹

+ Arimidex[®], tamoxifeno sozinhos ou em combinação. * Para mulheres na pós-menopausa com câncer de mama receptor hormonal positivo

Contraindicações: Arimidex é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao anastrozol ou a qualquer outro componente da fórmula. **Interações medicamentosas:** Uma revisão da base de dados dos estudos clínicos sobre segurança não revelou evidências de interações clinicamente significativas em pacientes tratadas com Arimidex que também receberam outros fármacos geralmente prescritos. O tamoxifeno e/ou outros tratamentos com estrogênio não devem ser administrados concomitantemente com Arimidex, porque eles podem diminuir sua ação farmacológica.

Arimidex[®] (anastrozol) é um potente inibidor não-hormonal da aromatase, altamente seletivo. **Indicações:** Tratamento do câncer de mama inicial em mulheres na pós-menopausa. Os benefícios do tratamento adjuvante para câncer de mama inicial. Tratamento do câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa. **Contra-indicações:** Arimidex é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade ao anastrozol ou a qualquer outro componente da fórmula. **Cuidados e Advertências:** **Advertências:** Não se recomenda o uso de Arimidex em crianças ou em mulheres na pré-menopausa porque a segurança e a eficácia não foram estabelecidas neste grupo de pacientes. Como Arimidex diminui os níveis de estrogênio circulante ele pode causar uma redução na densidade mineral óssea e como uma possível consequência, o aumento do risco de fraturas. **Uso durante a gravidez e lactação:** Arimidex é contra-indicado durante a gravidez e lactação. **Interações medicamentosas:** Uma revisão da base de dados dos estudos clínicos sobre segurança não revelou evidências de interações clinicamente significativas em pacientes tratadas com Arimidex que também receberam outros fármacos geralmente prescritos. O tamoxifeno e/ou outros tratamentos com estrogênio não devem ser administrados concomitantemente com Arimidex, porque eles podem diminuir sua ação farmacológica. **Reações adversas:** As reações mais comumente observadas são: fogaços, astenia, dor nas articulações, enrijecimento, secura vaginal, sangramento vaginal, adelgaçamento do cabelo (alopecia), rash, reações alérgicas, náusea, diarreia, cefaléia, síndrome do Túnel do Carpo, aumento da fosfatase alcalina, da alanina aminotransferase e do aspartato aminotransferase, sonolência, anorexia, hipercolesterolemia (outras reações adversas vide bula completa do produto). **Posologia:** 1 mg por via oral uma vez ao dia. **Superdose:** Não foi estabelecida uma dose única de Arimidex que resulte em sintomas que ponham a vida em risco. Não existe nenhum antídoto específico contra a superdosagem e o tratamento deve ser sintomático. **Apresentações:** Embalagem com 28 comprimidos revestidos de 1 mg. **USO ADULTO/USO ORAL. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Para maiores informações, consulte a bula completa do produto (ARI001). AstraZeneca do Brasil Ltda., Rod. Raposo Tavares, Km 26,9 - Cotia SP - CEP 06707-000 Tel.: 0800-0145578. www.astrazeneca.com.br Arimidex[®]. MS - 1.1618.0063.

Referência: 1. ATAC Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncology* 2008;9:45-53. Material destinado exclusivamente à classe médica.



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

AstraZeneca
ONCOLOGIA

LICOXID®

Licopeno de Tomate
Com vitaminas A e E

O Amigo da Mama

Exerce potente ação antioxidante,
na proteção da mama^{1,2,3,4,6,14}

Licopeno de Tomate
Exerce ações antioxidante e antiproliferativa,
sobre as células mamárias^{1,2,3,14}

Vitaminas A e E
Auxiliam na prevenção da AFBM^{4,14}



Benefícios da Quimioprevenção Nutricional com Licopeno:

Estudo caso-controle, em mulheres saudáveis, acompanhadas por **9,5** anos, observou relação inversa entre o Licopeno sérico e o risco de doença da mama.⁶

Apresentação: 30 cápsulas gelatinosas moles
Posologia: 1 cápsula ao dia

Quimioprevenção Nutricional: A Mama Agradece

Contra-indicado em Gestantes, nutrizes e crianças somente devem consumir este produto sob orientação de nutricionista ou médico.

LICOXID® - Referências Bibliográficas: 1 - Agarwal, S. e Rao, A. V. - Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases. Canadian Medical Association Journal, 19: 163-169, 2000. 2 - Chalabi, N., Lê Corre, L., Mourizis, J., Bignon, Y. e Bernard-Gallon, D. J. - The effects of lycopene on the proliferation of human breast cells and BRCA1 e BRCA2 gene expression. European Journal of Cancer, 40: 1768-1775, 2004. 3 - Farnelli, F., Leone, A., Verdesca, I., Minervini, F. E. e Zacheo, G. - The influence of lycopene on the proliferation of human breast cell line (MCF-7). Toxicology in Vitro, 21: 217-223, 2007. 4 - Fanini, R. A., Roselli, I. P. e Di Paolo, G. - L'uso delle vitamine A e E, con l'associazione di sostanze antinfiammatorie, nella terapia della displasia mammaria. Minerva Ginecologica, 38(6):523-528, 1986. 5 - Rao, A. V. And Rao, L. G. - Lycopene. Advances in food and nutrition research. 51(06): 99-164, 2006. 6 - Dorgan, J. F. et al. - Relationships of serum carotenoids, retinol, alpha-tocopherol, and selenium with breast cancer risk: results from a prospective study in Columbia, Missouri (United States). Cancer Causes and Control, 9: 89-97, 1998. 7 - Levi, F. et al. - Dietary intake of selected micronutrients and breast-cancer risk. Int. J. Cancer, 91: 260-263, 2001. 8 - Gaudet, M. M. Et al. - Fruits, Vegetables and Micronutrients in Relation to Breast Cancer Modified by Menopause and Hormone Receptor Status. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 13(9): 1485-1494, 2004. 9 - Toniolo, P. Et al. - Serum Carotenoids and Breast Cancer. Am. J. Epidemiol., 153(12): 1142-1147, 2001. 10 - Ching, S. et al. - Serum Levels of Micronutrients, Antioxidants and Total Antioxidant Status Predict Risk of Breast Cancer in a Case Control Study. J. Nutr., 132(2): 303-306, 2002. 11 - Hultén, K. Et al. - Carotenoids, alpha-tocopherols, and retinol in plasma and breast cancer risk in northern Sweden. Cancer Causes and Control, 12: 529-537, 2001. 12 - Fibrocystic breast diseases. Disponível em: adam.sertoggi.com.br/encyclopedia/ency/article/000912.htm. Acesso em: 30 de janeiro de 2008, 14:00. 13 - Quimioprevenção do câncer. Disponível em: www.fcf.usp.br/nutricao/Ensino/Graduacao/Disciplinas/Exclusivo/Insere/Anexos/LinkAne/nutricao e cancer.pdf. Acesso em: 30/01/2008, 15:00h. 14 - Informações internas e extradas do folheto interno do produto Licoxid®.

APRESENTAÇÃO: Cápsula Gelatinosa mole: Caixa contendo 30 cápsulas. **USO ADULTO. INGREDIENTES:** Suspensão de Licopeno (Ingrediente), Óleo de Girassol (veículo), Gelatina (excipiente da casca da cápsula), Glicerina (excipiente da casca da cápsula), Gordura parcialmente hidrogenada (agente suspensor), Água destilada (excipiente da casca da cápsula), Vitamina E (ingrediente), Cera de abelha (agente suspensor), Lecitina de soja (emulsificante), Dióxido de titânio (opacificante), Vitamina A (ingrediente), Corante vermelho ponceau (corante), Corante amarelo crepúsculo (corante). **COMPOSIÇÃO:** Cada cápsula gelatinosa mole contém: 5 mg de Licopeno. **CUIDADOS NA ADMINISTRAÇÃO:** Siga as orientações sugeridas, respeitando os horários e as doses recomendadas. **GESTANTES, NUTRIZES E CRIANÇAS SOMENTE DEVEM CONSUMIR ESTE PRODUTO SOB ORIENTAÇÃO DE NUTRICIONISTA OU MÉDICO.** **INFORMAÇÕES:** LICOXID® é um alimento à base de Licopeno. O Licopeno tem ação antioxidante que protege as células contra a ação dos radicais livres. Seu consumo deve estar associado a uma dieta equilibrada e hábitos de vida saudáveis. LICOXID® além de conter Licopeno em dose adequada, contém Vitamina A e Vitamina E em doses diárias recomendadas. **USO:** LICOXID® é utilizado como antioxidante. **MODO DE USO:** 1 cápsula ao dia, preferencialmente junto com uma das refeições. M.S. nº 6.2913.0019.001-7. Fabricado e Embalado por: Bioativus Myralis Pharma Ltda. Rua Rogélio Galhardo Alonso, 650 - Aguai - SP - Cep.: 13860-000. SAC: 0800 771 2010. Indústria Brasileira. Para maiores informações, vide folheto interno do produto. **CLASSIFICAÇÃO:** ALIMENTO FUNCIONAL.

Veiculação dirigida exclusivamente à classe médica. Junho/09

A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.



SUMÁRIO

EDITORIAL

ARTIGOS ORIGINAIS

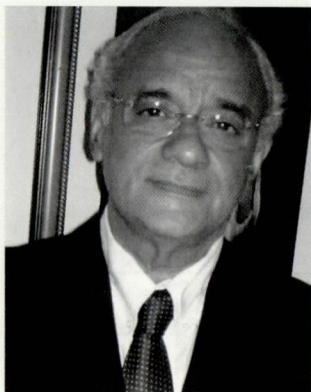
RELATOS DE CASOS

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

ARTIGO DE REVISÃO

CARTAS AO EDITOR

- 41** Ciência, mídia e políticas públicas
Science, press and public politics
Carlos Ricardo Chagas
- 42** Caracterização anatomopatológica e imunofenotípica de carcinomas de mama em mulheres jovens
Pathological and molecular characterization of breast carcinomas of young women
Livia Moscardi Bacchi, Marcus Corpa, Carlos E. Bacchi, Filomena M. Carvalho
- 47** Correlação entre COX-2 e ciclina D-1 após administração de tamoxifeno neoadjuvante em curto prazo no tratamento de carcinoma de mama
Correlation of COX-2 and cyclin D-1 after short-time neoadjuvant tamoxifen on breast cancer
Eduardo C. Millen, Marcelo Madeira, André Mattar, Angela F. Logullo Waitzberg, Fernando A. Soares, Cynthia Osório, Suelly Nonogaki, Luiz H. Gebrim
- 53** Análise sensitiva convencional no pós-cirúrgico de câncer de mama
Sensory analysis in the conventional post-surgery for breast cancer
Fernanda Aparecida de Ornelas, José Ricardo Paciencia Rodrigues, Gilberto Uemura
- 60** Carcinoma lobular invasivo de mama com pólipos endometriais metastáticos
Breast invasive lobular carcinoma with metastatic endometrial polyp
Ailton Joioso, João Ricardo Auler Paloschi, José Roberto Figaro Caldeira, Fernanda Nunes Paes, Lenira Maria Queiroz Mauad, Francisco A. Moraes Neto, Paulus Fabricio Mascarenhas Ramos, Carlos Alberto Menossi
- 63** Quimioterapia neoadjuvante com o esquema TAC em câncer de mama localmente avançado. Apresentação e discussão de nove casos
Neoadjuvant chemotherapy with TAC schedule in locally advanced breast cancer. Presentation and discussion of nine cases
Francisco Marziona, Antonio Drauzio Varella, Narciso Scaleira, Ricardo César P. Antunes, Giuliano N. Mendes, Luiz Henrique Gebrim, Alfredo Carlos S. D. Barros, Marcelo Sampaio
- 69** Contribuição das incidências mamográficas complementares na investigação do câncer mamário
The contribution of additional mammographic views for the diagnosis of breast cancer
Beatriz Regina Alvares, Orlando José de Almeida
- 76** Câncer de mama triplo-negativo: aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos
Triple negative breast cancer: clinical, laboratorial and therapeutic aspects
Gustavo dos Santos Fernandes, Aknar Calabrich, Artur Katz
- 83** Homenagem ao Prof. José Aristodemo Pinotti
Tribute – Prof. Pinotti
Alfredo Carlos S. D. Barros
- 84** A mastologia brasileira perde um dos seus mais brilhantes profissionais
Brazilian Mastology loses one of its most astonishing professionals
Ezio Novais Dias e Antonio Figueira Filho



Ciência, mídia e políticas públicas

Science, press and public politics

Vivemos preocupados com a alta incidência do câncer de mama no Brasil, com o elevado número de casos avançados, com a dificuldade do diagnóstico em fases iniciais e com a possibilidade de acesso ao tratamento. Alvos constantes da mídia nos solicitam opiniões, por exemplo, em relação ao número de mamógrafos disponíveis na rede pública e à idade ideal do início do rastreamento mamográfico.

Ao mesmo tempo, como médicos e cientistas que somos, precisamos estar atentos às nuances da prática de nossa especialidade. Graças à realização do exame mamográfico em alta escala – o Brasil, de encantos mil, tem vários mundos e existe uma população que é atendida como se no primeiríssimo morasse – e ao grande número de biópsias pré-cirúrgicas, observamos aumentar o número de casos com lesões precursoras – como as células colunares atípicas e as proliferações lobulares. Questionamos a indicação da melhor conduta e verificamos que, conforme Provenzano E e Pinder SE (*Pathology*. Janeiro.2009), **“ainda temos muito a aprender a respeito do potencial maligno e da melhor conduta para essas lesões”**. Preocupa-nos a possibilidade de “*up-grading*”: os resultados de biópsias pré-cirúrgicas compatíveis com hiperplasias ductais atípicas que resultam em carcinomas ductais *in situ* e os carcinomas *in situ* que terminam em invasivos.

Mais recentemente, buscamos para opinar sobre publicação do *British Medical Journal*, na qual se questiona o rastreamento mamográfico devido ao fato de um terço dos carcinomas descobertos não causar sintomas e não levar as pacientes à morte, mesmo quando não tratadas. Por outro lado, em maio deste ano, propôs o Professor Umberto Veronesi que os carcinomas *in situ* – não invadem nem metastizam – não mais como carcinomas sejam chamados (em seu lugar: os vários graus de neoplasia lobular e ductal, propostos pela Dra. Travassoli). Os invasivos teriam a denominação de carcinomas (simplesmente). Assim, seria possível diminuir a ansiedade das pacientes, criada com a denominação carcinoma (nos casos *in situ*), e com as palavras “invasivo” e “infiltrante”, naqueles que, doravante, passariam a ser unicamente carcinomas.

Mas a ciência precisa e deve continuar a ser exercida, pois como dito acima: “ainda temos que aprender...”: não achamos que seja a hora de suspender o rastreamento. A mamografia precisa continuar sua missão de diminuir a mortalidade do câncer de mama e quanto a nós, especialistas, a aprender a cuidar sempre melhor.

Infelizmente, a redução da mortalidade ainda parece uma utopia em nosso país. E, por tanto nos preocuparmos, como dissemos no início, os mastologistas têm respostas semelhantes para os questionamentos da mídia, mesmo que separados pela distância de um país continental. Uma das principais: cada estado brasileiro deve procurar resolver seus problemas de acordo com suas características próprias.

Urge que, principalmente naqueles estados com incidência de câncer de mama semelhante à dos grandes centros ocidentais, o Ministério da Saúde e o Inca estimulem, orientem e viabilizem, por intermédio das Secretarias Estaduais de Saúde, a criação de serviços especializados em número adequado e com capacidade de atendimento. Atendimento que vá da consulta ambulatorial (especializado em mama) ao diagnóstico e ao tratamento. No diagnóstico, que os serviços tenham capacidade para realizar exames de imagens e biópsias pré-operatórias. Essas últimas, infelizmente, nos dias atuais, sem permissão do sistema para serem realizadas em grande parte dos ambulatórios e hospitais que tratam de câncer de mama.

Carlos Ricardo Chagas

Presidente da Sociedade Brasileira de Mastologia

Caracterização anatomopatológica e imunofenotípica de carcinomas de mama em mulheres jovens

Pathological and molecular characterization of breast carcinomas of young women

Livia Moscardi Bacchi¹, Marcus Corpa², Carlos E. Bacchi³, Filomena M. Carvalho⁴

Apoio: FAPESP processo 2007-03139-9.

¹ Acadêmica do 4º ano de graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), bolsista de iniciação científica da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) (Processo 07/07/51613-1).

² Patologista da Consultoria em Patologia, São Paulo (SP).

³ Diretor da Consultoria em Patologia, São Paulo (SP).

⁴ Professora-associada do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da USP.

Endereço para correspondência: Filomena Marino Carvalho. Rua Teodoro Sampaio, 352, cj 154, Pinheiros, 05406-000, São Paulo, SP. Telefone: (11) 3061-2981, e-mail: filomena@usp.br

Recebido em: 1/1/2009. Aceito após modificações em: 2/3/2009

Palavras-chaves

Mulher jovem;
Carcinoma mamário;
Perfil genético;
Perfil molecular;
Imuno-histoquímica.

Keywords

Young woman;
Mammary carcinoma;
Genetic profile;
Molecular profile;
Immunohistochemistry.

RESUMO

Objetivos: Analisar características anatomopatológicas e perfil imuno-histoquímico dos carcinomas de mama em mulheres até os 35 anos. **Método:** Estudo retrospectivo com análise de casos recebidos no período de 1997 a 2007. Foram identificados 909 (6,6%) casos de jovens, dos quais 314 possuíam blocos de parafina disponíveis. Foi selecionado um grupo controle de 81 pacientes acima de 60 anos. Todos os casos foram revisados quanto a características anatomopatológicas. A pesquisa imuno-histoquímica de RE, RP e HER2 foi realizada em 291 casos de mulheres jovens e em 74 acima de 60 anos. Os tumores foram categorizados como luminal (RE e/ou RP positivo), HER2 (RE e RP negativos e HER2 positivo) e triplo-negativo (RE, RP e HER2 negativos). **Resultados:** O tipo histológico ductal invasivo foi o mais frequente nos dois grupos (95,2% em jovens e 83,9% acima de 60 anos). A frequência do tipo lobular foi menor no grupo jovem (2,5% x 12,3%), embora o subtipo pleomórfico tenha sido mais frequente. Pacientes jovens apresentaram mais frequentemente tumores de alto grau (41,7% x 28,4%) e tendência a tumores circunscritos (8,2% x 7,4%) e com necrose (23,2% x 16,0%). O perfil luminal foi mais frequente nos dois grupos, embora com proporção menor nas jovens (64,9% x 81,1%). Estas apresentaram maior frequência do perfil triplo-negativo (27,1% x 17,6%), mais superexpressão de HER2 (16,5% x 5,4%), e maior frequência do perfil HER2 puro (7,9% x 1,3%). **Conclusões:** Os resultados apontam para diferenças intrínsecas nos carcinomas em jovens, caracterizadas por perfis morfológico e imuno-histoquímico mais agressivos.

ABSTRACT

Aims: To analyse pathological features and immunohistochemical profile of breast carcinomas in women 35 years or less. **Methods:** Retrospective study with analysis of the cases received from 1997 to 2007. We identified 909 (6.6%) cases of breast cancer in young women, 314 of them with available paraffin blocks. A control group of 81 patients above age of 60 was selected. All the cases were revised regarding histological features. The immunohistochemical detection of ER, PR and HER2 was carried on 291 cases of young women and 74 in older. The tumors were categorized as luminal (positive ER and/or PR), HER2 (negative ER and RP, and positive HER2), and triple-negative (negative ER, PR and HER2). **Results:** The ductal histological type was the most frequent one in the two groups (95.2% in young and 83.9% above 60 years). Infiltrative lobular carcinoma was less frequent in the young group (2.5% x

12.3%), although the pleomorphic subtype was more frequent. Young women more often presented with high grade tumors (41.7% x 28.4%) and showed a trend to more circumscribed tumors (8.2% x 7.4%) and necrosis (23.2% x 16.0%). The luminal profile was more frequent in the two groups, although with lower frequency among younger (64.9% x 81.1%). These presented more triple-negative profile (27.1% x 17.6%), more overexpression of HER2 (16.5% x 5.4%), as well as the molecular profile HER2 (7.9% x 1.3%). **Conclusions:** The results point to intrinsic differences in the tumors arising in young women characterized by more aggressive morphological and immunohistochemical profiles.

Introdução

O câncer de mama tem apresentação bastante heterogênea quanto a evolução e resposta às diferentes opções terapêuticas hoje disponíveis. Fatores prognósticos e preditivos clássicos continuam a nortear a conduta e constituem as bases dos vários sistemas de agrupamento de casos, como o estadiamento TNM (2002, 2003), categorização de St Gallen e Adjuvant¹⁻³. Os principais fatores nesses sistemas incluem idade da paciente, tamanho do tumor, estado linfonodal regional, grau histológico, embolização vascular, expressão de receptores hormonais e amplificação do oncogene HER2¹⁻⁴. Com o desenvolvimento de métodos de avaliação simultânea de múltiplos genes, como a de microarranjos de DNA, foi possível a identificação de diferentes grupos de câncer de mama segundo os perfis de expressão gênica: luminais A e B, HER2, basal-símile e mama normal^{5,6}. Esses perfis puderam ser reproduzidos em diferentes plataformas, atestando sua fidelidade⁷. Posteriormente, esses grupos puderam ser identificados por meio de perfis imuno-histoquímicos alternativos⁸⁻¹². Nos estudos genéticos, os tipos luminais correspondem a 60% a 70% dos casos, enquanto o tipo HER2, a 20% a 25% e os basais-símiles, a 10% a 15%⁶. Estes últimos têm sido relacionados a mulheres mais jovens e à mutação do BRCA1, entretanto não há, até onde pudemos pesquisar, estudos que investiguem os perfis intrínsecos em mulheres jovens, assim como não foi encontrado nenhum estudo em mulheres brasileiras.

Este estudo se propõe a investigar as características anatomopatológicas e o perfil imuno-histoquímico dos carcinomas de mama em mulheres até os 35 anos, comparando-os com aqueles observados em mulheres acima de 60 anos.

Método

O estudo foi retrospectivo com análise dos casos recebidos para consulta no período de 1997 a 2007 no Laboratório Consultoria em Patologia, Botucatu, SP. Foram obtidos 15 mil casos de carcinoma de mama nesse período. A média de

idade foi de 54,41 anos. Desses, 909 casos (6,6%) corresponderam a pacientes com idade ≤ 35 anos, dos quais 314 possuíam blocos de parafina disponíveis para estudo. Foi selecionado um grupo de 81 pacientes acima de 60 anos, com diagnóstico de carcinoma no ano de 2006 no mesmo serviço. Todos os casos foram revisados inicialmente por um patologista experiente em patologia mamária (MC). Casos selecionados por apresentação pouco comum ou discordância com o diagnóstico original foram submetidos a um segundo patologista (FMC). Foram avaliados tipo e grau histológico, grau nuclear, contorno do tumor, presença de necrose tumoral, embolização vascular e associação com carcinoma ductal *in situ*. A pesquisa imuno-histoquímica de receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP) e produto do oncogene HER2 (HER2) foi realizada em 291 casos de mulheres jovens e em 74 de mulheres acima de 60 anos. Segundo esses resultados, os tumores foram categorizados como luminal (RE e/ou RP positivo), HER2 (RE e RP negativos e HER2 positivo) e triplo-negativo (RE, RP e HER2 negativos).

As reações imuno-histoquímicas para RE, RP e HER2 foram realizadas em cortes inteiros do tumor. As especificações técnicas das reações constam na tabela 1. Todos os resultados foram incluídos em banco de dados Access Microsoft 2007. As variáveis categóricas foram comparadas nos dois grupos por meio do teste do qui-quadrado.

Resultados

O tipo histológico ductal invasivo foi o mais frequente nos dois grupos (95,2% em jovens e 83,9% nas mulheres com mais 60 anos). A frequência do tipo lobular foi menor no grupo jovem (2,5% x 12,3%, $p = 0,00006$), embora o subtipo pleomórfico tenha sido mais frequente nas jovens (3 casos x 1 caso). Pacientes jovens apresentaram mais frequentemente tumores de alto grau histológico (41,7% x 28,4%, $p = 0,028$), alto grau nuclear (47,4% x 33,3%, $p = 0,022$) e tendência a tumores circunscritos (8,2% x 7,4%) e com necrose (23,2% x 16,0%) (Figura 1). O perfil imuno-histoquímico mais frequente nos dois grupos foi o luminal (Figura 2), embora sua

Tabela 1. Especificações dos reagentes utilizados, metodologias de recuperação de epitopos e sistemas de detecção nas reações imuno-histoquímicas

Método de recuperação de epitopos	Anticorpo primário	Origem do anticorpo primário/ Clone ou designação/ Fonte comercial/Diluição	Sistema de detecção
Incubação em panela de pressão (Tender Cooker, Nordic Wave, EUA), em solução de ácido cítrico pH 6,00 durante 9 minutos	Receptor de estrógeno	Anticorpo monoclonal de coelho; Clone SP1/Neomarkers (EUA)/1:500	Sistema de detecção Dako Advance*
Incubação em panela de pressão (Tender Cooker, Nordic Wave, EUA), em solução de ácido cítrico pH 6,00 durante 9 minutos	Receptor de progesterona	Anticorpo monoclonal de camundongo; Clone PgR636 Dako (EUA)/1:1.000	Sistema de detecção Dako Advance*
Incubação em forno de micro-ondas (Eletrolux, 900W), em solução de ácido cítrico pH 6,0 por 15 minutos	Produto proteico do oncogene HER-2	Anticorpo policlonal de coelho; Dako (EUA)/1:100	Sistema de detecção Dako Advance*

* *Envision™ Mouse ou Rabbit Dako (EUA): 45 minutos à temperatura ambiente, de acordo com orientação do fabricante. No sistema Envision™, anticorpo secundário (anticamundongo ou coelho) e sistema de detecção são incubados em um só passo da reação imuno-histoquímica por 45 minutos.*

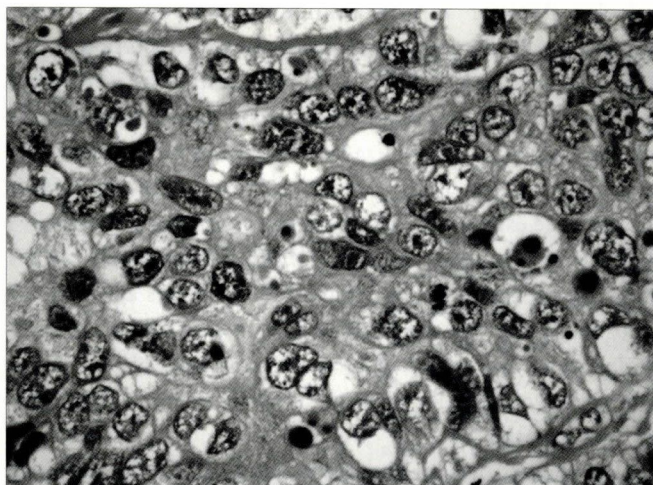


Figura 1. Carcinoma ductal invasivo com alto grau histológico, alto grau nuclear, alta atividade proliferativa e que se mostrou triplo-negativo ao exame imuno-histoquímico.

