

Revista Brasileira de Mastologia

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Volume 19, Número 3, Jul-Set/2009

EDITORIAL

- 85 Temos de assumir por inteiro nosso papel

ARTIGOS ORIGINAIS

- 86 c-kit immunohistochemical expression in breast carcinomas and lymph node metastasis. Lack of prognostical significance and review of literature
- 94 Análise imunoistoquímica do Ki-67 em 140 pacientes com câncer de mama – Correlação com fatores clínico-patológicos e sobrevida
- 101 Correlação entre achados anatomopatológicos de lesões mamárias não palpáveis e exames de imagem
- 106 Programa de rastreamento do câncer de mama em mulheres da região do Cariri Ocidental, estado da Paraíba

RELATOS DE CASOS

- 113 Linfoma não Hodgkin primário de mama: relato de caso
- 117 Estudo clínico-patológico de dois casos de hiperplasia estromal pseudoangiomatosa

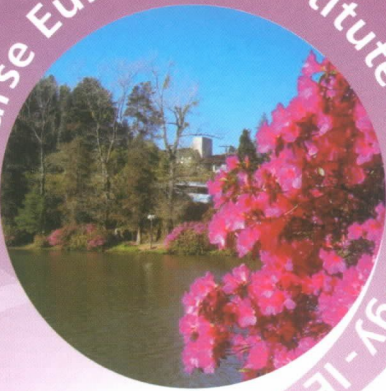
ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

- 122 Neoplasia de mama e gravidez – diagnóstico complementar

ARTIGO DE REVISÃO

- 125 Reconstrução mamária por retalho musculocutâneo do latíssimo do dorso e retalho musculocutâneo transverso do reto do abdome monopediculado

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





Revista Brasileira de Mastologia

Volume 19, Número 3, Jul-Set/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**

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: secretaria@sbmastologia.com.br

EXPEDIENTE

Revista Brasileira de Mastologia, ISSN 0104-8058, 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 **Editora-chefe:** Daniela Barros MTb 39.311 **Diretor de criação:** Eduardo Magno **Coordenador editorial:** Alexandre Costa **Gerentes de negócios:** Claudia Serrano, Eli Proença, Marcela Crespi **Diretora de arte:** Renata Variso **Designer:** Eduardo Vargas Sales **Revisoras:** Glair Picolo Coimbra e Cristina Moratto **Produtor gráfico:** Fabio Rangel **Cód. da publicação:** 8656.09.09

CONFIANÇA FORTALECIDA PELO TEMPO

Arimide
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. **Reações adversas:** As reações mais comumente observadas são: flogachos, 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



SUMÁRIO

EDITORIAL

ARTIGOS ORIGINAIS

- 85** Temos de assumir por inteiro nosso papel
We must assume our role
José Luiz Pedrini
- 86** c-kit immunohistochemical expression in breast carcinomas and lymph node metastasis. Lack of prognostical significance and review of literature
Expressão imuno-histoquímica de c-kit em carcinomas mamários e metástases para linfonodos. Ausência de significado prognóstico e revisão de literatura
Fiorita G. L. Mundim, Angela F. Logullo, Miriam F. B. Engelman, Suely Nonogaki, Luciana Logullo, Fernando Augusto Soares
- 94** Análise imunoistoquímica do Ki-67 em 140 pacientes com câncer de mama – Correlação com fatores clínico-patológicos e sobrevida
Immunohistochemical analysis of Ki-67 in 140 patients with breast cancer – Correlation with clinicopathological factors and survival
Wilmar José Manoel, Diego Franciel Marques Mühlbeier, Leonardo Barcelos de Paula, Willana Caparelli Cimino de Araújo, Fábio Marques de Almeida, Gustavo Nogueira Caixeta, Élbio Cândido de Paula, Deidimar Cássia Batista Abreu, Lorena Gonçalves Leal, Vera Aparecida Saddi
- 101** Correlação entre achados anatomopatológicos de lesões mamárias não palpáveis e exames de imagem
Correlation between anatomopathological real find of non-palpable breast lesions and test of image
Cássio Furtini Haddad, Fernanda Miranda dos Reis, Valéria Cristina Pereira Almeida, Frederico Viana Negrão de Lima, Edite de Fátima Pinto, Cristóvão Pinheiro Barros, Annamaria Massahud Rodrigues dos Santos
- 106** Programa de rastreamento do câncer de mama em mulheres da região do Cariri Ocidental, estado da Paraíba
Breast cancer screening program in women of Western Cariri region, state of Paraíba
Eulina Helena Ramalho de Souza, Telma Ribeiro Garcia
- 113** Linfoma não Hodgkin primário de mama: relato de caso
Primary breast lymphoma: case report
Paulo César Felipe Franco, Paulo Roberto Félix, Mauro José Brandão da Costa, Pedro Thomé Francisco dos Reis Filho, Maria Lúcia Pereira
- 117** Estudo clínico-patológico de dois casos de hiperplasia estromal pseudoangiomatosa
Pseudoangiomatous stromal hyperplasia clinical pathological study of two cases
Ana Paula Martins Sebastião, Cléverton César Spautz, Cícero de Andrade Urban, Fátima Satomi Nishimori, Gustavo Rocha Dissenha, Francielle Melina Nibi
- 122** Neoplasia de mama e gravidez – Diagnóstico complementar
Breast Cancer Associated with Pregnancy – Diagnostic methods
José Michel Kalaf
- 125** Reconstrução mamária por retalho musculocutâneo do latíssimo do dorso e retalho musculocutâneo transverso do reto do abdome monopediculado
Breast reconstruction with latissimus dorsi musculocutaneous flap or monopedicled transverse rectus abdominis musculocutaneous flap
Eduardo Willian Pasquarelli, Sidney Mamoru Keira, Ivone da Silva Duarte

RELATOS DE CASOS

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

ARTIGO DE REVISÃO



Temos de assumir por inteiro nosso papel

We must assume our role

A Sociedade Brasileira de Mastologia completa 50 anos – embora seja reconhecida pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) há menos de dez anos – e estamos no XV Congresso da especialidade. Trata-se de um bom momento para se fazer um balanço dessa trajetória e visualizar o futuro.

Evoluímos de uma área de atuação da ginecologia para uma importante especialidade por meio de um longo e significativo caminho. Ainda não chegamos, no entanto, ao patamar que a especialidade deve alcançar.

A mastologia é responsável pela saúde mamária da população e não apenas uma especialidade que trata de câncer de mama. É nossa responsabilidade promover campanhas pela qualidade da informação sobre a mama, atuar com os gestores no que diz respeito à garantia de acesso universal aos exames, tratamentos e seguimento com qualidade, bem como participar das emendas de orçamento na saúde, dando o suporte técnico necessário para a melhor utilização das verbas, por meio de parceria com o Instituto Nacional de Câncer (Inca). Os convênios devem fazer parte de nosso universo de avaliação constante, bem como o apoio à saúde suplementar (Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANSS).

As cirurgias não podem se restringir ao tratamento dos tumores, às cirurgias de aumento e de redução mamária, estéticas ou reconstrutivas, elas têm de fazer parte das nossas áreas de atuação, da mesma forma que os procedimentos guiados por imagem.

Na pesquisa clínica, o mastologista deve atuar em parceria em todos os protocolos que envolvam patologias da mama. Não restringir sua participação apenas como coinvestigador.

Fundamentalmente, precisamos dar muita atenção às políticas públicas no que se refere à saúde da mama.

O I Fórum Saúde Mulher é a colocação das mulheres, dos gestores, da mídia e do voluntariado da mama dentro do congresso da especialidade. Parar um evento de tal porte por uma tarde inteira, como vai acontecer em Gramado, é uma atitude corajosa que a direção do congresso tomou por entender que não adianta evoluirmos em técnicas novas se esses benefícios não chegarem ao usuário.

Envolvimento e compromisso são nossos deveres como entidade cidadã. A nossa atuação como especialistas transcende o hospital e o consultório. Vamos ser atores da nossa Mastologia. Nada melhor que assumirmos esse papel no Palácio dos Festivais de Gramado. Convocamos a todas as pessoas ligadas aos nossos ideais para participar desse nosso ato. Até lá.

José Luiz Pedrini

Presidente do XV Congresso Brasileiro de Mastologia e do I Fórum Saúde Mulher

c-kit immunohistochemical expression in breast carcinomas and lymph node metastasis. Lack of prognostical significance and review of literature

Expressão imuno-histoquímica de c-kit em carcinomas mamários e metástases para linfonodos. Ausência de significado prognóstico e revisão de literatura

Fiorita G. L. Mundim^{1,2}, Angela F. Logullo², Miriam F. B. Engelman¹, Suely Nonogaki³, Luciana Logullo⁴, Fernando Augusto Soares⁵

¹ Department of Pathology, Universidade do Vale do Sapucaí (Univás).

² Department of Pathology, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM).

³ Department of Pathology, Adolfo Lutz Laboratory.

⁴ GANEP Research Department.

⁵ Department of Pathology, Hospital A. C. Camargo – Hospital do Câncer, São Paulo, Brazil. Address: Fiorita G. L. Mundim, Rua Minas Gerais, 50, B Medicina, 37550-000, Pouso Alegre, MG, Brazil. Phone/Fax: 55-35-3423-6027, e-mail: hjmundim@uol.com.br

Recebido em: 26/6/2009. Aceito após modificações em: 4/8/2009

Keywords

c-kit; Breast carcinomas;
Immunohistochemistry.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the expression of c-kit in breast invasive ductal carcinomas (IDC) and metastasis to lymph nodes considering epithelial and stromal components separately and correlate this variable to others clinical, pathological and biological markers (EGFR, Her-2, ER, PR, Ki-67 and p53 expression). **Methods:** We analysed 80 IDC, stage T2-T4 Nx Mx, in TMA of epithelial, stromal component and lymph nodes. Statistical analysis considered significant a p value $< 5\%$. **Results:** c-kit expression was founded in 9 cases in epithelial component (11.3%) and in 10 cases (12.5%) of stromal component. The 43 samples of lymph nodes metastasis were negative. EGFR and Her-2 were predominantly negative, both in epithelial (77.5% and 73.75%, respectively), as stromal (97.5% and 95.0%) components and metastasis to lymph nodes (83.7% and 62.8%). While ER, PR, Ki-67 and p53 were positive in 49 (61.0%), 40 (53.0%), 67 (83.75%) and 59 cases (73.75%) in the epithelial component. Stromal cells have proved negatives. c-kit epithelial expression correlated to presence of *in situ* component ($p = 0.044$) and stromal c-kit expression correlated to presence of necrosis ($p = 0.002$). There was no association between c-kit expression and staging and biological markers. Transformed epithelial cells at the lymph nodes metastasis stained for ER, PR, Ki-67 and p53 in 27 (62.8%), 16 (37.5%), 41 (95.0%) and 28 cases (65.1%), respectively. **Conclusions:** The expression of c-kit is mostly negative in primary IDC both in the epithelial and stromal component, as well as in lymph node metastasis. The lack of correlation between c-kit and others tyrosine kinase proteins suggest that they are independently regulated. Metastasis for lymph nodes were not c-kit positive and further studies of mutations of *c-kit* and his family, correlate with other prognostic factors and survival required to reveal the exact mechanism of action of this molecule in breast cancer.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a expressão de c-kit em células epiteliais, estromais e metástases para linfonodos de carcinomas ductais mamários invasivos (CDI) e correlacionar essa variável com os outros marcadores clínicos, patológicos e biológicos (EGFR, HER-2, RE, RP, Ki-67 e p53). **Métodos:** Analisaram-se 80 CDI, estádios T2-T4 Nx Mx, em TMA de componente epitelial, estromal e linfonodos. O valor de $p < 5\%$ foi considerado significativo. **Resultados:** A expressão de c-kit foi

Palavras-chaves

c-kit; Carcinomas de mama;
Imuno-histoquímica.

encontrada em 9 casos no componente epitelial (11,3%) e em 10 casos (12,5%) do componente estromal. As 43 amostras de metástases para linfonodos foram negativas. EGFR e Her-2 foram predominantemente negativos, tanto em epitélio (77,5% e 73,75%, respectivamente), como estroma (97,5% e 95,0%) e metástases para linfonodos (83,7% e 62,8%), enquanto RE, RP, Ki-67 e p53 foram positivos em 49 (61,0%), 40 (53,0%), 67 (83,75%) e 59 casos (73,75%) no componente epitelial. Células do estroma se mostraram negativas. A expressão de c-kit epitelial correlacionou-se com a presença do componente *in situ* ($p = 0,044$) e a expressão de c-kit no estroma se associou com a presença de necrose ($p = 0,002$). Não houve associação entre a expressão de c-kit com estadiamento e marcadores biológicos. Células epiteliais transformadas de metástases para linfonodos coraram para RE, RP, Ki-67 e p53 em 27 (62,8%), 16 (37,5%), 41 (95,0%) e 28 casos (65,1%), respectivamente. **Conclusões:** A expressão de c-kit é majoritariamente negativa em CDI primário tanto no componente epitelial quanto no estromal, assim como em metástases linfonodais. A falta de correlação entre o c-kit e outras proteínas tirosina quinases sugere que elas sejam reguladas de forma independente. Metástases para linfonodos não foram positivas para c-kit, e estudos posteriores de mutações do c-kit e sua família, correlacionando com outros fatores prognósticos e sobrevida, são necessários para revelar o exato mecanismo de ação dessa molécula no câncer de mama.

Introduction

In breast cancer, c-kit expression remains a controversial issue. It has been associated to the basaloid phenotype profile and, in another hand, described as highly attenuated during breast carcinogenesis⁹. While regularly expressed at the normal breast lobule, it is not clear when and why proliferative ductal epithelium loses c-kit production. Moreover, the majority of studies evolved in c-kit assessment in neoplastic tissue is not concerned about with component is expressing c-kit. The Cajal intestinal cell, for instance, originator of GIST and responsive to Gleevec[®], is a non-epithelial element. Therefore, it would be important to assess with group of cells *do* express c-kit in breast carcinomas and if neoplastic tissue in lymph nodes metastasis would show any difference in c-kit expression profile^{10,11}.

We aimed to evaluate c-kit expression in mammary infiltrative ductal carcinomas (IDC) and the respective compromised lymph nodes at epithelial and mesenchymal components separately; and correlate these results to the clinical, pathological and immunohistochemical prognostic variables. We also correlated c-kit expression to other kinase protein receptors (EGFR and Her-2 expression) and classical prognostic tools (KI-67, ER, PR and p53 expression) in primary carcinomas and compromised lymph nodes.

Material and methods

After pathological review, 80 breast carcinomas cases with adequate specimens were included. All cases were diagnosed and treated from 1997 to 2005. The age of the patients va-

ried from 23 to 88 years with a median age of 57, 35 years. In most cases, the presence of a lump in the breast was the first symptom; diagnosis was confirmed in two thirds with a mammogram or ultrasound exam. Two pathologists (FGLM and MFBE) reviewed all cases independently and the classification was confirmed according to TNM diagnostic criteria (AJCC, 2002). The tumor width varied from 0.7 to 7.5 cm. All cases were treated surgically; a local excision was performed in 1 case, quadrantectomy in 21 cases and mastectomy was performed in the remaining 47 cases. Recurrence occurred in three patients, and most cases remained without notice.

Construction of tissue micro arrays (TMA)

Four distinct TMAs were constructed. Two contained each 80 samples of consecutive stromal or epithelium of IDC and the third and forth TMAs consisted on 43 samples of consecutive stromal or epithelium tissue from representative compromised lymph nodes of the same cases studied at the IDC TMAs. The constructed TMA series consisted of 8 to 12 arrays of 1.5 mm tissue cores from archived formalin-fixed, paraffin embedded surgical blocks of the patient's primary tumor or lymph nodes. Two separate tissue cores of invasive carcinoma or lymph node metastasis, totaling a surface area of 3.5 mm², represented each surgical case in the TMA series. Donor blocks that met previously described inclusion criteria were selected and reviewed. One of us (FGLM) selected portions of included cases containing tumor. The arrays were produced as described previously using a manual tissue arrayer (Beecher Instruments, Silver Spring, MD)¹⁴. Five- μ m sections were cut from the array blocks using tape-sectioning

materials from Instrumedics (Hackensack, NJ). Every fiftieth slide was stained with H&E for quality control review.

Each separate tissue core was made anonymous and assigned a unique TMA location number, which was subsequently linked to an approved database containing corresponding clinical and pathological data.

Immunohistochemical essay

Eighty consecutive cases of IDC tumors were fixed in formalin, routinely processed and embedded in paraffin wax. Sialinized slides containing 3 μ m sections underwent an immunohistochemical essay including antigen retrieval performed using a pressure cooker (Eterna, Nigro™) and 10 mM citrate buffer pH 6.0 as described elsewhere¹⁴. Incubation with primary antibody was performed overnight at 4° C according to the following dilutions: polyclonal rabbit anti-human c-kit (1:5000, Dako-A4502), EGFR (1:400 Novocastra – NCL-EGFR384; EGFR-25), polyclonal rabbit c-erbB-2 (1:500, Dako-A0485), monoclonal anti-ER (1:1000, Neomarkers, SP1), monoclonal anti-PgR (1:400, Dako, PgR636), Ki-67 (1:200, Dako M7240, MIB-1), and p53 (1:200, Dako M7240, DO7). The following day, slides were rinsed with PBS and incubated with the secondary antibody (biotinylated goat anti-Mouse/Rabbit immunoglobulin, diluted 1:200, for 30 min at 37° C) followed by and PBS rinse and incubated with streptavidin – biotinylated – peroxidase – complex (Duet mouse/rabbit HRP, DakoCytomation A/S, cat# 0492, diluted 1:200, for 30 min at 30° C).

The slides were developed with 0.06% DAB as chromogen, with 0.06% hydrogen peroxide, and counterstained with Harris hematoxylin.

Positive and negative control slides were included in all reactions. The negative control was a slide where the primary antibody was omitted and positive controls consisted on previously known positive cases.

IHC interpretation

Her-2 expression analysis was performed according to the DAKO system for IHC method^{15,17,18}.

Results

Two pathologists (FGLM and MFBE) reviewed the surgical pathology reports. All clinical and pathological data were displayed at table 1.

We analyzed c-kit expression in stromal and epithelial cells separately.

Table 1. Clinical and pathological variables of 80 IDC included in the study

Clinical and pathological variables		
Variable	Number of cases	Per cent
Menopause		
Present	58	72.50
Absent	22	27.50
Laterality		
Right	33	41.25
Left	47	58.75
Type surgery		
Mastectomy	47	58.75
Nodulesctomy	1	1.25
Quadrantectomy	21	26.25
Setorectomy	11	13.75
TNM staging		
0	2	2.50
I	17	21.25
IIA	20	25.00
IIB	12	15.00
IIIA	10	12.50
IIIB	4	5.00
IIIC	15	18.75
IV	0	0.00
Treatment		
Chemotherapy	58	72.50
Radiotherapy	22	27.50
Undetermined	39	48.75
Recurrence		
Absent	14	17.50
Present	0	0.00
Unknown	66	82.50
Tumor size		
< 2 cm	40	50.00
2-5 cm	34	42.50
≥ 5 cm	6	7.50
Carcinoma <i>in situ</i>		
Present	38	47.50
Absent	42	52.50
Histologic grade		
1-low grade	18	22.50
2-intermediary grade	29	36.25
3-high grade	33	46.25
Lymphatic invasion		
Present	42	52.50
Absent	38	47.50
Vascular invasion		
Present	1	1.25
Absent	79	98.75
Perineural invasion		
Present	8	10.00
Absent	72	90.00
Atypical ductal hyperplasia		
Absent	76	95.00
Typical	2	2.50
Atypical	2	2.50

Table 1. Clinical and pathological variables of 80 IDC included in the study (continued)

Clinical and pathological variables		
Columnar cell hyperplasia		
Absent	73	91.25
Without atypia	6	7.50
With atypia	1	1.25
Necrosis		
Absent	37	46.25
Light	16	20.00
Moderate	19	23.75
Accentuated	8	10.00
Lymph nodes status		
With metastasis	43	53.75
Without metastasis	26	32.50
Lymphadenectomy not held	11	13.75
Tumor edge		
Infiltrative	44	55.00
Expansive	36	45.00

Stromal component

Surprisingly, among all tumors, only 10 cases of IDC contained stromal cells positive for c-kit staining. In all other cases, fibroblasts were completely negative for c-kit expression. EGFR and Her-2 were totally negative in the malignant stromal component. The same results were obtained when the immunoassay was repeated using ER, PR, p53 or Ki-67 antigens. There was no particular morphological feature in the 10 positive cases compared to the other negative lesions. Lymph nodes metastases were completely negative to kit expression.

Epithelial component

C-kit was also sparsely positive in the glandular component. Reactive cells showed a diffuse staining in the cytoplasm that was moderately intense and comparable to normal breast epithelial expression. In 9 of the 80 tumors studied, the epithelial component was reactive to c-kit antibody (11.25%). Ductal hyperplasia and in situ carcinoma when present within the tumors showed completely negative for c-kit expression (Figure 1).

However, the 10 positive cases had not more than 10% positive fibroblasts scattered among the negative cells, and the distribution in the most positive cases showed 1% to 40% positive stromal cells. Although they expressed the protein within a smaller larger amount (less than 10%) of fibroblasts, the pattern was not in the large, strong staining pattern commonly seen in GIST tumors. The majority of other cases did not show any reactivity at all. Myofibroblasts and endothelial cells were also negative for c-kit. We assessed c-kit expression in the epithelial cells

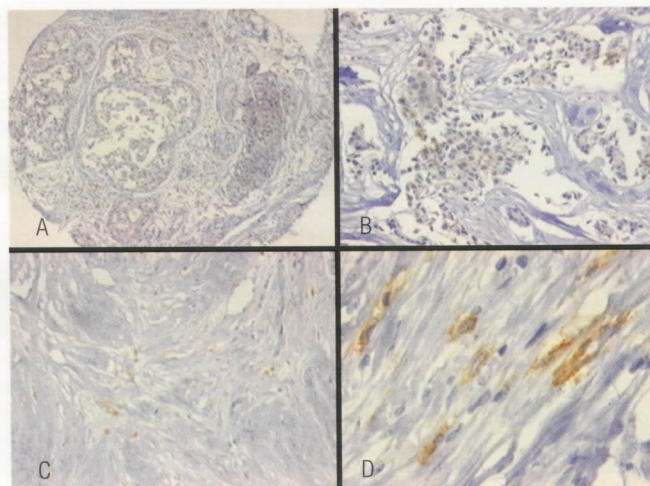


Figure 1. A – c-kit positive in epithelial component (40x); B – c-kit positive in epithelial component (100x); C – c-kit positive in stromal component (40x); D – c-kit positive in stromal component (100x).

separately, and expression of c-kit was more common in this particular component. In 9 of 80 cases, the epithelial component was positive for c-kit. Usually, the intensity of staining in the epithelial cells was weaker than in normal tissue. When IDC exhibited epithelial hyperplasia, typical or atypical was present or associated with the lesion, it was frequently negative for c-kit.

ER, PR, EGFR, Her-2, p53 and ki-67 expression followed standardized distribution among epithelial cells and frequencies were listed in table 2.

When we analyzed c-kit expression in epithelial cells compared to the 6 other proteins studied (ER, PR, Her-2, EGFR, p53 and ki-67) there was not any evident statistical correlation. Stage and prognostic variables as tumor width, lymph node status, and histological grade were not correlated to c-kit expression.

Stromal expression was very low to allow any statistical correlation.

Considering both components together, 58 cases were totally negative and 5 showed c-kit expression restricted to epithelial cells. Only 4 cases exhibited c-kit expression in both glandular and stromal cells and 9 cases showed expression in one component but not the other.