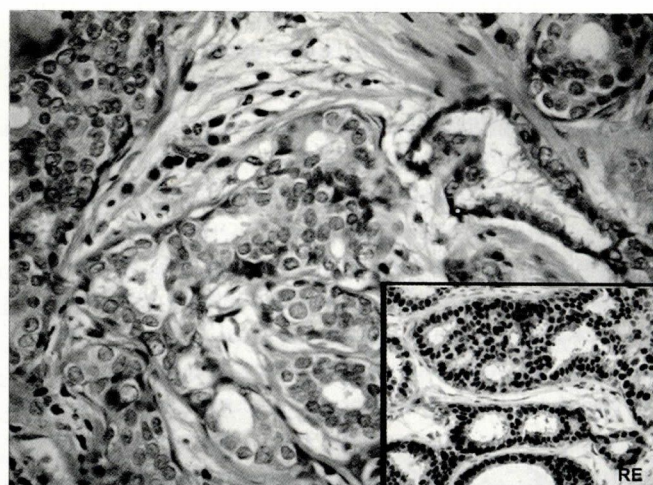


Figura 2. Carcinoma ductal invasivo, com forte e difusa expressão de receptor de estrogênio (no detalhe).

proporção seja menor entre os tumores de mulheres jovens (64,9% x 81,1%, $p = 0,007$). Houve tendência de o perfil imuno-histoquímico triplo-negativo ser mais frequente nas jovens (27,1% x 17,6%, $p = 0,090$) (Figura 2). A superexpressão de HER2 foi mais frequente nas jovens (16,5% x 5,4%, $p = 0,014$), assim como o perfil HER2, com negatividade de receptores hormonais (7,9% x 1,3%, $p = 0,042$). A súmula dos resultados referentes às características anatomopatológicas encontra-se na tabela 2.

Os casos foram classificados segundo o perfil imuno-histoquímico alternativo baseado na expressão de RE, RP e HER2. Esses resultados, nos dois grupos, encontram-se na tabela 3.

Nossos resultados apontam para diferenças intrínsecas nos tumores na faixa etária mais jovem, caracterizadas por perfis morfológico e imuno-histoquímico mais agressivos.

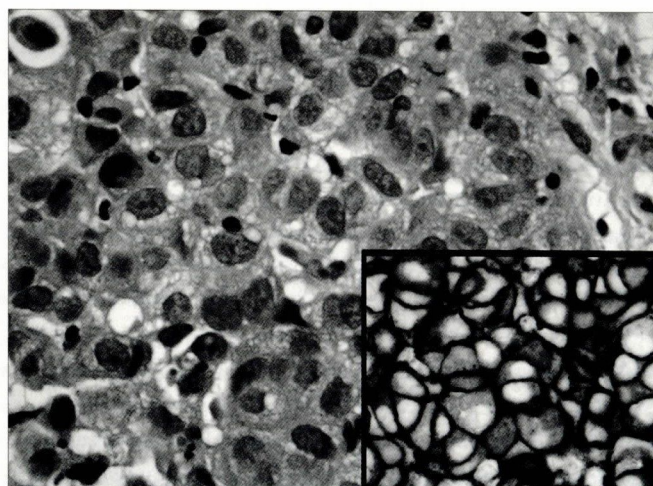


Figura 3. Carcinoma ductal invasivo com alto grau histológico e expressão de HER2 forte, padrão difuso em membranas.

Discussão

Os estudos de avaliação de expressão gênica, geralmente utilizando técnicas como o microarranjo de DNA e RT-PCR, têm permitido a melhor compreensão do comportamento biológico

Tabela 2. Caracterização dos carcinomas de mama em dois grupos etários: resultados após revisão histológica

Característica histológica	≤ 35 anos	> 60 anos
Tipo histológico		
Ductal invasivo	299 (95,2%)	68 (83,9%)
Lobular infiltrativo	8 (2,5%)	10 (12,3%)
Medular	1 (0,3%)	0
Secretor	1 (0,3%)	0
Mucinoso	1 (0,3%)	0
Metaplásico	2 (0,6%)	0
Apócrino	2 (0,6%)	0
Grau histológico		
I	36 (11,5%)	15 (18,5%)
II	147 (46,8%)	43 (53,0%)
III	131 (41,7%)	23 (28,4%)
Grau nuclear		
I	18 (5,7%)	12 (14,8%)
II	147 (46,8%)	42 (51,8%)
III	149 (47,4%)	27 (33,3%)
Contornos do tumor		
Circunscrito	26 (8,2%)	6 (7,4%)
Espiculado	232 (73,9%)	66 (81,5%)
NA	56 (17,8%)	9 (11,1%)
Embolização vascular		
Não identificado	251 (79,9%)	73 (90,1%)
Presente	55 (17,5%)	8 (9,8%)
NA	8 (2,5%)	0
Componente <i>in situ</i> presente	131 (41,7%)	42 (51,8%)
Necrose tumoral	73 (23,2%)	13 (16,0%)
Total	314	81

NA = não avaliável.

co dos tumores^{5-7,11}. Os diferentes padrões de expressão gênica associam-se a fenótipos morfológicos e perfis moleculares distintos passíveis de reconhecimento na prática diária. Um dos grupos que tem sido mais estudado nesse sentido é o dos carcinomas basais-símiles. Esses tumores se apresentam, em geral, com contornos macroscópicos circunscritos, alto grau histológico, necrose extensa, alta atividade proliferativa e intenso infiltrado linfocitário^{8,12}. O perfil imuno-histoquímico triplo-negativo com expressão de citoqueratinas basais e/ou expressão do receptor de fator de crescimento epidérmico (HER1) tem especificidade de 100% e sensibilidade de 76% na previsão do perfil genético basal-símile^{8,12}. Para a caracterização imuno-histoquímica dos diferentes tipos genéticos são basicamente utilizados expressão imuno-histoquímica dos receptores hormonais, HER2, citoqueratinas basais e EGFR⁸. Embora não haja consenso quanto aos critérios de classificação imuno-histoquímica, sobretudo na estratificação dos luminais A e B, é possível admitir que os luminais expressam pelo menos uma das proteínas receptoras (RE ou RP), os HER se caracterizam por amplificação do oncogene HER2 e os basais são negativos para RE, RP e HER2 e expressam citoqueratinas basais e/ou EGFR⁸⁻¹⁰. Um dos pontos mais controversos nessa classificação alternativa imuno-histoquímica se refere à exata caracterização dos casos luminais B. Enquanto alguns incluem nesse grupo os casos com coexpressão de receptores e HER2⁹, outros definem todos os casos HER2 positivos como pertencentes ao grupo HER2, independentemente da expressão de receptores⁸. Por outro lado, não há dúvida de que os luminais A diferem dos B por causa de maior atividade proliferativa, em geral relacionada à coexpressão de HER2 ou à ativação da via não genômica do RE¹¹. Neste estudo a preferência é pela abordagem de Carey *et al.*⁹, que define os luminais pela expressão de pelo menos uma proteína receptora de esteroide. Outro grupo com controvérsias crescentes é o dos carcinomas triplo-negativos, pois é bastante heterogêneo e não equivale ao grupo dos carcinomas basais-símiles¹³, mas inclui esses tumores, caracterizados pela expressão de citoqueratinas basais e/ou EGFR⁸⁻¹⁰. Mais recentemente os carcinomas triplo-negativos têm sido estratificados em tipos mioepitelial e basal, com significativa implicação prognóstica¹⁴. De fato, a diferenciação mioepitelial em carcinomas mamários já vinha intrigando os estudiosos^{8,15}.

Tabela 3. Perfis moleculares básicos em carcinomas mamários nos grupos de pacientes abaixo de 35 anos e acima de 60 anos

Caracterização imuno-histoquímica	≤ 35 anos	> 60 anos	P*
Luminal RE e/ou RP (+)	189 (64,9%)	60 (81,1%)	0,007
HER2 RE e RP (-) e HER2(+)	23 (7,9%)	1(1,3%)	0,090
Triplo-negativos RE (-), RP (-), HER2 (-)	79 (27,1%)	13 (17,6%)	0,042
Total de casos avaliados	291	74	

*Valor de "p" após aplicação do teste do qui-quadrado.

Ela é característica dos carcinomas metaplásicos, um grupo histológico bastante agressivo¹⁵. Por outro lado, diferenciação mioepitelial é também característica do carcinoma adenocístico, tipo histológico de prognóstico favorável¹⁶. Foi nesse cenário, em que grupos genéticos distintos se traduzem por fenótipos morfológico e imuno-histoquímico próprios, que este estudo se propôs a analisar a apresentação anatomopatológica dos carcinomas mamários em mulheres jovens, comumente relacionados a pior prognóstico^{16,17}. Os resultados deste estudo comprovam diferenças morfológicas e imunofenotípicas significativas nos dois grupos, possivelmente relacionadas a maior agressividade. Nas mulheres jovens, embora o tipo molecular luminal seja ainda o mais frequente, a fração dos tumores não hormônio-sensíveis, tanto o grupo HER2 quanto o triplo-negativo, é maior. Os carcinomas em jovens são mais frequentemente pouco diferenciados e apresentam maiores taxas de embolização vascular. Esses resultados estão de acordo com o que começa a ser descrito na literatura. Em estudo que comparou carcinomas mamários em mulheres até 45 anos e com 65 anos ou mais, o primeiro grupo apresentou tumores maiores, maior positividade de linfonodos, menores níveis de expressão imuno-histoquímica de receptor de estrogênio e HER2 e mais tumores de alto grau¹⁸. Essas diferenças têm base genética, como demonstra este mesmo estudo. O próximo passo é identificar subgrupos biologicamente distintos dentro dos diferentes perfis moleculares clássicos, particularmente no grupo de carcinomas triplo-negativos, um dos maiores desafios na atualidade.

Referências

- Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2002.
- Goldrirsch A, Wood, WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; 10th St. Gallen conference 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.
- Adjuvant! Online – Decision making tools for health care professionals [Online]. 2008. Disponível em: <http://www.adjuvantonline.com>
- Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:966-78.
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747-52.
- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, 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.
- Sorlie T, Wang Y, Xiao C, Johnsen H, Naume B, Samaha RR, Borresen-Dale AL. Distinct molecular mechanisms underlying clinically relevant subtypes of breast cancer: gene expression analyses across three different platforms. *BMC Genomics.* 2006;26(7):127.
- Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10:5367-74.
- Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA.* 2006;295:2492-502.
- Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res.* 2008;14:1368-76.
- Ross JS, Hatzis C, Symmans WF, Pusztai L, Hortobágyi GN. Commercialized multigene predictors of clinical outcome for breast cancer. *The Oncologist.* 2008;13:477-93.
- Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, Perou CM. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol.* 2006;19:264-71.
- Korsching E, Jeffrey SS, Meinerz W, Decker T, Boecker W, Buerger H. Basal carcinoma of the breast revisited: an old entity with new interpretations. *J Clin Pathol.* 2008;61:553-60.
- Rakha EA, Putti TC, Abd El-Rehim DM, Paish C, Green AR, Powe DG, et al. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. *J Pathol.* 2006;208:495-506.
- Leibl S, Gogg-Kammerer M, Sommersacher A, Denk H, Moinfar F. Metaplastic breast carcinomas: are they of myoepithelial differentiation? Immunohistochemical profile of the sarcomatoid subtype using novel myoepithelial markers. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:347-53.
- Weigelt B, Horlings HM, Kreike B, Hayes MM, Hauptmann M, Wessels LF, et al. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J Pathol.* 2008;216:141-50.
- El Saghir NS, Seoud M, Khalil MK, Charafeddine M, Salem ZK, Geara FB, et al. Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. *BMC Cancer.* 2006;6:194.
- Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol.* 2008;26:3324-30.

Correlação entre COX-2 e ciclina D-1 após administração de tamoxifeno neoadjuvante em curto prazo no tratamento de carcinoma de mama

Correlation of COX-2 and cyclin D-1 after short-time neoadjuvant tamoxifen on breast cancer

Eduardo C. Millen^{1,2}, Marcelo Madeira^{1,3}, André Mattar^{1,3}, Angela F. Logullo Waitzberg⁴, Fernando A. Soares⁵, Cyntia Osório⁵, Suely Nonogaki⁶, Luiz H. Gebrim^{1,3}

¹Disciplina de Mastologia, Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

²Faculdade de Medicina de Volta Redonda (UnifOA), Volta Redonda, Rio de Janeiro, RJ.

³Centro de Referência da Saúde da Mulher (CRSM), Hospital Pérola Byington, São Paulo, SP.

⁴Departamento de Patologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

⁵Departamento de Patologia da Fundação Antônio Prudente, Hospital A. C. Camargo, São Paulo, SP.

⁶Divisão Técnica de Patologia, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP.

Endereço para correspondência: Eduardo C. Millen, Rua 40, nº 14, Sala 1003, Vila Santa Cecília, 27260-200, Volta Redonda, RJ, e-mail: eduardomillen@uol.com.br

Recebido em: 1/1/2009. Aceito após modificações em: 2/3/2009

Palavras-chaves

COX-2;
Ciclina D-1;
Tamoxifeno;
Carcinoma de mama.

RESUMO

Introdução: O tamoxifeno é a droga utilizada há mais tempo na terapia hormonal do câncer de mama. A superexpressão da ciclina D-1 interfere negativamente no tratamento com tamoxifeno e pode contribuir para predição da falha terapêutica observada em algumas pacientes. COX-2 induz a oxidação de estrogênio a dietilestilbestrol e importante ação genotóxica na mama. Ciclina D-1 e COX-2 ainda não foram descritos associados em relação ao tratamento com tamoxifeno em curto período (14 dias). **Objetivo:** Avaliar os efeitos da administração neoadjuvante de tamoxifeno em curto prazo (14 dias) sobre a expressão de COX-2 e ciclina D-1 no tratamento do câncer de mama. **Métodos:** Estudo prospectivo randomizado realizado na disciplina de Mastologia da Unifesp. Vinte e cinco pacientes com carcinoma de mama nos estádios II e III, subdivididas em grupos (controle, n = 13, e tratamento, n = 12). As amostras de ciclina D-1 e COX-2 foram avaliadas antes e após o tratamento. A avaliação imuno-histoquímica foi realizada por meio de anticorpos policlonais para COX-2 (Novocastra – Clone 4H12) e ciclina D-1 (Novocastra – Clone DCS-6). Os resultados foram classificados de acordo com a fração e intensidade de coloração das células marcadas. **Resultados:** Observou-se positividade da COX-2 em 56% dos tumores, sem diferença significativa nos dois momentos da amostra ($p = 0,39$ – Mann Whitney test *1). A expressão da COX-2 não apresentou diferença significativa nas amostras pré e pós nos grupos controle e tratamento. Na amostra total do estudo, observou-se alteração da expressão da ciclina D-1 entre os dois momentos da amostra (teste de McNemar – Diferença = 36.00% ($p = 0,06$)). Entre os grupos controle e tratamento, observou-se que a diferença das medianas de ciclina D-1 entre as amostras pós e pré (pós – pré) demonstrou tendência à significância estatística pelo teste de Mann-Whitney ($p = 0,08$). **Conclusão:** O tratamento neoadjuvante com tamoxifeno em curto prazo (14 dias) não foi capaz de modificar a positividade dos biomarcadores ciclina D-1 e COX-2. Não foi demonstrada correlação entre ciclina D-1 e COX-2.

ABSTRACT

Introduction: Tamoxifen is the most used drug in the hormonal therapy of the breast cancer. Cyclin D-1, one CCND1 gene product's (PRAD1), is essential for the normal lobule-alveolar mammary development and acts in the cellular cycle control. Cyclin D-1 superexpression act negatively in tamoxifen treatment,

Keywords

COX-2;
Cyclin D-1;
Tamoxifen;
Breast cancer.

and may contribute to predict the failure observed in some patients. COX-2 activity induces oestrogen oxidation to diethylstilbestrol and promotes genotoxic effects on the breast. Cyclin D-1 and COX-2 association had not been described yet to short time tamoxifen treatment. Objective: Evaluate short time (14 days) neoadjuvant tamoxifen effects on COX-2 and cyclin D-1 expression in breast cancer patients. Methods: Randomized prospective study in the Federal University of Sao Paulo. Twenty five patients with stage II and III breast cancer were included. The groups were control (n = 13) and treatment (n = 12). Cyclin D-1 and COX-2 samples were evaluated before and after treatment. Immunohistochemistry was performed on the tissue sections using a polyclonal antibody to COX-2 (Novocastra – Clone 4H12) and cyclin D-1 (Novocastra – Clone DCS-6). The results were classified according Already score, based on the intensity and fraction marked cells. Results: COX-2 was positive in 56% of tumors. No significant difference was observed between the two groups (p = 0.39 Mann Whitney test). The Difference of cyclin D-1 medium (post – pre) in the control group was 5, while in the tamoxifen group was 0.5. (p = 0.08, Mann Whitney test). Correlation between COX-2 and cyclin D-1 was expressed by Pearson index (r). In treatment group moderate linear and positive correlation was observed (r = 0.51 – Pearson's index) (p = 0.08). It wasn't observed in control group (r = 0.42) (p = 0.12). Conclusion: Tamoxifen treatment in short time period (14 days) wasn't modified significantly COX-2 and cyclin D-1 expression.

Introdução

A terapia hormonal no tratamento sistêmico do câncer de mama representa importante forma de terapia dirigida¹. O tamoxifeno foi a primeira droga empregada com essa finalidade no tratamento de tumores RE⁺. Sua prescrição, nesse grupo, melhorou o prognóstico de milhares de mulheres, aumentou a sobrevida e reduziu a mortalidade em diversos estudos realizados^{2,3}. Apesar de comprovada eficácia, até 40% dos pacientes em terapia adjuvante com tamoxifeno apresentam resistência e insucesso ao tratamento⁴. Novos esforços concentram-se na busca de fatores que possam individualizar a terapêutica sistêmica do carcinoma de mama^{4,5}. A descoberta dos genes e mecanismos associados à resistência hormonal pode nos fornecer novos alvos para a terapêutica e melhores marcadores para predição do prognóstico⁶.

A ciclina D-1 é um produto do gene CCND1 (PRAD1), localizado no cromossomo 11q13, e é essencial para o desenvolvimento lóbulo-alveolar mamário normal⁷. Sua amplificação ocorre em até 45% dos carcinomas de mama. Atua na manutenção do ciclo celular no final da fase G-1. Impede que a célula entre na fase S e prossiga a divisão⁷.

A indução da expressão do gene da ciclina D-1 pelos esteroides é um importante evento na mediação da resposta mitogênica nas células do câncer de mama⁸. A superexpressão de ciclina D-1 confere às células neoplásicas da mama menor dependência aos fatores de crescimento, perda do controle inibitório do ciclo celular e desequilíbrio a favor da proliferação⁹⁻¹².

Zwijnsen *et al.* (1997) demonstrou que a ciclina D-1 pode ativar o RE e induzir o crescimento de tecidos responsivos ao estrogênio na ausência deste¹³. Essa atividade

agonista ao RE poderia explicar seu papel oncogênico nos carcinomas de mama RE⁺¹⁴.

A expressão de ciclina D-1 em ratos transgênicos resulta em hiperplasia ductal e adenocarcinoma de mama^{15,16}.

Roy e Thompson (2006) demonstraram que a superexpressão da ciclina D-1 interfere negativamente no tratamento com tamoxifeno em pacientes com carcinoma de mama RE⁺ e contribui para a falha terapêutica observada em algumas pacientes¹⁴.

Novas proteínas têm sido implicadas nos complexos mecanismos da carcinogênese. A ação da COX-2 no processo de promoção da carcinogênese é fortemente sustentada. Diferentes processos justificam sua atuação no desenvolvimento e crescimento de lesões neoplásicas¹⁷. Sua superexpressão associa-se a carcinomas indiferenciados e mais agressivos, com alta expressão de p53 e amplificação do HER-2¹⁸.

Na mama, demonstrou-se que a atividade da COX-2 pode induzir a oxidação de estrogênio a dietilstilbestrol, com importante ação genotóxica¹⁹. Chow *et al.* (2003) demonstraram que a superexpressão de COX-2 contribui para a resistência à terapia hormonal, possivelmente por meio do aumento da expressão da aromatase pelas células estromais no tumor mamário induzido por PgE²^{5,20}.

As alterações ocorridas na expressão de ciclina D-1 e COX-2, embora já estudadas isoladamente, com diversas formas de terapia sistêmica, ainda não foram descritas associadas. O estudo proposto objetivou avaliar as possíveis alterações induzidas pelo tratamento com tamoxifeno sobre essas proteínas em tumores mamários de pacientes nos estádios II e III.

Pacientes e métodos

Vinte e cinco pacientes, subdivididas em grupos (controle, n = 13, e tratamento, n = 12), foram admitidas no estudo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), e as pacientes assinaram termo de consentimento para a participação.

Após a confirmação do diagnóstico por biópsia incisiva, ocorreu randomização para um dos grupos. O grupo tratamento recebeu tamoxifeno 20 mg/dia por 14 dias antes da cirurgia. Obteve-se a primeira amostra das pacientes ambulatorialmente, com anestésico local, sem vasoconstritor (lidocaína® a 2%). A segunda amostra foi obtida durante o tratamento cirúrgico definitivo por meio de incisão do espécime operatório. As amostras foram submetidas a processamento e embocamento em parafina líquida e fixadas em formalina 10% após identificação. Foram então coradas pela técnica de Hematoxilina-Eosina (HE) para confirmar o diagnóstico de carcinoma invasivo. A recuperação antigênica foi realizada por cocção das lâminas em tampão citrato, em pH 6,0 para COX-2 e EDTA + TRIS pH 9,0 para ciclina D-1, numa panela de pressão elétrica, por 15 minutos após o início da pressão.

As lâminas foram incubadas com os respectivos anticorpos primários COX-2 (Novocastra – Clone 4H12), diluição 1:2000, e ciclina D1 (Novocastra – Clone DCS-6), diluição 1:80 em câmara úmida à temperatura ambiente, por duas horas. Essas lâminas permaneceram em câmara úmida à temperatura ambiente por duas horas e depois foram lavadas com solução tampão PBS em pH 7,4.

Para amplificação da reação, utilizou-se anticorpo secundário biotinizado *kit* LSAB – *Biotinylated Link Universal* (DakoCytomation, Carpinteria, Califórnia), com incubações de 20 minutos para o anticorpo secundário e 20 minutos para o complexo estreptoavidina-peroxidase, *kit* LSAB – Streptavidin-HRP (*DakoCytomation, Carpinteria, Califórnia*), à temperatura ambiente e, em seguida, lavadas com solução tampão PBS em pH 7,4.

As lâminas foram reveladas em solução substrato de diaminobenzidina (DAB), *kit Liquid DAB + Substrate Chromogen System* (*DakoCytomation, Carpinteria, Califórnia*), por cinco minutos à temperatura ambiente e, então, lavadas em água corrente por mais cinco minutos.

A seguir, essas lâminas foram contracoradas com hematoxilina e desidratadas em álcool, xilol, diafanizadas e montadas entre lamínula e Entellan.

Todas as reações contiveram controles positivos e negativos. Para controle positivo, foi utilizado um corte de mama previamente conhecido como reativo e, para controle negativo, utilizou-se um corte incubado com solução tampão PBS no lugar do anticorpo.

Método semiquantitativo para avaliação da expressão das proteínas COX-2 e ciclina D-1

As expressões de COX-2 e ciclina D-1 foram avaliadas por observador único de forma semiquantitativa, seguindo-se os critérios descritos por Allred *et al.* (1998) e Harvey *et al.* (1999)^{21,22}. Adotou-se um sistema de contagem para os casos positivos, considerando-se a intensidade da coloração das células e a fração de células neoplásicas coradas.

Método estatístico

As variáveis categóricas foram apresentadas, de forma descritiva, em tabelas com frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas foram descritas utilizando-se mediana e valores máximo e mínimo. Teste dos postos assinalados de Wilcoxon foi aplicado na comparação de variável quantitativa entre dois grupos dependentes. O teste de Mann-Whitney foi aplicado na comparação de variável quantitativa entre dois grupos independentes. Comparações de proporções entre dois grupos independentes foram efetuadas com o teste exato de Fisher. Quando amostras pareadas, proporções foram comparadas utilizando-se o teste de McNemar. Utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson na análise de correlação linear entre duas variáveis quantitativas. Todas as probabilidades de significância (valores de p) apresentadas são do tipo bilateral e valores menores que 0,05, considerados estatisticamente significantes. O *software* SAS 9.1.3 foi utilizado na análise estatística de dados (*Statistical Analysis System, Cary, NC, USA*).

Resultados

O estudo constituiu-se de 25 pacientes, distribuídas em 2 grupos: grupo controle (C) (n = 13) e grupo tratamento (T) (n = 12). Duas amostras pareadas (pré e pós) foram obtidas de cada paciente.

A expressão de COX-2 foi positiva em 56%. Não houve alteração da expressão nas amostras pós. Para ciclina D-1, houve expressão em 32% da amostra pré e em 68% da amostra pós. A diferença absoluta de reações positivas entre as amostras foi de 36% (McNemar – p = 0,06).

A análise da diferença das medianas de ciclina D-1 entre as amostras pós e pré (pós – pré), nos grupos C e T, demonstrou tendência à significância estatística pelo teste de Mann-Whitney (p = 0,08).

No grupo C, a análise da correlação entre a diferença das medianas de COX-2 (pós – pré) e a diferença das medianas de ciclina D-1 demonstrou haver correlação linear positiva (r = 0,42) (r = índice de Pearson) (p = 0,12). Essa análise no grupo T evidenciou correlação linear moderada

e positiva, marginalmente significativa ($r = 0,51$) (índice de Pearson) ($p = 0,08$).

Discussão

A associação entre ciclina D-1 e resistência ao tratamento com tamoxifeno já foi demonstrada anteriormente. Stendahl *et al.* (2004) demonstraram correlação entre intensidade da coloração nuclear da ciclina D-1 e resistência ao tratamento com tamoxifeno²³. Jisröm *et al.* (2005) demonstraram que a expressão de ciclina D-1 e amplificação do gene CCND1 em amostras de carcinomas de mamas tratadas com tamoxifeno associam-se a menores intervalos livres de doença ($p < 0,001$) e sobrevida global ($p = 0,002$)²⁴. Roy e Thompson (2006) sugerem que a superexpressão da ciclina D-1 interfira negativamente no efeito do tamoxifeno em carcinomas de mama RE+, portanto contribui para a falha terapêutica observada em algumas pacientes¹⁴.

Denkert *et al.* (2003) observaram a expressão de COX-2 em 36% dos 221 espécimes de carcinoma de mama. Esta se associou a diversos parâmetros clínico-patológicos, como menor diferenciação tumoral ($p < 0,0005$), maior diâmetro do tumor ($p < 0,0005$), incidência maior de comprometimento linfonodal ($p < 0,0005$), invasão vascular ($p = 0,03$) e receptor de estrogênio negativo ($p = 0,04$). Associou-se ainda a menor intervalo livre de doença ($p = 0,0007$) e sobrevida global ($p = 0,02$)¹⁸.

Sabe-se que esses tumores são menos responsivos ou não respondem à terapia hormonal.

Este estudo analisou a expressão das proteínas ciclina D-1 e COX-2 antes e após a exposição ao tamoxifeno, por 14 dias, com o objetivo de correlacionar possíveis modificações em relação ao grupo controle, assim como possíveis interações entre essas proteínas. O estudo foi do tipo randômico, em duplo-cego, tendo-se acesso à identificação das lâminas apenas após o término da leitura de todos os casos.

A expressão de COX-2 em carcinomas de mama apresenta diferentes resultados em diversos estudos. Half *et al.* (2002) descrevem ocorrência de moderada a forte expressão da COX-2 em 43% dos 57 carcinomas de mama²⁵. McCarthy *et al.* (2006) observaram que a expressão de RNAm de COX-2 foi maior nos carcinomas de mama RE- ($p < 0,02$) e RP- ($p < 0,0001$)²⁶.

Em nosso estudo, 56% dos tumores demonstraram expressão de COX-2 (14/25). Não houve diferença entre as amostras pré e pós tampouco entre os grupos controle e tratamento.

A associação entre expressão da COX-2 e resistência à terapia endócrina foi anteriormente descrita^{20,27-28}. Superexpressão de COX-2 aumenta a concentração de aromatase no tumor mamário e promove aumento da vascu-

larização peritumoral, por meio da regulação de PgE2 e VEGF (*vascular endothelial growth factor*)²⁷. Gierach *et al.* (2008), em estudo prospectivo, demonstraram redução de 16% do risco de carcinoma de mama RE+ em usuárias de AAS diariamente²⁸.

Este é o primeiro estudo que avalia *in vivo* os efeitos do tamoxifeno sobre a expressão da COX-2 em carcinomas invasivos da mama. A ausência de alterações significativas induzidas pelo tratamento poderia ser atribuída à representação da amostra exclusivamente por carcinomas invasivos RE+, em que se espera menor variação e importância dessa proteína, ou ainda pelas condições desfavoráveis à hormonoterapia estabelecidas pela expressão da COX-2²⁵⁻²⁸.

Houve expressão da ciclina D-1 em 32% dos tumores inicialmente avaliados (pré) e 68% da amostra pós, com diferença entre as amostras de 36%. Esta apresentou tendência à significância estatística (Tabela 1) ($p = 0,06$, teste de McNemar).

A diferença das medianas (mediana pós – pré) nos grupos controle e tratamento possibilita avaliar se houve diferença de expressão após a realização da biópsia e se o tratamento com tamoxifeno induziu alterações quando comparado ao grupo controle. Neste, a mediana da diferença foi de 5,0, enquanto no grupo tratamento essa diferença foi de 0,5 ($p = 0,08$, teste de Mann-Whitney).

A avaliação simplesmente quantitativa da presença ou ausência de expressão da ciclina D-1 poderia induzir a erros consideráveis de interpretação quando comparadas com o escore proposto por Allred *et al.* (1998)²¹. Ao analisar o escore, que considera a intensidade da coloração e a fração de distribuição das células coradas, observa-se que existe intensa heterogeneidade no comportamento dos tumores e que a variação da intensidade da expressão não ocorreu de forma uniforme.

Em nosso estudo, a diferença das medianas da ciclina D-1, pós – pré, foi menor no grupo tratado com tamoxifeno, com tendência à significância estatística ($p = 0,08$), o que pode ser traduzido em atividade inibitória do tamoxifeno sobre a expressão de ciclina D-1. Se for comparada apenas a presença ou não da expressão (positivo/negativo), não seria possível demonstrar a ação do tamoxifeno sobre essa proteína.

Nos grupos controle e tratamento, as diferenças das medianas de COX-2 e ciclina D-1 apresentaram correlação linear positiva. Essa correlação é avaliada pelo índice de Pearson (r). No grupo controle, apesar da correlação linear positiva ($r = 0,42$), não houve significância estatística. No grupo tratamento, o índice de Pearson (r) foi de 0,51, demonstrando correlação linear positiva entre as diferenças das medianas de COX-2 e ciclina D-1, marginalmente significativa ($p = 0,08$). O papel da ciclina D-1 e COX-2 nos mecanismo da carcinogênese, assim como possíveis

interferências com a terapia endócrina, já foi demonstrado separadamente em diversas publicações. Em nosso estudo, ocorreu correlação positiva entre esses marcadores, de forma não significativa no grupo controle e com tendência à significância no grupo tratado com tamoxifeno. Análises individuais desses biomarcadores em estudos anteriores sugerem que esses se correlacionam negativamente com a terapia hormonal. Os mecanismos pelos quais eles se correlacionam não foram até então evidenciados.

Muitos esforços têm sido dirigidos para melhor seleção de esquemas terapêuticos e encontro de marcadores preditivos às diversas modalidades de terapias. Novas propostas de classificação dos carcinomas de mama têm sido realizadas de acordo com a expressão de diversos biomarcadores e perfil gênico^{29,30}. Por meio do estudo de expressão do perfil gênico e de diversos biomarcadores, pode-se observar a heterogeneidade existente entre os tumores RE+, e com isso tentar identificar as “assinaturas biológicas” existentes em cada tumor. Isso certamente acarretará maior possibilidade de seleção do melhor esquema terapêutico e menor chance de resistência à terapia endócrina⁵.

Estudos prospectivos estão em andamento com o objetivo de elucidar os mecanismos envolvidos na resistência ao tratamento hormonal. A associação de terapia endócrina com bloqueio simultâneo das diferentes vias e sinais de transdução para EGF-1 e seus receptores, via inibidores da tirosina quinase, tem sido proposta. Da mesma forma, os inibidores de COX-2 em associação à terapia hormonal estão sendo testados prospectivamente em diversos centros⁵.

A definição exata dos mecanismos pelos quais os biomarcadores acima estudados interferem nos complexos mecanismos da terapia hormonal poderá contribuir para decisões terapêuticas futuras. A associação entre pesquisa clínica e biologia molecular poderá oferecer as respostas aos mecanismos suscitados por meio da realização de estudos multicêntricos, randomizados, duplos-cegos, controlados, com inclusão de grande número de pacientes e seguimento adequado. Até que esses dados estejam disponíveis, os achados ora disponíveis servirão para nortear possíveis aplicações em pesquisas clínicas.

Referências

1. Pritchard KI. The best use of endocrine treatments. *The Breast*. 2003;12:497-508.
2. Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*. 2005;365:1687-717.
3. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, et al. Overview of the main outcomes in breast cancer prevention. *Lancet*. 2003;361:296-300.

4. Ring A, Dowsett M. Mechanisms of tamoxifen resistance. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11:643-58.
5. Milano A, Dal Lago L, Sotiriou C, Piccart M, Cardoso F. What clinicians need to know about antiestrogen resistance in breast cancer therapy. *Eur J Cancer*. 2006;42:2692-705.
6. Ormandy CJ, Musgrove EA, Hui R, Daly RJ, Sutherland RL. Cyclin D1, EMS1 and 11q13 amplification in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;78:323-35.
7. Hui R, Finney GL, Carrol JS, Lee CSL, Musgrove EA, Sutherland RL. Constitutive overexpression of cyclin D-1 but not cyclin E confers acute resistance to antiestrogens in T-47D breast cancer cells. *Cancer Res*. 2002;62:6916-23.
8. Musgrove EA, Hamilton JA, Lee CS, Sweeney KJ, Watts CK, Sutherland RL. Growth factor, steroid, and steroid antagonist regulation of cyclin gene expression associated with changes in T-47D human breast cancer cell Cycle progression. *Mol Cell Biol*. 1993;13:3577-87.
9. Musgrove EA, Lee CS, Buckley ML, Sutherland RL. Cyclin D1 induction in breast cancer cells shortens G1 and is sufficient for cells arrested in G1 to complete the cell Cycle. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:8022-6.
10. Gillet C, Fantl V, Fisher C, Bartek J, Dickson C, Barnes D, et al. Amplification and overexpression of cyclin D1 in breast cancer detected by immunohistochemical staining. *Cancer Res*. 1994;54:1812-7.
11. Bartkova J, Lukas J, Muller H, Lützhof D, Strauss M, Bartek J. Cyclin D1 protein expression and function in human breast cancer. *Int J Cancer*. 1994;57:353-61.
12. Alle K, Henshall S, Field A, Sutherland RL. Cyclin D1 protein is overexpressed in hyperplasia and intraductal carcinoma of the breast. *Clin Cancer Res*. 1998;54:1812-7.
13. Zwijnen RML, Wientjens E, Klompaker R. CDK independent activation of estrogen receptor by cyclin D1. *Cell*. 1997;88:405-15.
14. Roy PG, Thompson Am. Cyclin D1 and breast cancer. *The Breast*. 2006;15:718-27.
15. Wang TC, Cardiff RD, Zukerberg L, Lees E, Arnold A, Schmidt EV. Mammary hyperplasia and carcinoma in MMTV – cyclin D1 transgenic mice. *Nature*. 1994;69:669-71.
16. Barnes DM, Gillet C. Cyclin D-1 and breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1998;52:1-15.
17. Méric JB, Rottey S, Olausson K, Soria JC, Khayat D, Rixe O, et al. Cyclooxygenase as a target for anticancer drug development. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;59:51-64.
18. Denkert C, Winzer KJ, Muller BM, Weichert W, Pest S, Kobel M, et al. Elevated Expression of Cyclooxygenase-2 is Negative prognostic factor for disease free survival and overall survival in patients with breast carcinoma. *Cancer*. 2003;97:2978-87.
19. Tsutsui T, Tamara Y, Yagi E, et al. Involvement of genotoxic effects in the initiation of estrogen-induced cellular transformation studies using Syrian hamster embryo cells treated with 17 beta-estradiol and eight of its metabolites. *Int J Cancer*. 2000;86:8-14.
20. Chow LWC, Wong JL, Toi M. Celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial for locally advanced breast cancer: preliminary report. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003;86:443-7.
21. Allred DC, Harvey JM, Berardo MD. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol*. 1998;11:155-68.
22. Harvey J, Clark GM, Osborne KC, Allred CD. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17:1474-81.

ARTIGO ORIGINAL

Correlação entre COX-2 e ciclina D-1 após administração de tamoxifeno neoadjuvante em curto prazo no tratamento de carcinoma de mama

Millen EC *et al.*

23. Stendahl M. Cyclin D1 overexpression is a negative predictive factor for tamoxifen response in postmenopausal breast cancer. *Br J Cancer*. 2004;90:1942-8.
24. Jirsröm K, Stendhal M, Ryden L, Kronblad A, Bendahl PO, Stal O, et al. Adverse effect of adjuvant tamoxifen in premenopausal breast cancer with cyclin D1 gene amplification. *Cancer Res*. 2005;65:8009-16.
25. Half E, Tang XM, Gwyn K, Sahin A, Wathen K, Sinicrope FA. Cyclooxygenase-2 expression in human breast cancers and adjacent ductal carcinoma in situ. *Cancer Res*. 2002;62:1676-81.
26. McCarthy K, Bustin SA, Ogunkolade B, Khalaf S, Laban CA, McVittie CJ, et al. Cyclo-oxygenase-2 (COX-2) mRNA expression and hormone receptor status in breast cancer. *EJSO*. 2006;32:707-9.
27. Chow LWC, Loo WTY, Toi M. Current directions for COX-2 inhibition in breast cancer. *Biomed Pharmacot*. 2005;59:S281-4.
28. Gierach GL, Lacey JV, Schatzkin A, Leitzmann MF, Richesson D, Hollenbeck AR, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer risk in the national institute of health. AARP Diet and Health Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;10:R38. (doi.10.1186/bcr2089)
29. Sorlie T, Perou C, Tibshirani R, Aas T, Gesler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinoma distinguish tumor subclasses with clinical implications. *PNAS*. 2001;98: 10869-74.
30. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. Multi-gene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:2817-26.

Análise sensitiva convencional no pós-cirúrgico de câncer de mama

Sensory analysis in the conventional post-surgery for breast cancer

Fernanda Aparecida de Ornelas¹, José Ricardo Paciencia Rodrigues², Gilberto Uemura²

Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Botucatu, SP.

¹ Docente do curso de Fisioterapia da Universidade Católica de Santos, doutora pela Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp.

² Docente do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, doutor pela Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp.

Endereço para correspondência: Fernanda Aparecida de Ornelas. Rua Mário Manuel Sales Algodool, 1-63, Bairro Novo Jardim Pagni, 17024-240, Bauru, SP. Telefones: (14) 3239-1754/(13) 9703-2538, e-mail: professora.fernanda@ig.com.br

Recebido em: 22/3/2009. Aceito após modificações em: 23/5/2009

Palavras-chaves

Câncer de mama;
Fisioterapia;
Nervo intercostobraquial.

RESUMO

Objetivo: Analisar a resposta sensitiva convencional no pós-cirúrgico de câncer de mama em mulheres submetidas à linfadenectomia axilar relativamente às diferentes técnicas de reeducação sensitiva no trajeto do nervo intercostobraquial (NICB) e verificar resultados após três meses. **Métodos:** Estudo clínico, prospectivo, randomizado, finalizado em 2006, em hospital de Santos, SP, composto por 120 mulheres submetidas à cirurgia de mama com linfadenectomia axilar pelo mesmo procedimento cirúrgico para a preservação do NICB. As pacientes foram subdivididas em quatro grupos iguais – o GI (estimulação sensitiva com bolas, sensiball, fisiobol e lisa), o GII (drenagem linfática), o GIII (*kit* de diferentes texturas) e o GIV (controle) – e todas foram submetidas a dez intervenções fisioterápicas. A avaliação convencional utilizou dois tubos de ensaio com água quente e fria, pincel e agulha. As avaliações foram conduzidas em três momentos: o M1 (pré-intervenção), o M2 (pós-intervenção), após as dez sessões, e o M3 (*washout*), após três meses do M2. As regiões-alvo de avaliação e intervenção sensitiva foram dois pontos (P1 e P2) no dermatomo do NICB, localizado na face medial e súpero-posterior do braço. **Resultados:** Com tratamento estatístico de Goodman, observou-se melhora ($p < 0,005$) na sensibilidade térmica nos GIII (P1) e GIV (P1), sensibilidade tátil no GII (P1), sensibilidade dolorosa apenas no GII (P1) e piora ($p > 0,005$) nos GIII (P2) e GIV (P2), com a sensibilidade térmica, tátil e dolorosa. **Conclusão:** Apenas após a técnica de estimulação sensitiva com a drenagem linfática, houve resposta positiva quanto à alteração sensitiva (hipoestesia) no dermatomo do nervo ICB, permanecendo após três meses.

ABSTRACT

Objective: To analyze the response sensory conventional, post-surgery for breast cancer in women who underwent axillary lymph node dissection in the different techniques of rehabilitation in the sensory nerve pathway intercostobraquial (NICB) and check after three months. **Methods:** Clinical study, prospective, randomized, finalized in 2006, in hospital in Santos, Sao Paulo, composed of 120 women who underwent surgery for breast cancer with axillary lymph node dissection by the same surgical procedure to preserve the NICB, subdivided into four equal groups. The GI (sensory stimulation with balls, sensiball, fisiobol and smooth), GII (lymphatic drainage), GIII (*kit* of different textures) and GIV (control), all subject to ten physiotherapy interventions. The conventional assessment used two tubes for testing with hot and cold water, brush and needle. The evaluations were conducted on three occasions. The M1 (pre-intervention), the M2 (post-intervention) after the ten sessions and M3 (*washout*) after three months of M2. The region targeted for sensory evaluation and intervention were two points (P1 and P2) in the NICB dermatome, located on the medial side and back of the super-arm. **Results:** With statistical treatment of Goodman, was reported improvement ($p < 0.005$) in thermal sensitivity in GIII (P1) and GIV (P1), tactile sensitivity

Keywords

Breast cancer;
Physiotherapy;
Intercostobraquial nerve.

*GII (P1), painful sensitivity only in GII (P1) and worse ($p > 0.005$) in GIII (P2) and GIV (P2) towards thermal sensitivity, tactile and painful. **Conclusion:** Only after the technique of sensory stimulation with lymphatic drainage, there was positive response to the amendment forward sensory (hypoesthesia) in dermatome nerve ICB, remaining after three months.*

Introdução

O câncer de mama se apresenta como doença com alta taxa de mortalidade e morbidade. Ele é caracterizado como a segunda causa de morte entre as mulheres¹. Em 2008 a estimativa no Brasil foi de 49 mil casos, sendo 15.640 situados no Estado de São Paulo. Entre 2008 e 2009 deverão surgir 466.730 novos casos².

Como forma de se tentar amenizar o grau de morbidade e o número de mortalidade, há grande preocupação, entre a comunidade médica, em desenvolver métodos de detecção precoce e terapêutica, como a intervenção cirúrgica. Esta pode produzir comprometimentos emocionais e/ou físicos às pacientes, como a alteração de sensibilidade, gerar pequenos desconfortos e até influenciar as atividades do dia a dia.

A alteração de sensibilidade pode estar relacionada ao procedimento da linfadenectomia axilar. Na tentativa de evitar a dissecação da axila, nos casos desnecessários, para redução de morbidade do procedimento, atualmente se utiliza a biópsia do linfonodo sentinela. Essa técnica conservadora prediz o estado dos linfonodos axilares nas pacientes com câncer de mama^{3,4}.

Camargo e Marx (2000) relataram a importância de um tratamento com abordagem multidisciplinar, visando à reabilitação global física, psicológica, social e profissional das pessoas com câncer mamário submetidas à cirurgia⁵.

A intervenção fisioterapêutica – reeducação sensitiva – pode ser representada por técnicas manuais realizadas pelo profissional ou pelo próprio paciente, sob orientação. Essas técnicas – desenvolvidas com ou sem o auxílio de materiais, como bolas terapêuticas e *kit* de diferentes texturas, e de drenagem linfática – podem oferecer estimulação dos receptores sensoriais, aumentando o seu limiar de sensibilidade.

Embora se compreenda a atuação do fisioterapeuta na reabilitação pós-cirurgia mamária e a participação dos nervos sensitivos na manutenção da resposta sensitiva, pouco se estudou sobre a resposta da reeducação sensitiva no trajeto do nervo intercostobraquial (NICB) em pessoas do sexo feminino, pós-cirurgia, com queixa de hipostesia. Assim, o objetivo deste estudo foi verificar a resposta sensitiva convencional no dermatomo do nervo intercostobraquial, após reeducação sensitiva, em mulheres pós-

mastectomia submetidas à linfadenectomia axilar nas diferentes técnicas de reeducação sensitiva e investigar a permanência da resposta após três meses.

Métodos

O presente estudo clínico, prospectivo, randomizado e não controlado, foi desenvolvido em hospital na cidade de Santos, SP, no período de agosto de 2004 a novembro de 2006. Foram assistidas 120 mulheres com amostragem de conveniência, com câncer de mama associado à linfadenectomia axilar, submetidas à cirurgia mamária por três médicos da unidade hospitalar, que utilizaram o mesmo protocolo para a preservação do NICB. Elas apresentavam queixa de hipostesia⁷ no dermatomo NICB e foram avaliadas no intervalo de 13 a 60 meses após a cirurgia⁶.

Os critérios de exclusão foram: presença de mastectomias ou quadrantectomia sem esvaziamento axilar, presença de metástase e reconstrução mamária, história ou suspeita de alteração vascular, necrose tecidual, câncer de mama bilateral, doença ativa locorregional ou a distância (infecção), relato de alteração funcional em membros superiores anterior ao tratamento, linfedema superior a 1 cm⁸, cicatrização tardia, tratamento cirúrgico realizado antes de três meses, procedimento cirúrgico em outros hospitais, seroma e hematoma em região mamária e alteração cognitiva ou analfabetismo.

Apesar de o dermatomo do NICB estar incluso na região da axila, não foi estudada a região anatômica, por dois motivos: 1) as queixas de desconforto das participantes eram, em geral, referentes ao membro superior, raramente à axila; 2) nas cirurgias de mastectomia, a cicatriz pode se prolongar até à axila, prejudicando a resposta sensitiva.

Foram considerados dois tempos: avaliação sensitiva convencional e tratamento.

Avaliação sensitiva convencional

Foi conduzida antes e após cada intervenção. Para a análise, neste estudo, só foram utilizados os valores em três momentos principais: o primeiro momento (M1) – Avaliação basal ou pré-intervenção – foi aplicado após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, antes da primeira intervenção; o segundo (M2) – Reavaliação ou pós-intervenção –,

após a décima intervenção; e o terceiro momento (M3) – Washout –, após três meses do M2, sem fisioterapia.

No intervalo entre o M2 e o M3, todas as participantes, independentemente do grupo, foram orientadas a não realizar estimulação na região do dermatomo do NICB.

A localização desse dermatomo foi na face medial e súpero-posterior do braço, padronizado com os braços em abdução de 90°, com rotação externa, e com o antebraço em flexão de 90°, em decúbito dorsal. Essa posição foi utilizada para avaliação subjetiva e tratamento.

Para padronização específica do local (Figura 1), foram marcados dois pontos referenciais: o processo coracoide e o epicôndilo medial. Com uma fita métrica, verificou-se a distância entre eles e dividiu-se em três espaços iguais, levantando dois pontos: o proximal e o distal, em relação ao tronco. Nesses pontos, foram realizadas as circunferências no segmento, com uma fita métrica. A partir do ponto proximal, foi demarcado o P1, a 3 cm em direção à região medial, e do ponto distal, a 2 cm, representando o P2.

Na avaliação convencional foram testadas as percepções: térmica (calor e frio), tátil e dolorosa.

Na avaliação da sensibilidade térmica (calor e frio) foram utilizados dois tubos de ensaio, em material de vidro, com água: um na temperatura entre 38°C e 43°C para ativação das fibras de calor e o outro entre 16°C e 27°C para a ativação das fibras de frio⁹. Houve o cuidado de se verificar a temperatura da água dentro do tubo de ensaio e aguardou-se pelo menos um minuto para possível adaptação da temperatura ao material de vidro.

Para verificação da temperatura, utilizou-se termômetro culinário da marca Deltt[®], para elevação da temperatura, um ebulidor da marca Cherubino[®] e para resfriamento, tubos de gelo.

Na avaliação da sensibilidade tátil foi utilizado um pincel e, para conhecer a sensibilidade dolorosa, uma agu-

lha de 25 mm x 7 mm – sem a penetração evidente na pele – do martelo de reflexo da marca Ciruvet[®].