Discussion

In normal breast gland, c-kit protein is regularly expressed in ductal and alveolar breast cells²⁸ in a membrane and cytoplasmic pattern²⁹. We analyzed whole-slide slices of normal breast tissue along IDC in 16 cases in order to validate c-kit expression detected in our TMA samples according to literature. Acinar epithelium was frequently and regularly positive

Table 2. Immunohistochemical expression of EGFR, erbB-2, ER, PR, Ki-67 and p53 in epithelial component, stromal component and lymph nodes

Biomarker	Epithelium			Stroma			Lymph nodes		
	Positive	Negative	Missing	Positive	Negative	Missing	Positive	Negative	Missing
EGFR	16 (20.0%)	62 (77.5%)	2 (2.5%)	0	78 (97.5%)	2 (2.5%)	5 (11.6%)	36 (83.6%)	2 (4.8%)
erbB-2	19 (23.75%)	59 (73.75%)	2 (2.5%)	0	76 (95%)	4 (5%)	15 (34.8%)	27 (62.8%)	1 (2.4%)
ER	49 (61.25%)	31 (38.75%)	-	0	71 (88.75%)	9 (11.25%)	27 (62.8%)	15 (34.8%)	1 (2.4%)
PR	40 (50%)	40 (50%)	-	0	77 (96.25%)	3 (3.75%)	16 (37.5%)	11 (25.0%)	16 (37.5%)
Ki-67	67 (83.75%)	7 (8.75%)	6 (7.5%)	0	76 (95%)	4 (5%)	41 (95.2%)	1 (2.4%)	1 (2.4%)
p53	59 (73.75%)	21 (26.25%)	-	0	75 (93.75%)	5 (6.25%)	28 (65.1%)	13 (30.1%)	2 (4.8%)

and ductal cells showed a less evident and scattered staining pattern. Interestingly, stromal cells from the normal breast parenchyma were not reactive to c-kit. Although there is plenty of demonstration of c-kit reactivity in breast neoplastic tissue, the accurate analysis performed by pathologists focused in breast pathology enhanced the detailed description and identification of c-kit breast expression. We could report acinar, ductal, stromal and lymph node expression separately and verify that c-kit expression was seldom present in neoplastic tissue. These results were in concordance of many previous reports that indicate a reduction of c-kit expression during breast carcinogenesis. The diminution of c-kit protein was also associated to tumor progression⁷. However, as shown in table 3, presence and amount of c-kit protein in IDC remains controversial. Besides the differences of assessment methodology, the accuracy in immunohistochemical evaluation seems a major role in this issue.

Recently a technical explanation for "false positive" stromal cells was demonstrated by Djordjevic B and Hanna WM (2008) in fibroepithelial breast tumors³⁰. When toluidine blue and tryptase staining was performed along c-kit immunostaining, the staining pattern matched that of c-kit in the number of cells and their distribution, with confirmed and characterized the latter as mast cells and excluding any appreciable level of true stromal c-kit staining³⁰.

Since the last decade, TMA methodology has been utilized to improve the range of samples and antibodies in a given essay, improving standard sensibility and correlation among cases³². Immunohistochemical sensibility reaches over 95% when compared to classical whole cut histological samples³³⁻³⁶. We found the TMA technology very useful to obtain reproducible data. One of the major problems in c-kit expression is to compare the several diverse results available in literature. We think that TMA

results will restrain immunohistochemical results to a standard level that will improve the value of metanalysis in this field.

The description of basaloid type of IDC and its characterization as a group of aggressive tumors that, along cytokeratin 5/6, often express c-kit and EGFR⁹; associated c-kit to myoepithelial and mesenchymal differentiation¹⁶ and aggressive profile⁹. In a large series of 1654 cases, Simon *et al.*¹⁰ demonstrated a low incidence of c-kit expression in IDC (2.6%) and strong association to aggressive phenotype ($p < 0.0001$). Although the majority of our cases cursed with lymph node metastasis or larger tumors, prognostic variables were not associated to c-kit expression as in Simon¹⁰ series. KIT staining was very low and among pathological variables only presence of necrosis reached statically significance ($p = 0.002$). Although evidence of association between c-kit expression and basaloid profile was reached by other studies⁹ as long as to undifferentiated tumors¹⁶ and p53 expression³¹, these results were not reproduced by others¹⁹. Some parameters of basaloid immunohistochemical profile, as Her-2, PR, ER and EGFR positive did not correlate to c-kit expression as expected.

Maybe only a small subset of aggressive IDC and a minority of the basaloid tumors, as defined by ER, PR and Her-2 negative cases, are really c-kit expressing tumors. It seems that c-kit expression, when involved in breast carcinogenesis, plays an early role in transformation¹⁶ and thereby is lost during carcinogenesis. Therefore, putative positive cases would be those with a maintained c-kit expression.

Another concern was to determine if premalignant lesions could express any level of c-kit. At the adjacent normal tissue around the role-cut slides, columnar cells and atypical hyperplasia lesions were not reactive for c-

Table 3. c-kit expression in breast tissue. Main results available (adapted Tsutsui *et al.*)¹⁹

Author (year)	Method	c-kit expression				
		Normal breast tissue	Benign tumours	<i>In situ</i> cancers	Invasive cancers	Metastatic cancers
Natali <i>et al.</i> (1992) ²⁰	IHC ^a	6/6/ (100%)	28/36 (78%)		10/80 (13%)	1/40 (3%)
Matsuda <i>et al.</i> (1993) ²¹	IHC				2/10 (20%)	
Hines <i>et al.</i> (1995) ⁷	mRNA ^b IHC				9/11 (82%)	
Chui <i>et al.</i> (1996) ²²	IHC (IRS) ^c	6.22 + 2.11 (n = 20)	3.33 + 2.44 (n = 58)		0.43 + 1.27 (n = 57)	
Tsuura <i>et al.</i> (2002) ²³	IHC	338/338 (100%)	131/141 (93%)	0/11 (0%)	2/171 (1%)	
Palmu <i>et al.</i> (2002) ²⁴	IHC				33/40 (82%)	
Ko CD <i>et al.</i> (2003) ²⁵	IHC (IRS)	5.90 + 1.37 (n = 20)	4.05 + 1.82 (n = 20)		0.90 + 1.79 (n = 40)	1.06 + 1.86 (n = 18) 0.20 + 0.63 (n = 10)
Yared <i>et al.</i> (2004) ²⁶	IHC	21/21 (100%)	16/24 (88%)	3/29 (10%)	4/41%	0/4 (0%)
Ulivi <i>et al.</i> (2004) ²⁷	IHC mRNA	14/14 (100%) 14/14 (100%)		7/16 (44%) 12/16 (75%)	7/75 (9%) 3/14 (21%)	
Simon <i>et al.</i> (2004) ¹⁰	IHC				43/1654 (2.6%)	
Azoulay <i>et al.</i> (2005) ¹¹	IHC				18/18 (100%)	
Tsutsui <i>et al.</i> (2006) ¹⁹	IHC				59/217 (27%)	
Diallo <i>et al.</i> (2006) ⁵	IHC			55/104 (52.8%)		
Roussidis <i>et al.</i> (2007) ¹²	IHC	52/179 (29%)	17/101 (17%)	12/50 (24%)	13/28 (46%)	
Nalwoga <i>et al.</i> (2008) ⁹	IHC			5/65 (7.7%)		

^aImmunohistochemistry. ^bMessenger ribonucleic acid. ^cImmunoreactive score.

kit. Other authors registered heterogeneous pattern of c-kit expression in columnar cell lesions²⁹, decreasing with progressive atypia.

However, we demonstrated a statistical correlation between presence of c-kit expression and identification of *in situ* component of ductal carcinoma ($p = 0.044$). It is not clear if *in situ* component confers a worst or better prognosis to IDC³⁷; and basaloid type is not necessarily associated to CDIS. C-kit evaluation in DCIS has been performed in smaller groups of lesions^{5,9,16}. The role of tyrosine kinase transmembrane receptors in DCIS must be addressed in further analysis since it seems not always be coincident to the invasive counterpart. Other tyrosine kinase receptors

also show a non-linear accumulation during carcinogenesis. Her-2 expression, for instance, is more prevalent in DCIS than in IDC³⁸.

One interesting contribution was the opportunity to evaluate the metastasis present in axilar lymph nodes. Previous reports indicate that c-kit expression is variable among primary IDC and distant metastasis^{16,19,22,24,25}.

Impressively, all 43 cases evaluated were totally negative, in stromal or in epithelial cells present at the neoplastic tissue. It seems that c-kit expression is not a *sine qua non* condition for distant metastasis. Moreover, the few positive cases produced negative axilar metastasis, suggesting

that maybe c-kit expression in those tumors were not a major but rather a transient feature.

Recently, the expression of c-kit in malignant tumors became interesting to oncologists. The c-kit gene encodes a receptor tyrosine kinase that is differentially expressed in gastrointestinal stromal tumors (GIST), but not in other stromal neoplasm, such as smooth muscle and neural tumors. The novel chemotherapeutic agent containing STI571, an active inhibitor of c-kit tyrosine kinase activity, enables treatment of those tumors after surgery¹². Therefore; identification of other possible targets of STI571 is very appealing. However, the protein expression profile of IDC appears to be very heterogeneous, and according to other studies reported in the literature, few human IDC tumors express c-kit at the clinically relevant levels found in GIST. Indeed, Ayse Polat²⁹ and Yared *et al.*²⁶ reported that only 0% and 10% of IDC were c-kit positive, respectively. Although initially it seemed to function as a potential prognostic value in Phyllodes tumors of the breast, these results were not reproduced by others³¹.

In IDC, we could verify that in our cases stromal component is not reactive for many antigens evaluated. There are previous reports of stromal cells expressing steroidal receptors, such as desmoids tumors⁵ and p53 positive in sarcomas. Apparently, stromal component of IDC seems to be quiescent, since even proliferation rate, according to Ki-67 expression, is very low. It is clear that molecular reactivity of mesenchymal component of IDC are not in parallel of epithelium-transformed cells and more investigations are needed to delineate the stromal profile of IDC. Evidence indicates equivalent results at the stromal cells of lymph node metastasis.

Considering the hypothesis that c-kit positive IDC cases are members of the basaloid type, the aggressiveness and worst evolution of this group could justify the possibility of STI571 therapy. However, one prerequisite for effectiveness would be over expression of c-kit protein. Recently Imatinib was tested in 13 patients with advanced disease with no therapy response. Twelve patients died and the median overall survival was 7.7 months. No adverse effects were registered, but all cases were immunohistochemically c-kit negative³⁹.

The identification of proper c-kit over expression in a subset of aggressive IDC cases could turn possible to consider the STI571 therapy a potential agent in advanced disease¹⁶. We conclude that c-kit immunohistochemical expression is mostly negative in IDC regardless of component evaluated; lymph node metastasis of IDC also do not express c-kit; and prognostic variables (ER, PR, Her-2, Ki-67, tumor width and stage) are not associated to c-kit expression in IDC.

References

- Ross JS, Fletcher JA. Targeted therapy in breast cancer. The HER-2/neu gene and protein. *Mol Cell Proteomics*. 2004;3(4):379-98.
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-52.
- DeMatteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI571. *Hum Pathol*. 2002;33(5):466-77.
- Akin C, Metcalfe DD. The biology of Kit in disease and the application of pharmacogenetics. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(1):13-9; quiz 20.
- Diallo R, Rody A, Jackisch C, Tinge E, et al. C-KIT expression in ductal carcinoma in situ of the breast: co-expression with HER-2/neu. *Hum Pathol*. 2006;37:205-11.
- Cohen PS, Chan JP, Lipkuns kaya M, Biedler JL, Seeger RC. Expression of stem cell factor and c-kit in human neuroblastoma. The Children's Cancer Group. *Blood*. 1994;84(10):3465-72.
- Hines SJ, Organ C, Kornstein MJ, Krystal GW. Coexpression of the c-kit and stem cell factor genes in breast carcinomas. *Cell Growth Differ*. 1995;(6):769-79.
- Joensuu H, Pupa M, Tynninen O, Sihto H, Blom T, Mäenpää H, et al. Amplification of KIT, PDGFRA, VEGFR2, and EGFR in gliomas. *Mol Cancer Res*. 2006;4(12):927-34.
- Nalwoga H, Arnes JB, Wabinga H, Aklsen LA. Expression of EGFR and c-kit is associated with the basal-like phenotype in breast carcinomas of African women. *APMIS*. 2008;116(6):515-25.
- Simon R, Panussis S, Maurer R, et al. KIT (CD117)-positive breast cancers are infrequent and lack KIT gene mutations. *Clin Cancer Res*. 2004;10:178-83.
- Azoulay S, Laé M, Fréneaux P, Merle S, Al Ghuzlan A, Chnecker C, et al. KIT is highly expressed in adenoid cystic carcinoma of the breast, a basal-like carcinoma associated with a favorable outcome. *Mod Pathol*. 2005;18(12):1623-31.
- Roussidis AE, Theocharis AD, Tzanakakis GN, Karamanos NK. The importance of c-Kit and PDGF receptors as potential targets for molecular therapy in breast cancer. *Curr Med Chem*. 2007;14(7):735-43.
- Cristofanilli M, Morandi P, Krishnamurthy S, Reuben JM, Lee BN, Francis D, et al. Imatinib mesylate (Gleevec) in advanced breast cancer-expressing C-Kit or PDGFR-beta: clinical activity and biological correlations. *Ann Oncol*. 2008;19(10):1713-9.
- Hornick JL, Fletcher CD. Immunohistochemical staining for KIT (CD117) in soft tissue sarcomas is very limited in distribution. *Am J Clin Pathol*. 2002;117:188-93.
- Ko CD, Son BH, Ahn SH, Ka IW, Gong GY, Kim JC. Significance of mismatch repair protein expression in the chemotherapeutic response of sporadic invasive ductal carcinoma of the breast. *Breast Journal*. 2004;10(1):20-6.
- Tsuda H, Morita D, Kimura M, Shinto E, Ohtsuka Y, Matsubara O, et al. Correlation of KIT and EGFR overexpression with invasive ductal breast carcinoma of the solid-tubular subtype, nuclear grade 3, and mesenchymal or myoepithelial differentiation. *Cancer Sci*. 2005;96:48-53.
- Allred DG, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. 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.

18. Bankfalvi A, Boecker W, Reiner A. Comparison of automated and manual determination of HER2 status in breast cancer for diagnostic use: a comparative methodological study using the Ventana BenchMark automated staining system and manual tests. *Int J Oncol.* 2004;25(4):929-35.
19. Tsutsui S, Yasuda K, Suzuki K, Takeuchi H, Nishizaki T, Higashi H, et al. A loss of c-kit expression is associated with an advanced stage and poor prognosis in breast cancer. *Br J Cancer.* 2006;94:1874-8.
20. Natali PG, Nicoira MR, Sures I, Mottolese M, Botti, C, Ullrich A. Breast cancer is associated with loss of the c-kit oncogene product. *Int J Cancer.* 1992;52:713-7.
21. Matsuda R, Takahashi T, Nakamura S, Sekido Y, et al. Expression of the c-kit protein in human solid tumors and in corresponding fetal and adult normal tissues. *Am J Pathol.* 1993;142:339-46.
22. Chui X, Egami H, Yamashita J, et al. Immunohistochemical expression of the c-KIT proto-oncogene product in human malignant and non-malignant breast tissues. *Br J Cancer.* 1996;73:1233-6.
23. Tsuura Y, Suzuki T, Honma K, Sano M. Expression of c-KIT protein in proliferative lesions of human breast: sexual difference and close association with phosphotyrosine status. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2002;128:239-46.
24. Palmu S, Söderström KO, Quazi K, Isola J, Salminen E. Expression of c-KIT and HER-2 tyrosine kinase receptors in poor-prognosis breast cancer. *Anticancer Res.* 2002;22(1A):411-4.
25. Ko CD, Kim JS, Ko BG, et al. The meaning of the c-KIT proto-oncogene product in malignant transformation in human mammary epithelium. *Clin Exp Metastasis.* 2003;20:593-7.
26. Yared MA, Middleton LP, Bernstam FM, Cristofanilli M, Sahin AA. Expression of c-kit proto-oncogene product in breast tissue. *Breast J.* 2004;10(4):323-7.
27. Ulivi P, Zoli W, Medri L, et al. C-KIT and SCF expression in normal and tumor breast tissue. *Breast Cancer Res Treat.* 2004;83:33-42.
28. Maffini MV, Soto AM, Sonnenschein C, Papadopoulos N, Theoharides TC. Lack of c-kit receptor promotes mammary tumors in N-nitrosomethylurea-treated Ws/Ws rats. *Cancer Cell Int.* 2008;8:5.
29. Polat A. c-KIT expression in columnar cell lesions of the breast accompanied by benign and malignant breast diseases. *Pathol Res Pract.* 2007;203:765-9.
30. Djordjevic B, Hanna WM. Expression of c-kit in fibroepithelial lesions of the breast is a mast cell phenomenon. *Mod Pathol.* 2008;21(10):1238-45.
31. Tan PH, Jayabaskar T, Yip G, Tan Y, Hilmy M, Selvarajan S, et al. p53 and c-kit (CD117) protein expression as prognostic indicators in breast phyllodes tumors: a tissue microarray study. *Mod Pathol.* 2005;18(12):1527-34.
32. Kononen J, et al. Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. *Nat Med.* 1998;4(7):844-7.
33. Camp RL, Charette LA, Rimm DL, et al. Validation of tissue microarray technology in breast carcinoma. *Lab Invest.* 2000;80(12):1943-9.
34. Zhang D, et al. Reliability of tissue microarrays in detecting protein expression and gene amplification in breast cancer. *Mod Pathol.* 2003;16(1):79-84.
35. Loring P, et al. HER2 positivity in breast carcinoma: a comparison of chromogenic in situ hybridization with fluorescence in situ hybridization in tissue microarrays with targeted evaluation of intratumoral heterogeneity by in situ hybridization. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2005;13(2):194-200.
36. Henriksen KL, et al. Semi-quantitative scoring of potentially predictive markers for endocrine treatment of breast cancer: A comparison between whole sections and tissue microarrays. *J Clin Pathol.* 2006;14-8.
37. Logullo AF, Godoy AB, Mourão-Neto M, Simpson AJ, Nishimoto IN, Brentani MM. Presence of ductal carcinoma in situ confers an improved prognosis for patients with T1N0M0 invasive breast carcinoma. *Braz J Med Biol Res.* 2002;35(8):913-9.
38. Selvarajan S, et al. c-erbB-2 (HER-2/neu) immunohistochemistry in invasive breast cancer: is there concordance between standard sections and tissue microarrays? *Pathology.* 2006;38(4):316-20.
39. Cristofanilli M, Morandi P, Krishnamurthy S, Reuben JM, Lee BN, Francis D, et al. PDGFR-beta: clinical activity and biological correlations. *Ann Oncol.* 2008;19(10):1713-9.

Análise imunoistoquímica do Ki-67 em 140 pacientes com câncer de mama – Correlação com fatores clínico-patológicos e sobrevida

Immunohistochemical analysis of Ki-67 in 140 patients with breast cancer – Correlation with clinicopathological factors and survival

Wilmar José Manoel¹, Diego Franciel Marques Mühlbeier², Leonardo Barcelos de Paula³, Willana Caparelli Cimino de Araújo⁴, Fábio Marques de Almeida⁵, Gustavo Nogueira Caixeta⁶, Élbio Cândido de Paula⁷, Deidimar Cássia Batista Abreu⁸, Lorena Gonçalves Leal⁹, Vera Aparecida Saddi¹⁰

Hospital Araújo Jorge – Associação de Combate ao Câncer em Goiás.

¹ Mastologista e cirurgião oncológico do Hospital Araújo Jorge (HAJ) e do Centro Brasileiro de Radioterapia, Oncologia e Mastologia (Cebrom), mestre em Genética pela Universidade Católica de Goiás (UCG), doutorando em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás (UFG).

² Acadêmico de Biomedicina da UCG.

³ Biólogo, mestrando em Biologia Celular e Molecular pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

⁴ Biomédica pela UCG.

⁵ Biomédico, mestrando em Ciências da Saúde pela UFG.

⁶ Biomédico, citopatologista, imunoistoquímico do HAJ, mestre em Biologia pela UFG.

⁷ Médico patologista e professor adjunto do Departamento de Imagenologia e Patologia da UFG, chefe do Setor de Anatomia Patológica do HAJ.

⁸ Mastologista e cirurgiã oncológica do HAJ, mestre em Genética pela UCG.

⁹ Enfermeira da Seção de Quimioterapia do Cebrom.

¹⁰ Biomédica, mestre em Biologia Molecular, doutora em Fisiologia Humana pela USP, coordenadora do Programa de Mestrado em Genética da UCG, pesquisadora do Setor de Anatomia Patológica do HAJ.

Endereço para correspondência: Wilmar José Manoel, Rua S-6, 664, Ed. Araras, ap. 201, St. Bela Vista, 74823-470,

Goiânia, GO. Telefone: (62) 3255-1482, Fax: (62) 3265-0400, e-mail: wilmarmanoel@brturbo.com.br

Recebido em: 27/4/2009. Aceito após modificações em: 23/7/2009

Palavras-chaves

Câncer de mama; Ki-67;
Imunodeteção; Fator
prognóstico; Sobrevida.

Keywords

Breast cancer; Ki-67;
Immunodetection;
Prognostic factor; Survival.

RESUMO

O antígeno Ki-67 é utilizado para avaliar a atividade proliferativa em vários tumores. No entanto, o papel do Ki-67 como fator prognóstico em câncer de mama é ainda indefinido. O objetivo do trabalho foi analisar a expressão do antígeno Ki-67 correlacionando com fatores clínico-patológicos e sobrevida em pacientes com câncer de mama. Realizou-se a análise imunoistoquímica utilizando anticorpos monoclonais MIB-1 em 140 amostras de câncer de mama de mulheres com idade entre 27 e 90 anos, atendidas no Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer de Goiás. O ponto de corte para a análise foi de 25%. A sobrevida global em cinco anos foi de 77,1%. Houve sobrevida significativamente pior nos casos com linfonodos positivos ($p < 0,0001$), tumores maiores ($p < 0,0001$), estádios mais avançados ($p < 0,0001$) e pacientes com receptores hormonais negativos ($p = 0,019$). Pacientes com imunodeteção de Ki-67 em mais de 25% das células tiveram pior sobrevida quando comparadas àquelas que expressaram Ki-67 em menos de 25% das células examinadas (70,8% x 82,7%), porém essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,094$). A hiperexpressão do Ki-67 não se correlacionou com pior sobrevida no grupo de pacientes analisadas.

ABSTRACT

The Ki-67 antigen is used to evaluate proliferative activity in several tumors. However the role of the Ki-67 as a prognostic factor in breast cancer is still undefined. The aim of present study was to analyze the expression of Ki-67 antigen correlating with clinicopathological factors and survival in patients with breast cancer. We carried out an immunohistochemical analysis using MIB-1 monoclonal antibody in 140 specimen of breast cancer of women with age between 27 and 90 years. The cut-off point was 25%.

The five year overall survival was 77.1%. There was a significant worse survival of patients with node positive ($p < 0.0001$), larger tumors ($p < 0.0001$), more advanced stages ($p < 0.0001$) and with negative hormonal receptors ($p = 0.019$). Patients with Ki-67 immunodetection in more than 25% of the tumors cells showed a poorer outcome when compared with those that express Ki-67 in less than 25% of the cells examined (70.8% x 82.7%), however this difference was not statistically significant ($p = 0,094$). The overexpression of Ki-67 did not correlate with a worse survival in the group of patients analyzed.

Introdução

O câncer de mama é uma das neoplasias mais frequentemente diagnosticadas entre as mulheres no mundo ocidental. O tamanho do tumor, o tipo histológico, as características celulares e nucleares, o índice mitótico, a invasão vascular, os receptores hormonais e o *status* dos linfonodos axilares são biomarcadores de prognóstico rotineiramente utilizados¹.

Nas últimas décadas, os marcadores de proliferação celular vêm sendo avaliados extensivamente como ferramentas prognósticas no câncer de mama. Entretanto, os únicos fatores prognósticos que são utilizados na tomada de decisão clínica se baseiam em algumas características histopatológicas, como o tamanho do tumor, o *status* nodal e dos receptores hormonais, a presença de metástases a distância, o tipo histológico, a invasão linfovascular, a amplificação do c-erbB-2 e a idade².

Entre os diversos marcadores de proliferação celular, a proteína Ki-67 é a mais frequentemente avaliada no câncer de mama³. Ela foi identificada por Gerdes e colaboradores em 1991 como uma proteína nuclear não histônica, após o anticorpo correspondente ter sido descrito pelo mesmo grupo em 1983^{4,5}.

A proteína Ki-67 está presente em todas as células em proliferação e há grande interesse no seu papel como marcador de proliferação celular^{4,5}. O fato de a proteína Ki-67 estar atuando durante todas as fases ativas do ciclo celular (G1, S, G2 e mitose), exceto na fase de intérfase (G0)⁶, a caracteriza como um excelente marcador para determinar a fração proliferativa.

A imunodeteção da proteína Ki-67, quando em hiperexpressão, tem sido utilizada em muitos estudos como um fator prognóstico e como marcador preditivo no câncer de mama precoce. Existem poucos trabalhos analisando o valor preditivo de resposta à quimioterapia primária. A maior parte dos estudos é retrospectiva com esquemas terapêuticos e metodologias diversas, produzindo resultados conflitantes².

A análise da proteína Ki-67 como parâmetro independente revela que pacientes com hiperexpressão dessa proteína apresentam sobrevida global e intervalo livre de

doença significativamente menor, tanto em pacientes com linfonodos negativos quanto positivos⁷.