Tratamento

As 120 participantes foram divididas em quatro grupos iguais (n = 30). Para a seleção dos indivíduos de cada grupo, foi utilizado um envelope opaco com 120 papéis distribuídos em 4 cores distintas – verde (GI), laranja (GII), amarela (GIII) e vermelha (GIV – controle) –, disponibilizado às pacientes para que cada uma sorteasse um papel.

Grupo I – Fisioterapia – Estimulação sensitiva com bolas

Nesse grupo foram utilizados três instrumentos sensitivos: uma bola lisa (Figura 2A), com diâmetro de 8 cm; uma sensiball da marca Gymnic[®] (Figura 2B), com diâmetro de 10 cm; e uma fisiobol da marca Mercur[®] (Figura 2C), com diâmetro de 8 cm.

Foi padronizada uma sequência, iniciando com a bola lisa, seguida pela sensiball e pela fisiobol.

O tempo de estimulação foi de 30 segundos, com 15 segundos de intervalo para cada série, com 10 séries, em cada instrumento, totalizando-se aproximadamente 23 minutos, controlado por cronômetro da marca Stopwatch[®]. O mesmo critério (tempo) foi padronizado nos grupos II e III.

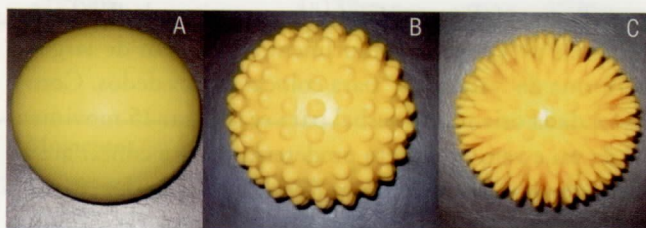


Figura 2. A – foto da bola lisa, B – foto da sensiball da marca Gymnic[®] e C – foto da fisiobol da marca Mercur[®].

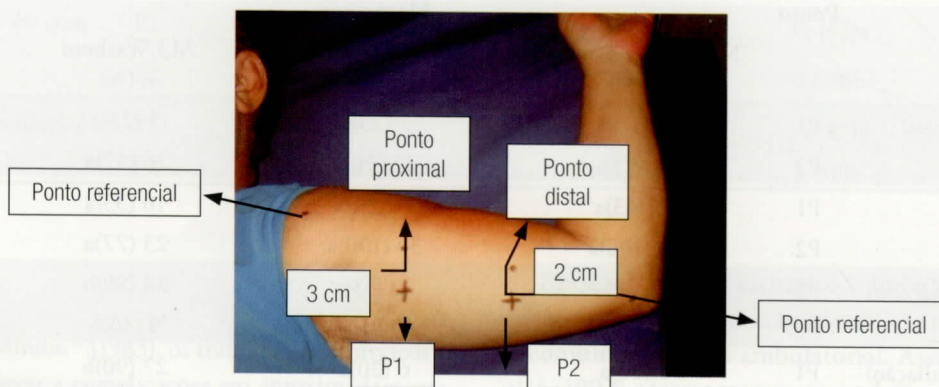


Figura 1. Foto dos pontos avaliativos no dermatomo no nervo ICB.

A uniformização do estímulo foi realizada com movimentos de “vai e vem”, sempre solicitando o máximo de atenção das participantes.

Grupo II – Fisioterapia – Estimulação sensitiva com drenagem linfática manual

As manobras seguiram o autor Vodder. Em região do braço: bombeamento do ângulo venoso (cervical superior, cervical inferior, supraclavicular); deslizamento total do membro; bracelete com bombeamento; manobra em fuso; bombeamento com as mãos sobrepostas em região de tríceps e deltoide; deslizamento oposto com mãos alternadas, manobra de passar e enviar e bombeamento do ângulo venoso.

A drenagem linfática, em região do antebraço, consistiu em: manobra de bombeamento em região de cúbito; drenagem dos gânglios supratrocleares; manobra de pata de ganso em região de punho e dorso da mão em posição supino e prono; drenagem dos dedos com movimentos de fricção e deslizamento do antebraço e braço.

Grupo III – Fisioterapia – Estimulação sensitiva com kit de diferentes texturas

Foi disponibilizado um *kit* de estimulação sensitiva, para a prática em domicílio, realizada pelas próprias pacientes, as quais foram orientadas a realizar movimentos de vai e vem na região do dermatomo do NICB.

Esses *kits* foram compostos por três texturas diferenciadas, uma de seda (Figura 3A), uma de feltro (Figura 3B) e outra de *tweed* (Figura 3C), todas apresentando dimensões próximas de 7 cm de comprimento por 5 cm de largura, em forma de “saquinho” para colocação dos dedos. Com o *kit* foi dada orientação verbal para se realizar 15 movimentos de vai e vem no trajeto predeterminado e contar até 10 e iniciar os movimentos novamente, realizando 10 vezes (séries) com cada tecido; além disso, o tempo de estimulação não deveria ultrapassar 23 minutos em cada dia.

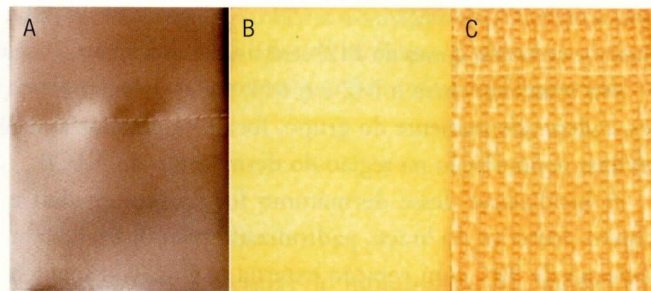


Figura 3. Foto do *kit* das três texturas: A – seda, B – feltro e C – *tweed*.

As participantes foram notificadas da necessidade de a estimulação ser de segunda a sexta-feira, durante duas semanas completas. Nos momentos 1 (M1) e 2 (M2), elas foram orientadas a realizar a estimulação no setor de fisioterapia, para observação da primeira sessão e, se necessário, correção da conduta, e no M2 para que a avaliação fosse conduzida em seguida ao tempo de estimulação, como realizado nos Grupos I e II. Após o término do estudo, foi disponibilizado um *kit* para cada paciente independentemente do grupo.

Grupo IV – Controle – Avaliação

Foi realizado o acompanhamento apenas pela avaliação nos momentos correspondentes aos Grupos I, II e III.

Independentemente dos grupos, foi proposta a todas as participantes outra opção terapêutica após o estudo. O tempo de permanência no setor para a avaliação subjetiva e tratamento foi de 60 minutos, em cada sessão, conduzido de segunda a sexta-feira, totalizando 10 sessões.

Foi aplicado o tratamento estatístico, pelo teste de Goodman.

Resultados

Tabela 1. Análise da resposta sensitiva térmica (calor) nos diferentes momentos e pontos

Grupos	Ponto	Momentos			Resultado do teste estatístico
		M1 Pré-intervenção n (%)	M2 Pós-intervenção n (%)	M3 Washout n (%)	
GI (Fisioterapia – Bolas)	P1	8 (27)a	7 (23)a	5 (23)a	p > 0,005
	P2	22 (73)a	27 (90)a	26 (87)a	p > 0,005
GII (Fisioterapia – Drenagem linfática)	P1	13 (43)a	11 (37)a	10 (33)a	p > 0,005
	P2	30 (100)a	30 (100)a	23 (77)a	p > 0,005
GIII (Fisioterapia – <i>kit</i> com diferentes texturas)	P1	3 (10)a	10 (33)a	24 (80)b	p < 0,005
	P2	18 (60)a	20 (67)a	9 (30)b	p < 0,005
GIV (Controle – Avaliação)	P1	6 (20)a	6 (20)a	27 (90)b	p < 0,005
	P2	22 (73)a	25 (83)a	4 (13)b	p < 0,005

Tabela 2. Análise da resposta sensível térmica (frio) dolorosa nos diferentes momentos e pontos

Grupos	Ponto	Momentos			Resultado do teste estatístico
		M1 Pré-intervenção n (%)	M2 Pós-intervenção n (%)	M3 Washout n (%)	
GI (Fisioterapia – Bolas)	P1	7 (23)a	9 (30)a	6 (23)a	p > 0,005
	P2	21 (70)a	27 (90)a	25 (83)a	p > 0,005
GII (Fisioterapia – Drenagem linfática)	P1	19 (63)a	17 (57)a	16 (53)a	p > 0,005
	P2	30 (100)a	29 (96)a	24 (80)a	p > 0,005
GIII (Fisioterapia – kit com diferentes texturas)	P1	6 (20)a	8 (27)a	22 (73)b	p < 0,005
	P2	21 (70)a	22 (73)a	8 (27)b	p < 0,005
GIV (Controle – Avaliação)	P1	4 (13)a	9 (30)a	23 (77)b	p < 0,005
	P2	23 (77)a	28 (93)a	2 (7)b	p < 0,005

Tabela 3. Análise da resposta sensível tátil nos diferentes momentos e pontos

Grupos	Ponto	Momentos			Resultado do teste estatístico
		M1 Pré-intervenção n (%)	M2 Pós-intervenção n (%)	M3 Washout n (%)	
GI (Fisioterapia – Bolas)	P1	13 (43)a	13 (43)a	10 (33)a	p > 0,005
	P2	22 (73)a	27 (90)a	27 (90)a	p > 0,005
GII (Fisioterapia – Drenagem linfática)	P1	6 (20)a	22 (73)b	26 (87)b	p < 0,005
	P2	24 (80)a	30 (100)a	24 (80)a	p > 0,005
GIII (Fisioterapia – kit com diferentes texturas)	P1	12 (40)a	13 (43)a	18 (60)a	p > 0,005
	P2	20 (67)a	24 (80)a	6 (20)b	p < 0,005
GIV (Controle – Avaliação)	P1	17 (57)a	20 (67)a	14 (47)a	p > 0,005
	P2	21 (70)a	27 (90)a	4 (13)b	p < 0,005

Tabela 4. Análise da resposta sensível dolorosa nos diferentes momentos e pontos

Grupos	Ponto	Momentos			Resultado do teste estatístico
		M1 Pré-intervenção n (%)	M2 Pós-intervenção n (%)	M3 Washout n (%)	
GI (Fisioterapia – Bolas)	P1	11 (37)a	9 (30)a	8 (27)a	p > 0,005
	P2	20 (67)a	27 (90)a	27 (90)a	p > 0,005
GII (Fisioterapia – Drenagem linfática)	P1	6 (20)a	15 (50)b	19 (63)b	p < 0,005
	P2	24 (80)a	30 (100)a	27 (90)a	p > 0,005
GIII (Fisioterapia – kit com diferentes texturas)	P1	14 (47)a	17 (57)a	14 (47)a	p > 0,005
	P2	20 (67)a	23 (77)a	6 (20)b	p < 0,005
GIV (Controle – Avaliação)	P1	15 (50)a	17 (57)a	14 (47)a	p > 0,005
	P2	22 (73)a	27 (90)a	3 (10)b	p < 0,005

Discussão

Segundo Aitken e Minton¹⁰ (1983), os tratamentos cirúrgicos e adjuvantes podem levar a complicações em aproximadamente 63,6% das pessoas com diagnóstico de câncer de mama.

Após tratamento cirúrgico e linfadenectomia axilar, a queixa de hipoestesia no metâmero do nervo ICB é bastante comum na prática ambulatorial. Assa¹¹ (1974) e Ivens *et al.*¹² (1992) acrescentaram que a lesão do nervo sensitivo, ICB ou nervo de Hyrtl, é um dos grandes responsáveis

por essa queixa frequente e duradoura, em região medial e pósterio-superior do braço e axila, que se apresenta, na maioria dos casos, como anestesia ou hipoestesia.

Para Wingate¹³ (1985) e Wingate *et al.*¹⁴ (1989), a fisioterapia desempenha papel fundamental no acompanhamento das pessoas na área da mastologia.

Podem ser citados alguns trabalhos, relacionando a fisioterapia à mastologia, como os de Aitken e Minton¹⁰ (1983), com protocolo de exercícios; Schultz *et al.*¹⁵ (1997), com exercícios ativo-assistidos pelo outro membro; Chen e Chen¹⁶ (1999), por polias; Gaskin *et al.*¹⁷ (1989), por alongamentos; Wingate¹³ (1985), pela atividade funcional; Silva *et al.*¹⁸ (2004), pela movimentação articular. Entretanto, eles não se propuseram a quantificar a resposta sensitiva após esses protocolos.

A possibilidade de compressão de nervos sensitivos justifica a inclusão do linfedema, como critério de exclusão neste estudo¹⁹.

As pacientes com alteração de sensibilidade no trajeto do nervo ICB podem apresentar a necessidade em modificar o tipo de roupa, principalmente as que apresentarem maior pressão sobre o membro. Panobianco e Mamede²⁰ (2002) observaram a aflição diante da necessidade de mudança do estilo de roupa, podendo contribuir para as dificuldades do relacionamento interpessoal e sexual destas.

Segundo Brown¹⁹ (1983) e Dumitru²¹ (1995), há técnicas de estimativa para alterações neurológicas, e uma delas é a eletroneuromiografia. Todavia, no caso específico do nervo ICB, não existe técnica eletrofisiológica desenvolvida para estudá-lo. Dumitru²¹ afirma que essa técnica é indicada para a análise de fibras finas relacionadas à dor e à temperatura.

A avaliação subjetiva convencional foi apresentada como conhecimento comum entre os profissionais da saúde e de fácil realização⁴. Por outro lado, a percepção de uma paciente para outra e a quantificação precisa da sensibilidade podem ter sido diferenciadas, pelas possíveis variações de pressão exercidas sobre a agulha, pincel e tubo de ensaio⁶.

A melhora no GIII no P1 no M3 diante de calor e frio pode ser explicada em razão de as pacientes ocasionalmente apresentarem mudanças contínuas de pressão ou variarem o tempo e a forma de estímulo, apesar da prévia orientação. De acordo com Lent²² (2004) e Guyton²³ (1988), a estimulação dos receptores sensoriais aumenta o limiar de sensibilidade.

O maior índice de melhora no P1 e piora no P2 pode ser justificado em virtude de o P1 iniciar com número reduzido de pessoas com normoestesia ou pela presença de alteração anatômica durante o percurso do nervo ICB, ou superposição das fibras dos dermatômos em uma mesma região, pela imprecisão de seus limites. Isso ocorre porque

as fibras táteis dos nervos espinhais não inervam apenas a área do seu próprio dermatômo, mas invadem partes vizinhas²², podendo uma assumir o papel da outra.

A evidência de normoestesia, no P2, pode ser justificada pela possibilidade de um segundo nervo ICB, o qual também se origina do ramo cutâneo lateral do terceiro nervo intercostal e inerva axila e lado medial do braço²⁴.

Para Lent²² (2004), os dermatômos podem ser delimitados quando ocorre uma lesão isolada em alguma raiz espinhal, pois a extensão dos dermatômos é variável de um indivíduo para o outro.

A melhora na resposta tátil e dolorosa com a DLM e sua permanência após três meses pode ser justificada em razão, além dos efeitos fisiológicos já citados, dos efeitos da drenagem no organismo, bem como do ajuste dos mecanismos biológicos, o qual amplia e acelera as próprias reações do organismo, sem alterá-las. Essa técnica utiliza pressões graduadas e constantemente alteradas, imitando as contrações próprias da musculatura lisa dos vasos linfáticos e acompanhando o ritmo deles²⁵. As pressões podem ter contribuído para a estimulação dos receptores sensoriais ou, segundo Brown¹⁹ (1983) e Cambier *et al.*²⁶ (1988), a lesão isolada de um nervo periférico pode se agravar por compressão.

Se por um lado este trabalho mostrou que a fisioterapia pode ser benéfica em relação à hipoestesia, por outro lado a escassez de trabalhos científicos direcionados a essa queixa ou estudos semelhantes pode ter dificultado a profundidade e melhor discussão dos resultados apresentados, até mesmo quanto à possibilidade de comprovação dos resultados obtidos neste estudo.

Conclusão

Houve resposta positiva com análise convencional no dermatômo NICB após reeducação sensitiva em mulheres pós-cirurgia de mama, submetidas à linfadenectomia axilar, após técnica de drenagem linfática manual com permanência da resposta, após três meses.

Referências

1. Almeida AM, Prado MA, Guidorizzi LLF, Rossini FP, et al. Mulheres com câncer de mama: um estudo de morbidade. *Acta Oncol Bras.* 2002;22(2):263-9.
2. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa de câncer para 2006. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>. Acesso em: 26 maio 2008.
3. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15:2345-50.

4. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*. 1997;132:1864-7.
5. Camargo MC, Marx AG. Reabilitação física no câncer de mama. São Paulo: Roca; 2000.
6. Kopans DB. Imagem da mama. 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2000.
7. Hoppenfeld S. Exame do ombro. In: Propedêutica ortopédica – Coluna e extremidades. Rio de Janeiro: Atheneu; 1993.
8. Humble C. Lymphedema: incidence, pathophysiology, management, and nursing care. *Oncol Nurs Forum*. 1995;22(10):1503-11.
9. Brodal A. Anatomia neurológica: com correções clínicas. 3ª ed. São Paulo: Roca; 1988.
10. Aitken DR, Minton JP. Complications associated with mastectomy. *Surg Clin North Am*. 1983;63:1331-52.
11. Assa J. The intercostobrachial nerve in radical mastectomy. *J Surg Oncol*. 1974;6:123-6.
12. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, Hamilton CR, Taylor I, Royle GT. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer*. 1992;66:136-8.
13. Wingate L. Efficacy of physical therapy for patients who have undergone mastectomies. *Phys Therapy*. 1985;65:896-900.
14. Wingate L, Croghan I, Natarajan N, Michalek AM, Jordan C. Rehabilitation of the mastectomy patient: a randomized, blind, prospective study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1989;70:21-4.
15. Schultz I, Barholm M, Grondal S. Delayed shoulder exercises in reducing seroma frequency after modified radical mastectomy: a prospective randomized study. *Ann Surg Oncol*. 1997;4:293-7.
16. Chen SH, Chen MF. Timing of shoulder exercise after modified radical mastectomy: a prospective study. *Chang Gung Med J*. 1989;22:37-43.
17. Gaskin TA, Lobuglio A, Kelly P, Doss M, Pizitz N. STRETCH: A rehabilitative program for patients with breast cancer. *South Med J*. 1989;82:467-9.
18. Silva MPP, et al. Movimento do ombro após cirurgia por carcinoma invasor da mama: estudo randomizado prospectivo controlado de exercícios livres *versus* limitados a 90° no pós-operatório. *Rev Bras Ginecol Obstet (Rio de Janeiro)*. 2004;26(2):125-30p.
19. Brown BA. Peripheral nerve injury. In: Rosenberg RN, editor. *The Clinical Neurosciences*. 1st ed. New York: Churchill Livingstone; 1983. p. 1491-5.
20. Panobianco MS, Mamede MV. Complicações e intercorrências associadas ao edema de braço nos três primeiros meses pós mastectomia. *Rev Lat Am Enf (Ribeirão Preto)*. 2002;10(4):544-51.
21. Dumitru D. *Electrodiagnostic Medicine*. St. Louis: Mosby; 1995. 878 p.
22. LENT, R. Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais em neurociência. São Paulo: Atheneu, 2004.
23. Guyton AC. *Fisiologia humana*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1988.
24. Sanvito WL. *Propedêutica neurológica básica*. São Paulo: Atheneu; 2000.
25. Guirro ECO. *Fisioterapia dermatofuncional*. 3ª ed. São Paulo: Manole; 2002.
26. Cambier J, Masson M, Dehen H. Patologia dos nervos periféricos. In: Cambier J, Masson M, Dehen H, editores. *Manual de neurologia*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Ateneu; 1988. p. 198-210.

Carcinoma lobular invasivo de mama com pólipo endometrial metastático

Breast invasive lobular carcinoma with metastatic endometrial polyp

Ailton Joioso¹, João Ricardo Auler Paloschi¹, José Roberto Fígaro Caldeira¹,
Fernanda Nunes Paes², Lenira Maria Queiroz Mauad³, Francisco A. Moraes Neto⁴,
Paulus Fabrício Mascarenhas Ramos⁵, Carlos Alberto Menossi⁵

Departamento de Mastologia do Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP.

¹ Mastologistas do Hospital Amaral Carvalho.

² Médica-residente do Hospital Amaral Carvalho.

³ Ginecologista do Hospital Amaral Carvalho.

⁴ Patologista do Hospital Amaral Carvalho.

⁵ Ex-médico-residente do Hospital Amaral Carvalho.

Endereço para correspondência: Fernanda Nunes Paes. Rua Dona Silvéria, 150, Chácara Brás Miráglia,
17207-300, Jaú, SP. Telefones: (14) 3602-1242, (14) 9782-9871, e-mail: nandanp@terra.com.br

Recebido em: 5/2/2009. Aceito após modificações em: 7/3/2009

Palavras-chaves

Carcinoma lobular;
Tamoxifeno;
Pólipo endometrial.

Keywords

Lobular carcinoma;
Tamoxifen;
Endometrial polyp.

RESUMO

Tumores extragenitais com metástase para o útero são raros, e destes o mais comum é o da mama. O tamoxifeno é uma droga utilizada como terapia adjuvante em mulheres com câncer de mama. Trata-se de droga antiestrogênica; no entanto, no endométrio sua ação é agonista para receptores de estrogênio. Esta descrição de caso relata rara associação do uso do tamoxifeno em paciente com câncer de mama que apresentou metástase para pólipo endometrial. Trata-se de paciente de 70 anos, em hormonioterapia com tamoxifeno há 19 meses, com queixa de sangramento vaginal. Em histeroscopia, evidenciaram-se pólipo endometrial e sua exérese, com diagnóstico de adenocarcinoma metastático, com provável sítio primário em mama. A paciente havia sido submetida à mastectomia radical modificada há três anos, seguida de adjuvância. Pólipos endometriais são achados comuns em mulheres menopausadas e também são complicações da terapia com tamoxifeno. A metástase de carcinoma mamário em pólipo endometrial é rara. Na literatura, foram descritas as seguintes metástases em pólipos endometriais: cinco casos por carcinoma lobular invasivo, três casos por carcinoma ductal e um caso do carcinoma apócrino. Portanto, existe dificuldade em determinar o prognóstico para essas pacientes.

ABSTRACT

Extragenital tumors metastasizing to the uterine corpus is uncommon; out of those, the most common primary site is the breast. Tamoxifen is used as adjuvant treatment for breast carcinoma. It is an antiestrogenic drug; however has a partial agonist effect on estrogen receptor in the endometrium. This case report relates rare association between the use of tamoxifen in patient with breast cancer which presented metastasis to endometrial polyps. A 70 years old woman received tamoxifen for 19 months after surgery treatment and presented vaginal bleeding. She underwent hysteroscopy with biopsy, which showed endometrial polyp. The polyp was taken out and the pathological diagnosis was metastasis from breast adenocarcinoma. Endometrial polyps are found relatively common in postmenopausal women and they are also related complications to the tamoxifen therapy. Breast carcinoma metastasis to endometrial polyp is rare. There were some descriptions in the literature: five cases of invasive lobular carcinoma, three cases of ductal carcinoma and one case of the apocrine carcinoma. There are few cases shown in the literature and, therefore, there are difficulties in determining the prognosis of these patients.

Introdução

Tumores extragenitais que metastatizam para o útero são raros¹⁻⁶. No útero, o local mais associado à metástase é o miométrio, raramente o endométrio^{4,6}. Os sítios primários comuns que metastatizam para o útero são: mama (43%), cólon (17,5%) e estômago (11%)^{1,3-5}. Dos carcinomas mamários metastáticos, o mais comum é o lobular⁵.

Descreve-se na literatura que mulheres em uso de tamoxifeno têm aumento das anormalidades associadas à proliferação endometrial¹⁻³.

O tamoxifeno é uma droga utilizada como terapia adjuvante em mulheres com câncer de mama¹⁻³. Ele melhora a sobrevida global e o tempo livre da doença, reduz o risco de câncer de mama contralateral e o desenvolvimento do câncer de mama em mulheres assintomáticas com história familiar de neoplasia mamária². Trata-se de um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM) que no endométrio apresenta uma ação agonista ao estrogênio¹⁻³.

Essa descrição de caso relata rara associação de metástase para pólipso endometrial em pacientes com câncer de mama.

Relato do caso

Paciente de 70 anos, em hormonioterapia com tamoxifeno há 19 meses, com queixa de sangramento vaginal, passou por ultrassonografia transvaginal, que demonstrou miomatose uterina, com eco endometrial de 16 mm. Foi encaminhada para o serviço de ginecologia, onde foi feita histeroscopia, evidenciando-se pólipso endometrial. Realizou-se sua exérese (lesão de 0,5 cm x 0,4 cm), diagnosticando-se adenocarcinoma metastático de provável sítio primário da mama (Figuras 1, 2 e 3).

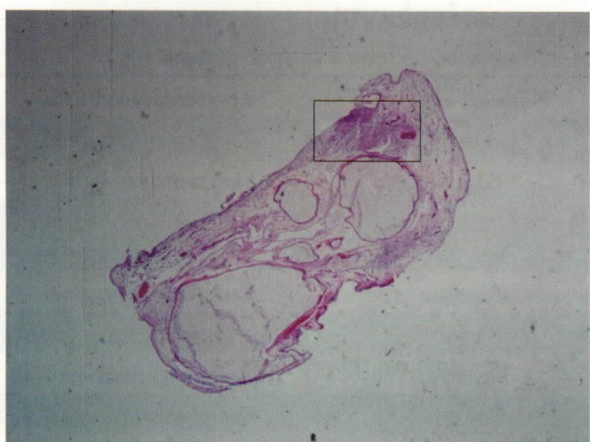


Figura 1. Microfotografia panorâmica (1x, HE) de pólipso endometrial com área retangular no canto superior direito mostrando o foco de metástase de carcinoma de mama.