O objetivo deste trabalho é avaliar as possíveis associações entre a imunodeteção da proteína Ki-67 e as características clínico-patológicas e sobrevida de 140 pacientes com câncer de mama tratadas no Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás.

Métodos

Neste estudo retrospectivo foram incluídas 140 pacientes do sexo feminino portadoras de câncer de mama nos diversos estádios clínicos, com idade variando de 27 a 90 anos, atendidas no Hospital Araújo Jorge (HAJ), em Goiânia – GO, entre os anos de 1997 e 2000, cujos espécimes de biópsias ou de peças cirúrgicas fixadas em formalina e incluídas em parafina foram submetidas à análise imunoistoquímica para avaliação da imunodeteção da proteína Ki-67. As características clínico-patológicas, tais como tamanho do tumor, *status* nodal e dos receptores hormonais e metástases a distância, foram também analisadas.

Para os casos em que se constatou perda de seguimento antes de cinco anos, foram feitas buscas por meio de contato telefônico e pesquisa no Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia, resultando após as buscas em uma perda de seguimento de 12 pacientes (8,6%). Utilizou-se para esses casos a data de censura como sendo a da última consulta contida no prontuário.

A análise imunoistoquímica foi realizada no Laboratório de Imunoistoquímica do Departamento de Anatomia Patológica do HAJ, empregando o método da estreptoavidina-biotina-imunoperoxidase (Super ABC *Kit* universal, Novocastra). Para detecção do antígeno Ki-67, utilizaram-se anticorpos MIB-1 (Dako). Os cortes montados em lâminas silanizadas foram desparafinizados com o uso de xilol e hidratados em uma bateria de etanol com concentrações decrescentes até 50% e água destilada. O bloqueio da peroxidase endógena foi feito em peróxido de hidrogênio a 3%, durante 30 minutos, e depois as lâminas foram lavadas com tampão fosfato (PBS) pH 7,4 por 5 minutos. Em seguida, os cortes foram submetidos à recuperação

antigênica, utilizando-se de tampão citrato 10 mM pH 6,0 (Merck) em panela de pressão por 5 minutos. Depois foram lavados com tampão PBS por 5 minutos. As lâminas foram, então, incubadas a 4 °C, *overnight*, com o anticorpo monoclonal MIB-1 (1:400), diluído em solução de PBS com albumina bovina a 1%. Após a incubação com os anticorpos primários, as lâminas foram lavadas 3 vezes em PBS, por 5 minutos, e incubadas durante 1 hora com o anticorpo secundário biotilado (Super ABC *Kit* universal, Novocastra). Novamente foram lavados com PBS e incubados com o complexo biotina-avidina-peroxidase (Super ABC *Kit* universal, Novocastra) por 40 minutos. Após nova lavagem com PBS, por 5 minutos, as reações foram reveladas com tetra-hidroclorato de 3-3' diaminobenzidina (Sigma), por 5 minutos, e levemente contracoradas com hematoxilina. Em seguida, as lâminas foram desidratadas e montadas com lamínula. Pelo menos dois profissionais avaliaram de forma independente a expressão do antígeno Ki-67 em, no mínimo, 200 células tumorais. Nos casos conflitantes, o resultado final foi concluído pela análise conjunta da equipe. Adicionalmente, era desconhecida a história clínica individual das pacientes durante a análise microscópica. O padrão para marcação positiva foi a coloração específica do núcleo celular. A imunomarcação do Ki-67 foi pontuada quanto à proporção de células marcadas em relação ao total de células tumorais, obtendo-se um índice de proliferação celular expresso em porcentagem. O *cut-off* utilizado foi de 25% (Figuras 1 e 2), baseado em Spyrtos *et al.*⁸.

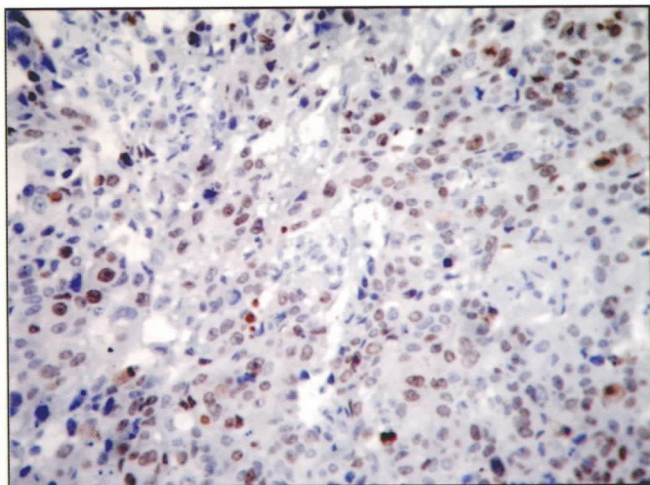


Figura 1. Fotomicrografia mostrando carcinoma de mama com expressão do Ki-67 em mais de 25% das células tumorais examinadas.

O teste do qui-quadrado foi utilizado para testar a associação entre as variáveis qualitativas. As curvas de sobrevida, estimadas pelo método de Kaplan-Meier, foram utilizadas para descrever as proporções acumuladas de óbitos

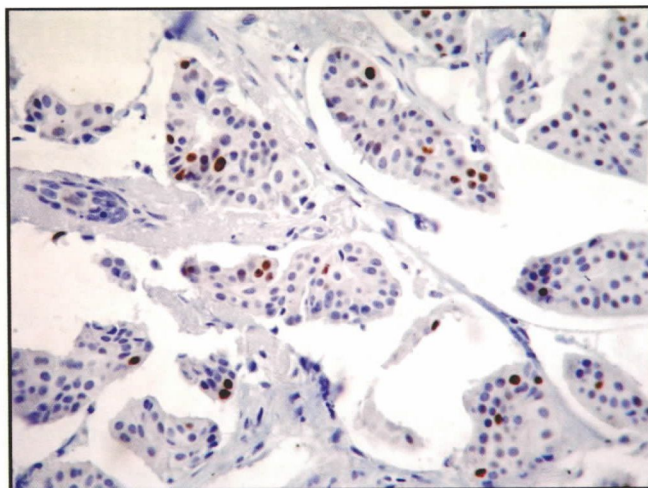


Figura 2. Fotomicrografia mostrando carcinoma de mama com expressão do Ki-67 em menos de 25% das células tumorais examinadas.

(sobrevida global) conforme o tempo de acompanhamento das pacientes e da variável selecionada. O teste Log-rank foi empregado para comparação das funções de sobrevida para cada variável. As análises foram realizadas com o programa estatístico MedCalc versão 10.0 (Mariakerke, Bélgica).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Associação de Combate ao Câncer em Goiás.

Resultados

A média de idade das pacientes estudadas foi de 49,5 anos, e a mediana foi de 48 anos. Das 140 pacientes, 79 (56,4%) foram diagnosticadas na pré-menopausa.

Quanto ao tipo histológico, 115 (82,1%) tumores eram do tipo carcinoma ductal infiltrante, 5 (3,6%) eram medulares, 3 (2,1%) eram lobulares, 3 (2,1%) eram carcinomas *in situ* e outros 8 (5,7%) se dividiram entre doença de Paget e associação de dois ou mais tipos histológicos. Em 6 (4,3%) casos o tipo histológico do tumor não foi informado. A tabela 1 apresenta a descrição das frequências das variáveis relativas às características clínico-patológicas analisadas.

A sobrevida global em cinco anos foi de 77,1% (Figura 3), sendo de 62,9% para as pacientes com metástases linfonodais e 91,4% para aquelas sem metástases (Figura 4) ($p < 0,0001$). As pacientes com tumores menores do que 2 centímetros apresentaram sobrevida de 100%, as com tumores entre 2 e 5 centímetros, de 81,7%, enquanto para aquelas com tumores maiores do que 5 centímetros a sobrevida foi de 55,3% (Figura 5) ($p < 0,0001$). Em relação ao estadiamento clínico na admissão, constatou-se elevada diferença na função da sobrevida, variando de 100% para pacientes no estágio 0 até 0%, no estágio IV. As pacientes no estágio I tiveram sobrevida de 94,4%, as do está-

Tabela 1. Características tumorais das pacientes estudadas

Variável	N	%
Tamanho do tumor (cm)		
Até 2,0	24	17,1
2,0-5,0	71	50,7
5,0 ou mais	38	27,1
Sem informação	7	5,0
Grau de anaplasia		
I	8	5,7
II	77	55,0
III	27	19,3
Não avaliado	28	20,0
Linfonodo comprometido		
Sim	70	50,0
Não	70	50,0
Receptor de estrogênio		
Negativo	76	54,3
Positivo	64	45,7
Receptor de progesterona		
Negativo	95	67,9
Positivo	44	31,4
Não avaliado	1	0,7
Ki-67		
≥ 25%	75	53,6
< 25%	65	46,4

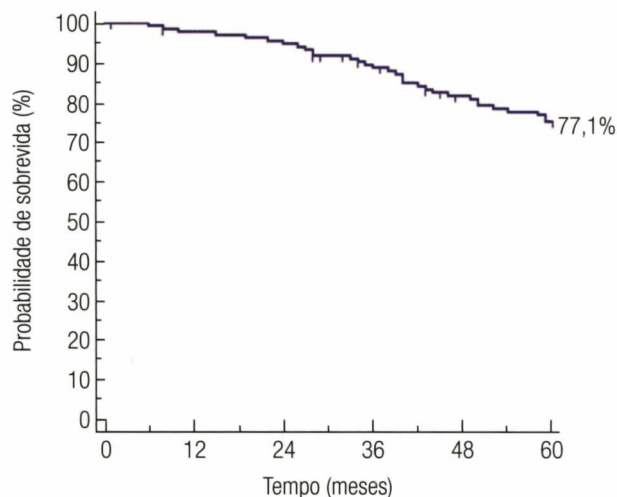


Figura 3. Sobrevida global.

dio II, de 81,8% e as do estágio III, de 68,6% (Figura 6) ($p < 0,0001$). Considerando os receptores hormonais de estrogênio (RE) e progesterona (RP), a sobrevida foi de 94,7% para as pacientes que apresentavam ambos os receptores positivos, de 74,3% para ambos negativos, de 66,7% para receptores de estrogênio negativos e de progesterona positivos e de 60% para as pacientes com receptores de estrogênio positivos e de progesterona negativos (Figura 7) ($p = 0,019$).

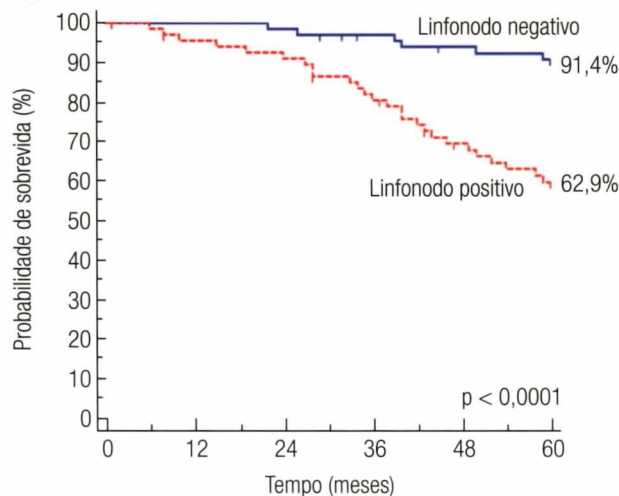


Figura 4. Sobrevida e status nodal.

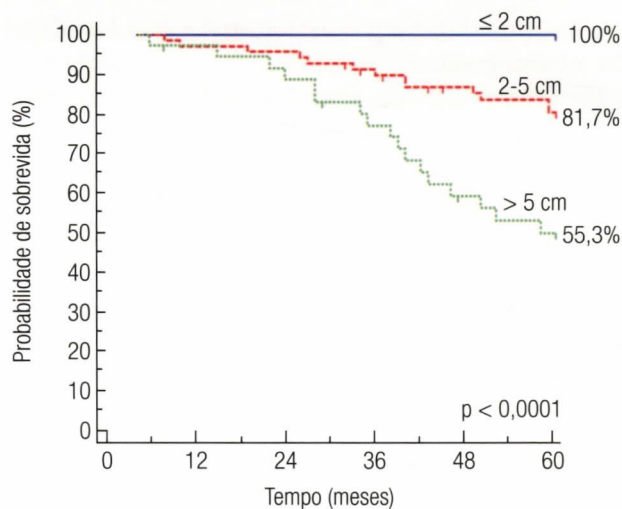


Figura 5. Sobrevida e tamanho tumoral.

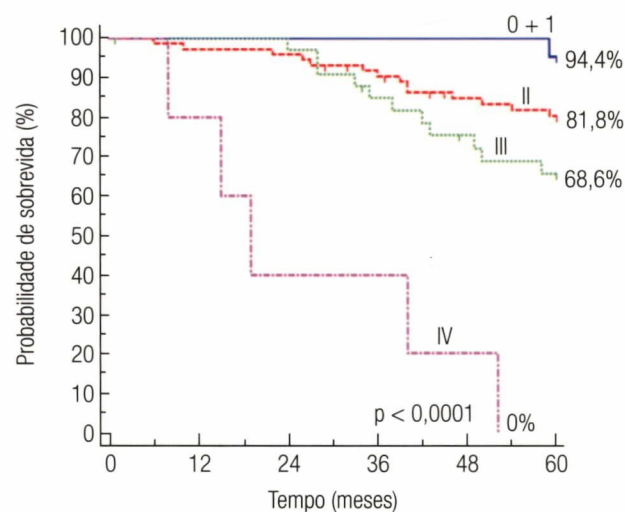


Figura 6. Sobrevida e estadiamento clínico.

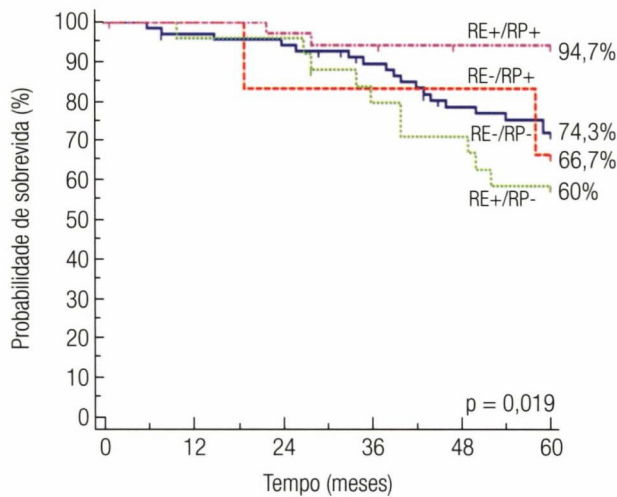


Figura 7. Sobrevida e status dos receptores hormonais.

Não houve diferença significativa na sobrevida das pacientes com relação a idade (maior ou menor de 40 anos), status menstrual (pré e pós-menopausa) e grau histológico (alto e baixo grau).

Na análise imunoistoquímica do Ki-67, as pacientes com expressão menor do que 25% apresentaram sobrevida maior (82,7%) em relação às pacientes com expressão do Ki-67 acima de 25% (70,8%). Apesar das diferenças observadas, estas não foram estatisticamente significativas (Figura 8) ($p = 0,094$).

Foi observada associação entre a expressão do Ki-67 com o tamanho do tumor ($\chi^2 = 7,43$; $p = 0,024$) e com a negatividade do receptor de estrogênio ($\chi^2 = 4,40$; $p = 0,036$).

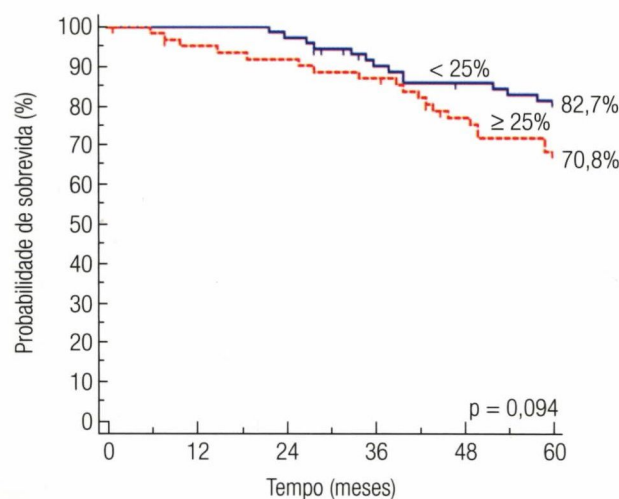


Figura 8. Sobrevida e expressão do Ki-67.

Discussão

O gene Ki-67, localizado no braço longo do cromossomo humano 10 (10q25)⁹, codifica duas formas de mRNA, resultado

de *splicing* alternativo. Com isso, há produção de duas isoformas da proteína – a isoforma “grande”, com uma massa molecular calculada de 359 kD, e a isoforma “pequena”, com massa de 320 kD. A presença ou a ausência da sequência codificada pelo éxon 7 do gene diferencia uma isoforma da outra¹⁰.

Durante a intérfase, a proteína Ki-67 está localizada principalmente no nucléolo, enquanto na mitose está presente em todos os cromossomos, formando uma estrutura reticular que circunda o cromossomo na metáfase¹¹. O seu papel é vital na proliferação celular, uma vez que a inibição de sua expressão, utilizando nucleotídeos antissenso, impede tal proliferação¹⁰.

Poucos estudos relatam a imunodeteção da proteína Ki-67 no tecido mamário normal. Nas amostras de mama normal ou no epitélio normal junto a fibroadenomas, a expressão da proteína Ki-67 é baixa (< 3% das células)¹², porém está hiperexpressa, com alta diferença estatística em relação ao tecido normal, na hiperplasia de tipo usual (HUT – *hyperplasia of usual type*), que é uma lesão comumente associada com o aumento de risco e subsequente desenvolvimento do câncer de mama¹³.

Há forte evidência na capacidade de Ki-67 em discriminar grupos de bom e mau prognósticos na população de pacientes com linfonodos negativos, quando considerado como variável independente¹⁴.

A imunodeteção da proteína Ki-67 foi considerada fator prognóstico relevante em 100% dos estudos analisados por Colozza *et al.*², em uma revisão de literatura com 5.137 pacientes.

Azambuja *et al.*¹⁵, em uma metanálise envolvendo 12.155 pacientes, concluiu que a expressão de Ki-67/MIB-1 confere pior sobrevida e maior risco de recidiva em pacientes com câncer de mama precoce, além de estar associada com maior risco de recidiva em pacientes com linfonodos positivos e negativos no câncer de mama.

Em outro artigo de revisão e metanálise, Stuart-Harris *et al.*¹⁶, avaliaram 43 estudos com um total de 15.790 pacientes e concluíram que, na grande maioria dos estudos, existe correlação entre a imunodeteção de Ki-67 e o pior prognóstico em pacientes com câncer de mama.

Na presente casuística a média de idade foi de 49,5 anos, com 56,4% das pacientes na pré-menopausa. O tipo histológico mais comum foi o carcinoma ductal infiltrante (82,1%). Das 140 pacientes do sexo feminino, 33 (23,6% das pacientes estudadas) evoluíram para o óbito – 32 pacientes (22,9%) por neoplasia e apenas 1 (3% dos óbitos) por causa não relacionada à doença maligna, tendo o óbito sido causado por uma pneumonia associada a *diabetes mellitus*.

A maioria das pacientes foi diagnosticada no estágio clínico II (55,8%), com a maior parte dos tumores apresentando entre 2 e 5 centímetros e 50% delas apresentan-

do linfonodos comprometidos pela neoplasia, resultados semelhantes àqueles encontrados na literatura¹⁷.

A associação observada entre a expressão do Ki-67, o tamanho do tumor e a negatividade do receptor de estrógeno pode ser explicada pelo fato de representarem fatores de piora no prognóstico¹⁸.

A sobrevida global em cinco anos foi de 77,1% (Figura 3), variando de 62,9% entre as pacientes que apresentaram metástases para linfonodos, e 91,4% para as que não apresentaram (Figura 4) ($p < 0,0001$), resultados semelhantes foram encontrados por Mendonça *et al.*¹⁷, em 2004.

A sobrevida nos diversos estádios foi de 100% no estágio clínico 0, de 94,4% dos casos no estágio clínico I, de 81,8% dos casos no estágio clínico II e de 68,6% no estágio clínico III; nenhuma paciente encontrava-se viva no estágio clínico IV após cinco anos de seguimento (Figura 6) ($p < 0,0001$).

O grau histológico, a idade e o *status* menstrual não mostraram correlação com a sobrevida. Estudo de Mendonça *et al.*¹⁷ mostra que, quando os fatores prognósticos relativos ao tumor foram analisados, ajustando a idade e o nível de escolaridade, apenas o grau de comprometimento ganglionar se manteve como fator fortemente indicativo de pior prognóstico. Com relação à idade, o pequeno número de casos de pacientes abaixo de 40 anos pode ter sido o fator que influenciou a análise estatística conclusiva.

A presença de receptores esteroides hormonais (receptor de estrógeno e receptor de progesterona) representa características relativamente fracas como fator prognóstico para pacientes com câncer de mama, mas esses receptores são os mais fortes fatores preditivos para a resposta à terapia endócrina¹. Apesar de que neste estudo as pacientes que apresentaram RE+/RP+ tiveram melhor sobrevida que as demais pacientes (Figura 7) ($p = 0,019$).

Pacientes com imunodeteção da proteína Ki-67 maior do que 25% das células tumorais estudadas tiveram sobrevida pior (70,8%) em comparação com aquelas com imunodeteção menor do que 25%, que tiveram sobrevida de 82,7% (Figura 8) ($p = 0,095$). Apesar de não haver diferença estatisticamente significativa, isso poderia ser explicado, como no caso da revisão de Mirza *et al.*¹⁴ que sugere que o número de casos ideal para atingir significância é de no mínimo 200 pacientes com um seguimento de cinco anos. Outro dado que poderia ser levado em consideração é que o *cut-off* utilizado na avaliação foi de 25%. O ponto de corte de 25% é mais adequado para identificação de tumores altamente proliferativos; com isso, excluem-se pacientes com tumores de baixo índice de proliferação, o que poderia evitar esquemas mais agressivos de quimioterapia. No entanto, o Ki-67 deve ser combinado com outros marcadores prognósticos utilizados na rotina para decisões acerca do tipo de terapia a ser utilizada⁸. Em vários ou-

tros estudos^{15,16}, ocorre uma grande variação nesse ponto de corte. Estudos sugerem 15% como limite ótimo para distinção entre baixa e alta taxa proliferativa em tumores metastáticos e 10% para tumores primários¹⁸.

Com base neste estudo, são necessárias novas investigações com maior número de casos e o estabelecimento de padronização para o ponto de corte de análise da proteína Ki-67 por meio da imunistoquímica para estabelecer o Ki-67 como possível fator prognóstico, o que poderia servir de auxílio na adequação de esquemas terapêuticos de melhor resposta para esse grupo de pacientes.

Referências

1. Laguens G, Coronato S, Girolamo W. Biomarkers in breast cancer. *Cent Eur J Med.* 2006;1(4):330-47.
2. Colozza M, Azambuja E, Cardoso F, Sotiriou C, Larsimont D, Piccart MJ. Proliferative markers as prognostic and predictive tools in early breast cancer: where are we now? *Ann Oncol.* 2005; 16:1723-39.
3. Schindlbeck C, Kampik T, Janni W, Rack B, Jeschke U, Krajewski S, et al. Prognostic relevance of disseminated tumor cells in the bone marrow and biological factors of 265 primary breast carcinomas. *Breast Cancer Res.* 2005;7:1174-85.
4. Gerdes J, Li L, Schlueter C, Duchrow M, Wohlenberg C, Gerlach C, et al. Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67. *Am J Pathol.* 1991;138:867-73.
5. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer.* 1983;31:13-20.
6. Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker H-H, Schwab U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol.* 1984;133:1710-5.
7. Trihina H, Murray S, Price K, Gelber RD, Golouh R, Goldhirsch A, et al. Ki-67 expression in breast carcinoma: its association with grading systems, clinical parameters, and other prognostic factors – a surrogate marker? *Cancer.* 2003;97:1321-31.
8. Spyrtos F, Ferrero-Poüs M, Trassard M, Hacène K, Phillips E, Tubiana-Hulin M, et al. Correlation between MIB-1 and other proliferation markers: clinical implications of the MIB-1 cutoff value. *Cancer.* 2002;94(8):2151-9.
9. Fonatsch C, Duchrow M, Rieder H, Schlüter C, Gerdes J. Assignment of the human Ki-67 gene (MK167) to 10q25-qter. *Genomics.* 1991;11:476-7.
10. Schlüter C, Duchrow M, Wohlenberg C, Becker MHG, Key G, Flad H-D, et al. The cell proliferation-associated antigen of antibody Ki-67: a very large, ubiquitous nuclear protein with numerous repeated elements, representing a new kind of cell cycle-maintaining proteins. *J Cell Biol.* 1993;123:513-22.
11. Kill IR. Localisation of the Ki-67 antigen within the nucleolus: evidence for a fibrillar-deficient region of the dense fibrillar component. *J Cell Sci.* 1996;109:1253-63.
12. Urruticochea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:7212-20.