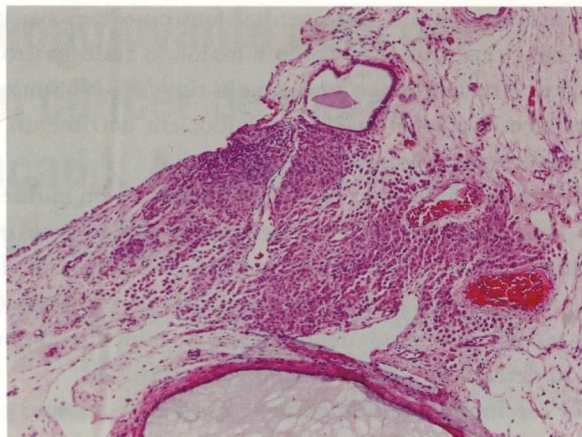


Figura 2. Microfotografia com maior aumento (5x, HE) da área retangular mostrando o foco metastático.

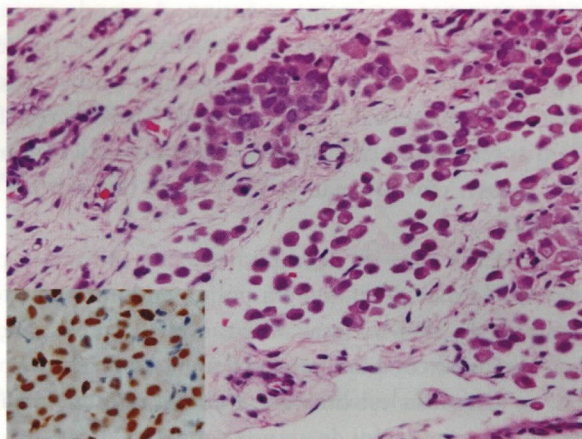


Figura 3. Microfotografia (10x, HE) mostrando as células tumorais de carcinoma lobular da mama; detalhe no canto inferior esquerdo aponta a imunoreatividade das células para receptor de estrogênio.

A paciente havia sido submetida à mastectomia radical modificada à esquerda por carcinoma lobular invasivo, estágio clínico IIB (T2N1M0), há três anos. Houve acometimento de 7 dos 12 gânglios axilares; receptor de estrogênio negativo, de progesterona positivo +/+3 e *c-erbB-2* negativo, pela análise de imuno-histoquímica.

Realizou-se adjuvância com ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil e radioterapia.

Após o diagnóstico de metástase no pólipso endometrial, foi submetida à cirurgia de Wertheim-Meigs, não sendo encontrada outra área de acometimento neoplásico nas áreas retiradas. Segue em tratamento paliativo, com mudança da hormonioterapia para inibidor de aromatase.

Discussão

O tamoxifeno é amplamente utilizado no tratamento adjuvante e na quimioprevenção para câncer de mama³.

Metástase para o trato genital feminino tem sua origem em sítios primários como a mama, o trato gastrointestinal, o melanoma, o pulmão e o rim^{1,2,4,6}. No útero, o miométrio é o local mais acometido, em detrimento do endométrio, que é raro^{1,2,4,6}.

Pólipos endometriais são achados comuns em mulheres pós-menopausadas. Não são neoplasias verdadeiras, mas podem representar focos circunscritos de hiperplasia⁶. Pólipos endometriais podem ser resultantes de complicações com terapia com tamoxifeno². O uso de tamoxifeno por si só não determina o aparecimento de metástases¹.

O carcinoma lobular, entre as neoplasias mamárias, é o tipo mais comum com metástase para o endométrio¹. Foram descritos na literatura cinco casos de metástase por carcinoma lobular invasivo, três casos por carcinoma ductal e um caso por carcinoma apócrino. A grande maioria das pacientes teve como apresentação clínica o sangramento vaginal, sendo essa a queixa mais relacionada ao acometimento endometrial. Três casos, em ultrassonografia, tiveram apresentação clínica como espessamento endometrial e, desses, em dois não se fez uso de tamoxifeno na adjuvância.

O primeiro caso de acometimento de metástase por carcinoma lobular de mama em pólipo endometrial ocorreu no ano de 1993⁴. Neste relato, houve a preocupação com o diagnóstico diferencial da metástase, por ela simular os sarcomas estromais e endometriais. O estudo imuno-histoquímico foi de grande valia para determinar a origem e o tipo de metástase.

Diversos autores reforçam a importância do diagnóstico diferencial com relação a sarcomas, leiomiomas e carcinomas primários nos pólipos².

Em razão do pequeno número descrito na literatura das pacientes acometidas por metástases em pólipos endometriais, existe dificuldade em se determinar o prognóstico dessas pacientes³. Neste relato a paciente encontra-se

sem alterações clínicas, com 12 meses de seguimento pós-diagnóstico de metástase.

Em resumo, o carcinoma lobular invasivo é o tipo histológico que desenvolve metástase mais comumente em sítios não habituais. Metástase para pólipo endometrial é um evento raro. A principal manifestação clínica do acometimento endometrial é o sangramento vaginal, sendo plausível a avaliação cuidadosa desse tecido.

Referências

1. Al-Brahim N, Elavathil LJ. Metastatic breast lobular carcinoma to tamoxifen-associated endometrial polyp: case report and literature review. *Annals Diagn Pathol.* 2005;9:166-8.
2. Houghton JP, Ioffe OB, Silverberg SG, McGrady B, McCluggage WG. Metastatic breast lobular carcinoma involving tamoxifen-associated endometrial polyps: report of two cases and review of tamoxifen-associated polypoid uterine lesions. *Mod Pathol.* 2003;16(4):395-8.
3. Acikalin MF, Öner Ü, Tekin B, Yavuz E, Cengiz O. Metastasis from carcinoma to a tamoxifen-related endometrial polyp. *Gynecol Oncol.* 2005;97:946-8.
4. Aranda FI, Laforga JB, Martinez A. Metastasis from breast lobular carcinoma to an endometrial polyp. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993;72:585-7.
5. Álvarez C, Ortiz-Rey A, Estévez F, Fuente A. Metastatic lobular breast carcinoma to an endometrial polyp diagnosed by hysteroscopic biopsy. *Obstet Gynecol.* 2003;102(5):1149-51.
6. Sullivan LG, Sullivan JL, Fairey WF. Breast carcinoma metastatic to endometrial polyp. *Gynecol Oncol.* 1990;39:96-8.
7. Corely D, Rowe J, Cutis M, Hogen WM, Noumoff JS, Livolsi V. Postmenopausal bleeding from unusual endometrial polyps in women on chronic tamoxifen therapy. In: Al-Brahim N, Elavathil LJ. Metastatic breast lobular carcinoma to tamoxifen-associated endometria polyp: case report and literature review. *Annals Diagn Pathol.* 2005;9:166-8.
8. Lambot MA, Eddafali B, Simon P, Fayt I, Noel JC. Metastasis from apocrine carcinoma of the breast to an endometrial polyp. In: Al-Brahim N, Elavathil LJ. Metastatic breast lobular carcinoma to tamoxifen-associated endometrial polyp: case report and literature review. *Annals Diagn Pathol.* 2005;9:166-8.

Tabela 1. Resumo dos principais relatos de caso de pacientes com metástase para pólipos endometriais em decorrência de câncer de mama

Caso	Idade	Tipo de câncer de mama	Nódulos axilares	Apresentação clínica
Corely <i>et al.</i> ⁷	58	Ductal	Não avaliado	Sangramento vaginal
Lambot <i>et al.</i> ⁸	70	Apócrino	Positivo	Sangramento vaginal
Houghton <i>et al.</i> ²	62	Lobular	Positivo	Sangramento vaginal
	92	Lobular	Não avaliado	Sangramento vaginal
Álvarez <i>et al.</i> ⁵	69	Lobular	Positivo	Sangramento vaginal
Sullivan <i>et al.</i> ⁶	83	Ductal	Positivo	Espessamento endometrial
Aranda <i>et al.</i> ⁴	76	Lobular	Negativo	Espessamento endometrial
Al-Brahim <i>et al.</i> ¹	53	Lobular	Positivo	Sangramento vaginal
Acikalin <i>et al.</i> ³	58	Ductal	Positivo	Espessamento endometrial
Caso corrente	70	Lobular	Positivo	Sangramento vaginal

Quimioterapia neoadjuvante com o esquema TAC em câncer de mama localmente avançado. Apresentação e discussão de nove casos

Neoadjuvant chemotherapy with TAC schedule in locally advanced breast cancer. Presentation and discussion of nine cases

Francisco Marziona¹, Antonio Drauzio Varella², Narciso Scaleira², Ricardo César P. Antunes³, Giuliano N. Mendes³, Luiz Henrique Gebrim⁴, Alfredo Carlos S. D. Barros⁵, Marcelo Sampaio⁶

¹ Diretor do Serviço de Oncologia Clínica do Hospital Pérola Byington e oncologista clínico do Instituto Paulista de Cancerologia.

² Oncologista clínico.

³ Mastologista e oncologista cirúrgico do Instituto Paulista de Cancerologia.

⁴ Diretor técnico de Departamento de Saúde do Hospital Pérola Byington e professor livre-docente da disciplina de Mastologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

⁵ Professor livre-docente de Ginecologia na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) e coordenador do Núcleo de Mastologia do Hospital Sírio-Libanês.

⁶ Cirurgião plástico.

Endereço para correspondência: Gerência de Oncologia. Av. Brigadeiro Luís Antônio, 683, 2º andar, Bela Vista, 01317-000

Recebido em: 1/9/2008. **Aceito após modificações em:** 1/4/2009

Palavras-chaves

Câncer de mama;
Quimioterapia.

Keywords

Breast cancer;
Chemotherapy.

RESUMO

São apresentados e discutidos, em confronto com dados encontrados na literatura, os resultados de nove casos de câncer de mama localmente avançado e que receberam quimioterapia neoadjuvante com o esquema de quimioterapia TAC (docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamida).

ABSTRACT

The authors showed the results of nine cases of locally advanced breast cancer treated with the chemotherapy schedule TAC (docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide) and discussed the literature.

Introdução

A definição de câncer de mama localmente avançado é variável, com a presença de um grande tumor primário e/ou extensivo comprometimento ganglionar, sempre na ausência de metástases a distância¹. Os tumores podem ter características clínicas e biológicas distintas e em geral são classificados como EC IIB e EC III (A, B, C).

Nos países desenvolvidos sua incidência é de 10% a 20%, chegando até a 60% nos países em desenvolvimento¹. Alguns apresentam evolução de crescimento tumoral muito rápida, enquanto outros, uma longa história de um tumor na mama.

A maior parte dos casos é operável e de 25% a 30% são inoperáveis. Mais de 75% das pacientes portadoras de câncer de mama localmente avançado possuem comprometimento axilar clinicamente palpável e/ou adenopatia supraclavicular, 65% a 90% possuem metástases ganglionares patologicamente confirmadas e mais de 50% apresentam mais de quatro gânglios comprometidos^{2,3}.

RELATO DE CASO

Quimioterapia neoadjuvante com o esquema TAC em câncer de mama localmente avançado. Apresentação e discussão de nove casos

Marziona F *et al.*

Marziona *et al.*⁴, em estudo retrospectivo de 93 casos de câncer de mama localmente avançado e tratado com quimioterapia neoadjuvante com o esquema AC (doxorubicina e ciclofosfamida), encontraram 61,5% de recidiva contra 38,5% de pacientes assintomáticos, em um seguimento de até 40 meses.

Perez⁵ comparou o esquema TAC com o FAC em quimioterapia adjuvante em pacientes com gânglio positivo e encontrou um aumento da sobrevida livre de doença e da sobrevida global com o esquema TAC.

Este trabalho apresenta nove casos de câncer de mama localmente avançados e tratados com quimioterapia neoadjuvante com o esquema TAC (docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamida), discute os resultados e compara-os com os da literatura.

Apresentação dos casos

Nove pacientes com diagnóstico de câncer de mama, sendo oito com carcinoma ductal invasivo e um (nº 7) com carcinoma lobular, foram tratadas com quimioterapia neoadjuvante em 2005 e uma em 2007.

Todas realizaram quimioterapia neoadjuvante com o esquema docetaxel 75 mg/m², doxorubicina 50 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m², todos em D1 e com um Δt de quatro semanas.

A última paciente recebeu o mesmo esquema, porém, de forma semanal e com paclitaxel e epirrubicina e Δt de duas semanas. As doses foram: paclitaxel 60 mg/m², epirrubicina 50 mg/m² e ciclofosfamida 400 mg/m².

Os oito pacientes que receberam o esquema TAC a cada 21 dias tomaram, antes de cada ciclo, dexametasona antes, durante e até dois dias depois da quimioterapia, além da difenidramina antes da infusão do docetaxel.

Essas pacientes receberam também, durante dez dias, levofloxacina (500 mg/dia) a partir do quarto dia de quimioterapia e, em média, cinco frasco-ampolas de filgrastina (um frasco-ampola subcutâneo/dia), iniciando no dia seguinte à quimioterapia. O número de ciclos variou de três a seis ciclos por paciente.

A paciente que recebeu o esquema semanal tomou em média três frasco-ampolas de filgrastina entre os dias de quimioterapia, além de difenidramina antes de cada aplicação de paclitaxel.

Em seguida foram operadas e, após a cirurgia, as pacientes HER 2+ foram submetidas a tratamento adjuvante com trastuzumabe. As portadoras de receptor hormonal positivo encontram-se em terapia endócrina até o momento.

A paciente de nº 9 completou cinco ciclos de quimioterapia e realizou cirurgia conservadora por meio de uma quadrantectomia súpero-interna, mais adenomastectomia

e esvaziamento axilar na mesma excisão da quadrantectomia; em seguida foi realizada cirurgia plástica com rotação de retalho (Figura 1). Seu tumor era triplo-negativo, portanto ela foi considerada tratada.



Figura 1. Resultado estético final após a quadrantectomia, adenomastectomia, esvaziamento axilar e rotação de retalho.

O tempo máximo de seguimento até o momento está ao redor de 24 meses após o último tratamento, exceção feita à última paciente, que terminou seu tratamento em maio de 2008. Em seguida, são apresentados os casos:

1. RMLM, 63 anos – Carcinoma ductal invasivo (CDI), G₃N₃, ambos os receptores hormonais negativos e c-erb-B2 3+. Inicialmente o tumor media 4 cm e estava situado em prolongamento axilar e com gânglios confluentes, semifixos e clinicamente tumorais em axila. Recebeu três ciclos de TAC. Após os ciclos, não se palpava mais o tumor nem os gânglios na axila. A patologia da peça operatória revelou carcinoma *in situ* e gânglios 0/11, apresentando assim resposta clínica e patológica completa.
2. MLIC, 59 anos – CDI, G₃N₃, ambos os receptores hormonais negativos e c-erb-B2 3+. O tumor media 6 cm e infiltrava a pele (*peau d'orange*), e a axila apresentava vários gânglios clinicamente tumorais, alguns semifixos. Recebeu três ciclos de TAC. Após os ciclos, não se palpava mais o tumor nem os gânglios. A patologia da peça operatória revelou carcinoma *in situ* e gânglios 0/27. Portanto, com resposta clínica e patológica completa.
3. AFF, 44 anos – CDI, G₂N₃, receptor hormonal estrogênio positivo e progesterona negativo e c-erb-B2 1+. O tumor media 4 cm no prolongamento axilar bem próximo à axila, que apresentava gânglio semifixo clinicamente tumoral. Recebeu três ciclos de TAC. Após o segundo ciclo, palpava-se somente um pequeno plastrão, e não

- mais o gânglio, estado esse que permaneceu após o terceiro ciclo. A patologia da peça operatória mostrou carcinoma *in situ* e gânglios 0/15. Portanto, com resposta clínica e patológica completa.
4. SNS, 71 anos – CDI, G₂N₂, ambos os receptores hormonais positivos e c-erb-B2 negativo. O tumor media mais de 12 cm, destruía toda a arquitetura mamária, infiltrava a pele em toda sua extensão e se fixava na parede muscular do grande peitoral, além de apresentar gânglios semifixos. Recebeu seis ciclos de TAC. Após os ciclos, a mama estava solta, apresentando sua arquitetura normal, a pele não mostrava sinais de infiltração tumoral e não se palpava mais nenhum tumor nem gânglios em axila. A patologia da peça operatória mostrou um tumor de 0,3 cm e gânglios 0/15. Por essa resposta, foi considerada tratada do ponto de vista quimioterápico e também com resposta clínica e patológica completa.
 5. MICS, 33 anos – CDI, G₃N₃, receptor hormonal estrogênio positivo e progesterona negativo e c-erb-B2 3+. O tumor media um pouco mais de 6 cm e em axila palpavam-se gânglios clinicamente tumorais confluentes. Recebeu três ciclos de TAC. Após os ciclos, não se palpavam mais o tumor (somente um pequeno plastrão) nem os gânglios. A patologia da peça operatória mostrou tumor de 1 cm e gânglios 1/22. Portanto, com resposta clínica completa e patológica parcial.
 6. LSSM, 57 anos – CDI, G₃N₃, ambos receptores hormonais negativos e c-erb-B2 3+. O tumor media 5,5 cm e a axila apresentava um bloco ganglionar semifixo. Recebeu três ciclos de TAC. Após os ciclos não se palpava mais o tumor (apenas um plastrão) e na axila havia um gânglio alto clinicamente não tumoral; a mamografia mostrava microcalcificação. A patologia da peça operatória revelou um tumor de 1,7 cm e gânglios 8/22. Portanto, com resposta clínica completa e patológica parcial.
 7. JDPP, 46 anos – Carcinoma lobular, G₂N₂, ambos os receptores hormonais positivos e c-erb-B2 negativo. O tumor era de difícil mensuração em razão de uma cirurgia plástica prévia, porém media mais de 10 cm e não se palpavam gânglios. Recebeu quatro ciclos de TAC. Após o terceiro ciclo, o que se palpava era uma área endurecida de difícil mensuração por causa de cirurgia plástica prévia e não se palpavam gânglios em axila. Como após o quarto ciclo não houve mudança no exame locorregional, foi encaminhada para cirurgia. A patologia da peça operatória revelou um tumor de 7 cm e gânglio 0/17. Assim, com resposta clínica e patológica parcial.
 8. MRM, 41 anos – CDI, G₂N₂, ambos os receptores positivos e c-erb-B2 negativo. O tumor apresentava 9 cm, ocupava toda a mama e a fixava aos planos profundos; além disso apresentava área de solução de continuidade de 3 cm recoberta por tecido necro-hemorrágico e sangrante e a axila tinha gânglios clinicamente tumorais. Recebeu seis ciclos de TAC. Após os ciclos o tumor media 6 cm, a mama estava solta, a área de solução de continuidade era de 1 cm recoberta por tecido fibrinoso e não sangrante e a axila não apresentava alterações. A patologia da peça operatória revelou um tumor de 5,5 cm e gânglios 11/16. Portanto, com resposta clínica e patológica parcial, porém permitindo a mastectomia.
 9. AHMS, 33 anos – CDI, G₁N₂, triplo negativo. O tumor media aproximadamente 5 cm de diâmetro, ocupava todo o quadrante súpero-interno da mama direita e parte da união dos quadrantes superiores. Recebeu cinco ciclos de TAC semanal com expressiva diminuição do tumor à palpação. Foi realizada uma quadrantectomia com esvaziamento axilar, adenomastectomia e reparação plástica imediata (Figura 1). A patologia operatória revelou um tumor de 2,1 cm e sem comprometimento ganglionar em 17 gânglios dissecados. Portanto, com resposta clínica e patológica parcial.

Resultados

Todas as pacientes apresentaram alopecia grau 3 logo após o primeiro ciclo, bem como leucopenia e granulocitopenia graus 2 a 3, porém sem febre, com exceção de uma paciente (a de nº 2) no primeiro ciclo, pois ela não tomou filgrastina.

Somente a paciente de nº 6 apresentou anemia grau 1 e não necessitou de transfusão sanguínea. Todas as pacientes, a partir do terceiro dia pós-quimioterapia, apresentaram dor no corpo e mal-estar de grau leve, além de fadiga, inapetência, letargia e sonolência de grau 1.

Nenhuma paciente apresentou problemas de diarreia ou constipação, mas todas relataram náusea/vômitos transitórios de grau 2, alguma irritação oral de grau 1 e epigastralgia que necessitou da administração de inibidor de bomba de H⁺.

Quatro pacientes apresentaram resposta patológica completa (50%), cinco, respostas patológicas parciais e seis (75%), resposta clínica completa. Das respostas patológicas completas, duas eram c-erb-B2 3+.

Quanto aos receptores hormonais, quatro tinham pelo menos o receptor estrogênio positivo e os restantes tinham ambos os receptores negativos, sendo a última paciente triplo-negativa.

Em cinco pacientes o grau histológico e/ou o nuclear era relativo a tumores de alta agressividade (grau 3). Destes, três tiveram resposta patológica completa e os outros dois, resposta clínica completa.

Discussão

A quimioterapia neoadjuvante, historicamente, foi indicada a pacientes com tumores de mama localmente avançados e inflamatórios, em geral considerados inoperáveis ao diagnóstico⁶.

Estudos mostram que a eficácia da quimioterapia neoadjuvante é semelhante à da quimioterapia adjuvante^{7,8}, desde que haja resposta ao tratamento neoadjuvante, trazendo as pacientes para estádios mais precoces.

Várias são as vantagens do tratamento quimioterápico pré-operatório¹: teste de quimiossensibilidade *in vivo*; tratamento precoce das micrometastases; vasculatura tumoral intacta; cirurgias conservadoras; diminuição do estadiamento; aumento da ressecabilidade da mama. Porém ele também apresenta desvantagens como: demora do tratamento local; possibilidade de causar resistência à quimioterapia; probabilidade de crescimento tumoral; somente estadiamento clínico; possibilidade de se aumentar risco de complicação cirúrgica e/ou radioterápica.

Segundo Valero *et al.*¹, as pacientes que obtiveram resposta patológica completa tiveram uma sobrevida global e livre de doença bem superior às que apresentaram resposta parcial, sendo a presença do comprometimento ganglionar após a quimioterapia o fator prognóstico de maior relevância⁹. Outros fatores também são prognósticos como tamanho do tumor e grau nuclear¹⁰ e a presença de receptores.

Para Guarneri *et al.*¹¹, os tumores que apresentavam receptor hormonal negativo tiveram uma porcentagem de resposta patológica completa maior do que aqueles com os receptores positivos. Contudo, tanto a sobrevida global como a livre de doença foram semelhantes nos dois grupos, sendo sempre um pouco maior no grupo que apresentava receptor hormonal positivo.

Corroborando este estudo, Ring *et al.*¹² mostraram que pacientes com receptores negativos com resposta patológica completa alcançaram uma sobrevida global em cinco anos de 90% contra 52% de resposta patológica parcial, além de serem mais suscetíveis a alcançar respostas patológicas completas.

As pacientes com receptores positivos que apresentaram resposta patológica completa tiveram uma sobrevida global em cinco anos de 93% contra 79% das pacientes que apresentaram resposta patológica parcial, não tendo, portanto, valor prognóstico significativo.

HER-2 positivo é sempre considerado um fator de risco, intermediário ou alto, dependendo da presença de

fatores adversos, tais como ausência de expressão de receptores e até três gânglios comprometidos.

Hayes *et al.*¹³ observaram, recentemente, que a expressão e/ou amplificação de HER-2 por um tumor de mama está associado a um benefício com a adição de um taxane após quimioterapia com antracíclico e um alquilante (A/C), em pacientes com gânglio positivo, independentemente do *status* dos receptores hormonais. Eles também mostram que há pouco ou nenhum benefício proveniente dessa associação em tumores HER-2 negativos, ER positivos e gânglio comprometido.

Em nosso estudo o esquema TAC mostrou ser eficaz tanto em HER 2+ negativo como em HER 2+, e o índice de resposta patológica provavelmente não foi maior porque nos casos 5 e 6 foram administrados somente três ciclos de quimioterapia e ambos eram HER 2+, o que iria corroborar com os achados de Hayes, uma vez que aproximadamente 45% das pacientes HER 2+ apresentam hiperexpressão do gene da topoisomerase IIA, alvo genético dos antracíclicos¹⁴.

Gianni *et al.*¹⁵ utilizaram trastuzumabe neoadjuvante em câncer de mama localmente avançado, ora associando com antracíclico e/ou taxane, ora com os quimioterápicos sem trastuzumabe.

Os autores obtiveram 60% de resposta clínica com o uso de trastuzumabe contra 51,3% sem trastuzumabe e uma média de 40,5% de resposta patológica completa (tumor mais gânglio) contra 21,5% sem trastuzumabe.

O esquema TAC utilizado, apesar do número pequeno de casos, mostrou uma boa resposta mesmo sem o uso de trastuzumabe. Entretanto, ressalta-se que, no estudo de Gianni, foram somente três os ciclos de quimioterapia por grupo.

Avaliando-se o parâmetro receptor hormonal, o esquema TAC apresentou resposta patológica completa tanto em receptor negativo como em positivo. Além disso, o grau histológico/nuclear aparentemente não teve impacto na resposta à quimioterapia.

Fisher *et al.*¹⁶, entretanto, analisando o grau nuclear em pacientes com câncer de mama tratadas exclusivamente com cirurgia e sem comprometimento ganglionar, observaram uma sobrevida em cinco anos de 93% nas pacientes com tumores graus I e II nuclear e de 79% para as com grau III.

Embora a sobrevida tenha sido o principal objetivo dos *clinical trials* randomizados, outras potenciais vantagens têm sido obtidas como índices de resposta, diminuição do estadiamento e cirurgias conservadoras da mama¹⁷.

O esquema TAC utilizado, apesar do número reduzido de pacientes, mostrou um alto índice de resposta e diminuição do estadiamento em 78% das pacientes.

Como os tumores eram muito grandes, somente na última paciente foi realizada uma cirurgia conservadora,

com um resultado estético muito bom e de grande satisfação para uma jovem paciente de 33 anos.

No estudo GEPARTRIO¹⁸, o esquema TAC foi utilizado como quimioterapia primária em 147 pacientes avaliáveis, e os resultados mostraram que após dois ciclos havia 72% de resposta parcial e após seis ciclos havia 54% de respostas clínicas e patológicas completas, porém o estudo foi considerado não tão efetivo como era a expectativa.

Apesar da insatisfação dos autores nesse estudo, os índices observados neste estudo são comparáveis com os deles e mostram a necessidade da realização do maior número possível de ciclos de quimioterapia com esse esquema.

Mano e Awada¹⁷, em revisão de literatura, mostram que as evidências sugerem significativamente que o tempo de duração da quimioterapia primária acarreta melhores índices de resposta e que quatro ciclos de regimes baseados em antracíclicos podem ser uma escolha inadequada em muitos casos. Essa revisão da literatura vai ao encontro dos achados de Marziona *et al.*⁴, em que os resultados obtidos com o esquema de quatro ciclos de AC foram muito ruins.

Essas evidências também mostram que os casos de nºs 5 e 6 poderiam ter alcançado uma resposta patológica completa, uma vez que realizaram somente três ciclos de quimioterapia, e além de tudo eram HER 2+.

Segundo Perez⁵, a tolerabilidade do esquema TAC foi pior do que o FAC com 36,3% de efeitos tóxicos severos não hematológicos contra 26,6% do FAC e 24,7% de neutropenia febril do TAC contra 2,2% do FAC, apesar do uso de antibiótico profilático e de fator de crescimento leucocitário após o primeiro episódio de neutropenia febril.

Neste estudo, como se introduziu o fator de crescimento no dia seguinte à quimioterapia, além do antibiótico profilático, não se obteve nenhuma neutropenia febril, exceção feita ao primeiro ciclo de quimioterapia da paciente nº 2, que no primeiro ciclo não recebeu fator de crescimento.

O mal-estar geral que as pacientes apresentavam após o terceiro dia de quimioterapia era de leve a média intensidade e deve-se, provavelmente, muito mais aos efeitos colaterais do uso da filgrastina, que acarreta sintomas de gripe símile, do que das drogas quimioterápicas.

Apesar dos questionamentos da literatura mundial sobre o uso da quimioterapia primária e sobre o melhor esquema a ser utilizado, a associação de docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamida (TAC) mostra ser uma boa estratégia neoadjuvante em câncer de mama localmente avançado, com um grau de resposta clínica e patológica boa, com poucos efeitos colaterais.

Tendo em vista o conhecimento da genética exposto anteriormente, são necessários mais estudos, entre outros sobre a utilização somente de taxane e antracíclico (AT) nas pacientes com tumores HER-2 positivos.

Conclusão

A quimioterapia neoadjuvante é uma arma em potencial para o tratamento do câncer de mama localmente avançado, pois diminui o estadiamento, acarreta resposta patológica completa e permite uma cirurgia mais conservadora.

Os diversos esquemas de quimioterapia existentes ainda não são de todo satisfatórios, porém o esquema TAC mostrou ser efetivo nos parâmetros esperados, além de possuir baixo efeito colateral quando administrado fator de crescimento e antibioticoterapia profilática.

Referências

1. Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Locally advanced breast cancer. *The Oncologist*. 1996;1(1_2):8-17.
2. Fracchia AA, Evans JF, Eisenberg BL. Stage III carcinoma of the breast: a detailed analysis. *Ann Surg*. 1980;192:705-10.
3. Nemoto T, Vana J, Bedwanit RN. Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer*. 1980;45:2917-24.
4. Marziona F, Pinotti M, Gebrim LH, et al. Quimioterapia neoadjuvante com adriamicina e ciclofosfamida em câncer de mama localmente avançado e não metastático. Análise e discussão de 93 casos. Trabalho premiado no 1º Prêmio Lilly – Prática Clínica em Câncer de Mama (2008). Trabalho a ser publicado pela própria indústria farmacêutica.
5. Perez EA. TAC – A new standard in adjuvant therapy for breast cancer? *NEJM*. 2005;352(22):2346-8.
6. Kaufman M, Von Minckwitz G, Smith R, et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer review and recommendations. *J Clin Oncol*. 2003;21:2600-8.
7. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16:2672-85.
8. Van der Hage JA, Van der Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*. 2001;19:4224-37.
9. McCreedy DR, Hortobagyi GN, Kaw SW, et al. The prognostic significance of lymph node metastasis after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Arch Surg*. 1989;124:21-5.
10. Abu-Farsakh H, Sneige N, Atkinson EN, et al. Pathologic response of tumor to preoperative chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Breast J*. 1995;1(1):96-101.
11. Guarneri V, Broglio K, Kaw SW, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and others factors. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1037-44.
12. Ring AE, Smith IE, Ashley S, et al. Estrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *BJC*. 2004;91:2012-17.
13. Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, et al. HER2 and response to paclitaxel in node positive breast cancer. *NEJM*. 2007;357(15):1496-506.
14. Knoop AS, Knudsen H, Balslev E, et al. Retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions a predictive

RELATO DE CASO

Quimioterapia neoadjuvante com o esquema TAC em câncer de mama localmente avançado. Apresentação e discussão de nove casos

Marziona F *et al.*

- markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7483-90.
15. Gianni L, Semiglazov V, Manikhas GM, et al. Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): Antitumor and safety analysis. ASCO Annual Meeting 2007 (Abstract 532).
 16. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, et al. Relative worth of estrogen or progesterone receptors and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: Findings from BSABP protocol B-06. *J Clin Oncol.* 1988;6:1076-87.
 17. Mano MS, Awada A. Primary chemotherapy for breast cancer – the evidence and the future. *Ann Oncol.* 2004;15:1161-71.
 18. Von Minckwitz G, Raab G, Blohmer JU, et al. Primary chemotherapy adapted on in-vivo-chemo sensitivity in patients with primary breast cancer. The pilot GEPARTRIO study. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:22 (Abstract 85).

Contribuição das incidências mamográficas complementares na investigação do câncer mamário

The contribution of additional mammographic views for the diagnosis of breast cancer

Beatriz Regina Alvares¹, Orlando José de Almeida²

Seção de Radiologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas (CAISM/Unicamp), Campinas, SP.

¹ Professora-assistente do Departamento de Radiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

² Médico-assistente doutor da Seção de Radiologia do CAISM/Unicamp.

Endereço para correspondência: Orlando José de Almeida. Rua Barão Geraldo de Rezende, 282/74. Vila Itapura, 13020-440, Campinas, São Paulo. Telefone: (19) 3232-1230, Fax: (19) 3251-4501, e-mail: orlandodealmeida@terra.com.br

Recebido em: 4/3/2009. Aceito após modificações em: 23/5/2009

Palavras-chaves

Mamografia;
Rastreamento;
Posicionamento.

Keywords

Mammography;
Screening;
Positioning.

RESUMO

A oferta de mamografias em nosso meio tem se elevado nos últimos anos. A atenção na qualidade dos exames e na sua interpretação é de fundamental importância. O uso adequado das incidências mamográficas complementares auxilia no correto diagnóstico dos achados radiológicos. O artigo revisa aspectos práticos das principais incidências adicionais, como a projeção craniocaudal estendida, médio-lateral/lateromedial e axilar, além da compressão seletiva e magnificação. A abordagem mamográfica completa auxiliará na correta indicação do seguimento semestral ou anual, ou ainda na indicação do estudo histológico em casos suspeitos.

ABSTRACT

In the last years we had an increase in the number of mammograms in our country. The attention on the quality and on the analysis of the mammograms are very important. The use of additional mammographic views, like extended craniocaudal, mediolateral/lateromedial and axillary, or the selective compression and magnification are of great value. The complete mammographic evaluation is obligatory for the correct indication of follow-up or biopsy in suspect cases.

Introdução

A mamografia de rastreamento é uma realidade em nosso meio há alguns anos, tanto em serviços privados quanto em públicos. Até 30% dos casos de câncer da mama podem deixar de ser diagnosticados pelos exames de rastreamento, por isso a importância da utilização racional deles para o diagnóstico precoce da doença. Entre as causas dos resultados falso-negativos nas mamografias de rastreamento, estão problemas relacionados ao posicionamento e à técnica usados durante o exame¹⁻⁴.

O câncer mamário pode apresentar vários espectros de alterações mamográficas, que compreendem: microcalcificações, nódulos, assimetrias focais e distorções arquiteturais. Os achados mamográficos mais relevantes para malignidade são os nódulos com forma irregular e contornos espiculados, as microcalcificações pleomórficas desenhando trajeto e as distorções arquiteturais^{5,6}.

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

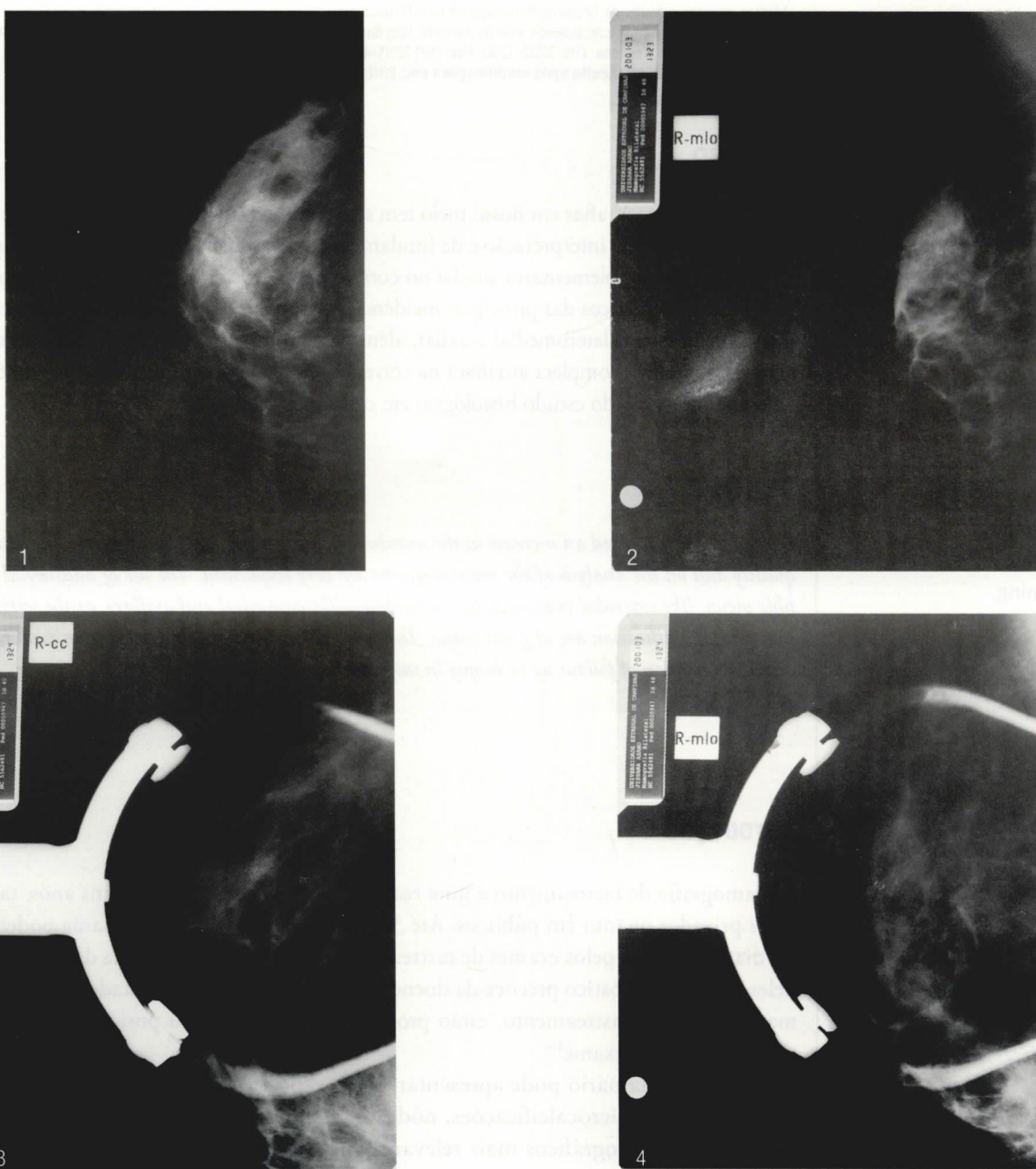
Contribuição das incidências mamográficas complementares na investigação do câncer mamário

Alvares BR, Almeida OJ

Utilizam-se, rotineiramente, as incidências craniocaudal (CC) e médio-lateral oblíqua (MLO) em exames de rastreamento. Na vigência de achados mamográficos das categorias 3, 4 e 5 da classificação BI-RADS, é necessária a realização de incidências mamográficas complementares, tanto com a técnica convencional quanto com a digital, para melhor esclarecimento diagnóstico^{4,7,8}. Serão demonstradas as incidências mamográficas complementares mais importantes para o esclarecimento diagnóstico de lesões que podem representar o câncer da mama, bem como suas principais indicações.

Ampliação

Essa incidência aumenta as dimensões da lesão a ser estudada. Isso permite a avaliação de características de microcalcificações, nódulos, pequenas assimetrias focais e distorções arquiteturais, bem como a sua associação com microcalcificações. A ampliação é feita com a utilização de um acessório ligado ao mamógrafo, com tempo de exposição maior num espaço restrito da mama^{9,10} (Figuras 1, 2, 3 e 4).

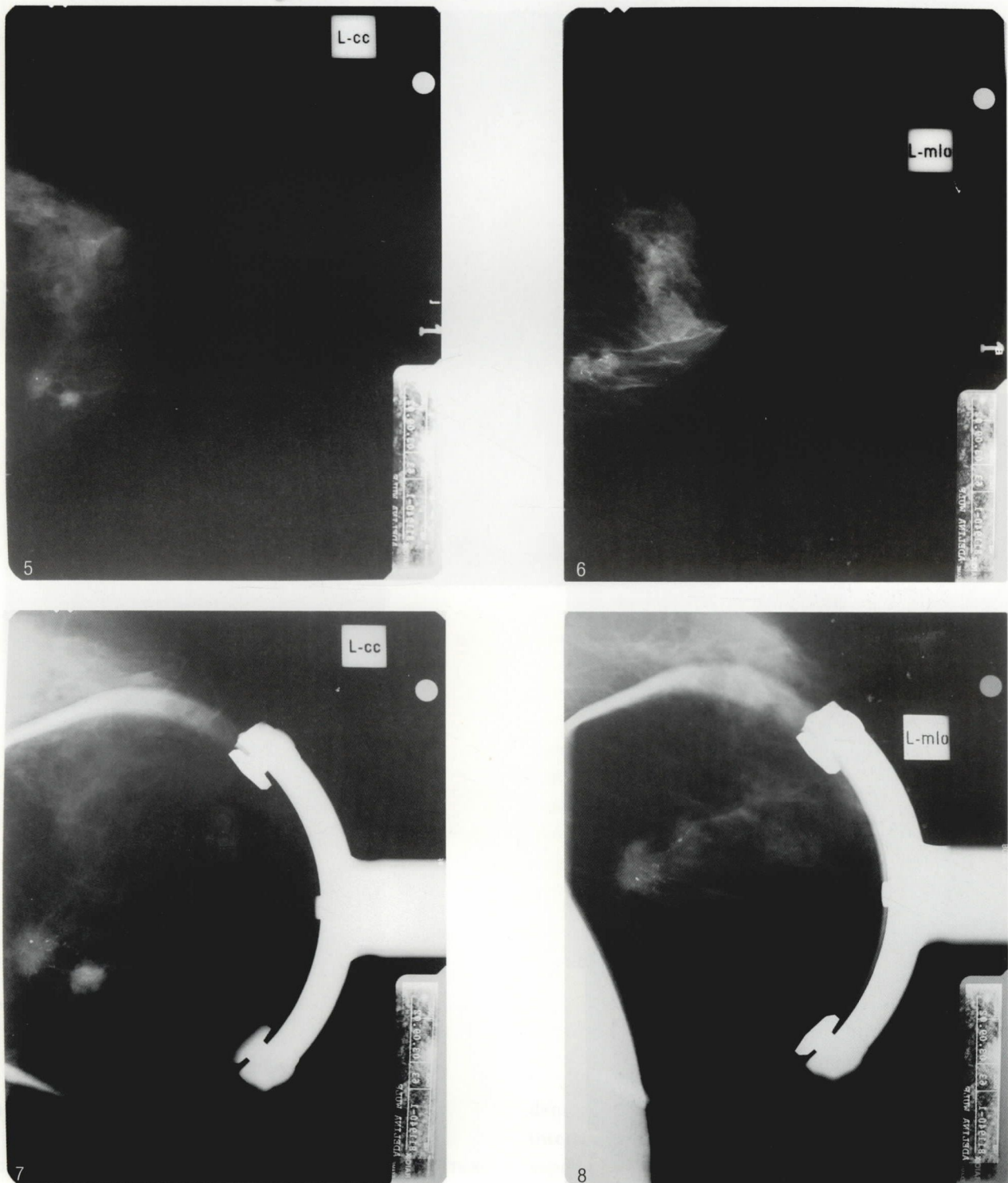


Figuras 1, 2, 3 e 4. Mama direita, microcalcificações agrupadas – BI-RADS 4A.

Compressão seletiva

A compressão seletiva é indicada na avaliação de nódulos, assimetrias focais e distorções arquiteturais. Essa incidência permite reduzir a espessura da área a ser estuda-

da, com dissociação do tecido fibroglandular superposto e melhor visualização da forma e dos contornos da lesão. A compressão seletiva permite, ainda, avaliar a periferia de lesão-alvo e diagnosticar outros achados associados como a presença de doença multifocal^{11,12} (Figuras 5, 6, 7 e 8).



Figuras 5, 6, 7 e 8. Mama esquerda, carcinoma invasivo multifocal – BI-RADS 5.

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

Contribuição das incidências mamográficas complementares na investigação do câncer mamário

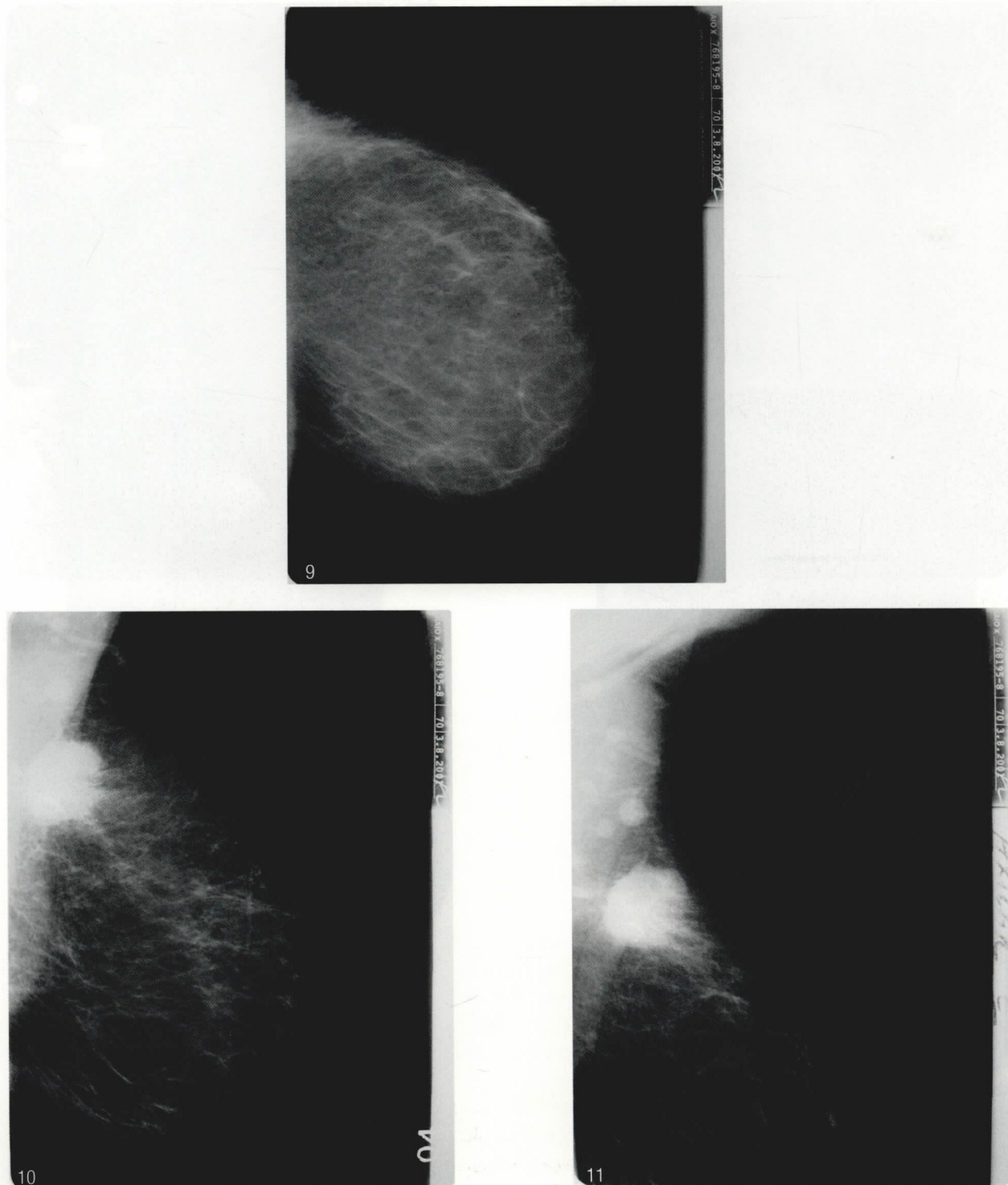
Alvares BR, Almeida OJ

Projeção craniocaudal estendida ou de Cleópatra

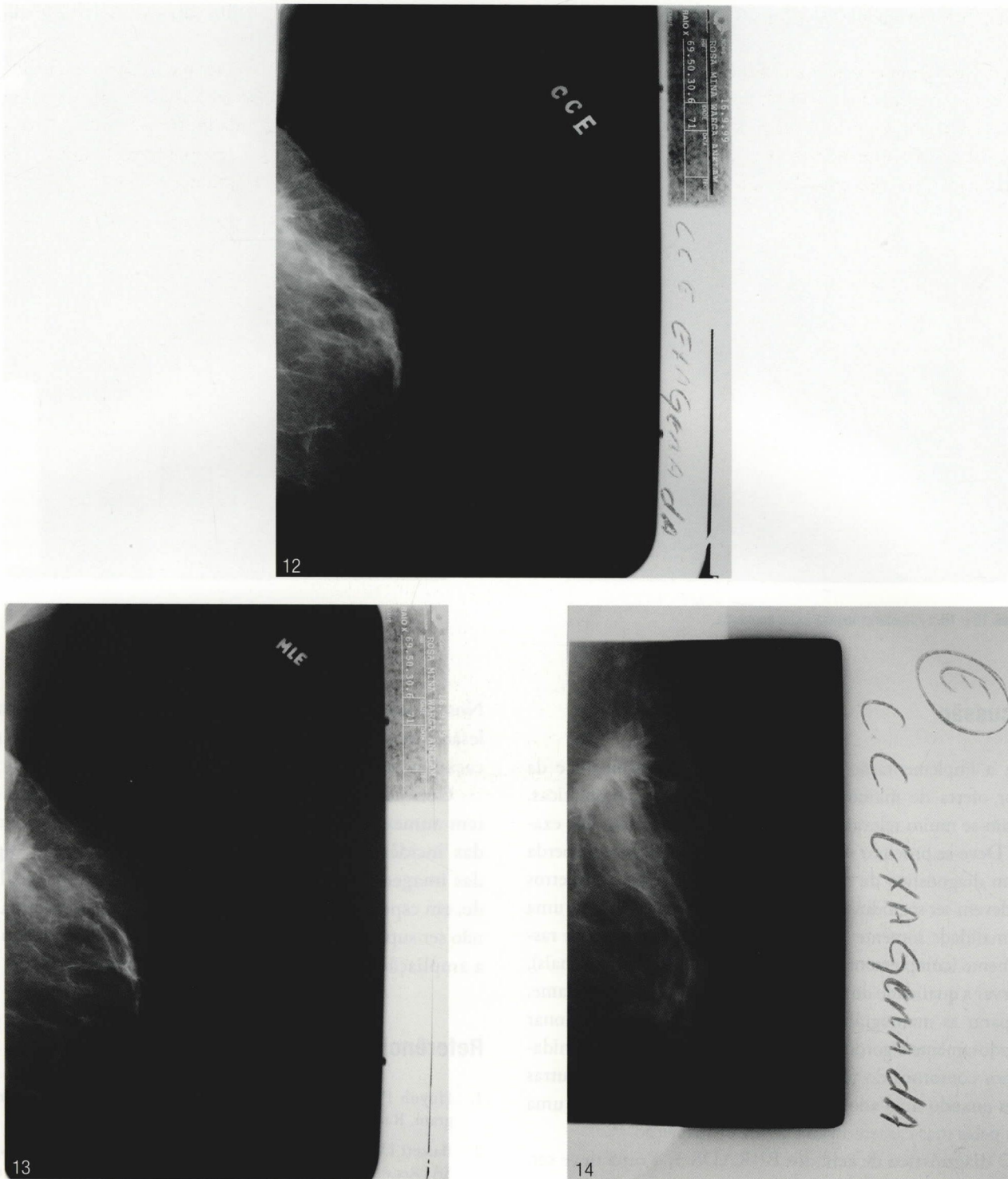
Essa projeção permite avaliar lesões que aparecem parcialmente ou não são identificadas na incidência CC. Elas podem estar localizadas na porção mais lateral da mama, geralmente no prolongamento axilar, e necessitam de pequena rotação e lateralização da mama durante o procedimento^{11,12} (Figuras 9, 10 e 11).