ARTIGO ORIGINAL

Análise imunoistoquímica do Ki-67 em 140 pacientes com câncer de mama –
Correlação com fatores clínico-patológicos e sobrevida

Manoel WJ *et al.*

13. Shaaban AM, Sloane JP, West CR, Foster CS. Breast cancer risk in usual ductal hyperplasia is defined by estrogen receptor- α and Ki-67 expression. *Am J Pathol.* 2002;160:597-604.
14. Mirza AN, Mirza NQ, Vlastos G, Singletary SE. Prognostic factors in node-negative breast cancer: a review of studies with sample size more than 200 and follow-up more than 5 years. *Ann Surg.* 2002;235:10-26.
15. Azambuja E, Cardoso F, De Castro Jr G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as a prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. *Br J Cancer.* 2007;96:1504-13.
16. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast.* 2008; 17(4):323-34.
17. Mendonça GAS, Silva AM, Caula WM. Características tumorais e sobrevida de cinco anos em pacientes com câncer de mama admitidas no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2004;20(5):1232-9.
18. Park D, Kåresen R, Noren T, Sauer T. Ki-67 expression in primary breast carcinomas and their axillary lymph node metastases: clinical implications. *Virchows Arch.* 2007;451:11-8.

Correlação entre achados anatomopatológicos de lesões mamárias não palpáveis e exames de imagem

Correlation between anatomopathological real find of non-palpable breast lesions and test of image

Cássio Furtini Haddad¹, Fernanda Miranda dos Reis¹, Valéria Cristina Pereira Almeida¹, Frederico Viana Negrão de Lima¹, Edite de Fátima Pinto¹, Cristóvão Pinheiro Barros², Annamaria Massahud Rodrigues dos Santos²

Serviço de Mastologia do Hospital Governador Israel Pinheiro – Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG).

¹ Ex-residente do Serviço de Mastologia do Hospital Governador Israel Pinheiro – IPSEMG.

² Preceptor(a) da Residência Médica de Mastologia do Hospital Governador Israel Pinheiro – IPSEMG.

Endereço para correspondência: Cássio Furtini Haddad, Alameda das Acácias, 450, Jardim das Palmeiras, 37200-000, Lavras, MG. Telefones: (35) 3821-1281, (35) 9979-0072, Fax: (35) 3821-2888, e-mail: cassiohaddad@hotmail.com

Recebido em: 8/5/2009. Aceito após modificações em: 12/6/2009

Palavras-chaves

Marcação estereotáxica;

Lesões benignas;

Carcinoma de mama.

RESUMO

Objetivos: Descrever cirurgias guiadas por agulhamento de lesões mamárias não palpáveis e avaliar sua correlação anatomopatológica. **Métodos:** Realizou-se um estudo descritivo, retrospectivo, a partir da análise dos prontuários de pacientes da Clínica de Mastologia do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG). Foram selecionados todos os casos de pacientes submetidas à biópsia cirúrgica de lesão mamária não palpável após agulhamento guiado por mamografia ou ultrassonografia, durante o período de 3/8/2004 a 25/5/2006. Foram analisadas as seguintes variáveis: idade da paciente à época da cirurgia, tipo de lesão mamária apresentada ao exame de imagem e resultado anatomopatológico. **Resultados:** Houve um total de 261 cirurgias. Foram elegíveis 236 casos. A idade média das pacientes foi de 50,9 anos (19-91 anos). Em 120 casos (50,85%), a biópsia foi realizada em virtude de microcalcificações mamárias; em 95 casos (40,25%), por nódulo; em 15 casos (6,36%), por assimetria focal e em 6 casos (2,54%), por distorção arquitetural. O resultado anatomopatológico foi benigno em 170 casos (72,03%) e maligno em 66 (27,97%). **Conclusões:** A casuística do Serviço de Mastologia do IPSEMG está de acordo com os dados encontrados na literatura. A biópsia cirúrgica de lesões mamárias não palpáveis guiada por agulhamento é um procedimento capaz de estabelecer o correto diagnóstico diferencial dessas lesões, diagnosticar o câncer de mama em fases iniciais e promover a remoção completa das lesões em tempo cirúrgico, frequentemente, único.

Keywords

Stereotactic localization;

Benign lesions;

Breast cancer.

ABSTRACT

Objectives: To describe surgical biopsies after wire localization of non palpable mammary lesions and to consider their anatomopathological correlation. **Methods:** A descriptive and retrospective study was realized through analysis of handbooks of patients at Mastology Clinics of the Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG). All cases of patients submitted to surgical biopsy of non-palpable mammary lesion after wire localization for mammography or ultrasound, during the period of 8/3/2004 to 5/25/2006, were selected. The variables analyzed were: age of the patient at the time of the surgery, type of breast lesion presented during the tests of image and anatomopathological result. **Results:** There were a total of 261 surgeries, which 236 cases were elected. The average age of the patients was 50,9 years (19-91 years). In 120 cases (50.85%) the biopsy was made due to the mammary microcalcifications; in 95 cases (40.25%) for nodule; in 15 cases (6.36%) for focal asymmetry and in 6 cases (2.54%) for architectural distortion. The anatomopathological result was benign in 170 cases (72.03%) and malignant

in 66 (27.97%). **Conclusions:** *The casuistic of the Mastology Service of IPSEMG is compatible with the data founded in literature. The surgical management of non-palpable breast lesions after wire localization is a procedure which is able to establish the differential diagnostic of these lesions, breast cancer diagnosis in early stage and to promote the complete removal of the injuries in frequently single surgical time.*

Introdução

Com o advento do rastreamento mamográfico do câncer de mama, as cirurgias decorrentes de alterações mamárias visibilizadas somente com os métodos de imagem estão se tornando mais frequentes, principalmente nos países desenvolvidos. A biópsia guiada por agulhamento é um método de simples execução, de alta eficácia propedêutica e de baixo custo, proporcionando diagnóstico precoce para o câncer de mama.

O câncer de mama é, atualmente, um problema de saúde pública, tanto em países em desenvolvimento, como o Brasil, quanto em países desenvolvidos, como Estados Unidos e países europeus. Tal situação se deve, em grande parte, à dificuldade de prevenção primária (eliminar fatores de risco e diagnosticar e tratar lesões precursoras).

No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (Inca) estimou, em 2008, 49.400 casos novos da doença¹. Nos Estados Unidos, a American Cancer Society avaliou a ocorrência de 179.920 novos casos também durante o ano de 2008.

Com o crescente aumento na incidência, uma das principais armas para a diminuição da mortalidade, por câncer de mama, é o diagnóstico precoce.

Nas duas últimas décadas, houve uma importante mudança na abordagem do carcinoma de mama, em consequência do estabelecimento de programas de rastreamento mamográfico². Dessa forma, grande parte dos tumores passou a ser diagnosticada com menores dimensões, sem apresentar-se como lesões palpáveis ao exame clínico, ou seja, tumores detectados apenas por métodos de imagem.

A partir da década de 1980, estabeleceu-se a localização radiográfica com agulha por meio da mamografia como método diagnóstico de lesões mamárias não palpáveis, tornando-se, na época, o padrão-ouro na investigação desse tipo de alteração.

Ao mesmo tempo, o ultrassom também passou a servir como método de imagem importante para localizar e marcar lesões mamárias impalpáveis, com o objetivo de se obter um diagnóstico histológico definitivo.

De acordo com o estudo de Kopans (1996), aproximadamente 30% das biópsias guiadas por agulhamento de lesões de mama não palpáveis correspondem a alterações malignas (carcinoma *in situ* ou invasor)³.

A biópsia cirúrgica após agulhamento pré-operatório representa prática frequente e crescente nos dias atuais, sendo um procedimento simples, eficaz e seguro na detecção precoce do câncer de mama, além de se traduzir em ato terapêutico, frequentemente único, na abordagem de lesões mamárias não palpáveis⁴.

Métodos

Realizou-se um estudo descritivo, retrospectivo, a partir da análise dos prontuários de pacientes da Clínica de Mastologia do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG). Foram selecionados todos os casos de pacientes submetidas à biópsia cirúrgica de lesão mamária não palpável após agulhamento guiado por mamografia ou ultrassonografia, durante o período de 3/8/2004 a 25/5/2006, no Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP).

O procedimento de agulhamento pré-cirúrgico para a exérese da lesão foi realizado no Serviço de Radiologia ou em uma das clínicas conveniadas do IPSEMG. As cirurgias ocorreram no HGIP, foram executadas pelos membros do Serviço de Mastologia e realizadas sob anestesia local associada à sedação endovenosa. A peça cirúrgica, após marcação das bordas, era fixada em formol e enviada para análise anatomopatológica. A radiografia da peça operatória foi realizada em todos os casos de microcalcificações mamárias.

Houve um total de 261 cirurgias guiadas por agulhamento durante o período mencionado. Destas, 25 pacientes foram excluídas: 11 pelo fato de o prontuário médico não ter sido encontrado para análise e 14 pelo resultado de anatomopatológico da cirurgia não estar registrado em prontuário.

A amostra final do trabalho constituiu-se, assim, de 236 casos. Foram analisadas as seguintes variáveis: idade da paciente na época da cirurgia, tipo de lesão mamária apresentada e resultado anatomopatológico. O tipo de lesão foi dividido em quatro grupos: nódulo, microcalcificações, assimetria focal e distorção arquitetural do parênquima mamário.

A análise de anatomia patológica foi feita pelos laboratórios conveniados à rede IPSEMG. Para o resultado de

hiperplasia típica, foram considerados todos os casos de hiperplasia epitelial em que não houvesse atipias.

O programa Microsoft Excel foi utilizado para a montagem do banco de dados e análise estatística.

Resultados

Foram incluídos, na amostra final do estudo, 236 casos de biópsias por agulhamento guiado por mamografia ou ultrassonografia.

A idade média das pacientes submetidas à biópsia foi de 50,9 anos (19-91 anos), com mediana de 51 anos. Nas lesões benignas, a média de idade foi de 49,6 anos e, nas malignas, de 54,2 anos.

Em 120 casos (51,06%), a biópsia foi realizada devido a microcalcificações mamárias; em 95 casos (40,43%), por nódulo; em 15 casos (6,38%), por assimetria focal e em 6 casos (2,13%), por distorção arquitetural (Tabela 1).

O resultado anatomopatológico foi benigno em 170 casos (72,03%) e maligno em 66 (27,97%) (Tabela 2). Tanto nas lesões malignas quanto nas benignas as microcalcificações foram o tipo de lesão mais frequente, representando 51,52% e 50,59%, respectivamente.

A tabela 3 mostra os resultados anatomopatológicos das 236 lesões excisadas por agulhamento.

Considerando-se os resultados benignos, os principais achados foram: alterações funcionais benignas da mama – AFBM (38,82%), fibroadenoma (25,29%) e hiperplasia ductal típica (14,71%). Avaliando-se as principais lesões de risco para carcinoma invasivo, houve 1 caso de carcinoma lobular *in situ*, 1 caso de hiperplasia lobular atípica e 8 casos de hiperplasia ductal atípica, representando, respectivamente, 0,42%, 0,42% e 3,39% dos achados.

Dos 66 casos com diagnóstico de carcinoma, 45 (67,69%) foram de carcinoma invasivo e 21 (32,31%), de carcinoma *in situ*. O carcinoma ductal invasivo foi o tipo de lesão maligna mais encontrada (40 casos, 60,61%), seguido pelo carcinoma ductal *in situ* (21 casos, 31,82%) e pelo carcinoma lobular invasivo (3 casos, 4,55%).

Tabela 2. Frequência de achados anatomopatológicos benignos e malignos

Tipo	Anatomopatológico	
	Frequência	Percentual
Benigno	170	72,03
Maligno	66	27,97
Total	236	100

Tabela 3. Resultado anatomopatológico das 236 biópsias por agulhamento

AP	Anatomopatológico	
	Frequência	Percentual
Adenose	2	0,85
Adenose esclerosante	3	1,28
AFBM	66	27,97
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	21	8,90
Carcinoma ductal invasivo	40	16,95
Carcinoma lobular <i>in situ</i>	1	0,42
Carcinoma lobular invasor	3	1,28
Carcinoma metastático de pulmão	1	0,42
Carcinoma papilar	1	0,42
Cisto epidérmico	1	0,42
Ectasia ductal	1	0,42
Esteatonecrose	4	1,69
Fibroadenoma	43	18,22
Fibroadenoma complexo	1	0,42
Fibrose	2	0,85
Hiperplasia ductal atípica	8	3,39
Hiperplasia lobular típica	25	10,59
Hiperplasia ductal atípica	1	0,42
Hiperplasia lobular típica	3	1,28
Lipoma	2	0,85
Micropapiloma	1	0,42
Papiloma intraductal	6	2,54
Total	236	100

Tabela 1. Frequência das lesões na análise total e nos resultados benignos e malignos

Lesão	Tipos de lesões					
	Total		Benigno		Maligno	
	Frequência	Percentual	Frequência	Percentual	Frequência	Percentual
Microcalcificações	120	51,06	86	50,59	34	51,52
Nódulo	95	40,43	71	41,76	24	36,36
Assimetria focal	15	6,38	10	5,88	5	7,58
Distorção arquitetural	5	2,13	3	1,76	3	4,55
Total	235	100	170	100	66	100

Discussão

A divulgação e o aumento do número de campanhas para rastreamento mamográfico vêm levando a um crescente número de diagnósticos de lesões mamárias não palpáveis. A abordagem dessas lesões pode ser feita por: citologia com agulha fina guiada por ecografia ou estereotaxia, biópsia de fragmento com agulha grossa guiada por imagem ou estereotaxia (*core biopsy*), biópsia de fragmento vácuo-assistida guiada por estereotaxia (mamotomia) e biópsia cirúrgica excisional guiada por agulhamento ou ROLL (*radioguided occult lesion localization*).

Os procedimentos não cirúrgicos, muitas vezes, evitam biópsias desnecessárias, porém, apesar de mais econômicos e menos invasivos, apresentam alguns pontos de limitação. Como os equipamentos mamográficos equipados com estereotaxia são caros, o custo da biópsia citológica ou de fragmento guiada por estereotaxia é também muito elevado e restrito a grandes centros de diagnóstico⁵. Além disso, apresentam acurácia inferior à biópsia cirúrgica e, em determinadas situações, devem ser sempre seguidas pela excisão cirúrgica, como nos casos de carcinoma *in situ*, hiperplasia ductal atípica, lesão papilífera complexa, cicatriz radial e casos de discordância entre o resultado histológico e a imagem correspondente⁶.

A conduta relativa às lesões de mama não palpáveis é orientada pela classificação de BI-RADS, que associa os achados imagiológicos com a probabilidade de malignidade. As categorias 1 e 2 incluem a mamografia sem alterações e os achados mamográficos benignos, nos quais a recomendação é o seguimento habitual. A categoria 3, que corresponde a achados provavelmente benignos, é associada a um risco de malignidade de 2% a 3%, recomendando-se acompanhamento mamográfico semestral ou avaliação cito-histológica por estereotaxia ou ecografia. Já as categorias 4 e 5 possuem taxas de probabilidade de malignidade de 3% a 94% e superior a 95%, respectivamente. Nesses casos, a investigação histológica é essencial, sendo a biópsia por agulhamento (também chamada biópsia excisional por fio metálico) considerada a técnica padrão-ouro na elucidação diagnóstica⁷.

Diversos estudos sobre lesão mamária não palpável têm demonstrado taxa de malignidade variando de 10% a 50%⁸⁻¹⁰. Observou-se uma taxa de lesões malignas de 27,97%, com o carcinoma ductal invasor representando 60,61% desse total. Menke *et al.*⁷ encontraram 32% de carcinomas em 586 biópsias guiadas por agulhamento. Resultados próximos foram encontrados por Pinotti³, com 25,7% de malignidade em 210 biópsias cirúrgicas de lesões impalpáveis, e por Melhado *et al.*¹¹, com 24,8% de carcinomas em 169 biópsias por agulhamento.

O principal objetivo do rastreamento mamográfico é possibilitar o diagnóstico precoce do câncer mamário. Dessa forma, é notável o crescente aumento no número de diagnósticos de carcinoma *in situ* (CDIS). Os carcinomas ductais *in situ* detectados em mamografia estão relacionados a não comprometimento axilar e, quando ressecados completamente, a não necessidade de nova intervenção cirúrgica¹². Foram encontrados 21 casos de CDIS, o que representa 8,9% de todas as biópsias e 31,82% das lesões malignas. Ressalta-se também a confirmação das microcalcificações mamárias como o tipo de lesão mais frequente nas biópsias por lesão não palpável e sua importante correlação com o carcinoma de mama. Dados na literatura médica mostram que as microcalcificações correspondem a até 56% dos casos de biópsia por agulhamento¹³. Neste estudo, 120 casos (50,85%) foram realizados por causa de microcalcificações. Salles *et al.*¹⁴, em seu estudo, observaram que 80% dos casos de CDIS manifestaram-se na forma de microcalcificações.

A técnica de marcação pré-operatória por agulhamento (ou fio metálico) possibilita marcação adequada de 92% a 98% das lesões mamárias não palpáveis^{15,16}.

Portanto, a biópsia excisional de lesões mamárias não palpáveis guiada por agulhamento é a técnica adequada, com excelente taxa de sucesso, segura para a paciente e para o cirurgião, com baixo custo, capaz de diagnosticar o câncer de mama em fases iniciais e promover a remoção completa das lesões em tempo cirúrgico único.

Referências

1. Instituto Nacional do Câncer (Inca). Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2008. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008>.
2. Silverstein MJ, Gamagami P, Rosser RJ, Gierson ED, Colburn WL, Handel N, et al. Hooked-wire directed breast cancer biopsy and overpenetrated mammography. *Cancer*. 1987;59(4):715-22.
3. Pinotti JA. Abordagem do carcinoma não palpável em tempo cirúrgico único. In: Câncer de mama inicial: aspectos atuais. São Paulo: Fundo Editorial BYK; 2003. p. 98-105.
4. Valejo FAM, Tiezzi DG, Campos DA, Felix FL. Avaliação da eficiência da biópsia excisional após agulhamento de lesões não palpáveis da mama. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2007;29(4):200-04.
5. Buijs-Van Der Woude T, Verkooijen HM, Pijnappel RM, Klinkenbijn JH, Rinkes IH, Peeters PH, et al. Cost comparison between stereotactic large-core-needle biopsy versus surgical excision biopsy in the Netherlands. *Eur J Cancer*. 2001;37(14):1736-45.
6. Boener S, Fornage BD, Singletary E, Sneige N. Ultrasound-guided fine-needle aspiration (FNA) of nonpalpable breast lesion: a review of 1885 FNA cases using the National Cancer Institute – supported recommendations on the uniform approach to breast FNA. *Cancer*. 1999;87(1):19-24.

7. Menke CH, Biazus JV, Xavier NL, Cavalheiro JA, Rabin EG, Cericcato R, et al. Conduta nas lesões mamárias não palpáveis. In: Rotinas em Mastologia. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2007. p. 75-87.
8. Papatestas AE, Hermann D, Hermann G, Tsevdos C, Lesnick G. Surgery for nonpalpable breast lesions. *Arch Surg.* 1990;125(3):399-402.
9. Markopoulos C, Kakisis J, Kouskus S, Kontzoglou K, Koufopoulos K, Gajas G. Management of nonpalpable, mammographically detectable breast lesions. *World J Surg.* 1999;23(5):434-8.
10. Ernst MF, Avenarius JKA, Schuur KH, Roukema JA. Wire localization of non-palpable breast lesions: out of date? *Breast.* 2002;11(5):408-13.
11. Melhado VC, Alvares BR, Almeida OJ. Correlação radiológica e histológica de lesões mamárias não palpáveis em pacientes submetidas a marcação pré-cirúrgica, utilizando-se o sistema BI-RADS. *Radiol Bras.* 2007;40(1):9-11.
12. Markopoulos C, Kouskus E, Gogas H, Mandas D, Kakisis J, Gogas J. Factors affecting axillary lymph node metastases in patients T1 breast carcinoma. *Am Surg.* 2000;66(11):1011-3.
13. Pijnappel RM, Peeters PHM, Van Den Donk M, Holland R, Hendricks JHCL, Deurloo EE, et al. Diagnostic strategies in non-palpable breast lesions. *Eur J Cancer.* 2002;38(4):550-5.
14. Salles MA, Matias MARF, Perez AA, Gobbi H. Carcinoma ductal in situ da mama: critérios para diagnóstico e abordagem em hospitais públicos de Belo Horizonte. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006;28(12):721-7.
15. Abrahamson PE, Dunlap LA, Amamoo MA, Schell MJ, Braeuning MP, Pisano ED. Factors predicting successful needle-localized breast biopsy. *Acad Radiol.* 2003;10(6):601-6.
16. Ernst MF, Roukema JA. Diagnosis of non-palpable breast cancer: a review. *Breast.* 2002;11(1):13-22.

Programa de rastreamento do câncer de mama em mulheres da região do Cariri Ocidental, estado da Paraíba

Breast cancer screening program in women of Western Cariri region, state of Paraíba

Eulina Helena Ramalho de Souza¹, Telma Ribeiro Garcia²

¹ Mastologista do Centro Especializado de Diagnóstico do Câncer da Secretaria Estadual de Saúde da Paraíba e do Consórcio Intermunicipal de Saúde do Cariri Ocidental, estado da Paraíba.

² Docente do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) e pesquisadora do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Endereço para correspondência: Eulina Helena Ramalho de Souza, Avenida General Edson Ramalho, 61, Manairá, 58038-100, João Pessoa, PB, e-mail: eulina.helena@uol.com.br

Recebido em: 2/5/2009. Aceito após modificações em: 24/8/2009

Palavras-chaves

Câncer de mama;
Mamografia;
Rastreo;
Epidemiologia.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a receptividade e a adesão das mulheres ao programa de rastreamento do câncer de mama implantado na região do Cariri Ocidental do estado da Paraíba, Brasil. **Métodos:** Realizou-se estudo retrospectivo, envolvendo 5.198 mulheres procedentes de 16 municípios da região, atendidas no Centro de Atenção à Saúde da Mulher de Monteiro e submetidas a exames de imagem (mamografia e ultrassonografia complementar) entre janeiro de 2001 e dezembro de 2005. Avaliou-se a receptividade e a adesão à mamografia por meio do número de mulheres cadastradas no Programa, por ano do período estudado; da média anual de mulheres que realizaram a primeira mamografia; e da taxa de cobertura mamográfica por 100 mil mulheres, segundo a faixa etária e a estimativa populacional do IBGE para os municípios da região. **Resultados:** As 7.537 mamografias corresponderam à média de 1,4 mamografia por mulher. A média anual de primeira mamografia foi de 1.039,6 ± 747,5 mulheres. Em 2002, foram cadastradas 300 mulheres no programa e, em 2003, 1.918 mulheres, observando-se redução nesse número nos anos subsequentes. Entre as 300 mulheres cadastradas em 2002, somente 0,66% submeteu-se a rastreamento anual no período estudado. A taxa de cobertura mamográfica populacional foi de 31,8% para mulheres na faixa etária de 40 a 49 anos e de 35,9% para mulheres na faixa etária de 50 a 69 anos, variando segundo o município. **Conclusão:** Esses resultados requerem estudos posteriores para aprofundamento dos aspectos sociológicos e políticos envolvidos nas ações de detecção do câncer de mama, em que se investiguem, entre outros aspectos, os motivos para a não receptividade das mulheres ao rastreamento mamográfico, as dificuldades dos profissionais de saúde em atender as normas de rastreamento mamográfico preconizadas pelo Ministério da Saúde e, por fim, o compromisso político regional em relação à saúde da mulher.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the acceptability and compliance of women to the breast cancer screening program implanted in the Cariri Western region of the state of Paraíba, Brazil. **Methods:** A retrospective study was performed involving 5.198 women from sixteen municipalities of the Cariri Western region of the state of Paraíba, attended at the Women Health Care Center of Monteiro, and submitted to imaging tests (mammography and complementary ultrasound) between January 2001 and December 2005. To evaluate the acceptability and adherence to the mammography, it was used the number of women enrolled in the program per year of the period studied; the annual average of women submitted to first mammography, as well as the mammographic covering rate per 100,000 women, according to age and population

Keywords

Breast cancer;
Mammography;
Screening;
Epidemiology.

estimations from IBGE for the region municipalities. **Results:** The 7.537 mammograms corresponded to an average of 1.4 mammograms per woman. The annual average of the first mammogram was of 1039.6 \pm 747.5 women. In 2002, 300 women were enrolled in the program and, in 2003, 1.918 women, one observing a reduction in that number in the subsequent years. Among the 300 women enrolled in 2002, only 0.66% were submitted to the annual screening during the period studied. The mammography population covering rate was equal to 31.8% for women in the 40-49 years age group, and equal to 35.9% for women in the 50-69 years age group, varying according to the different municipalities. **Conclusion:** These results require further studies to deepen the political and sociological issues involved in the actions of breast cancer detection, in order to investigate, among other things, the reasons for non-responsiveness of women to mammographic screening, the difficulties of the health professionals in addressing the standards for mammographic screening recommended by the Ministry of Health and, finally, the regional political commitment related to the women's health.