Projeção lateral ou médio-lateral (lateromedial)

A projeção médio-lateral deve ser realizada com a incidência craniocaudal para localização de lesão não palpável, especialmente quando estiver indicada localização estereotáxica por mamografia, para realização de biópsias de fragmento ou localização pré-cirúrgica^{10,11} (Figuras 12, 13 e 14).



Figuras 9, 10 e 11. Mama esquerda – BI-RADS 5.

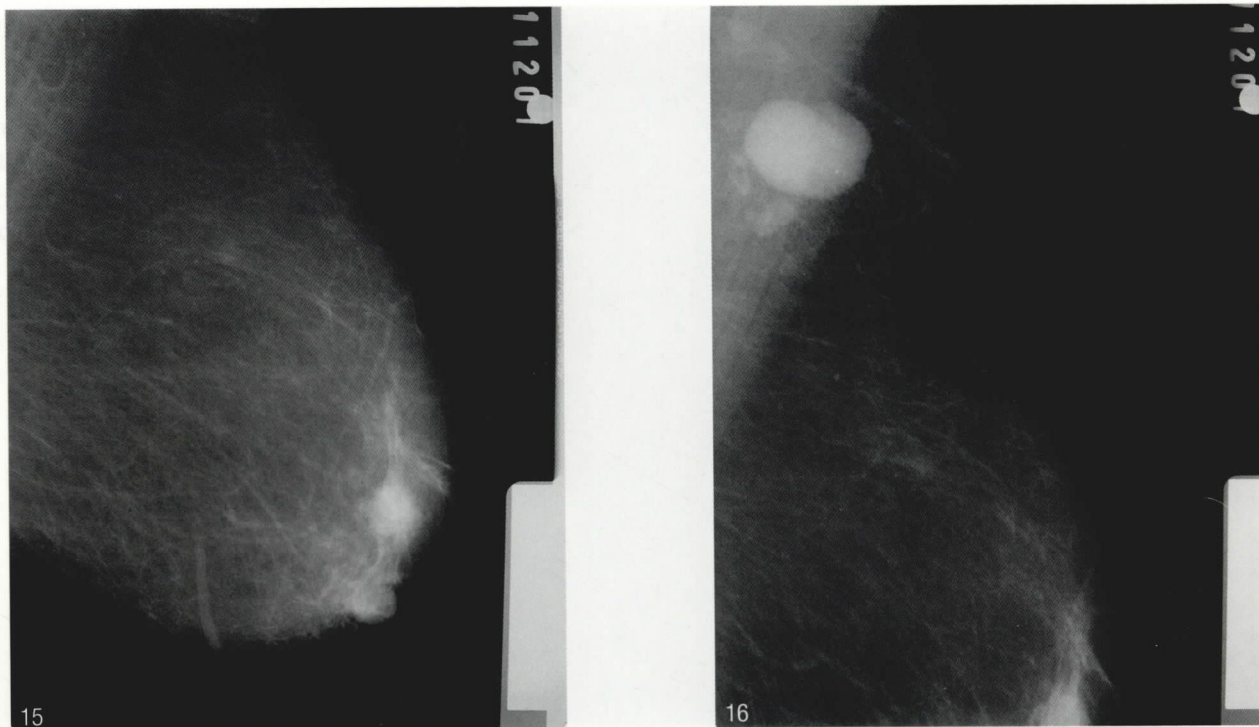


Figuras 12, 13 e 14. Mama esquerda – BI-RADS 5.

Projeção axilar

Essa incidência é indicada para analisar lesões situadas no prolongamento axilar, em especial os linfonodos axilares^{9,12}. Algumas características dos linfonodos po-

dem sugerir o seu comprometimento neoplásico, como: interior hiperdenso e sem núcleo radioluscente, diâmetro superior a 2 cm, contornos irregulares ou maldefinidos, presença de microcalcificações no seu interior¹³ (Figuras 15 e 16).



Figuras 15 e 16. Linfadenomegalia axilar esquerda.

Discussão

Com a implementação de programas de rastreamento e da maior oferta de mamografias para pacientes assintomáticas, tornam-se muito relevantes os cuidados na realização dos exames. Deve-se procurar sempre reduzir a possibilidade de perda de um diagnóstico de câncer da mama. Entre os parâmetros que devem ser seguidos para tal, destacam-se não detectar uma anormalidade somente nas incidências da mamografia de rastreamento (complementar o exame com incidências adicionais), observar a qualidade do posicionamento e da técnica do exame, comparar as mamografias atuais com anteriores, inspecionar cuidadosamente a gordura retromamária, procurar deformidades nos contornos do parênquima mamário, pesquisar outras lesões quando uma anormalidade for identificada, julgar uma lesão pelas suas características de maior suspeição^{4,14}.

O diagnóstico de achados BI-RADS 3, 4 ou 5 deve ser, geralmente, acompanhado do estudo mamográfico complementar com incidências adicionais. No caso de lesões provavelmente benignas, em especial as microcalcificações e as assimetrias, o controle semestral deverá ser indicado após detalhada avaliação do exame e das incidências adicionais¹⁵⁻¹⁷.

Em achados BI-RADS 4 a avaliação complementar é necessária para a correta definição das características da lesão, como nas microcalcificações e distorções arquiteturais, bem como para a definição das subcategorias A, B e C.

Nos achados altamente suspeitos, a análise da periferia da lesão e de outros achados associados pode auxiliar na indicação da terapia locorregional¹⁸.

Convém lembrar que o uso da mamografia digital, que tem aumentado em nosso país, não substitui a realização das incidências complementares. A manipulação digital das imagens mamográficas pode melhorar a sua qualidade, em especial na análise de mamas densas, porém parece não ser superior na avaliação das microcalcificações do que a ampliação usando o próprio equipamento^{19,20}.

Referências

1. Huynh PT, Jarolimek AM, Daye S. The false-negative mammogram. *Radiographics*. 1998;18:1137-54.
2. Bassett LW, Farria DM, Bansal S, Farquhar MA, Wilcox PA, Feig SA. Reasons for failure of a mammography unit at clinical image review in the American College of Radiology Mammography Accreditation Program. *Radiology*. 2000;215:698-702.
3. Taplin SH, Rutter CM, Finder C, Mandelson MT, Houn F, White E. Screening mammography: clinical image quality and the risk of interval breast cancer. *AJR*. 2002;178:797-803.
4. Majiid AS, Shaw de Paredes E, Doherty RD, Sharma NR, Salvador X. Missed breast carcinoma: pitfalls and pearls. *Radiographics*. 2003;23:881-95.
5. Mercidyl GT, Lindgren A, Thurfjell E. Nonpalpable breast cancer: mammographic appearance as predictor of histologic type. *Radiology*. 2002;222:165-70.

6. Rocha DC, Bauab SP. Atlas de imagem da mama. 2ª ed. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter Ltda.; 2004. Capítulo 9, nódulo maligno; p. 248-330.
7. Liberman L, Menell JH. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). *Radiol Clin North Am.* 2002;40:409-30.
8. Balleyguier C, Ayadi S, Van Nguyen K, Vanel D, Dromain C, Sigal R. BIRADS classification in mammography. *Eur J Radiol.* 2007;61:192-4.
9. Kopans DB. Breast imaging. 2nd ed. Philadelphia (United States of America): Lippincott-Raven Publishers; 1998. Chapter 10, mammographic positioning; p. 171-209.
10. Duarte DL. A mama em imagens. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan SA; 2006. Capítulo 11, técnicas de posicionamento mamográfico para atingir ótima visão tecidual; p. 87-101.
11. Cardenosa G. Breast imaging companion. 1st ed. Philadelphia (United States of America): Lippincott-Raven Publishers; 1997. Chapter 3, positioning and problem solving; p. 45-91.
12. Pasqualette HA, Koch HA, Soares-Pereira PM, Kemp C. Mamografia atual. 1ª ed. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter Ltda.; 1998. Capítulo 6, arte do posicionamento mamográfico; p. 69-87.
13. Rocha DC, Bauab SP. Atlas de imagem da mama. 2ª ed. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter Ltda.; 2004. Capítulo 18, axila e linfonodos reacionais; p. 501-48.
14. Harvey JA, Nicholson BT, Cohen MA. Finding early invasive breast cancers: a practical approach. *Radiology.* 2008;248:61-76.
15. Rosen EC, Baker JA, Soo MS. Malignant lesions initially subjected to short-term mammographic follow-up. *Radiology.* 2002;223:221-28.
16. Sickles EA. The spectrum of breast asymmetries: imaging features, work-up, management. *Radiol Clin North Am.* 2007;45:765-71.
17. Youk JH, Kim EK, Ko KH, Kim MJ. Assymetric mammographic findings based on the fourth edition of BI-RADS: types, evaluation, and management. *Radiographics.* 2009;29(1):e33. Epub.
18. Lazarus E, Mainiero MB, Schepps B, Koeliker SL, Livingston LS. BI-RADS lexicon for US and mammography: interobserver and positive predictive value. *Radiology.* 2006;239:385-91.
19. Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ, Baum JK, Acharyya S, Cormack JB, et al. Diagnostic accuracy of selected population subgroups in DMIST. *Radiology.* 2008;246:376-83.
20. Kim MJ, Kim EK, Kwak JY, Son EJ, Youk JH, Choi SH. Characterization of microcalcifications: can digital monitor zooming replace magnification mammography in full-field digital mammography? *Eur Radiol.* 2009;19:310-7.

Câncer de mama triplo-negativo: aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos

Triple negative breast cancer: clinical, laboratorial and therapeutic aspects

Gustavo dos Santos Fernandes¹, Aknar Calabrich², Artur Katz³

¹Médico-residente do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês.

²Médica-assistente do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês.

³Membro titular do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês.

Endereço para correspondência: Artur Katz, MD. Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês. Rua Adma Jafet, 91, 01308-050, São Paulo, SP. Tel.: (11) 3155-1144, Telefax: (11) 3155-0982, e-mail: artkatz@uol.com.br

Recebido em: 13/10/2008. Aceito após modificações em: 6/4/2009

Palavras-chaves

Câncer de mama triplo negativo;
Quimioterapia;
Imunoistoquímica;
Expressão gênica.

Keywords

Triple negative breast cancer;
Chemotherapy;
Immunohistochemistry;
Gene expression.

RESUMO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres, e sua incidência vem aumentando de maneira consistente nas últimas décadas. A melhor compreensão anatomopatológica e molecular do câncer de mama vem permitindo observar que os diferentes subtipos desta doença apresentam características clínicas e prognósticas diferentes, além de perfil de resposta aos tratamentos diferenciados para cada subtipo. Neste artigo, serão revistos os principais aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos do subgrupo de câncer de mama triplo-negativo; subgrupo de doença definido, do ponto de vista imunoistoquímico, pela ausência de receptores hormonais ou de HER-2. Esse tipo de câncer de mama representa novo desafio para os profissionais envolvidos no tratamento multidisciplinar dessa neoplasia, e vem tornando-se foco de inúmeros estudos destinados a permitir sua melhor compreensão e ao desenho de estratégias terapêuticas mais eficientes.

ABSTRACT

Breast cancer is the most common cancer among women; the incidence of such disease is increasing through the last decades. Recently, several advances regarding the understanding of the pathology and molecular biology of breast cancer directed us to a new understanding of the disease pathologic mechanisms, leading to a molecular classification and, consequently, a novel way to treat the patients. In this review we will focus on the main clinical, laboratorial and therapeutical aspects of the triple negative breast cancer, as well as on the differences and similarities among triple negative, basal-like and BRCA1 linked breast cancers.

Introdução

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres, e sua incidência vem aumentando de maneira consistente nas últimas décadas¹. Felizmente, esse aumento no número de casos vem acompanhado de melhor entendimento quanto aos mecanismos moleculares relacionados à doença², assim como do consequente desenvolvimento e incorporação de novos agentes terapêuticos e estratégias, o que proporcionou importante queda na mortalidade relacionada a essa patologia³.

A melhor compreensão biológica do câncer de mama permitiu observar que os diferentes subtipos dessa doença apresentam características clínicas e prognósticas distin-

tas, além de perfil de resposta ao tratamento diferenciado para cada subtipo de tumor. Na atual década, crescente número de evidências vem demonstrando que a expressão gênica dos tumores de mama é diversa entre os grupos histologicamente identificáveis e, como resultado direto desse entendimento, pode-se, por exemplo, definir o emprego de drogas, como o trastuzumabe⁴, naquelas pacientes que apresentam expressão patologicamente aumentada do *human epidermal growth factor receptor 2* (HER-2) ou dos antagonistas dos receptores de estrógeno (RE) ou de progesterona (RP) naquelas pacientes cujos tumores expressam esses receptores hormonais⁵. Neste cenário das terapias dirigidas contra alvos moleculares específicos, um subgrupo específico de câncer de mama desperta especial interesse, por ainda ser órfão de tratamento direcionado, o triplo-negativo. Neste grupo de tumores, as células não apresentam em sua superfície a expressão de receptores de estrógeno, progesterona ou HER-2. Neste artigo, serão revisadas as características clínicas, biológicas, moleculares e anatomopatológicas desse tipo de tumor de mama, bem como serão discutidas as estratégias de tratamento mais adequadas a esse grupo de pacientes e as perspectivas futuras neste campo.

Aspectos clínicos

O comportamento clínico do câncer de mama triplo-negativo é classicamente mais agressivo do que os demais tumores deste órgão, conseqüentemente, a sobrevida dessas pacientes é inferior à da população geral das pacientes com essa patologia^{2,6,7} e semelhante àquela das pacientes portadoras de tumores HER-2 positivos, a qual igualmente representa subtipo agressivo de neoplasia mamária^{8,9}. Além disso, esses tumores apresentam maior tropismo por órgãos sólidos, sendo a ocorrência de metástases ósseas, muitas vezes, problema secundário nesta doença. Esse maior tropismo por envolvimento visceral (como de pulmões e fígado) acompanha-se, segundo algumas séries recentes, de maior incidência de metástases cerebrais neste grupo de tumores, fato que poderá ser importante em um futuro próximo para estabelecer novas estratégias de estadiamento e, por conseguinte, de tratamento dessas pacientes¹⁰. A característica agressividade e a tendência à disseminação sistêmica precoce desse tipo de neoplasia são bem ilustradas em um estudo que avaliou a correlação entre o tamanho do tumor, o número de linfonodos comprometidos e a incidência de metástases sistêmicas, mostrando que, para os tumores triplo-negativos, a correlação sequencial desses achados, muitas vezes, é rompida, sendo frequente o achado de disseminação sistêmica em tumores pequenos, nos quais o comprometimento linfonodal axilar está ausente ou ocorre de maneira pouco expressiva¹¹. Essas características celulares

agressivas são a provável explicação para o frequente reconhecimento e o diagnóstico desse tipo de tumor no intervalo entre as mamografias anuais¹².

Em meio às populações ocidentais mais estudadas, os tumores triplo-negativos representam cerca de 15% do total dos tumores de mama¹³⁻¹⁷. Epidemiologicamente, esses tumores acometem em maior frequência pacientes jovens, habitualmente antes da menopausa, e de ascendência africana^{18,19}. Em uma avaliação aleatória de tumores provenientes de pacientes nigerianas²⁰, a proporcionalidade encontrada entre os padrões histológicos e imunoistoquímicos (IHQ) foi bem diferente da obtida nos estudos ocidentais. Neste estudo, entre as 148 amostras avaliadas, 66,9% eram de mulheres pré-menopausa e 77,8% dos tumores apresentavam graus histológicos II e III. A expressão de ER foi localizada em apenas 22,3% das pacientes e o HER2 apresentava expressão patologicamente aumentada em 18,9% dos casos. Este estudo sugere que a maioria dos tumores de mama em pacientes africanas seja do subtipo triplo-negativo, sendo muito provável que o mecanismo carcinogênico seja distinto entre a população estudada e o padrão norte-americano usual.

Aspectos patológicos e imunofenotípicos

No tecido mamário humano normal, os ductos e os lóbulos mamários estão delineados por duas camadas celulares distintas, uma superficial, formada por células epiteliais que estão em contato direto com a luz do ducto, denominada luminal, e outra interna que possui íntima relação com a membrana basal à qual está justaposta, denominada basal (Figura 1)^{21,22}. Essas duas populações celulares normais podem ser tanto distinguidas por sua disposição microanômica quanto pelas suas características imunofenotípicas. As células epiteliais luminais são classicamente caracterizadas pela expressão de citoqueratinas (CKs) de baixo peso molecular, como CK7, CK8, CK18 e CK19, sendo também frequente a expressão adicional de outros marcadores, como MUC1, α -6 integrina, BCL2, receptor de estrógeno (RE) ou progesterona (RP), GATA3, e moléculas de adesão epitelial²³. A camada de células basais é formada por células heterogêneas, tanto do ponto de vista morfológico quanto imunofenotípico, cujo perfil varia a depender de sua localização e do *status* hormonal dos tecidos. Essas células exibem características tanto de células epiteliais quanto de músculo liso, sendo por isso também chamadas células mioepiteliais. Diferentemente das células luminais, esses elementos celulares normalmente expressam CKs de alto peso molecular (CKs basais), como CK5, CK6, CK14 e CK17, em adição a outros marcadores específicos de músculo liso (SMA e miosina de alto peso molecular), calponina, caldesmona, p63, laminina, maspina, CD10, P-caderina,

caveolina 1, receptor do fator de crescimento neural (NGFR), S-100, GATA4, entre outros²³⁻²⁶. As células da camada basal são tipicamente negativas para a expressão para as CKs de baixo peso molecular, antígeno epitelial de membrana (EMA), desmina, RE e RP.

Em vista do importante impacto prognóstico e terapêutico que a caracterização do perfil de expressão genética trouxe e da dificuldade técnica que existe em se aplicar esses métodos na prática anatomopatológica diária, grande esforço vem sendo realizado no sentido de tentar identificar características morfológicas e imunofenotípicas que permitam prever os achados genéticos, a fim de facilitar a aplicação desses conhecimentos. Os tumores considerados geneticamente basal-símiles são aqueles que expressam genes comumente apresentados pelas células basais/mioepiteliais normais. Esses aspectos genéticos favorecem a proliferação celular, a supressão de apoptose, além de favorecerem a migração e a invasão tecidual. Conseqüentemente, a maioria dos tumores basal-símile exibe características patológicas de alta agressividade, como elevado índice mitótico, pleomorfismo celular acentuado, alta relação núcleo citoplasma, presença de muitas células em apoptose e presença de comedonecrose, entre outros caracteres agressivos. A maioria absoluta desses tumores corresponde histologicamente a carcinomas ductais invasivos pouco diferenciados, no entanto, fração não desprezível é formada por tumores histologicamente classificados como tubulares mistos, metaplásicos, medulares ou ainda tumores ditos glândula salivar símile (Figura 2)²⁷. Embora quase todos os tumores com características metaplásicas ou medulares sejam triplo-negativos, esses tumores tendem a apresentar evolução distinta, razão pela qual não é recomendável a adoção de medidas terapêuticas com base, exclusivamente, no perfil imunistoquímico dessas neoplasias, sendo indispensável considerar avaliação histológica da neoplasia. De maneira prática, a forma mais adequada de identificar os tumores basal-símile pela IHQ é o método validado por Nielsen *et al.*⁷, que sugeriram a aplicação do seguinte perfil IHQ para definir a população de pacientes portadoras de tumores basaloides: ausência de expressão de RE e HER-2, acompanhada da expressão do receptor do fator de crescimento epidérmico [EGFR], e das citoqueratinas (CK5/6). Os tumores HER-2+ são classificados automaticamente no subtipo HER-2+, independentemente dos resultados dos marcadores restantes. Entre os casos restantes, tumores RE+ eram considerados luminais e os RE- podem ser subdivididos em duas subcategorias: os basal-símiles (RE e HER-2 negativos, CK5/6 e/ou EGFR positivo) e os indeterminados (negativo para os quatro marcadores). No referido estudo, esse perfil foi capaz de identificar, quando comparado com o perfil gênico, o tumor basal-símile com sensibilidade de 76% e espe-

cificidade de 100%. A grande dificuldade na conciliação dos critérios de definição dos tumores basaloides e triplo-negativos é que o primeiro é definido nos estudos de expressão gênica e o segundo, por análise imunistoquímica, conforme serão discutidos a seguir.

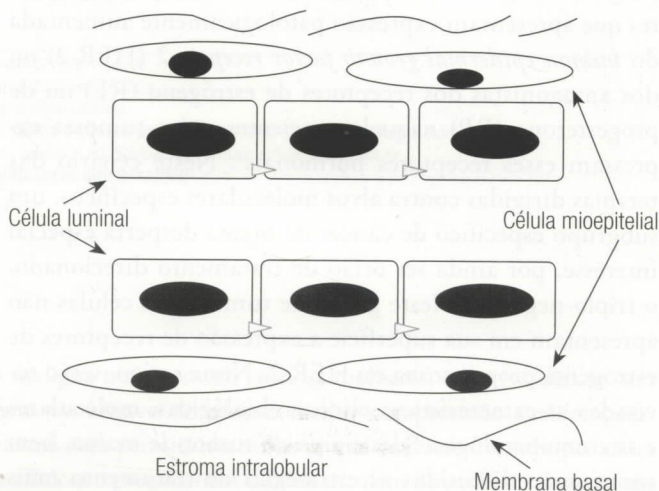


Figura 1. Esquemática da distribuição celular no tecido mamário normal.

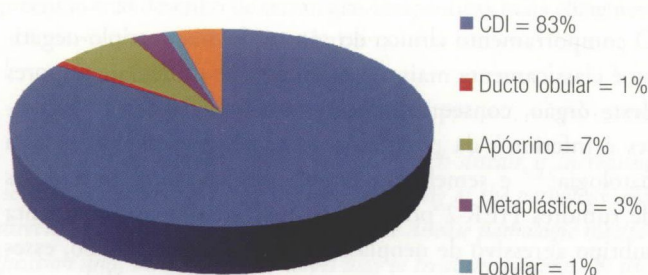


Figura 2. Distribuição histológica do câncer de mama triplo-negativo²⁸.

Câncer de mama triplo-negativo versus basal-símile

No *status* atual da oncologia mamária não se consegue discutir questões terapêuticas e prognósticas na ausência de estudo imunistoquímico que apresente resultados para receptores hormonais de estrogênio e de progesterona, além de análise do HER-2. Desde a incorporação desse padrão à prática, a expressão tumor triplo-negativo vem sendo extensamente utilizada para intitular o tumor que não apresenta positividade para nenhuma dessas moléculas de superfície ao estudo imunistoquímico. Mais recentemente Perou *et al.*¹³, por meio de estudos de DNA *microarray*, apresenta-

ram aspectos relacionados à expressão gênica nos tumores de mama antes desconhecidos. Neste estudo, 65 amostras de 42 pacientes (36 carcinomas ductais invasivos, dois carcinomas lobulares invasivos, um fibroadenoma e três amostras de tecido mamário normal) diferentes foram analisadas, sendo para tanto estudados mais de 8 mil genes. Após a avaliação, quanto à expressão desses genes, foram identificados quatro grupos de câncer de mama de acordo com o padrão genético: os luminais/RE+ símile, o HER-2+, o basal-símile e os com perfil de expressão gênica semelhante ao das células do estroma de uma mama normal. O subtipo basal-símile é assim denominado em virtude da semelhança de sua expressão gênica com aquela habitualmente encontrada nas células que se encontram justapostas à membrana basal nos ductos mamários e que normalmente não expressam receptores hormonais. Dessa forma, quando se está referindo ao câncer de mama basal-símile, está-se aludindo ao perfil genético. A definição de tumor basal-símile pela IHQ pode ser feita com aceitável precisão por meio da pesquisa para citoqueratinas (CK5/6 ou CK17), classicamente expressas nas células basais naquelas amostras que inicialmente se mostraram negativos para a pesquisa dos receptores hormonais e do HER-2, ou seja, triplo-negativos. Essa estratégia propicia especificidade de 100% e sensibilidade de 76%.

No intuito de avaliar a coincidência entre o padrão imunofenotípico triplo-negativo e o perfil gênico basal-símile, Kreike *et al.*²⁸ conduziram análise retrospectiva de 97 amostras de tumores imunofenotipicamente triplo-negativos, submetendo-os à avaliação do perfil de expressão gênica; entre estes pacientes, 91% apresentaram perfil IHQ compatível com basal-símile e 9% foram consistentes com perfis mama normal símile (Figura 3). De maneira inversa, a maioria dos tumores que apresentam perfil genético basal-símile não expressa receptores hormonais, no entanto, uma minoria os expressa. Essas evidências permitem afirmar que essas duas denominações, embora muitas vezes coincidentes, não podem ser utilizadas como termos sinônimos²⁹.