Introdução

Doença devastadora, tanto do ponto de vista psicológico quanto físico, em virtude de sua alta incidência, da morbidade relacionada ao tratamento e à letalidade de um grande número de casos, o câncer de mama (CM) é uma enfermidade que preocupa mulheres, médicos e planejadores em saúde.

No mundo inteiro, sua incidência permanece crescente com taxa anual de 0,5% a 3%, e nas regiões sem programa de detecção precoce a mortalidade também é crescente. A estimativa de novos casos diagnosticados em 2010 é de 1,4 a 1,5 milhão de novos casos¹.

No Brasil, o Instituto Nacional de Combate ao Câncer estimou 49.400 novos casos para 2008, correspondendo a uma taxa bruta de 50,71 novos casos para 100 mil mulheres; no Nordeste, essa taxa é da ordem de 28,38:100.000, aumentando para 51,70:100.000, nas capitais; nos países desenvolvidos, estima-se que a sobrevivência geral, após cinco anos, chegue até 74%, enquanto nos países em desenvolvimento essa estimativa é de 51%².

Apesar de alguns fatores de risco para carcinoma mamário serem conhecidos, a implantação de medidas preventivas eficazes em larga escala não é possível. Por outro lado, fatores de risco conhecidos, como envelhecimento, idade precoce da menarca e menopausa tardia, história de vida reprodutiva (redução da taxa de fertilidade com aumento da idade ao primeiro filho), são eventos sobre os quais as ações de saúde dificilmente podem intervir³.

Historicamente, o CM foi entendido como doença locorregional à época de Halsted; como doença sistêmica por Fisher; e como doença locorregional, em seu início, mas progressiva se não tratada, podendo levar ao desenvolvimento de metástases a distância⁴⁻⁶. Esse novo paradigma entende que o CM é uma doença progressiva, mas não obrigatoriamente sistêmica em sua origem, e permite a abordagem para combatê-la com combinações terapêuti-

cas efetivas em cada estágio da doença e para prevenir sua evolução para estágios avançados.

A história natural do CM, por intermédio dos estudos de rastreamento, permitiu aprender que, interrompendo a progressão da doença por meio da detecção precoce e do tratamento, o rastreamento pode prevenir uma significativa proporção de mortes pela doença, pois o mecanismo básico de prevenção de mortes pelo rastreamento é a diminuição da taxa de incidência de tumores avançados⁷.

Do ponto de vista de saúde pública, é importante empenhar-se em aproveitar todo o potencial que determinada intervenção possa trazer como resultado para controle de determinada doença. Além disso, a sobrevivência da portadora de um tumor maligno de mama, quando este é diagnosticado em uma fase ainda sem comprometimento linfonodal axilar, supera em muito qualquer terapêutica adjuvante instituída. As evidências sustentam claramente o valor de programas de rastreamento para CM para diminuir a mortalidade⁸.

O desenvolvimento e a progressão da doença podem ser interrompidos pela tríade: detecção precoce, primordialmente por rastreamento mamográfico, diagnóstico e tratamento adequados, em curto espaço de tempo após a detecção. O rastreamento mamográfico em mulheres assintomáticas promove a detecção do CM nos estágios iniciais, quando a mulher ainda não apresenta sintomatologia clínica. Esse procedimento justifica-se porque um grande número de casos pode ser tratado com medidas terapêuticas menos agressivas e de menor custo, com taxa de cura maior que 95%⁹. Do ponto de vista da saúde pública, as evidências mostram claramente o valor de um programa de qualidade para o rastreamento mamográfico¹⁰.

A Sociedade Americana de Cancerologia recomenda o rastreamento rotineiro para CM na população feminina em geral como um processo que deve iniciar-se aos 20 anos de idade¹¹, sendo uma combinação de exame clínico

das mamas, aconselhamento para o desenvolvimento da percepção de sintomas e sinais mamários e mamografia regular a partir dos 40 anos de idade¹².

No Brasil, apesar de o Ministério da Saúde, por meio do Instituto Nacional de Câncer (Inca), ter iniciado, em 1998, a estruturação de um programa para o controle do CM, promovendo treinamento de recursos humanos e doação de equipamentos (mamógrafos e pistolas para biópsia), sob a forma de comodato, a várias regiões do país, só em 2004 recomenda o exame clínico das mamas a 100% das mulheres, a partir de 40 anos de idade, e o rastreamento mamográfico para mulheres com idade entre 50 e 69 anos, sem definir, contudo, a meta específica de cobertura¹³.

O Ministério da Saúde pioneiramente estipula uma meta de ação definida para o controle do CM, nas Diretrizes Operacionais – Pactos pela Vida, em Defesa do Sistema Único de Saúde (SUS) e de Gestão¹⁴, de fevereiro de 2006, ao ampliar para 60% a cobertura de mamografia, conforme protocolo. Mesmo assim, a avaliação dessa meta foi prejudicada porque o Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS somente informava os exames clínicos da mama realizados em serviços de média e alta complexidades, deixando a lacuna de serviços de atenção primária, que atendem a grande massa da população feminina.

O V Núcleo Regional de Saúde da região do Cariri Ocidental da Paraíba, no interior do estado, foi contemplado com equipamentos para rastreamento e diagnóstico pelo programa do Ministério da Saúde para o controle do CM, o “Viva Mulher – Programa Nacional de Controle do Câncer de Colo do Útero e de Mama”¹⁵. O V Núcleo Regional de Saúde tem 16 municípios adscritos e sua sede, o município de Monteiro, PB, é referência de assistência à saúde à população dos municípios circunvizinhos, inclusive do estado de Pernambuco. É uma região geográfica de baixa renda, tendo sua economia baseada em agricultura e pecuária de subsistência. Segundo dados do Relatório de Desenvolvimento Humano das Nações Unidas (2008)¹⁶, os municípios da região do Cariri Ocidental da Paraíba são considerados de médio desenvolvimento humano, com um índice de desenvolvimento humano entre 0,5 e 0,8.

Nesse trabalho, avaliaram-se a receptividade e a adesão das mulheres caririzeiras ao Programa Viva Mulher, entre 2001 e 2005, na região do Cariri Ocidental da Paraíba.

Metodologia

Por meio da análise da série temporal do período de janeiro de 2001 a dezembro de 2005, desenvolveu-se pesquisa envolvendo 5.198 mulheres, submetidas à mamografia no Centro de Atenção à Saúde da Mulher, do município de Monteiro, que concentra recursos humanos e tecnológicos para o desen-

volvimento das ações do Programa Viva Mulher, a partir de solicitação emitida nas Unidades Básicas de Saúde, no Centro de Especialidades ou no próprio Centro de Atenção.

O município de Monteiro é sede do V Núcleo Regional de Saúde, ao qual estão adscritos 16 municípios: Amparo, Camalaú, Caraúbas, Congo, Coxixola, Monteiro, Ouro Velho, Parari, Prata, São João do Cariri, São João do Tigre, São José dos Cordeiros, São Sebastião do Umbuzeiro, Serra Branca, Sumé e Zabelê.

Os dados foram obtidos a partir de um banco com informações, como os resultados de exames de imagem (mamografia e ultrassonografia complementar, quando a mamografia foi categorizada como 0 do BI-RADS®), com o qual se avaliaram a evolução temporal da receptividade e a adesão ao exame mamográfico, no período em estudo.

As variáveis analisadas foram: evolução temporal do número de mamografias e taxa de cobertura mamográfica por 100 mil habitantes, segundo estimativa populacional do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)¹⁷.

A classificação mamográfica obedeceu ao Sistema BI-RADS®, como proposto pelo Colégio Brasileiro de Radiologia, pela Sociedade Brasileira de Mastologia e pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (CBR/SBM/Febrasgo).

Resultados

No período de estudo, foram realizados 7.537 exames mamográficos em 5.198 mulheres cadastradas, correspondendo a uma média de 1,4 mamografia/mulher, sendo 6.476 (85,9%) exames em mulheres residentes nos municípios do V Núcleo Regional de Saúde. Entre as 5.198 mulheres submetidas ao rastreamento mamográfico, 4.269 (82,1%) eram residentes em municípios do V Núcleo Regional de Saúde e 929 (17,9%), em municípios circunvizinhos, não pertencentes a esse núcleo.

Na tabela 1, observa-se a evolução temporal do número de mulheres submetidas à primeira mamografia. A média anual de mulheres submetidas à primeira mamografia igualou-se a 1.039,6 ± 747,5 mulheres, com variação de 300 mulheres, no primeiro ano do programa, todas residentes em municípios do V Núcleo Regional de Saúde, a 1.918 mulheres, no ano de 2003. No período de 2002 a 2003, houve aumento do número de mulheres, seguindo-se uma redução em 2004, que persistiu em 2005.

As 5.198 mulheres cadastradas no período estudado fizeram pelo menos um exame mamográfico. Quanto aos exames subsequentes, 1.566 (30,1%) mulheres submeteram-se a dois exames; 572 (11%) mulheres, a três exames; 178 (3,4%) mulheres, a quatro exames; e duas (0,4%)

Tabela 1. Número de mulheres cadastradas no "Programa Viva Mulher" para realização de mamografia, no período de 2001 a 2005

Ano	Total		Variação anual (%)
	f	%	
2001	300	5,8	-
2002	1.732	33,3	+ 477,33
2003	1.918	36,9	+ 10,73
2004	838	16,1	- 56,31
2005	410	7,9	- 51,07
Total	5.198	100,0	

Fonte: Centro de Atenção à Saúde da Mulher, Monteiro, PB, 2005.

mulheres, a cinco exames. Considerando-se as 300 mulheres que se inscreveram no Programa no primeiro ano, observou-se que menos de 1% (0,66%) permaneceu no processo de rastreamento anual.

A tabela 2 mostra a distribuição das mulheres submetidas à mamografia, segundo município de residência, número total de mulheres inscritas no Programa e população estimada pelo IBGE com 40 a 69 anos para esses municípios. Em números absolutos, o município de Monteiro foi o que teve o maior número de mulheres cadastradas, com 2.303 mulheres (44,31%), seguido de Sumé (352; 6,77%) e Serra Branca (305; 5,87%).

Quanto à taxa de cobertura, relativa à população estimada de 40 a 69 anos de idade, a maior ocorreu no município de Monteiro (65,61%), seguindo-se Zabelê (55,04%), Coxixola (49,54%) e São Sebastião do Umbuzeiro (40,89%), adscritos ao V Núcleo Regional de Saúde, além de Gurjão (33,54%) (Tabela 3).

Na tabela 3, relacionou-se a distribuição etária da população feminina submetida à mamografia com a população estimada pelo IBGE, para as mesmas faixas etárias, determinando-se a taxa de cobertura por município. Ressalte-se a inclusão de mulheres com idade acima de 70 anos, uma decisão tomada pela equipe técnica do Programa, diante da orientação da Sociedade Brasileira de Mastologia, que recomenda a condição clínica da mulher e não sua idade como aspecto a ser observado no rastreamento do CM. A taxa de cobertura populacional pelo exame mamográfico foi de 31,8% para a faixa etária dos 40 aos 49 anos, de 35,9% para a faixa etária dos 50 aos 69 anos e de 24,1% para mulheres acima de 70 anos.

Quando se analisa separadamente cada município, vê-se que as taxas de cobertura mamográfica não foram homogêneas para as faixas etárias, ou seja, em alguns municípios, as mulheres da faixa etária de 40 a 49 anos tiveram maior receptividade ao programa, como se verificou em Coxixola, Ouro Velho, Amparo, Sumé, São João do Cariri

Tabela 2. População feminina entre 40 e 69 anos de idade, estimada pelo IBGE para 2005, e mulheres cadastradas no Programa e submetidas à mamografia, por município de residência

Município de residência	Mulheres cadastradas no Programa		População feminina estimada entre 40 e 69 anos de idade ¹		
	n	%	Total	% de mulheres cadastradas	
Amparo	69	1,33	227	30,40	
Camalaú	216	4,16	679	31,81	
Caraúbas	20	0,38	429	4,66	
Congo	88	1,69	554	15,88	
Coxixola	107	2,06	216	49,54	
Monteiro	2.303	44,31	3.510	65,61	
Ouro Velho	96	1,85	348	27,59	
Parari	60	1,15	192	31,25	
Prata	133	2,56	453	29,36	
São João do Cariri	94	1,81	621	15,14	
São João do Tigre	52	1,00	579	8,98	
São José dos Cordeiros	57	1,10	470	12,13	
São Sebastião do Umbuzeiro	175	3,37	428	40,89	
Serra Branca	305	5,87	1.658	18,40	
Sumé	352	6,77	1.844	19,09	
Zabelê	142	2,73	258	55,04	
Subtotal	4.269	82,13	12.466	34,25	
Outros municípios	Esperança	404	7,77	3.479	11,61
	Gurjão	110	2,12	328	33,54
	Livramento	154	2,96	831	18,53
	Sertânia	126	2,42	3.913	3,22
	Outros	135	2,60	20.832	0,65
Subtotal		929	17,87	29.383	3,16
Total		5.198	100,00	41.849	12,42

Fonte: Centro de Atenção à Saúde da Mulher, Monteiro, PB, 2005; ¹Estimativa IBGE para o ano de 2005.

e São José dos Cordeiros. No entanto, nos municípios de Monteiro, Zabelê, São Sebastião do Umbuzeiro, Camalaú, Prata, Parari, Serra Branca, Congo, São João do Tigre e Caraúbas, houve maior receptividade pelas mulheres na faixa etária de 50 a 69 anos.

Tabela 3. Cobertura populacional de exames mamográficos dos municípios do V Núcleo Regional de Saúde por faixa etária das mulheres

Município	Faixas etárias da população feminina estimada ¹			Faixas etárias das mulheres examinadas			Taxas de cobertura segundo faixas etárias		
	40 a 49	50 a 69	≥ 70	40 a 49	50 a 69	≥ 70	40 a 49	50 a 69	≥ 70
Monteiro	1.365	1.161	984	813	767	485	59,6	66,1	49,3
Zabelê	104	86	68	56	48	24	53,8	55,8	35,3
São Sebastião do Umbuzeiro	159	142	127	50	72	40	31,4	50,7	31,5
Coxixola	59	89	68	38	39	23	64,4	43,8	33,8
Camalaú	254	239	186	58	92	48	22,8	38,5	25,8
Prata	163	145	145	47	50	25	28,8	34,5	17,2
Ouro Velho	138	106	104	47	33	11	34,1	31,1	10,6
Parari	76	71	45	20	26	7	26,3	36,6	15,6
Serra Branca	629	517	512	93	125	57	14,8	24,2	11,1
Amparo	80	91	56	35	20	12	43,8	22,0	21,4
Sumé	718	618	508	137	110	70	19,1	17,8	13,8
Congo	193	199	162	23	40	16	11,9	20,1	9,9
São João do Cariri	235	214	172	39	35	13	16,6	16,4	7,6
São José dos Cordeiros	176	156	138	25	19	10	14,2	12,2	7,2
São João do Tigre	228	205	146	18	23	6	7,9	11,2	4,1
Caraúbas	164	156	109	8	9	2	4,9	5,8	1,8
Total	4.741	4.195	3.530	1.507	1.508	849	31,8	35,9	24,1

Fonte: Centro de Atenção à Saúde da Mulher, Monteiro, PB, 2005; ¹ Estimativa IBGE para o ano de 2005.

Discussão

O significado dos dados do presente trabalho transcende a exposição numérica, porque o rastreamento do CM envolve mais que campanhas de educação e disponibilização de serviço de saúde especializado em mastologia. Estão envolvidos em um Programa de rastreamento do CM: a manutenção da disponibilidade do serviço que compreende o acesso aos métodos de detecção do CM; a compreensão das mulheres de que o rastreamento mamográfico reduz a mortalidade por CM; o envolvimento dos profissionais de saúde em seguir a rotina de indicação do rastreamento; e o compromisso político de difundir o Programa em todas as localidades, com uma linguagem adequada à realidade cultural, social e religiosa da população¹.

A importância da manutenção da disponibilidade dos serviços pôde ser observada na evolução temporal do número de mulheres submetidas à mamografia. O aumento verificado entre 2001 e 2003 explica-se pela oferta desse serviço pioneiramente na região. A despeito de toda a estrutura montada na região do Cariri Ocidental da Paraíba, descentralizando as ações de detecção e diagnóstico do CM, houve uma subutilização dessa estrutura principalmente nos anos de 2004 e 2005.

No ano de 2004, o declínio pode ter decorrido da resistência da população feminina à realização do exame ou ao desconhecimento por parte dessa população da importância do exame. O Global Summit de 2005, ao se referir às barreiras culturais e sociais que podem levar a uma falha do programa, alerta que taxas de cobertura baixas podem não significar insucesso do Programa, mas apenas refletir a força dessas barreiras para a receptividade da detecção precoce e dos cuidados¹.

O baixo índice de desenvolvimento humano dos municípios da região em estudo¹⁶ e a atividade econômica de agricultura de subsistência, associados à baixa escolaridade, podem ter contribuído para esses resultados.

Novamente, em 2005, observou-se acentuada queda de inserção de mulheres para o rastreamento mamográfico, com registro de apenas 355 mulheres, fato atribuído à suspensão do atendimento para realização de mamografia por um período de quatro meses, em virtude de quebra de uma peça do mamógrafo. A descontinuidade de um serviço de saúde pode desmotivar as mulheres, assim como reforçar as barreiras contra o exame¹⁸.

Yabroff e Mandelblatt¹⁹ referem que, ao serem inquiridas sobre a participação ou não em programa de rastreamento mamográfico, as mulheres responderam não achar

necessário o teste, sendo elas assintomáticas; uma outra resposta frequente foi que elas não acreditavam estar sob o risco de desenvolver CM. Outra questão também referida foi o mito do quanto o exame é desconfortável, embaraçoso e doloroso.

Não existe, no Centro de Atenção à Saúde da Mulher do V Núcleo Regional de Saúde, pesquisa que avalie, na população geral daquela região, o interesse, as expectativas e a efetiva motivação para se submeter ao rastreamento mamográfico, mas a prática clínica permite afirmar que as reações vão de um extremo a outro. Sabe-se que, em função de comunicação pessoal com a equipe técnica responsável pelas ações do Programa, muitas mulheres têm medo da “máquina” (como o mamógrafo é conhecido na região); outras acreditam que fazendo o exame não vão desenvolver a doença.

Segundo Partin e Slater²⁰, as razões mais frequentemente citadas pelas mulheres para não se submeterem ao rastreamento de rotina foram, em primeiro lugar, “deixei de lado”, “esqueci”, “estava muito ocupada”; em segundo lugar, o custo que na região do Cariri Ocidental da Paraíba é indireto, já que o exame é pago pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Em áreas rurais ou de difícil acesso à mamografia, as mulheres têm menor chance de realizar esse exame¹⁹, o que dá a magnitude dos resultados obtidos no programa de rastreamento de CM implantado na região do Cariri Ocidental da Paraíba. A maioria da população dos municípios daquela região, contemplados pelo Programa, tinha como principal atividade econômica a agricultura. Assim sendo, o que, a princípio, pode parecer uma subutilização do serviço de mastologia, representou, na verdade, um sucesso na motivação de mulheres de baixa renda e baixa escolaridade para se submeterem ao rastreamento do CM.

Para discutir o envolvimento dos profissionais de saúde em seguir a rotina de indicação do rastreamento, é necessário considerar estatísticas do Ministério da Saúde. A avaliação do Programa de Saúde da Família realizada entre 2001 e 2002, quando existiam 16.812 equipes de saúde da família, dando cobertura a 33,6% da população brasileira, demonstrou que, nessas equipes, 31,1% dos médicos e 41,1% dos enfermeiros estavam capacitados para as ações do Programa de Saúde da Mulher. Na Paraíba, apenas 4,9% dos médicos e 6,8% dos enfermeiros estavam capacitados para as ações daquele Programa²¹. Ressalte-se que a recomendação médica é um dos mais fortes preditores da realização da mamografia, sendo a razão mais frequentemente citada pelas mulheres para a não realização desse exame a de que seu médico não o indicou ou solicitou¹⁹.

Quanto ao compromisso político de difundir o Programa em todas as localidades e dar acesso ao rastreamento mamográfico, na região do Cariri Ocidental da Paraíba, os

dados do presente artigo refletem o que se pode denominar distorção factual, o que evita o erro do julgamento de que as taxas de cobertura foram pequenas.

O município de Monteiro é o Centro de Referência para as ações de controle do CM na região do Cariri Ocidental da Paraíba. Na Programação Pactuada Integrada entre os diversos municípios sobre os procedimentos a serem realizados, consta a disponibilização de duas a quatro mamografias ao ano pelo município de Monteiro. Atualmente, a Secretaria Municipal de Saúde de Monteiro disponibiliza 100 mamografias ao ano para os municípios menos populosos da região e 300 mamografias ao ano para os dois outros municípios mais populosos.

No presente estudo, sobressaem como principais pontos positivos do programa para detecção do CM no Cariri Ocidental da Paraíba a descentralização e a interiorização das ações, dirigidas para uma região pobre e distante 300 km da capital do estado.

Todo o processo de implantação e funcionamento do Programa serviu de experiência e de aprendizado para técnicos e gestores, sobre o desenvolvimento de programas e das dificuldades e possíveis soluções para elas. Os resultados mostraram que a interpretação dos números requer uma análise crítica dos aspectos sociológicos e políticos envolvidos direta ou indiretamente nessas ações e devem servir de estímulo para que outros estudos, com maior abrangência, sejam realizados, investigando motivos da não receptividade de programas de rastreamento mamográfico para CM, dificuldades dos profissionais de saúde na obediência aos preceitos preventivos da mastologia e avaliação do compromisso político regional para com a saúde da mulher.

Referências

1. Smith RA, Caleffi M, Albert US, Chen THH, Duffy SW, Franceschi D, et al. Breast cancer in limited-resource countries: early detection and access to care. *Breast J.* 2006;12 Suppl 1:S16-26.
2. Instituto Nacional do Câncer. Relatório de desenvolvimento humano das Nações Unidas para o desenvolvimento. Rio de Janeiro: Inca; 2008.
3. Tavassoli FA. Normal development and anomalies. In: Tavassoli FA. *Pathology of the breast*. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange; 1999. chapter 1.
4. Donegan WL. *History of breast cancer*. EDS cancer of the breast. 5ª ed. St. Louis: Saunders; 2002.
5. Fisher B. Highlights from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project studies in the treatment and prevention of breast cancer. *CA Cancer J Clin.* 1999;49(3):159-77.
6. Hellman S. Stopping metastasis at their source. *N Engl J Med.* 1997;337(14):996-7.
7. Tabár L, Duffy SW, Vitak B, Chen HH, Prevost TC. The natural history of breast carcinoma: what have we learned from screening? *Cancer.* 1999;86(3):449-62.

ARTIGO ORIGINAL

Programa de rastreamento do câncer de mama em mulheres da região do Cariri Ocidental, estado da Paraíba

Souza EHR, Garcia TR

8. Tabár L, Vitak B, Chen HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer*. 2001;91(9):1724-31.
9. Aguillar VLN, Bauab SP. Rastreamento mamográfico para detecção precoce do câncer de mama. *Rev Bras Mastol*. 2003;13(2):82-9.
10. Brenelli HB, Kalaf JM. Rastreamento mamográfico do câncer de mama. In: Barros ACSD, organizador. *Mastologia: condutas*. Rio de Janeiro: Revinter; 1999. p. 1-6.
11. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer, 2005. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(1):31-44.
12. Kemp C, Petti DA, Ferraro O, Elias S. Projeto Diretrizes: Câncer de mama – prevenção secundária. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Mastologia e Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia; 2002. p. 1-9.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher: princípios e diretrizes. Brasília, DF; 2004. p. 80.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Diretrizes operacionais dos pactos pela vida, em defesa do SUS e de gestão. Brasília, DF; 2006.
15. Brasil. Instituto Nacional de Câncer. Programa Nacional de Controle do Câncer de Colo do Útero e de Mama – Viva Mulher. Rio de Janeiro: Inca/Conprev; 2000.
16. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento [acesso em 14 de dezembro de 2005]. Disponível em: <<http://www.pnud.org.br/idh/>>.
17. IBGE. Estimativas de população, 2005 [acesso em 13 de maio de 2007]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2006/estimativa.shtm>.
18. Young RF, Severson RK. Breast cancer screening and mammography completion in older minority women. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;89(2):111-8.
19. Yabroff KR, Mandelblatt JS. Interventions targeted toward patients to increase mammography use. *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev*. 1999;8(9):749-57.
20. Partin MR, Slater JS. Promoting repeat mammography use: insights from a systematic needs assessment. *Health Educ Behav*. 2003;30(1):97-112.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Avaliação Normativa do Programa Saúde da Família no Brasil: monitoramento da implantação e funcionamento das equipes de saúde da família (2001-2002). Brasília, DF; 2004. p. 104.

Linfoma não Hodgkin primário de mama: relato de caso

Primary breast lymphoma: case report

Paulo César Felipe Franco¹, Paulo Roberto Félix², Mauro José Brandão da Costa³,
Pedro Thomé Francisco dos Reis Filho⁴, Maria Lúcia Pereira⁵

Instituto Ribeirãopretano de Combate ao Câncer (IRPCc), Ribeirão Preto, SP.

¹ Oncologista do Instituto Ribeirãopretano de Combate ao Câncer (IRPCc).

² Patologista do UAPC Prof. Dr. Humberto Queiroz Menezes.

³ Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia, Radiologista da Clínica Documenta do Hospital São Francisco, Ribeirão Preto, SP.

⁴ Oncologista da Sermed – Sertãozinho, SP.

⁵ Mastologista da Santa Casa de Passos, MG.

Endereço para correspondência: Paulo César Felipe Franco, Rua Dr. Francisco Augusto César,

775, ap. 51, Jardim Santa Ângela, 14020-530, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Instituto Ribeirão pretano de Combate ao Câncer (IRPCc), Rua Álvaro Costa Couto, 68,

Centro, 14015-140, Ribeirão Preto, SP, Brasil. Telefone: (16) 3610-3611

Recebido em: 23/10/2008. Aceito após modificações em: 2/3/2009

RESUMO

Linfomas primários da mama são infrequentes, com incidência variando entre 0,04% e 0,53% de todas as doenças malignas da mama, e compreendem 2,2% de todos os linfomas extranodais. Para ser considerado linfoma primário da mama, deve preencher alguns requisitos já estabelecidos. As publicações de casos estão aumentando provavelmente pelo uso mais frequente da imunohistoquímica no esclarecimento diagnóstico, e anticorpo monoclonal já está sendo incluso no arsenal terapêutico, melhorando o prognóstico. Relatou-se um caso de linfoma não Hodgkin primário da mama que preencheu os requisitos necessários, discutindo os aspectos clínicos, histopatológicos, imunohistoquímicos, exames de imagem e tratamento.

ABSTRACT

Primary breast lymphomas are not frequent having an incidence between 0,04% and 0,53% of all malignant breast diseases and englobe 2,2% of all extra nodal lymphomas. To be considered a primary breast lymphoma, it must fulfill some requisites previously established. The publications of cases are increasing in number, probably due to the more frequent use of immunohistochemistry in the diagnostic enlightenment and monoclonal antibody, being already included in the therapeutical arsenal to improve prognostics. We report here a case of a primary non-Hodgkin breast lymphoma that fulfilled all the necessary requisits, discussing the clinical, histopathologic, immunohistochemical aspects, image exams and treatment.

Introdução

A mama é um raro sítio primário de linfoma, mas tal acometimento deve ser considerado no diagnóstico diferencial com outras neoplasias malignas da mama.

Para ser considerado como linfoma primário da mama, deve ser estritamente localizado, sem envolvimento de outros sítios, segundo Wiseman e Liao¹, cujos critérios diagnósticos incluem: avaliação patológica, exclusão de linfoma extramamário prévio e sem evidência de doença disseminada concomitante, tecido mamário e infiltrado linfomatoso em associação própria e adenomegalia axilar ipsilateral.

Palavras-chaves

Linfoma mamário;
Linfoma Não Hodgkin;
Tratamento.

Keywords

Breast Lymphoma;
Non-Hodgkin's lymphoma;
Treatment.

RELATO DE CASO

Linfoma não Hodgkin primário de mama: relato de caso

Franco PCF *et al.*

Será apresentado um caso de linfoma não Hodgkin primário da mama que preenche os critérios anteriormente descritos.

Relato do caso

MLASS, feminina, branca, 38 anos, atendida em 23/3/2001 com história de caroço na mama E há dois meses, indolor, sem alterações da pele e sem secreção mamilar. Havia realizado US das mamas e PBA com resultado sugestivo de linfoma não Hodgkin. Negava sintomas B. Ao exame, apresentava tumoração na mama E, com aproximadamente 5 cm x 4 cm, consistência endurecida, limites imprecisos e nódulo axilar E com 2,0 cm de consistência tumoral. Foi solicitada mamografia, que mostrou densificação assimétrica no quadrante inferior externo da mama esquerda pela presença de massa com densidade de partes moles, contornos lobulados, limites imprecisos, sem microcalcificações e sem distorção do parênquima adjacente (Figura 1). As tomografias de tórax e abdômen foram normais e o mielograma não detectou presença de células neoplásicas.

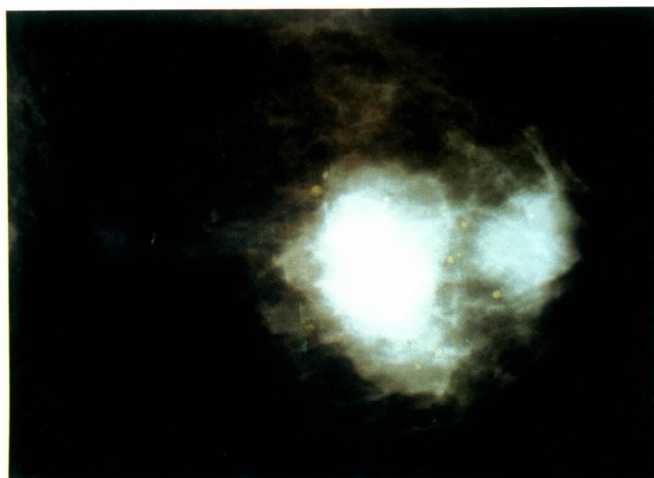


Figura 1. Mamografia: densificação assimétrica no quadrante inferior externo da mama esquerda pela presença de massa com densidade de partes moles, contornos lobulados, limites imprecisos.

Em 2/4/2001 foi submetida à tumorectomia com anatomopatológico da peça operatória revelando linfoma não Hodgkin folicular com áreas difusas grau II (OMS) (Figura 2).

A imunoistoquímica confirmou esse diagnóstico (Figuras 3, 4 e 5). Realizaram-se radioterapia e seis ciclos de quimioterapia com esquema CHOP. Teve boa evolução, com última revisão em 24/5/2006, estando sem sinais de doença em atividade.

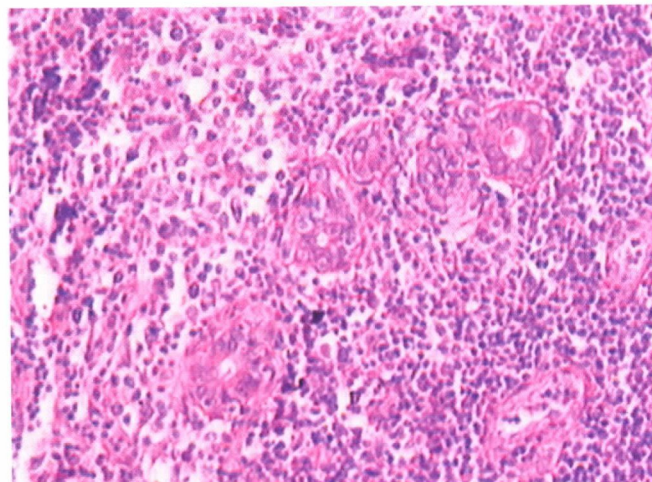


Figura 2. Tecido linfóide infiltrativo em glóbulo mamário, com células linfóides grandes e pequenas, esboços foliculares e áreas difusas. HE.

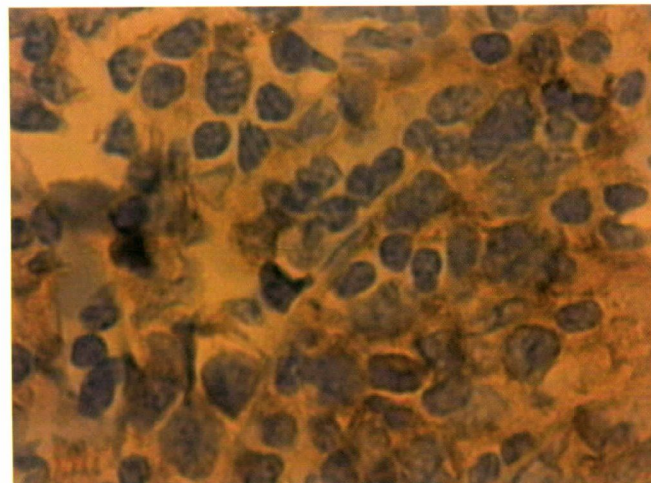


Figura 3. CD10 – Marcação de membrana citoplasmática na maioria das células neoplásicas, definindo origem centrogerminativa.

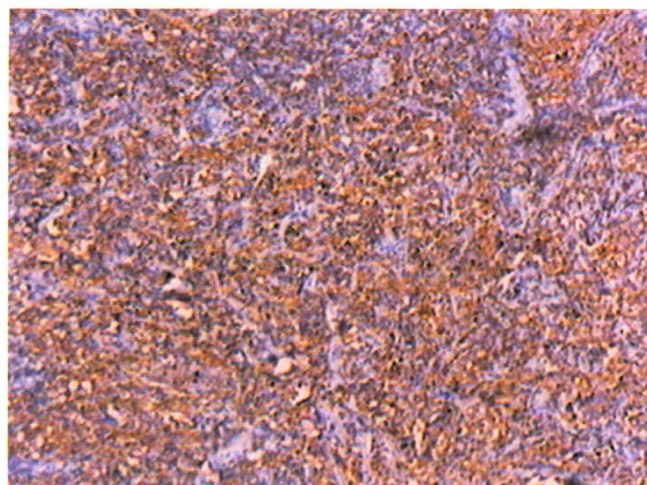


Figura 4. CD20 – Marcação forte difusa em membrana e citoplasma de células neoplásicas caracterizando população de células linfóides B.

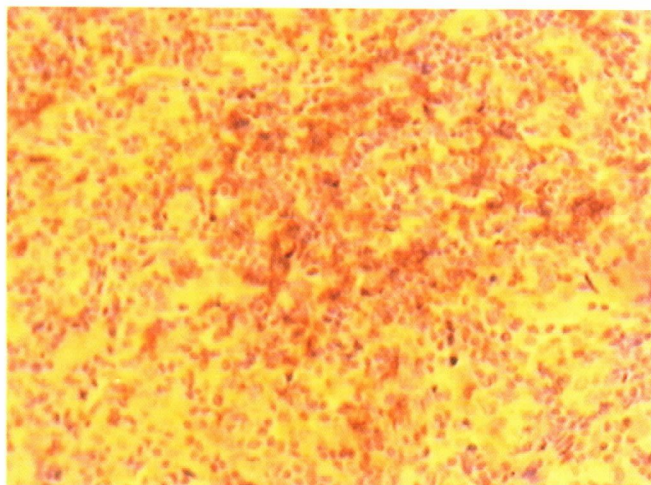


Figura 5. CD23 – Marcação positiva em células reticulares participantes do arcbouço das células neoplásicas agrupadas em estruturas foliculares – linfoma não Hodgkin folicular grau II (OMS) em mama.

Discussão

A mama é um raro sítio primário de linfoma, mas tal acometimento deve ser considerado no diagnóstico diferencial com outras patologias malignas da mama.

Para ser considerado como linfoma primário da mama, deve ser estritamente localizado, sem envolvimento de outros sítios, segundo Wiseman e Liao¹, cujos critérios diagnósticos incluem: avaliação patológica do material, exclusão de linfoma extramamário prévio e sem evidência de doença disseminada concomitante, tecido mamário e infiltrado linfomatoso em associação própria e adenomegalia axilar apenas ipsilateral.

O quadro clínico, na maioria das vezes, é semelhante ao do carcinoma mamário. Deve-se pensar no diagnóstico principalmente quando as pacientes relatarem aparecimento de tumoração com aumento rápido e difuso (principalmente em pacientes jovens), localizada na mama direita, pois geralmente há predomínio desse lado, sem *peau d'orange*, sem descarga mamilar e sem retração de pele². Os achados de mamografia, ultrassonografia e ressonância magnética são inespecíficos.

Após suspeita de linfoma mamário pela clínica e pelos exames de imagem, procede-se à punção de biópsia com agulha fina, que poderá confirmar o diagnóstico com alta média de acuracidade pelo quadro monótomo que ele apresenta. Porém, a maioria dos centros orienta obter material com *core biopsy* ou biópsia a céu aberto para a confirmação histopatológica e estudo imunoistoquímico.

A imunoistoquímica tem papel importante para diferenciar carcinoma medular, melanoma amelanótico, carcinoma lobular, carcinoma ductal pouco diferenciado, além de subclassificar o tipo de linfoma. No presen-

te caso, a expressão dos anticorpos considerados (CD3, CD5, CD10, CD20, CD23) mostrou positividade forte e difusa de membrana e citoplasma nas células neoplásicas para CD20 (panB) e CD10 (origem centrofolicular). A expressão foi negativa para os anticorpos CD3 (panT), CD5 (panT e marcador de células do manto) e CD23 (marcador para células de linfoma linfocítico/leucemia linfoide crônica B). Notou-se positividade para CD3 e CD20 em população de linfócitos pequenos de natureza inflamatória (policlonal) que cercam o processo neoplásico e definida como mastite linfocitária. Com esses dados, configurou-se o diagnóstico de linfoma não Hodgkin folicular com áreas difusas grau II (OMS).

O tipo histológico mais comum é o linfoma de células B de grandes células difusas não clivadas, correspondendo de 40% a 70% dos casos³. Outros tipos histológicos incluem linfoma de Hodgkin, linfoma tipo Malt, células do manto, linfoma T de grandes células anaplásico, linfoma T gama/delta, linfoma de Burkitt.

Jeon *et al.*⁴ observaram que na maioria das vezes as pacientes se encontram no EC I (acometimento apenas da mama). Porém, com a progressão da doença, pode haver disseminação para gânglios peripancreáticos, periaórticos, supraclaviculares, mesentéricos, retroperitoneais, ovário, rim, fígado, baço, reto, bexiga, medula óssea e sistema nervoso central.

O tratamento do linfoma primário de mama é muito controverso. A literatura relata formas variadas de tratamento: cirurgia, radioterapia e quimioterapia utilizadas isoladamente; mastectomia simples seguida de quimioterapia; tumorectomia complementada com radioterapia apenas ou em associação com radioterapia e quimioterapia.

Lyons *et al.*⁵ recomendam tratar pacientes portadores de linfomas agressivos com CHOP mais radioterapia nos campos envolvidos e os portadores de linfomas indolentes apenas com radioterapia nos campos envolvidos.

A realização de tratamento quimioterápico com três ciclos de CHOP e consolidação do tratamento com radioterapia nas áreas envolvidas proporcionam sobrevida livre de doença em 5 anos de aproximadamente 77%.

A combinação de quimioterapia com anticorpo monoclonal tipo rituximab tem proporcionado aumento no tempo livre de doença e na sobrevida de pacientes portadores de linfomas tipo B de outras partes do corpo, podendo ser utilizada também nos casos de linfoma primário da mama.

Pode haver recaída da doença no sistema nervoso central. Assim, alguns autores preconizam profilaxia do sistema nervoso central com quimioterapia intratecal.

Dos fatores prognósticos relatados na literatura como tamanho do tumor, características histológicas, idade e estágio da doença, parece que este último é que tem significância.

Em resumo, apresentou-se um caso de linfoma não Hodgkin folicular com áreas difusas grau II, primário da mama, tratado com associação de tumorectomia, radioterapia e quimioterapia, que está livre de doença há cinco anos e dez meses.

Referências

1. Wiseman C, Liao KT. Primary lymphoma of the breast. *Cancer*. 1972;29:1705-12.
2. Bundred NJ, Wirhfield BCS, Porter AC, Chetty U. Nipple edema: an unusual presenting sign of non Hodgkin's lymphoma. *Eur J Surg Oncol*. 1985;11:61-3.
3. Shapiro CM, Mansur D. Bilateral primary breast lymphoma. *Am J Clin Oncol*. 2001;24(1):85-6.
4. Jeon HG, Akagi T, Hoshida Y, Hayashi K, Yoshino T, Tanaka T, et al. Primary non Hodgkin malignant lymphoma of the breast: an immunohistochemical study of seven patients and literature review of the 152 patients with breast lymphoma in Japan. *Cancer*. 1992;70(10).
5. Lyons JA, Myles J, Pohlman B, Macklis RM, Crowe J, Crownover RL. Treatment of prognosis of primary breast lymphoma: a review of 13 cases. *Am J Clin Oncol*. 2000;23(4):334-6.

Estudo clínico-patológico de dois casos de hiperplasia estromal pseudoangiomatosa

Pseudoangiomatous stromal hyperplasia clinical pathological study of two cases

Ana Paula Martins Sebastião¹, Cléverton César Spautz², Cícero de Andrade Urban³,
Fátima Satomi Nishimori⁴, Gustavo Rocha Dissenha⁴, Francielle Melina Nihl⁴

Trabalho realizado na Unidade de Mama do Hospital Nossa Senhora das Graças e no Centro de Estudos do Hospital Santa Cruz em Curitiba.

¹Patologista, professora de Anatomia Patológica na Universidade Positivo.

²Mastologista (TEMa), professor do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

³Mastologista (TEMa), professor de Metodologia Científica e Bioética na Universidade Positivo.

⁴Acadêmicos de Medicina, Centro de Estudos do Hospital Santa Cruz, Curitiba.

Endereço para correspondência: Cícero de Andrade Urban, Rua Padre Agostinho, 913, ap. 51, Mercês, 80430-050, Curitiba, PR.

Recebido em: 8/5/2009. Aceito após modificações em: 27/5/2009

Palavras-chaves

Hiperplasia estromal
pseudoangiomatosa;
Mama; Tumor nodular.

Keywords

Pseudoangiomatous
stromal hyperplasia;
Breast; Nodular tumor.

RESUMO

A hiperplasia estromal pseudoangiomatosa (PASH) é uma lesão microscópica comumente encontrada em biópsias de mama como um achado incidental. Caracteriza-se por uma proliferação das células estromais formando uma complexa rede de canais interligados semelhantes a espaços vasculares delineados por células fusiformes. Na macroscopia, é geralmente uma massa fibrosa, bem delimitada, de coloração branca, e mais raramente pode apresentar-se em forma nodular. Na maioria dos casos, a PASH apresenta um crescimento lento, podendo regredir espontaneamente. O tratamento recomendado pela maioria dos autores é a excisão ampla da lesão, com margens livres para evitar as recorrências locais, que ocorrem com frequência. Essa lesão é benigna, sem casos relatados de transformação maligna, e o prognóstico é bom. Foram relatados neste estudo dois casos de PASH com diferentes apresentações clínicas, chamando a atenção para sua diferenciação de outras lesões benignas, tais como fibroadenoma, tumor filodes, hamartomas, e do tumor maligno angiossarcoma.

ABSTRACT

The pseudoangiomatous stromal hyperplasia (PASH) of the breast is a common microscopic lesion that may be found incidentally at breast biopsies, and presents histologically with a proliferation of the stromal cells and slit-like pseudovascular spaces with endothelial-like spindle cells. Macroscopically, this lesion presents as a pale fibroblastic mass, well-circumscribed and, less commonly, may be seen as a palpable nodule. Most PASH lesions grow slowly and may regress spontaneously. The treatment usually consists of wide local excision. PASH has a benign origin, good prognosis and there have been no cases of PASH becoming malignant. We report here two cases of PASH with distinct presentations. It is important to distinguish PASH from other breast tumors like fibroadenoma, phyllodes tumor, hamartoma and angiosarcoma.

Introdução

A hiperplasia estromal pseudoangiomatosa (PASH) é uma lesão proliferativa benigna do estroma mamário, incluída no diagnóstico diferencial das lesões fusocelulares primárias da mama, descrita inicialmente por Vuitch *et al.*¹⁻³. Apresenta-se como massa palpável ou como um achado microscópico associado a outras lesões mamárias benignas ou malignas, acometendo principalmente mulheres na pré-menopausa. Lesões de PASH localizadas ou multi-

RELATO DE CASO

Estudo clínico-patológico de dois casos de hiperplasia estromal pseudoangiomatosa
Sebastião APM *et al.*

focais, sem formar uma massa, mas principalmente como achados incidentais, foram registradas em 23% de biópsias de mama. Mais raramente podem apresentar-se também na forma nodular (encontradas em 0,4% das biópsias de mama). Além disso, em cerca de 25% dos casos de ginecomastia há associação com PASH⁴. Considerando-se que essa lesão é pouco diagnosticada e a ausência de padronização em sua abordagem terapêutica, o presente estudo descreve os aspectos clínico-patológicos de dois casos de PASH e compara-os com os demais achados da literatura.

Relato dos casos

O material para este estudo provém dos arquivos de blocos de parafina e lâminas do Centro de Patologia de Curitiba – Hospital Santa Cruz (CPC-HSC), diagnosticados por dois patologistas, utilizando-se os critérios da OMS⁴ no período entre março de 2006 e abril de 2008. Foram realizados cortes histológicos corados por hematoxilina-eosina e estudo imunoistoquímico com CD34, vimentina, CD31, S-100 e citoqueratinas de baixo e alto peso moleculares para confirmação diagnóstica (Figuras 1 a 3). Dados de interesse epidemiológico, clínico, radiológico e de tratamento foram coletados mediante pesquisa retrospectiva, utilizando-se os laudos anatomopatológicos do CPC-HSC e prontuários clínicos das pacientes.

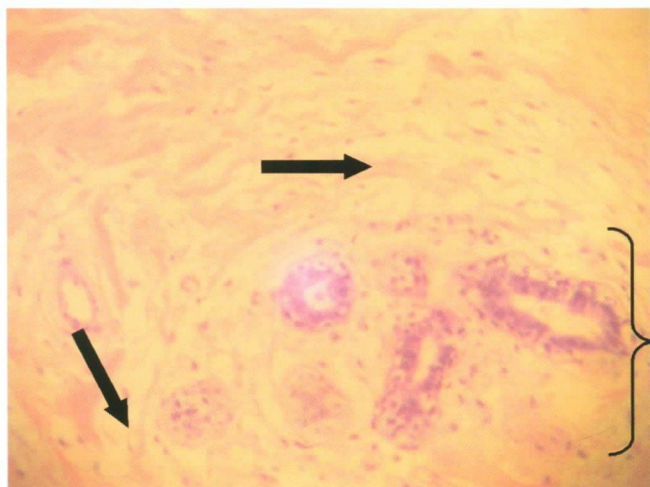


Figura 1. HE 40x – *Core biopsy* mostrando espaços vazios delimitados por células fusiformes (setas). Unidade ducto-lobular terminal normal (chave) (caso 1).

Caso 1: Feminino, 47 anos, G2 P2, primeiro filho aos 22 anos, menarca aos 11 anos, ciclos menstruais regulares. Queixava-se de mastalgia cíclica com piora no período pré-menstrual, sem alterações ao exame físico. A ecografia mamária indicou lesão provavelmente benigna (BI-RADS 3) em mama direita e a mamografia foi inconclusiva (BI-RADS 0). Foi orientado o retorno em seis meses para nova consulta. A paciente retornou ao ambu-

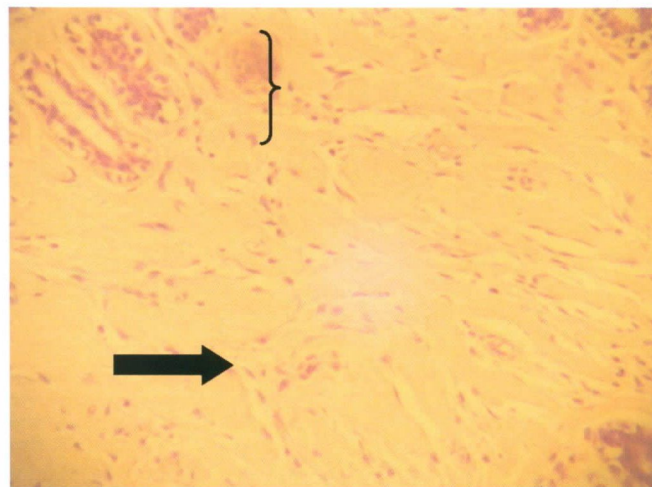


Figura 2. HE 10x – Peça cirúrgica mostrando espaços vazios delimitados por células fusiformes (seta). Unidade ducto-lobular terminal normal (chave) (caso 2).