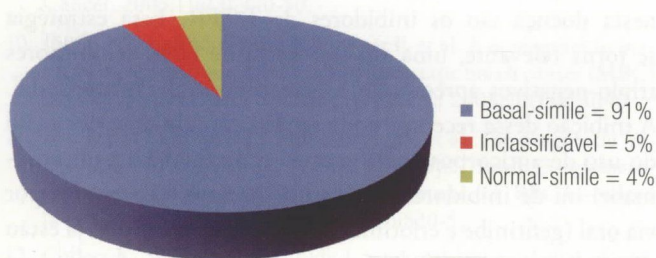


Figura 3. Percentual de concordância entre o aspecto imunistoquímico triplo-negativo e a característica genética basal-símile²⁸.

Aspectos genéticos e relação com *BRCA1*

Como citado anteriormente, a denominação basal-símile se refere a características genotípicas dos tumores. Essas neoplasias apresentam grande complexidade genética quando comparadas com outros subtipos de câncer de mama, sugerindo, assim, a presença de importante instabilidade genética neste subtipo tumoral. Fortalecendo essa hipótese, análises genéticas retrospectivas^{2,30} realizadas em tumores de mama inicialmente classificados com base na IHQ deixaram claro que aquelas pacientes com imunofenótipos triplo-negativos apresentam com maior frequência perda ou ganho de material genético, assim como hiperexpressão de componentes gênicos específicos.

Muitos autores sugerem que existe estreita relação entre o câncer de mama basal-símile, o triplo-negativo e o ligado à deficiência do *BRCA1*³¹. Essa asserção é abalizada pelo fato de que grande parte das características moleculares, imunistoquímicas e morfológicas é compartilhada pelos três grupos de tumores (Figura 4). A maior parte dos tumores associados à deficiência de *BRCA1* é triplo-negativa e expressa marcadores de células mioepiteliais, como as CKs basais³², além disso, essas pacientes compartilham evolução clínica desfavorável³³. A fim de verificar se essas semelhanças se repetem em nível genético, análises realizadas por técnicas de *microarray* em 18 pacientes com câncer de mama familiar ligado a mutações no *BRCA1* demonstraram expressão gênica basal-símile em 100% das amostras estudadas³⁴. Além do perfil de expressão, as alterações citogenéticas encontradas com maior frequência nestes dois grupos são as mesmas^{14,35}, incluindo a frequente reativação do material genético do segundo cromossomo X³⁶. De maneira inversa, recentes estudos sugerem que grande parte dos tumores esporádicos basal-símiles apresenta alterações na via de supressão tumoral ligada ao *BRCA1*³⁷, sendo essa característica molecular bem menos frequente naqueles tumores esporádicos com características não basais³⁸, nos quais a mutação no *BRCA1* é rara. Duas principais hipóteses que explicariam a hipoatividade da via do *BRCA1* na população celular basal-símile: a primeira sugere que os fenômenos periféricos na expressão gênica, intitulados fenômenos epigenéticos, como a metilação do gene promotor do *BRCA1*, estariam alterados nessa população celular, gerando, assim, sua hipoatividade³⁹; a segunda sugere que a disfunção na regulação da expressão do gene do *BRCA1* seria a responsável pelo fenômeno⁴⁰. Até o momento não é claro se as alterações no *BRCA1* são causa ou consequência do fenótipo basal-símile, entretanto, a sobreposição existente entre esses grupos de doença é inegável.

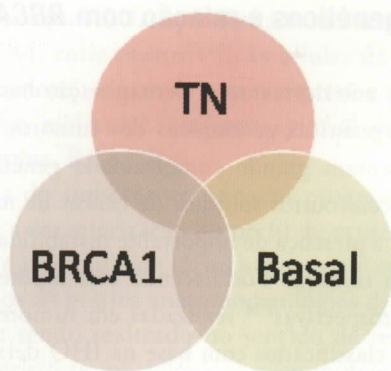


Figura 4. Ilustração quanto à possível sobreposição entre os diferentes perfis.

Tratamento

Atualmente, as pacientes portadoras de câncer de mama triplo-negativo apresentam um conjunto de fatores que levam a considerar que esse tipo de patologia seja mais grave do que aquela manifesta nas demais pacientes com câncer de mama. Além de serem portadoras de subtipo de neoplasia intrinsecamente mais agressiva, essas pacientes também não se beneficiam de alguns tratamentos dirigidos aos alvos moleculares altamente efetivos, como o trastuzumabe, para os tumores HER-2 positivos, ou as terapêuticas hormonais utilizadas no tratamento dos tumores que expressam seus receptores.

Na ausência de tratamento alvo molecular atual, a quimioterapia é o tratamento padrão para essas pacientes e, felizmente, os tumores triplo-negativos frequentemente detêm características que favorecem a sensibilidade a esse tipo de tratamento, como o alto índice proliferativo caracterizado pela alta expressão do Ki-67 e a negatividade para receptores hormonais^{41,42}. No primeiro estudo a correlacionar o perfil genético e a resposta ao tratamento em câncer de mama, Rouzier *et al.*⁴³ obtiveram biópsias de 82 tumores antes do início do tratamento quimioterápico neoadjuvante com paclitaxel, seguido de 5-fluorouracil, doxorrubicina e ciclofosfamida. Entre essas pacientes, aquelas que apresentavam perfil gênico basal-símile ou HER-2+ foram aquelas que mais se beneficiaram do tratamento quimioterápico, obtendo taxa de resposta patológica completa no espécime cirúrgico de 45%, a qual foi muito superior àquela atingida pelos pacientes cujo perfil genético se assemelha ao das células luminais que foi de 6%. Interessante notar que, neste estudo, nenhum dos 61 genes associados à resposta patológica completa no subtipo basal-símile se repetiu nos pacientes com HER-2+, o que leva a concluir que, apesar de as taxas de respostas completas nos dois subgrupos terem sido rigorosamente iguais, o mecanismo pelo qual as doenças são sensíveis à quimioterapia é molecularmente distinto.

Uma característica molecular frequentemente encontrada nos tumores triplo-negativos é a presença de mutação no gene supressor de tumores *p53*. Nos últimos dez anos, muitos estudos têm avaliado a influência dessa mutação no perfil de sensibilidade a drogas. Em um estudo analisando amostras do tumor para mutação do *p53* em 63 pacientes com câncer de mama submetidos a tratamento neoadjuvante com 5-fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida (FEC) ou paclitaxel, a presença da mutação do *p53* impactou, de maneira significativamente negativa, a resposta tumoral ao esquema FEC ($p = 0,0029$), sem, no entanto, alterar a sensibilidade ao paclitaxel⁴⁴. Este sugere, de modo forte, que o mecanismo apoptótico mediado por agentes que geram dano direto ao DNA, como a epirrubicina e a ciclofosfamida presentes no FEC, seja mediado pela presença de *p53* normal e funcional. Essa hipótese foi fortalecida pelo estudo de Geisler *et al.*⁴⁵ que comprovou a importância da mutação do *p53* na redução das taxas de resposta à doxorrubicina. O paclitaxel que atua de modo periférico ao DNA não seria impactado por essa alteração molecular; além disso, o paclitaxel implica liberação de citocinas que poderiam auxiliar no processo de morte celular, constituindo-se, assim, como um dos agentes mais ativos neste grupo de pacientes⁴⁶. As platinas são importantes armas no tratamento do câncer de mama²⁶ e o tratamento com um agente desse grupo é oferecido, em algum momento da doença, à vasta maioria das pacientes com câncer de mama metastático. Nos tumores triplo-negativos, a importância desses agentes parece ser ainda maior, visto que, como exposto anteriormente, essa patologia apresenta tendência à hipopatividade das vias de reparo genético ligadas ao BRCA-1, o que favoreceria a atividade citotóxica desse agente. A atividade das platinas em pacientes com característica genética basal-símile é motivo de inúmeros estudos clínicos.

Perspectivas

Com base nos conhecimentos moleculares obtidos recentemente, muitos novos agentes estão sendo estudados no intuito de melhorar o tratamento dessas pacientes. Neste sentido, um dos grupos de agentes mais importantes em avaliação nesta doença são os inibidores do EGFR. Essa estratégia se torna relevante, uma vez que cerca de 60% dos tumores triplo-negativos apresentam hiperexpressão dessa molécula⁷. A inibição desse receptor pode ser feita atualmente por meio do uso de anticorpos endovenosos (cetuximabe e panitumumabe) ou de inibidores de tirosina quinase empregados por via oral (gefitinibe e erlotinibe). Essas duas estratégias já estão disponíveis e são utilizadas com sucesso em outras doenças neoplásicas, como nos tumores de pulmão e cólon. Outra molécula potencialmente modulável que pode servir de alvo

no câncer de mama triplo-negativo é o receptor do fator de crescimento, o c-KIT, que é expresso em uma razoável fração dos tumores com genótipo basal-símile⁷. A inibição desse alvo já foi utilizada com extremo sucesso no tratamento com tumores sólidos e de leucemias com o mesilato de imatinibe. As similaridades biológicas entre os tumores de mama ligados ao *BRCA1* e os tumores de perfil basal-símile sugerem que estratégias utilizadas nos primeiros possam ser aplicadas nos segundos. Neste sentido, agentes ativos em doença *BRCA1*, como as platinas e os inibidores da PARP, estão sendo extensamente estudados em ensaios clínicos nesta patologia, de modo que, dentro em breve, deve-se conseguir converter grande parte dos conhecimentos moleculares à prática clínica em benefício das pacientes.

Referências

1. Cancer Facts and Figures 2007. American Cancer Society; 2007.
2. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(18):10393-8.
3. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.
4. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659-72.
5. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Decker DA, et al. Use of tamoxifen for breast cancer: twenty-eight years later. *J Clin Oncol*. 1995;13(2):513-29.
6. van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, et al. Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. *Am J Pathol*. 2002;161(6):1991-6.
7. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(16):5367-74.
8. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989;244(4905):707-12.
9. Abd El-Rehim DM, Ball G, Pinder SE, et al. High-throughput protein expression analysis using tissue microarray technology of a large well-characterised series identifies biologically distinct classes of breast cancer confirming recent cDNA expression analyses. *Int J Cancer*. 2005;116(3):340-50.
10. Ibrahim NK, Abdulkarim B, Huguet F, et al. A nomogram to predict subsequent brain metastasis in metastatic breast cancer (MBC) patients. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2008;26(15S):1040.
11. Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, et al. The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Cancer Res*. 2004;64(3):830-5.
12. Collett K, Stefansson IM, Eide J, et al. A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen detected tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(5):1108-12.
13. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.
14. Jones C, Ford E, Gillett C, et al. Molecular cytogenetic identification of subgroups of grade III invasive ductal breast carcinomas with different clinical outcomes. *Clin Cancer Res*. 2004;10(18 Pt 1):5988-97.
15. Jones MH, Virtanen C, Honjoh D, et al. Two prognostically significant subtypes of high-grade lung neuroendocrine tumours independent of small-cell and large-cell neuroendocrine carcinomas identified by gene expression profiles. *Lancet*. 2004;363(9411):775-81.
16. Potemski P, Kusinska R, Watala C, et al. Prognostic relevance of basal cytokeratin expression in operable breast cancer. *Oncology*. 2005;69(6):478-85.
17. 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(19):10869-74.
18. Sleeman KE, Kendrick H, Ashworth A, et al. CD24 staining of mouse mammary gland cells defines luminal epithelial, myoepithelial/basal and non-epithelial cells. *Breast Cancer Res*. 2006;8(1):R7.
19. Nanda R, Hu Z, He X, et al. Characterization of aggressive breast cancer in African American and Caucasian women: patterns of gene expression in primary breast tumors. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2004;22(14S):9513.
20. Olopade OI, Ikpatt FO, Dignam JJ, et al. "Intrinsic Gene Expression" subtypes correlated with grade and morphometric parameters reveal a high proportion of aggressive basal-like tumors among black women of African ancestry. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2004;22:9509.
21. Gusterson BA, Ross DT, Heath VJ, et al. Basal cytokeratins and their relationship to the cellular origin and functional classification of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2005;7(4):143-8.
22. Anbazhagan R, Osin PP, Bartkova J, et al. The development of epithelial phenotypes in the human fetal and infant breast. *J Pathol*. 1998;184(2):197-206.
23. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol*. 2008;26(15):2568-81.
24. Rodriguez-Pinilla SM, Sarrio D, Honrado E, et al. Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in node-negative invasive breast carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2006;12:1533-9.
25. Tsuda H, Takarabe T, Hasegawa F, et al. Large, central acellular zones indicating myoepithelial tumor differentiation in high-grade invasive ductal carcinomas as markers of predisposition to lung and brain metastases. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(2):197-202.
26. Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol*. 2007;8(3):235-44.
27. Rakha EA, Putti TC, Abd El-Rehim DM, et al. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. *J Pathol*. 2006;208(4):495-506.
28. Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res*. 2007;9(5):R65.
29. Rakha E, Ellis I, Reis-Filho J. Are triple-negative and basal-like breast cancer synonymous? *Clin Cancer Res*. 2008;14:618. author reply 618-9.
30. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(4):262-72.

31. Turner NC, Reis-Filho JS. Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype. *Oncogene*. 2006;25(43):5846-53.
32. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(10):814-9.
33. Stoppa-Lyonnet D, Ansquer Y, Dreyfus H, et al. Familial invasive breast cancers: worse outcome related to BRCA1 mutations. *J Clin Oncol*. 2000;18(24):4053-9.
34. Sorlie 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(14):8418-23.
35. Tirkkonen M, Johannsson O, Agnarsson BA, et al. Distinct somatic genetic changes associated with tumor progression in carriers of BRCA1 and BRCA2 germ-line mutations. *Cancer Res*. 1997;57(7):1222-7.
36. Richardson AL, Wang ZC, De Nicolo A, et al. X chromosomal abnormalities in basal-like human breast cancer. *Cancer Cell*. 2006;9(2):121-32.
37. Reis-Filho JS, Pinheiro C, Lambros MB, et al. EGFR amplification and lack of activating mutations in metaplastic breast carcinomas. *J Pathol*. 2006;209(4):445-53.
38. Yang Q, Sakurai T, Mori I, et al. Prognostic significance of BRCA1 expression in Japanese sporadic breast carcinomas. *Cancer*. 2001;92(1):54-60.
39. Rice JC, Massey-Brown KS, Futscher BW. Aberrant methylation of the BRCA1 CpG island promoter is associated with decreased BRCA1 mRNA in sporadic breast cancer cells. *Oncogene*. 1998;17(14):1807-12.
40. Turner NC, Reis-Filho JS, Russell AM, et al. BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer. *Oncogene*. 2007;26(14):2126-32.
41. Guarneri V, Broglio K, Kau SW, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1037-44.
42. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(28):7212-20.
43. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005;11(16):5678-85.
44. Kandioler-Eckersberger D, Ludwig C, Rudas M, et al. TP53 mutation and p53 overexpression for prediction of response to neoadjuvant treatment in breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2000;6(1):50-6.
45. Geisler S, Lonning PE, Aas T, et al. Influence of TP53 gene alterations and c-erbB-2 expression on the response to treatment with doxorubicin in locally advanced breast cancer. *Cancer Res*. 2001;61(6):2505-12.
46. Lanni JS, Lowe SW, Licitra EJ, et al. p53-independent apoptosis induced by paclitaxel through an indirect mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(18):9679-83.

CARTA AO EDITOR



Homenagem ao Prof. José Aristodemo Pinotti

Tribute – Prof. Pinotti

Com o falecimento do Prof. Pinotti, perdemos um mestre e um exemplo para muitas coisas.

Um homem culto: conhecia literatura, artes, economia, política, pedagogia e filosofia. Era também poeta e falava vários idiomas. Elegante, era orador carismático.

Amante da música, cantava com classe árias de óperas; dos vinhos, era enólogo respeitado; e da culinária, cozinhava bem e criava receitas. Educado, pronunciava-se sempre em tom baixo, apesar da voz grave e forte, mesmo quando zangado.

Acima de tudo era médico talentoso. Adorava operar. Estava sempre atualizado, na fronteira do conhecimento. Inovou em técnicas, procedimentos e condutas. Cultuava a ousadia científica com responsabilidade, estribada em ampla vivência prática. Fazia pesquisas focadas no pragmatismo e na simplificação.

Sua maior contribuição para a Medicina foi, a meu ver, a reconstrução mamária imediata, de princípio tão criticada e, hoje, executada em todo o mundo. Em termos internacionais, propôs e consagrou o conceito de assistência integral à saúde da mulher e, na área da Mastologia, foi precursor da ultrassonografia mamária, da cirurgia oncoplástica em quadrantectomias, da quimioterapia primária para redução da complexidade cirúrgica, da avaliação intraoperatória das margens cirúrgicas, da reconstrução da mama após quimioterapia neoadjuvante e da quimioterapia adjuvante na axila negativa.

Criou, com êxito, programas de prevenção do câncer do colo do útero e de *check-up* integral da mulher, com base em níveis de risco e faixas etárias, que foram adotados como modelo e recomendados pela OMS.

No Brasil, foi o primeiro a realizar a biópsia radioguiada do linfonodo sentinela no câncer de mama. E esteve na vanguarda, entre os pioneiros, na introdução dos métodos de planejamento familiar, da histerectomia vaginal sem prolapso, da laparoscopia ginecológica, da medicina perinatal, do parto humanizado, do tratamento cirúrgico conservador do câncer de mama, da adenectomia mamária profilática, da assistência domiciliar a pacientes oncológicos, do atendimento às vítimas de violência sexual, dos comitês para redução da mortalidade materna, da mamotomia e das modernas técnicas para correção da incontinência urinária.

Tinha ideias brilhantes sobre saúde pública e as colocou em prática nos serviços que dirigiu, nas Secretarias de Estado e do Município que ocupou, e as defendeu no Congresso Nacional.

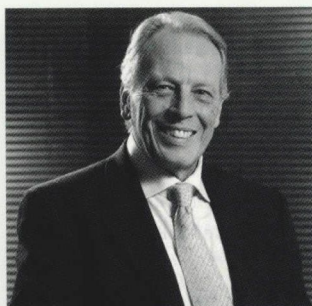
Acreditava que o conhecimento acadêmico só tem valor quando é reproduzido e multiplicado. Com essa filosofia foi professor, diretor e reitor. Durante toda a sua carreira, além das atividades curriculares, organizou enorme quantidade de cursos de extensão universitária, tutoriais e simpósios. E recebeu, como estagiários e residentes, centenas de médicos de todas as partes do país, da América Latina e da Europa.

Tendo convivido diariamente com ele por muitos anos, aprendi a reconhecer e admirar especialmente algumas de suas virtudes. Em primeiro lugar, sua inesgotável energia para trabalhar, e outras, igualmente invejáveis: atenção e carinho com as pacientes humildes, capacidade de liderar e motivar equipes e incrível habilidade cirúrgica.

Sua falta será muito sentida. Na nossa memória, jamais será esquecido.

Alfredo Carlos S. D. Barros

CARTA AO EDITOR



A mastologia brasileira perde um dos seus mais brilhantes profissionais

Brazilian Mastology loses one of its most astonishing professionals

No início da manhã de hoje, 1º de julho de 2009, fomos surpreendidos com a notícia do falecimento do Prof. José Aristodemo Pinotti. Triste notícia! Para nós, amigos e discípulos, uma partida precoce, dolorosa. Para a Mastologia brasileira, uma irreparável perda, assim como para a Gineco-Obstetrícia.

O Prof. Pinotti foi, sem nenhuma dúvida, um dos mais brilhantes mastologistas do nosso tempo. Não só no Brasil, mas em todo o mundo, como é amplamente reconhecido. Contribuiu com inúmeros trabalhos científicos e um significativo número de livros de Mastologia, assim como com novas técnicas cirúrgicas e com o pioneirismo em testar novos protocolos. Era professor titular de duas das mais prestigiosas universidades do País, posição atingida por muito poucos na história médica do Brasil. Também era cirurgião de extrema habilidade e destreza – que o digam os privilegiados mastologistas que com ele aprenderam a operar. Palestrante de oratória refinada e de profundo conteúdo científico, costumava encantar as plateias para as quais se apresentava. Político inteligente, carismático, deixou enorme contribuição para o País e, em particular, para o estado de São Paulo, nas áreas de saúde e educação.

Foi-se o nosso querido Prof. Pinotti, mas fica a sua obra. Que Deus ilumine sua família, no sentido de suportar a dor da perda, e a nós todos, mastologistas brasileiros, para que possamos dar seqüência ao legado que ele nos deixa!

Ezio Novais Dias e Antonio Figueira Filho

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 estes 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]. Deve apresentar obrigatoriamente Título em português e seu correspondente em inglês. 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: *Título em português e seu correspondente em inglês, 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 em português e seu correspondente em inglês (mandatório), 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. É mandatória a inclusão do Título em português e seu correspondente em inglês.
- 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 e deve apresentar obrigatoriamente Título em português e seu correspondente em inglês.

Informações gerais

O manuscrito enviado para publicação poderá ser redigido em português, espanhol ou inglês, porém sempre deve apresentar o Título em português e seu correspondente em inglês, independentemente do idioma escolhido.

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 deverão ser mencionadas a submissão e a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde foi realizado o trabalho.

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

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

Instruções para o envio dos manuscritos

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

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

Preparo dos manuscritos

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

Apresentação do texto

Usar preferencialmente o processador de texto Microsoft Word®.

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

Na Página de Rosto apresentar o título do trabalho (em português e em inglês); 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 ideia 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 sequência 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 mais 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^o 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>

MAMOGRAFIA

FAÇA POR VOCÊ. FAÇA PELA SUA FAMÍLIA.

O exame de mamografia é a melhor forma de detectar o câncer de mama em seu estágio inicial, quando ainda há até 95% de chance de cura¹.

Se você tem 40 anos ou mais, faça mamografia regularmente. É seu direito realizá-la no SUS. Agora é lei².

Idealização:



Femama

Federação Brasileira de Instituições Filantrópicas de Apoio à Saúde da Mama

Marisa Orth,
madrinha da FEMAMA

Ogilvy & Mather



MAMOGRAFIA
AGORA É LEI
femama.org.br

Fonte: 1 - FEMAMA. 2 - Lei Federal 11.664/2008.

junho/2009

Apoiadores:



Associação Brasileira de Cuidados Palliativos



Realização:



Terapia do Switch é + + Sobrevida para sua paciente¹

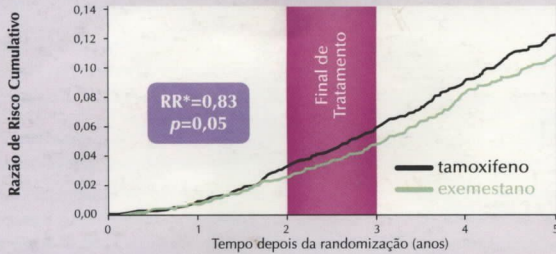
AROMASIN[®]
exemestano

AROMASIN* (exemestano): primeiro IA a demonstrar ganho de sobrevida global em comparação ao tamoxifeno.¹

17% de redução no risco de morte¹



56 meses de acompanhamento mediano
Razão de Risco Cumulativo - RE+/Desconhecido



*Risco Relativo

Aqui o que conta é a sua paciente.

2 + 3 = 17



Sua paciente conta com o Programa Mais Mulher:

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

Inscrição: com o cartão e a receita médica, a paciente pode se cadastrar pelo 0800 12 6644.



Programa
Mais
Mulher

grupots.com.br

Minibula e Referência

Aromasin* (exemestano) é um inibidor irreversível da aromatase esteroidal, relacionado estruturalmente com o substrato natural androstenediona. A privação estrogênica por inibição da aromatase é um tratamento eficaz e específico 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 sequencial); 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 de terceira linha do câncer de mama avançado em mulheres pós-menopausadas, cuja doença progrediu após tratamento com antiestrogênicos e/ou inibidores não-esteroidais da aromatase ou progestágenos. **Contraindicações:** 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-menopáusico deve ser confirmado pela avaliação dos níveis de LH, FSH e estradiol. Aromasin* não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos que contêm estrógenos, pois esses antagonizam sua ação farmacológica. Foram relatados casos de sonolência, astenia e tontura com o uso do fármaco; sendo assim, as pacientes devem ser advertidas de que, se ocorrerem esses sintomas, sua capacidade física e/ou mental necessária para operar máquinas ou dirigir automóveis poderá ser prejudicada. 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. Aromasin* é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Interações medicamentosas:** evidências in vitro demonstraram que o fármaco é metabolizado através do citocromo P450 (CYP) 3A4 e aldocetoreductases, não inibindo qualquer das principais isoenzimas do CYP. **Reações adversas:** os eventos adversos mais comuns relatados foram: insônia, cefaléia, rubor, náusea, aumento da sudorese, fadiga, dores articulares e músculo-esqueléticas (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 pré-existente. 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. Casos raros de hepatite incluindo hepatite colestática foram observados em estudos clínicos e reportados pós-comercialização. **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 frequente 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 (ar07). 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.

1. Coombes R C, Kilburn L S, Snowdon C F, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 year's tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomized controlled trial. Lancet. 2007; 369:559- 70.

Contraindicação: Aromasin* (exemestano) é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou a qualquer um de seus excipientes, a mulheres na pré-menopausa, gestantes ou lactantes. **Interação Medicamentosa:** inibição específica do CYP3A4 pelo cetoconazol não demonstrou qualquer efeito significativo na farmacocinética de exemestano.

Junho/2009

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



Laboratórios Pfizer Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1860 - São Paulo - SP - CEP 04717-904
CNPJ 46.070.868/0019-98 - © Copyright Laboratórios Pfizer Ltda. 2009
Todos os direitos reservados. www.pfizer.com.br