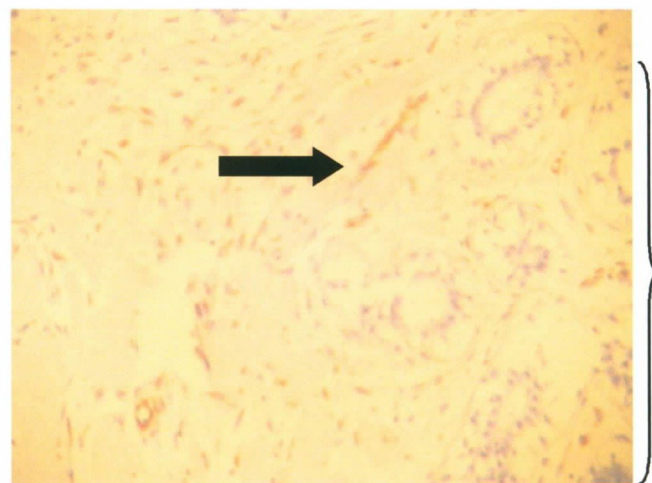


Figura 3. CD31 40x – Peça cirúrgica mostrando espaços vazios delimitados por células fusiformes positivas para CD31 (seta). Unidade ducto-lobular terminal normal (chave) (caso 2).

latório após três meses, referindo persistência da mastalgia, surgimento de nódulo palpável no quadrante superior externo (QSE) e aumento de volume da mama direita. O exame clínico dessa mama revelou aumento de volume e da vascularização cutânea e uma massa maldefinida em QSE de aproximadamente 5 cm. A mamografia revelou área nodular de limites parcialmente definidos em QSE de mama direita, suspeita de malignidade (BI-RADS 4A), e, pela ecografia, área maldefinida em QSE (BI-RADS 4A). Foi realizada *core biopsy*, revelando alteração colunar de células ductais, fibrose estromal e hiperplasia pseudoangiomatosa (Figura 1). O estudo imunoistoquímico revelou positividade para CD34 e vimentina; os marcadores CD31, S-100 e citoqueratinas de baixo e alto peso moleculares foram negativos. Foi prescrito anti-inflamatório não hormonal (AINH) com melhora da dor e redução da massa após uma semana. Dois meses após a última consulta, a

paciente apresentou novo episódio de mastalgia e aumento de volume de mama direita, os quais cederam com o uso de AINH. Após oito meses, a paciente retornou ao ambulatório assintomática. A mamografia mostrou diminuição da área nodular (BI-RADS 3). A ecografia mostrou área maldefinida em QSE de mama direita (BI-RADS 3), também menor em relação ao exame anterior. Optou-se, neste caso, por fazer apenas o acompanhamento clínico.

Caso 2: Feminino, 45 anos, história de nódulo com períodos de aumento e regressão parcial de volume em mama esquerda há sete anos. No exame clínico, foi detectado um nódulo bem delimitado, amolecido e móvel em quadrante inferior externo (QIE) de mama esquerda, com aproximadamente 7 cm em seu maior eixo. Pela ecografia, foi encontrado nódulo maldelimitado (BI-RADS 4A), em QIE da mama esquerda, com dimensões de 5,4 x 2,4 x 5,1 cm. A mamografia detectou um nódulo ovoide circunscrito, BI-RADS 0, em QI de mama esquerda, com 7,5 cm. Foi realizada *core biopsy*, que constatou um padrão indicativo de hiperplasia estromal pseudoangiomatosa. Como tratamento, foi realizada a ressecção do nódulo, assim como reconstrução mamária parcial com remodelamento glandular e mamoplastia de aumento com prótese mamária redonda de perfil moderado com 200 cc da marca Allergan Style 120 retromuscular e simetrização em mama oposta, sem intercorrências ou queixas no pós-operatório e no seguimento após um ano. O diagnóstico histopatológico final confirmou o achado de PASH nodular associado a tecido mamário normal (Figuras 2 a 4).

Discussão

A hiperplasia estromal pseudoangiomatosa (PASH) é uma entidade histológica encontrada em biópsias de mama, mais comumente como um achado incidental, e pode estar associada a alterações benignas (como fibroadenoma, hamartomas, tumor filodes e alterações fibrocísticas) e malignas^{1,5,6}. Macroscopicamente, é uma massa fibrosa, bem delimitada, de coloração branca, acinzentada ou amarronzada (Figura 4). Ocasionalmente, podem ser encontrados cistos dentro das lesões. Hemorragia e necrose não são comuns⁶.

A forma clínica de PASH pode variar, como observado nos dois casos aqui descritos. Geralmente, apresenta-se como uma massa palpável, única, bem delimitada e indolor, por isso frequentemente confundida com fibroadenoma. A paciente do caso 1 apresentava uma massa maldefinida (espessamento) palpável, de aproximadamente 5 cm, no quadrante superior externo da mama direita. Ao contrário da maioria dos casos⁷, ela apresentava dor, com piora no período pré-menstrual. Já a paciente do caso 2 apresentou um nódulo bem delimitado, amolecido e mó-

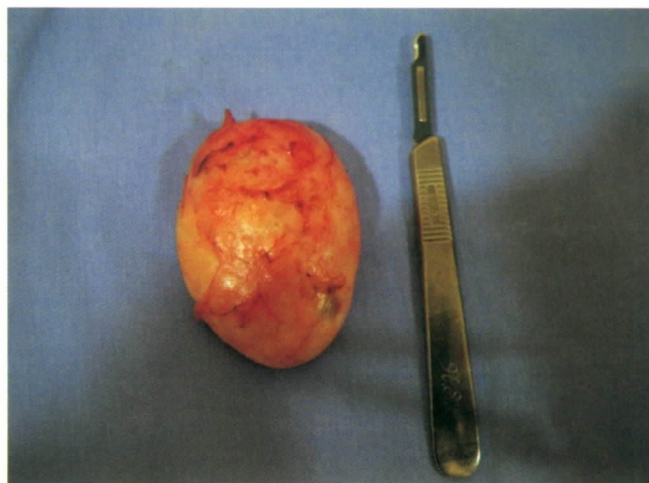


Figura 4. Lesão nodular pseudoencapsulada, bem circunscrita e sólida. Apresentação rara da doença que pode ser confundida com fibroadenoma nos exames radiológicos (caso 2).

vel em quadrante inferior externo da mama esquerda, com suspeita clínica de fibroadenoma. Formas nodulares de PASH são raras, tendo sido descritos apenas cinco casos na literatura^{1,7-10}.

Sua etiologia ainda não está completamente elucidada; no entanto a maioria dos autores concorda que há um forte componente hormonal, o que é apoiado pelo fato de que a lesão aparece mais comumente em mulheres no menacme ou naquelas no período pós-menopausa em terapia de reposição hormonal⁹. Vuitch *et al.*³ observaram a semelhança histológica da PASH com o estroma mamário na fase lútea do ciclo menstrual, sugerindo que essa lesão poderia representar uma resposta anormal dos miofibroblastos ao estímulo da progesterona sobre o tecido estromal mamário normalmente responsivo ao estrogênio. Essa resposta exagerada a eventos fisiológicos normais explicaria a gênese da forma tumoral ou nodular de PASH. Também foi sugerido que as formas tumorais de PASH possam representar um processo neoplásico⁹. Anderson *et al.*¹¹ observaram maior expressão de receptores de progesterona em células estromais de pacientes com PASH. As pacientes apresentadas neste estudo tinham 47 e 45 anos, respectivamente, apresentavam ciclos menstruais regulares e, portanto, ainda estavam no menacme. Elas não foram avaliadas quanto à expressão de receptores de progesterona e estrogênio.

A hiperplasia estromal pseudoangiomatosa, como o próprio nome já diz, caracteriza-se microscopicamente por uma proliferação de células do mesênquima estromal interlobular e interductal, formando uma complexa rede de canais interligados semelhantes a espaços vasculares – de onde deriva o nome “pseudoangiomatosa” – delineados por células fusiformes^{3,10,12} (Figuras 1 e 2). Çomonoglu *et al.*² relataram a apresentação incomum de células gigantes multinucleadas presentes nos espaços pseudovasculares.

Primeiramente, esses espaços pseudovasculares eram considerados por alguns patologistas como resultantes da perda de coesão entre os fibroblastos do estroma, ou artefatos, sendo esta última hipótese posteriormente descartada^{3,10}. Estudos recentes propõem que tais espaços seriam canais verdadeiros, abertos, fazendo parte de um complexo arranjo de pré-linfáticos ligados ao sistema linfático principal na mama. Através destes poderia ocorrer a disseminação de células tumorais em lesões malignas¹⁰. O termo hiperplasia estromal pseudoangiomatosa contempla apenas o componente estromal da lesão, mas já foram descritas associações com hiperplasia de ductos e epitélio lobular, metaplasia apócrina e formação de cistos¹.

É importante saber reconhecer a PASH para evitar o falso diagnóstico de angiossarcoma, pois essas lesões se assemelham no tamanho da massa (usualmente 3 cm ou mais) e possuem características microscópicas que sugerem canais interligados⁹. Os angiossarcomas mamários, no entanto, contêm mitose, necrose e hemorragia no lúmen vascular. Há também características citológicas de malignidade, como invasão para o parênquima mamário, crescimento endotelial papilar e células endoteliais hipercrômicas^{7,9,10}. Quando é difícil estabelecer o diagnóstico de PASH, a imunoistoquímica pode ser muito útil. Nesta técnica, os marcadores endoteliais fator VIII são negativos, enquanto as células endoteliais do angiossarcoma são fator VIII positivo⁷. Outras características imunoistoquímicas das células fusiformes adjacentes aos espaços pseudovasculares no PASH são positividade para CD34, vimentina e para receptores de progesterona, e negatividade para CD31, citoqueratinas, CD68 e também para receptores de estrogênio⁴. A imunorreatividade de PASH para SMA é variável¹. A desmina usualmente também é negativa, mas pode apresentar-se positiva em lesões fasciculares⁴.

Os achados radiológicos não são específicos⁶ e podem se assemelhar aos do fibroadenoma. Na mamografia, encontra-se geralmente uma massa bem ou parcialmente circunscrita, não calcificada^{1,6,12}. Mamografias realizadas nas pacientes 1 e 2 revelaram, respectivamente, área nodular de limites parcialmente definidos em QSE de mama direita BI-RADS 4A e nódulo ovoide circunscrito, em quadrante inferior de mama esquerda, de 7,5 cm e BI-RADS 0.

Na ecografia, as lesões geralmente são sólidas e bem definidas. Apesar de a maioria ser hipocóica, elas podem variar bastante quanto à ecogenicidade^{1,12}. A ecografia de uma das pacientes deste estudo mostrou área maldefinida (BI-RADS 3) em QSE de mama direita. Mercado *et al.*¹² avaliaram as características ecográficas de 13 lesões de PASH, das quais 9 eram circunscritas e 4 tinham limites maldefinidos. A textura era homogênea em 7 das 13 massas e heterogênea em 6, enquanto 2 tinham pequenas áreas císticas

com centro hipocóico e periferia hiperecólica. Além disso, a maioria das lesões era oval, com o eixo longitudinal da lesão paralelo à parede torácica. Isso sugere que as massas de PASH crescem entre planos fasciais, similar ao crescimento de lesões benignas como o fibroadenoma¹² (Figura 4).

Na maioria dos casos, PASH apresenta um crescimento lento, embora casos de rápido crescimento já tenham sido descritos^{6,9,10}. Algumas lesões podem regredir espontaneamente¹. Em ambas as pacientes relatadas, houve episódios de regressão parcial espontânea e posterior retomada do crescimento.

O tratamento recomendado pela maioria dos autores é a excisão ampla da lesão com margens livres para evitar as recorrências locais, cuja incidência é de 15%-22%^{3,10}. No entanto, existem casos de refratariedade ao tratamento, resultando em mastectomia após múltiplas recorrências⁹. As formas difusas de PASH, pela dificuldade de excisão local da lesão, requerem também muitas vezes a mastectomia¹⁰. Não existem informações suficientes em relação ao efeito do tratamento com radioterapia ou com agentes antiestrogênicos⁷. Há um caso relatado na literatura em que PASH foi tratada com tamoxifeno¹³. Em relação ao tratamento das pacientes dos casos 1 e 2, optou-se, respectivamente, pelo tratamento sintomático com acompanhamento clínico e tratamento cirúrgico (ressecção de nódulo e reconstrução mamária).

Essa lesão é benigna e não houve casos relatados de transformação maligna¹. É importante que o patologista reconheça esse padrão de lesão mamária, evitando diagnósticos de malignidade ou de tecido mamário normal perante uma lesão palpada ou encontrada em exames de imagem. Mesmo se considerando a origem benigna da lesão, bom prognóstico e indicação de cirurgia conservadora, o seguimento clínico a longo prazo é recomendado a todos os pacientes até que a natureza dessa lesão mamária seja mais bem compreendida^{6,10}.

Referências

1. Okoshi K, Ogawa H, Suwa H, Saiga T, Kobayashi H. A case of nodular pseudoangiomatous stromal hyperplasia. *Breast Cancer*. 2006;13(4):349-53.
2. Çomunoglu N, Çomunoglu C, Ilvan S, Callay Z, Müslümanoğlu M. Mammary pseudoangiomatous stromal hyperplasia composed of predominantly giant cells: an usual variant. *Breast J*. 2007;13(6):568-70.
3. Vuitch MF, Rosen PP, Erlandson RA. Pseudoangiomatous hyperplasia of mammary stroma. *Hum Pathol*. 1986;17(2):185-191.
4. Tavassoli FA, Deville P. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003.
5. Khoury T, Hurd T, Tan D. Phyllodes tumor with pseudoangiomatous stroma hyperplasia. *Breast J*. 2005;11(4):285-7.

6. Yoo K, Woo OH, Yong HS, Kim A, Ryu WS, Koo BH, et al. Fast-growing pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast: report of a case. *Surg Today*. 2007;37:967-70.
7. Leon ME, Leon MA, Ahuja J, Garcia FU. Nodular myofibroblastic stromal hyperplasia of the mammary gland as an accurate name for pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the mammary gland. *Breast J*. 2002;8(5):290-3.
8. Gow KW, Mayfield JK, Lloyd D, Shehata BM. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast in two adolescent females. *Am Surg*. 2004;70:605-8.
9. Singh KA, Lewis MM, Runge RL, Carlson GW. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia. A case for bilateral mastectomy in a 12-year-old girl. *Breast J*. 2007;13(6):603-6.
10. Zubor P, Kajo K, Dussan CA, Szunyogh N, Danko J. Rapidly growing nodular pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast in an 18-year-old girl. *APMIS*. 2006;114:389-92.
11. Anderson C, Ricci AJ, Pedersen CABS, Cartun RX. Immunocytochemical analysis of estrogen and progesterone receptors in benign stromal lesions of the breast. *Am J Surg Pathol*. 1991;15:145-9.
12. Mercado CL, Naidrich SA, Hamele-Bena D, Fineberg SA, Buchbinder SS. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast: sonographic features with histopathologic correlation. *Breast J*. 2004;10(5):427-32.
13. Pruthi S, Reynolds C, Johnson RE, Gisvold JJ. Tamoxifen in the management of pseudoangiomatous stromal hyperplasia. *Breast J*. 2001;7:434-9.

Neoplasia de mama e gravidez – Diagnóstico complementar

Breast Cancer Associated with Pregnancy – Diagnostic methods

José Michel Kalaf¹

¹ Diretor da Radiologia Clínica de Campinas.

Endereço para correspondência: Avenida José de Souza Campos, 840, Via Norte Sul, 13092-123, Campinas, SP.

Recebido em: 22/7/2009. Aceito após modificações em: 3/9/2009

Palavras-chaves

Câncer de mama;
Gravidez;
Diagnóstico complementar.

Keywords

Breast cancer;
Pregnancy;
Complementary diagnosis.

RESUMO

O diagnóstico de câncer de mama durante a gravidez pode ser retardado em decorrência de vários fatores, entre eles a turgência e as pseudonodulações no parênquima mamário, dificultando o exame clínico. O aumento de densidade do parênquima mamário neste período é fator limitante para o exame mamográfico. A ressonância magnética mamária tem restrições de uso durante a gravidez. A ultrassonografia permanece como método de escolha para complementação diagnóstica.

ABSTRACT

Diagnosis of breast cancer during pregnancy can be delayed and due to a large extent as a consequence of turgid and puffed breast parenchyma, making clinical examination difficult. Heterogeneous increase in breast density during this period is a limitation for mammography. There are restrictions for the use of Magnetic Resonance of the breast during pregnancy. Breast sonography is the complementary method of choice for differential diagnosis.

Introdução

O câncer de mama associado à gravidez compreende os casos diagnosticados durante a gestação e nos 12 meses subsequentes ao parto.

O câncer de mama representa 0,2% a 3,8% de todos os cânceres que ocorrem durante a gestação. Ocorre em uma relação de 1/3.000 a 1/10.000 gestações dependendo do país estudado¹.

A identificação de fatores de risco e o exame físico minucioso constituem os pilares fundamentais para o diagnóstico ou suspeita clínica inicial.

Os exames complementares incluem a mamografia e a ultrassonografia.

A mamografia pode ser realizada de forma segura, o nível de radiação é baixo e focado nas mamas, adicionalmente é feita proteção abdominal com avental plumbífero. Tanto a sensibilidade quanto a especificidade do método estão reduzidas em razão da alta densidade mamária nesse período. Assim é que tumores que não apresentem calcificações ou modificações estruturais nas mamas podem não ser identificados.

A ultrassonografia possibilita diagnóstico diferencial não só entre lesão sólida e cística, como também caracteriza adequadamente as lesões sólidas suspeitas; também otimiza os procedimentos diagnósticos complementares para avaliação por punção aspirativa com agulha fina (PAAF) e biópsia de fragmentos. O patologista deve ser informado que se trata de paciente grávida em virtude da celularidade peculiar na mama gravídica.

A ressonância magnética (RM) com contraste paramagnético não deve ser utilizada rotineiramente, uma vez que não está definitivamente assegurado qual o risco que o gadolínio ou os campos eletromagnéticos podem determinar para o feto.

Na eventualidade de realização de um exame, documento de consentimento deve ser elaborado, submetido à apreciação para concordância ou não da gestante, e de que ela compreende os riscos e benefícios do procedimento RM com gadolínio.

Assim a paciente deve ser informada de que: (a) o diagnóstico pretendido com o referido exame não pode ser obtido sem o uso de contraste ou por meio de outro exame; (b) o diagnóstico pretendido interessa a paciente e ao feto durante a gravidez; (c) o médico solicitante considera de suma importância obter o diagnóstico antes do fim da gestação.

Adendo

Exames de ressonância magnética e gravidez – Riscos e benefícios

Considerações físicas

Uma variedade de mecanismos pode produzir efeitos biológicos deletérios no feto em desenvolvimento com o uso de campos eletromagnéticos durante o exame de RM.

As células em fase de divisão, como no feto em desenvolvimento durante o primeiro trimestre de gestação, são altamente suscetíveis a sofrer danos por diferentes tipos de agentes físicos².

Tanto o U.S. Food and Drug Administration (FDA) quanto as recomendações do Comitê Nacional de Proteção Radiológica da Grã-Bretanha aconselham a “exclusão de pacientes no primeiro trimestre de gravidez para exames de RM”.

De acordo com as recomendações da Sociedade de Imagem por Ressonância e pelo Colégio Americano de Radiologia, as pacientes gestantes devem ser informadas de que até o presente momento não há indicações de que a RM para uso clínico (equipamentos até 1,5 Tesla) produza efeitos adversos no feto, entretanto, como ressaltado pelo FDA, a segurança da RM durante a gravidez não foi comprovada.

As pacientes grávidas devem ser informadas dos riscos e benefícios do exame de RM, sendo a RM o método de escolha em relação a outros métodos que utilizam radiação ionizante (por exemplo, CT).

Adicionalmente, deve-se levar em conta de que há cerca de 30% de abortos espontâneos no primeiro trimestre,

em havendo coincidência com exame RM, pode haver interpretação errônea de que a RM seria o fator causal, com implicações médico-legais.

Meios de contraste em RM

Sabe-se que contrastes à base de gadolínio cruzam a placenta humana quando administrados em doses clínicas.

Não há estudos controlados sobre os efeitos teratogênicos desses contrastes.

Um único estudo com 26 pacientes, no primeiro trimestre de gravidez, que receberam gadolínio, não demonstrou efeitos teratogênicos ou mutações na sua prole.

No entanto, estudos realizados em animais com altas doses de gadolínio endovenoso demonstram efeito teratogênico e retardo de crescimento fetal.

Quelatos de gadolínio podem se acumular no fluido amniótico e lá permanecerem por período indefinido de tempo, com potencial dissociação do tóxico íon livre de gadolínio do quelato; o significado dessa exposição ao feto é incerto, e a possibilidade de associação com fibrose sistêmica nefrogênica no feto ou na mãe é desconhecida. Portanto, contrastes à base de gadolínio não devem ser utilizados rotineiramente em pacientes grávidas^{3,4}.

O Colégio Americano de Radiologia recomenda a utilização de gadolínio somente com muita cautela e desde que o excepcional benefício diagnóstico a ser obtido para a mãe ou o feto ultrapasse o possível risco deletério dos íons livres de gadolínio para o feto³.

Assim, cada caso deve ser cuidadosamente revisto e discutido com o médico solicitante e com a gestante.

Recomendação do Simpósio Satélite sobre Meios de Contraste para RM, realizado durante a Jornada Paulista de Radiologia (30 abril a 2 maio) – JPR 2009.

Coordenação Prof. S. K. Morcos – Membro do Comitê Europeu sobre Meios de Contraste.

Não se deve utilizar contraste gadolínio em paciente gestante.

Recomendação durante a amamentação

O contraste gadolínio tem meia-vida plasmática de 2 horas e é completamente eliminado da corrente sanguínea em 24 horas.

Menos de 0,04% da dose endovenosa administrada na mãe é excretada no leite nas primeiras 24 horas.

Não há evidência de que ingestão oral de mínima concentração de gadolínio no leite materno tenha efeito tóxico para o feto.

Revisão de literatura indica segurança para que a amamentação possa ser continuada nas primeiras 24 horas após o exame materno com gadolínio, no entanto, se a mãe desejar, pode ser orientada a suspender a amamentação neste período ou retirar e armazenar leite previamente ao exame de RM⁴⁻⁷.

Referências

1. Mottola J Jr, Berrettini A Jr, Mazzocato C, Laginha F, Fernandes CE, Marques JA. Câncer de mama associado à gravidez: um estudo caso/controle. *RBGO*. 2002;24(9):585-91.
2. Shellock FG, Kanal E. *Magnetic resonance: bioeffects, safety, and patient management*. 2ª ed. New York: Lippincott-Raven; 1996.
3. American College of Radiology. *Manual on Contrast Media*. version 6, 2008.
4. European Society of Urogenital Radiology. *ESUR guidelines on contrast media, version 6*; February 2007.
5. Hylton NM. Suspension of breast-feeding following gadopentetate dimeglumine administration. *Radiology*. 2000;216(2):325-6.
6. Prando A. Riscos do exame de ressonância magnética durante a gravidez. *Boletim do CBR*. 2008;248:39.
7. Elias JE, Santos AC, Santos MK, Nogueira-Barbosa MH, Muglia VF. Complicações do uso intravenoso de agentes de contraste à base de gadolínio para ressonância magnética. *Radiol Bras*. 2008;41(4):263-7.

Reconstrução mamária por retalho musculocutâneo do latíssimo do dorso e retalho musculocutâneo transverso do reto do abdome monopediculado

Breast reconstruction with latissimus dorsi musculocutaneous flap or monopedicled transverse rectus abdominis musculocutaneous flap

Eduardo Willian Pasquarelli¹, Sidney Mamoru Keira², Ivone da Silva Duarte³

¹ Acadêmico do 11º semestre do curso de Medicina da Universidade Nove de Julho.

² Professor da disciplina de Sistema Tegumentar do curso de Medicina da Universidade Nove de Julho.

³ Coordenadora do curso de Medicina da Universidade Nove de Julho.

Correspondência para: Eduardo W. Pasquarelli, Av. Francisco Matarazzo, 108, ap. 32, Água Branca, 05001-000, São Paulo, SP. Telefones: (11) 3663-3483/(11) 8962-7953, e-mail: edupasquarelli@gmail.com

Recebido em: 27/4/2009. Aceito após modificações em: 30/5/2009

Palavras-chaves

Reconstrução; Mama;
Latíssimo; TRAM;
Monopediculado.

Keywords

Reconstruction; Breast;
Latissimus; TRAM;
Monopedicled.

RESUMO

Após Halstead instituir a mastectomia como tratamento para o câncer de mama em 1894, melhores técnicas de reconstrução das mamas são pesquisadas pela comunidade médica. Atualmente, existem diversas técnicas disponíveis para a reconstrução da mama e entre as mais utilizadas há o retalho musculocutâneo do latíssimo do dorso e o retalho musculocutâneo monopediculado transverso do reto do abdome. Por meio de uma revisão literária, foram discutidas as principais vantagens e desvantagens das duas técnicas, assim como a melhor indicação cirúrgica. O retalho musculocutâneo monopediculado transverso do reto do abdome mostrou uma ligeira superioridade, levando em consideração o resultado estético final, complicações e satisfação das pacientes. Ao final, as duas técnicas demonstram-se confiáveis e o resultado final, extremamente dependente de uma boa indicação cirúrgica.

ABSTRACT

After Halstead institute the mastectomy as treatment for breast cancer in 1894, the medical knowledge is trying to research the best breast reconstruction technique. Currently a lot of techniques are available for breast reconstruction, but two of them seem to be the most used, the latissimus dorsi flap and monopedicled TRAM flap. Through a literary review the main advantages and disadvantages of each techniques had been argued, and best surgical indication as well. The monopedicled TRAM flap demonstrated a fast superiority, leading in relation the final aesthetic result, complications and satisfaction of the patients. In the end, the two techniques had demonstrated to be trustworthy, and a satisfactory final result seem to be extremely dependent of a good surgical indication.

Introdução

As mamas exercem importante fator de identidade nas mulheres. A influência dessa região anatômica na vida feminina relaciona-se com a sexualidade, a feminilidade e também com o ato materno da lactação. Por causa do crescente aumento no número de casos de câncer de mama, ocorreu grande desenvolvimento das técnicas cirúrgicas para a reconstrução mamária

e tornou-se indispensável uma rotina para a total reintegração das mulheres após a mastectomia no tratamento do câncer de mama.

Historicamente, após Halstead introduzir a mastectomia radical no final do século XIX como novo conceito de tratamento do câncer de mama, começaram a surgir as primeiras descrições sobre cirurgias reparadoras¹. Tanzini², em 1906, foi um dos pioneiros por meio de sua técnica de rotação do latíssimo do dorso, sendo sucedido por inúmeras outras técnicas nos anos seguintes. Contudo, as primeiras técnicas descritas eram pouco satisfatórias quanto à estética, já que se preocupavam primordialmente com o fechamento das lesões da parede torácica.

Na metade do século XX, a mastectomia sofreu mudanças em sua técnica em virtude da nova tendência de menor radicalidade do tratamento, dando origem à mastectomia radical modificada. Após essa mudança, a preservação de algumas estruturas anatômicas facilitou a criação de novas técnicas cirúrgicas que apresentavam melhores resultados também no âmbito estético. Em 1977, Drever foi o primeiro a utilizar o músculo reto do abdome como retalho musculocutâneo³. Cinco anos depois, essa técnica foi ligeiramente modificada por Hartrampf *et al.*, em trabalhos distintos e simultâneos, dando origem à técnica do retalho musculocutâneo transverso do reto do abdome (TRAM)^{4,5}.

Apesar da atual tendência de se utilizarem técnicas operatórias cada vez mais conservadoras, a maioria dos diagnósticos de câncer de mama é tardia. Por causa desse fato, a realização de tratamentos mais agressivos como a mastectomia ainda é comum⁶.

Por meio da revisão sobre as duas principais técnicas de reconstrução mamária utilizadas no Brasil – a do retalho musculocutâneo do latíssimo do dorso e a do retalho musculocutâneo transverso do reto do abdome monopediculado (TRAM) – serão discutidas ambas as técnicas em relação a vantagens, desvantagens, complicações e indicações.

Métodos

Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica de artigos científicos indexados à base MedLine/PubMed, consensos protocolares de sociedades médicas e compêndios de especialidade. Os artigos selecionados são ensaios clínicos, metanálises e revisões, compreendidos no período dos últimos 15 anos e disponíveis em idioma inglês e francês. As palavras utilizadas na busca foram: Reconstrução; Mama; Latíssimo; TRAM; Monopediculado.

Revisão de literatura

Anatomia

As mamas existem em ambos os sexos, porém a sua importância fisiológica e o seu desenvolvimento na mulher são mais característicos. Após a puberdade, as mamas sofrem várias alterações sob a influência hormonal e atingem sua completa maturação somente com as transformações preparatórias para a amamentação⁷. Existem relatos de tumores malignos em mamas masculinas, porém eles não serão abordados neste estudo.

A mama é composta de uma eminência arredondada que se situa dentro da fáscia superficial anterior na região superior do tórax. Seus limites medial e lateral são compostos pela região paraesternal e pela linha axilar média. Já no plano vertical, sua área estende-se da segunda à sexta costela. Esses são os limites usuais, existindo variações de uma mulher para outra, em razão da grande diversidade de formas mamárias encontradas e das inúmeras variáveis que influenciam sua forma, como idade e distribuição de gordura corporal⁷.

A mama é composta por três estruturas principais. A primeira delas é a glândula mamária propriamente dita. Ela é dividida em uma parte secretora de 15 a 20 lobos formados de glândulas exócrinas do tipo tubuloalveolar e outra parte, pelo ducto excretor, ou galactóforos, que se abrem independentemente na papila mamária. A segunda estrutura é o tecido conjuntivo, que penetra em cada lobo, dividindo-o em lóbulos e envolvendo cada unidade secretora. A terceira e última é o tecido adiposo, que é responsável pelo volume e pela forma mamária.

O suprimento arterial da mama é dado pelos ramos torácicos da artéria axilar, da artéria torácica interna e pelas artérias intercostais. Já a drenagem venosa é feita por um círculo anastomótico que se inicia na base da papila e vai terminar na periferia, desembocando nas veias torácica interna e axilar⁷.

O sistema linfático mamário, que tem suma importância nos processos neoplásicos, é formado por três principais vias. A primeira via, e mais importante, é a axilar, responsável pela drenagem da maior parte da linfa que passa pela glândula mamária (75%). Através de vasos linfáticos interlobulares a linfa corre para o plexo subareolar, de onde a maioria dos vasos segue para a cadeia axilar de linfonodos, principalmente para o grupo peitoral, localizado ao longo da margem inferior do músculo peitoral menor, profundamente ao músculo peitoral maior. A segunda via está relacionada com a drenagem da parede medial da mama e drena para linfonodos paraesternais, que estão localizados no interior do tórax, ao longo dos vasos torácicos internos. A terceira e última via é responsável pela drenagem

da linfa que passa pela pele da mama, podendo seguir para linfonodos abdominais ou para a mama contralateral.

Reconstrução da mama

Retalho musculocutâneo do latíssimo do dorso

O músculo latíssimo do dorso tem origem na crista ilíaca posterior e processo espinhoso da sexta vértebra torácica superior e insere-se anteriormente no sulco intertubercular do úmero.

Seu suprimento arterial é bipediculado, isto é, possui um pedículo dominante, que vem através da artéria torácica dorsal, e um pedículo secundário, originado de ramos das artérias intercostais posteriores e lombares.

Inicialmente descrito por Tanzini, em 1896, o retalho utilizando o músculo latíssimo do dorso sofreu várias alterações em sua técnica e somente 80 anos depois, após a publicação de resultados, Bostwick e Scheffan⁸, deram real impulso ao seu uso e o popularizaram no meio médico.

A técnica operatória constitui-se basicamente da demarcação de um retalho com sua parte cutânea em formato de um fusão de pele marcado no sentido oblíquo ou horizontal, de tamanho médio de 20 cm de comprimento e 12 cm de largura. O descolamento do músculo latíssimo do dorso é iniciado na sua margem superior e seguindo posteriormente para a margem inferior. O retalho é descolado cuidadosamente até a região axilar, local onde o feixe vasculonervoso é dissecado e mantido junto ao músculo. A seguir, é criado um túnel subcutâneo na região axilar, por onde o retalho será rodado e transferido à região anterior do tórax. A área doadora é fechada por aproximação das margens; o músculo latíssimo do dorso é suturado na região infraclavicular, na linha medioesternal, na linha axilar anterior e, por último, na região do sulco inframamário, deixando a possibilidade de colocação de um implante mamário neste último passo, caso necessário.

Retalho musculocutâneo transverso do reto do abdome monopediculado (TRAM)

O reto do abdome é um músculo longo preso à porção anterior do processo xifoide e das quintas e sétimas cartilagens costais inferiores, que segue pelo abdome até se inserir na sínfise púbica.

Sua irrigação é constituída de dois pedículos dominantes, sendo o superior formado pela artéria epigástrica superior e o inferior composto pela artéria epigástrica profunda inferior.

A técnica operatória constitui-se basicamente da incisão de uma ilha de pele no abdome, em fusão transversal, seguida do descolamento subcutâneo da região abdominal superior até a região mamária, de forma mais medial possível, formando uma comunicação subcutânea. A dissecção do retalho, tomando todo o cuidado com os pedículos vasculares, inicia-se pela margem lateral do músculo

para, posteriormente, a margem medial ser liberada. Após a liberação do retalho, é realizada sua transferência até a região mamária pela comunicação subcutânea criada no início da cirurgia, passo que deve ser realizado cuidadosamente para não lesar os pedículos vasculares. A reparação abdominal é feita com uma rede de material não absorvível, a cicatriz umbilical é reconstruída e as áreas doadoras e receptoras são suturadas⁹.

Discussão

Momento da reconstrução

Um ponto de relevância que ainda não possui consenso é a escolha entre a realização da reconstrução imediata ou tardia da mama. A dificuldade da escolha desse planejamento depende de haver ou não a necessidade de realização de radioterapia pós-operatória¹⁰. Em alguns casos há impossibilidade de detecção de metástases linfonodais em pacientes com linfonodos clinicamente negativos, existindo, assim, a necessidade da pesquisa intraoperatória. Quando isso ocorre, a indicação da radioterapia pode ser confirmada somente alguns dias após a realização da mastectomia¹¹⁻¹³.

Um consenso publicado pela American Society for Therapeutic Radiology and Oncology considera pacientes com estágio II com quatro ou mais linfonodos positivos como pacientes de risco para recidiva local-regional da doença, sendo necessária a radioterapia pós-operatória¹⁴. Porém, existe uma zona de conflito formada pelo grupo de pacientes com estágio II com um a três linfonodos positivos na indicação da radioterapia. Apesar de não ser consenso, o uso de radioterapia nesses pacientes, em estudos como o de Ragaz *et al.*¹⁵ e o de Overgaard *et al.*¹⁶, ambos realizados em 1997, demonstrou-se um melhor prognóstico nas pacientes submetidas à radioterapia nesses grupos. Em 2005, foi publicado um estudo por Truong *et al.*¹⁷, que identificou possíveis fatores de risco para recidiva local-regional da doença inicial (T1 e T2 e menos de três linfonodos positivos), formando um grupo de pacientes que se beneficiariam da radioterapia pós-mastectomia. Estão inclusas nesse grupo pacientes com idade menor que 45 anos, mais que 25% de linfonodos positivos, localização medial do tumor e tumores negativos para receptores de estrogênio. Apesar de todas as pesquisas nesse assunto, ainda não existe consenso e são esperados resultados finais de grandes estudos em andamento para tentar elucidar melhor a questão.

A reconstrução imediata teria como vantagem um resultado estético de melhor qualidade, diminuindo o estresse emocional da paciente pela perda da mama e também o risco cirúrgico, haja vista que passará por um tempo

cirúrgico a menos que a reconstrução tardia. Caso exista a necessidade da radioterapia após a reconstrução, poderão surgir complicações como sequelas estéticas da mama (efeitos distróficos da radiação) e dificuldades técnicas para atingir os linfonodos internos da mama, resultando em aumento da dose de radiação para os pulmões ou deficiência terapêutica nos linfonodos¹⁸.

A reconstrução tardia tem a vantagem, necessária à radioterapia pós-operatória, de ser realizada de forma mais segura e efetiva. No entanto, a parte estética é comprometida pelas alterações na pele e no formato do envelope mamário¹⁹.

Com o levantamento realizado, foi constatada maior tendência à realização da radioterapia nas pacientes com estágio II de um a três linfonodos positivos. Se se levar em conta que o tratamento da doença é a principal meta nesses casos, deve-se concordar que a conduta mais prudente é a realização da radioterapia nesse grupo, para evitar ao máximo a recidiva oncológica, resguardando o prognóstico da paciente, até que novos estudos elucidem melhor esse ponto.

Retalho musculocutâneo do latíssimo do dorso X retalho musculocutâneo transverso do reto abdominal monopediculado

Sempre que existe a possibilidade de escolha entre duas ou mais técnicas cirúrgicas para resolução do mesmo problema, a questão de qual delas é a melhor entra em discussão. Em termos médicos, sempre são avaliados o risco cirúrgico, as possíveis complicações e o resultado final do procedimento. Porém, nos últimos anos, o grau de satisfação do paciente com o procedimento realizado vem ganhando muita força na cirurgia plástica²⁰⁻²².

O retalho musculocutâneo do latíssimo do dorso é indicado em pacientes com comorbidades diversas que justifiquem uma cirurgia com menor porte e em tabagistas crônicas. As indicações acima citadas são fundamentadas no fato de ser um procedimento de realização mais rápida do que o retalho TRAM. Por possuir um suprimento vascular de qualidade que emerge seu pedículo dominante na face posterior da axila, apresenta condições anatômicas favoráveis para que o retalho musculocutâneo do latíssimo do dorso suporte algum grau de vasculopatia da paciente.

Outras importantes indicações da técnica são dadas por mulheres com mamas menos volumosas, realização prévia de cirurgias abdominais, presença de panículo adiposo abdominal insuficiente ou até em uma reconstrução anterior com retalho TRAM sem sucesso²³.

Em relação às contraindicações, figuram três principais aspectos, quais sejam a ligadura prévia por outros motivos da artéria toracodorsal, assim como patologias cutâneas ou musculares da área doadora e ausência congênita/adquirida do músculo latíssimo do dorso.

As complicações podem ser divididas em imediatas e tardias. Entre as imediatas incluem-se hematomas, seromas, deiscências, infecção e raramente necrose parcial ou total do retalho. Complicações tardias se apresentam como cicatrizes hipertróficas e principalmente problemas relacionados à utilização de implantes mamários nessa técnica, como contratura capsular e extrusão deles²⁴.

Descrita pela primeira vez em 1981 por Hartrampf *et al.*⁴, o retalho TRAM veio a se tornar um marco nas técnicas de reconstrução da mama, sendo hoje a técnica mais utilizada no mundo. Existem duas variantes principais da técnica: a primeira é o retalho monopediculado (somente um dos retos do abdome) e a segunda o bipediculado (os dois retos abdominais). Apesar de algumas complicações, o retalho monopediculado é o mais utilizado; dessa forma será focada a atenção do presente trabalho nessa modalidade.

Atualmente, existe preferência pelo uso do músculo ipsilateral, isso porque Maxwell *et al.* demonstrou uma melhor vascularização desse tipo de retalho em relação ao contralateral²⁵.

O retalho TRAM tem como suas principais indicações pacientes com tecido abdominal em excesso, más condições dos tegumentos torácicos e casos com necessidade de cobertura de grandes áreas após cirurgias mutilantes tipo Halstead. Como ponto positivo, pode-se destacar a não necessidade do uso de implantes mamários para compor o volume da mama a ser reconstruída, o que, muitas vezes, vai ao encontro da vontade da paciente.

Porém, pacientes tabagistas crônicas ou com alto risco cirúrgico não se encaixam no perfil da indicação do retalho TRAM, por se tratar de um ato cirúrgico de grande porte e também pelo alto risco de necrose do retalho por irrigação insuficiente²⁶.

Outras contraindicações do TRAM são formadas por pacientes com cirurgias abdominais prévias que possam ter alterado a vascularização do retalho (abdominoplastias ou laparotomias subcostais), pacientes muito magras sem panículo adiposo abdominal satisfatório ou que apresentem comorbidades associadas (diabetes, obesidade, cardiopatias, pneumopatias descompensadas e doenças autoimunes).

A principal complicação encontrada no TRAM é relacionada a problemas vasculares no retalho, como a necrose. A fraqueza da parede abdominal após a cirurgia é outro importante aspecto, que pode levar ao aparecimento de hérnias abdominais²⁷.

Particularmente, o retalho TRAM demonstra algumas vantagens sobre o retalho musculocutâneo do latíssimo do dorso. Pelo fato de conseguir conferir certo volume à mama da paciente sem a utilização de implantes mamários, essa técnica não apresenta complicações como a contratura capsular, o que é relativamente comum. Também proporciona à mama reconstruída da paciente consistên-

cia e volume natural. Com a retirada de uma ilha de pele para a formação da nova mama, o retalho TRAM também contribui para um melhor resultado estético em algumas pacientes que apresentam flacidez abdominal, por meio da correção do contorno abdominal²⁶.

Como foi dito anteriormente, apesar da preferência pelo retalho TRAM, todo procedimento cirúrgico tem o seu sucesso extremamente dependente de uma indicação adequada. Por essa razão, o retalho musculocutâneo do latíssimo do dorso também é uma alternativa de grande importância para pacientes muito magras, tabagistas crônicas ou que passam por sua segunda reconstrução mamária (tanto por falha do TRAM, como por nova doença em mama contralateral), casos em que o retalho TRAM não seria bem indicado²⁷.

Um ponto importante a ser discutido é de que, apesar de o intuito principal do trabalho ser o confronto das técnicas quanto às suas principais qualidades e complicações, no decorrer do levantamento uma conclusão foi proposta. O retalho TRAM demonstra algumas vantagens sobre o retalho musculocutâneo do latíssimo do dorso, porém essas duas técnicas não parecem se confrontar em suas indicações, e sim se completar, isto é, quando a indicação do TRAM não se demonstra satisfatória para um caso, o retalho musculocutâneo do latíssimo do dorso é quase sempre uma ótima opção, e vice-versa. Assim, por essa capacidade que as duas técnicas demonstram em cobrir quase todas as situações que necessitem de reconstrução da mama, se caracterizam por estar entre as três mais utilizadas atualmente²⁸.

Grau de satisfação da paciente com a cirurgia

Em concordância com a tendência atual, o grau de satisfação das pacientes com os resultados das cirurgias vem sendo promulgado como um dos parâmetros a serem analisados na escolha da técnica a ser utilizada. Baseados em estudos com questionários de qualidade de vida, novos artigos sobre as vantagens e níveis de aceitação das técnicas ajudam a formar novas opiniões sobre qual a melhor escolha. O principal problema em relação a esse tipo de conduta está na adequação da vontade da paciente a uma boa indicação cirúrgica, que traga resultados satisfatórios²⁰⁻²².

Os estudos revelam que o grau de satisfação está intimamente relacionado com o nível de conhecimento da paciente sobre o procedimento realizado. Assim, as consultas pré-operatórias figuram como o momento para o médico transmitir toda a informação possível sobre os prós e contras da cirurgia a ser realizada. Pacientes bem informadas estão mais preparadas para lidar com complicações pós-operatórias e demonstram um grau de satisfação maior com o resultado final do tratamento. Nos casos de reconstrução mamária por neoplasias, na qual a

paciente normalmente está mais preocupada com a cura da doença, a parte estética da reconstrução emerge como algo secundário. Assim, quando as informações sobre as técnicas e condutas mais apropriadas são transmitidas pelo médico de forma clara, a paciente normalmente acata a sugestão médica, e a frequência de insatisfação diminui drasticamente no pós-operatório²⁸.

Dessa forma, é inegável a importância de respeitar sempre que possível a escolha e satisfação do paciente num ato cirúrgico, porém isso não pode se sobrepor a aspectos médicos da indicação cirúrgica.

Agradecimento

Agradecimento especial ao Centro de Referência da Saúde da Mulher – Hospital Pérola Byington, que, por intermédio do Dr. Luiz Henrique Gebrim (diretor técnico do Departamento da Saúde) e do Dr. Luiz Eduardo Felipe Abla (diretor técnico de Serviço da Saúde – Núcleo de Cirurgia Plástica Reparadora), contribuiu diretamente para a conclusão deste manuscrito.

Referências

1. Halstead WS. The results of operation for the cure of cancer of the breast performed at Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Ann Surg.* 1894;20:497.
2. Tanzini I. Sopra il mionuovo di amputazione della mamella. *Daz Med Ital.* 1906;57:141.
3. Drever JM. The epigastric island flap. *Plast Reconstr Surg.* 1977; 59:14.
4. Hartrampf CR, Scheffan M, Black PW. Breast reconstruction with transverse abdominal flap. *Plast Reconstr Surg.* 1982;69:216.
5. Gandolfo EA. Breast reconstruction with a lower abdominal myocutaneous flap. *Br J Plast Surg.* 1982;25:452.
6. Levantamento avalia situação do câncer no Brasil. Ministério da Saúde. Brasília; 2007. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=25441.
7. Williams PL, Dyson M, Warwick R. *Gray Anatomia.* 37ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995. v.2, p. 1361.
8. Bostwick IIIJ, Scheffan M. The latissimus dorsi musculocutaneous flap: a one-stage breast reconstruction. *Clin Plast Surg.* 1980;7:71.
9. Moscona RA, Ramon Y, Toledano H, Barzilay G. Use of synthetic mesh for the entire abdominal wall after TRAM flap transfer. *Plast Reconstr Surg.* 1998;101(3):706.
10. Kronowitz SJ, Hunt KK, Kuer HM, Babiera G, Mcneese MD, Buchholz TA, et al. Delayed-immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113:1617.
11. Van Diest PJ, Torrenga H, Borgstein PJ. Reliability of intraoperative frozen section and cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology.* 1999;35:14.
12. Wisner MR, Montgomery LL, Susnik B, Tan LK, Borgen PI, Cody HS. Is routine intraoperative frozen-section examination of sentinel lymphnode for breast cancer worthwhile? *Ann Surg Oncol.* 2000;7:651.

13. Turner RR, Hansen NM, Stern SL, Giuliano AE. Intraoperative examination of sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Clin Pathol.* 1999;112:627.
14. Harris JR, Halpin-Murphy P, Mcneese M, Mendenhall NP, Morrow M, Robert NJ. Consensus statement on postmastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;15:989.
15. Ragaz J, Jackson SM, Le N. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med.* 1997;337:956.
16. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Post-operative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 1997;337:949.
17. Truong PT, Olivotto IA, Kader HA, Panades M, Speers CH, Berthelet E. Selecting breast cancer patients with T1-T2 tumors and one-three positive axillary nodes at high postmastectomy locoregional recurrence risk for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:1337.
18. Buchholz TA, Kronowitz SJ, Kuerer HM. Immediate breast reconstruction after skin-sparing mastectomy for the treatment of advanced breast cancer: radiation oncology considerations. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:820.
19. Miller MJ. Immediate breast reconstruction. *Clin Plast Surg.* 1998;25:145.
20. Alderman AD, Wilkins EG, Lowery JC, Kim M, Davis JA. Determinants of patient satisfaction in postmastectomy breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2000;106:769.
21. Andrade WN, Baxter N, Semple JL. Clinical determinants of patient satisfaction with breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2001;107:46.
22. Wilkens EG, Cederna PS, Lowery JC. Prospective analysis of psychosocial outcomes in breast reconstruction: one year postoperative results from the Michigan Breast Reconstruction Outcomes Study. *Plast Reconstr Surg.* 2000;106:1014.
23. Hammond DC, Simon AM, Khuthaila DK, Hoberman L, Sohn S. Latissimus dorsi flap salvage of partially failed TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(2):382.
24. Pinsolle V, Grinfeder C, Mathoulin-Pelissier S, Faucher A. Complications analysis of 266 immediate breast reconstructions. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2006;59(10):1017.
25. Maxwell GP, Clugston PA, Gingrass MK, Azurin D, Fisher J. Ipsilateral pedicled TRAM flaps: The safer alternative? *Plast Reconstr Surg.* 2000;105(1):77.
26. Tribondeau P, Soffray F. Breast reconstruction with pedicled TRAM flap (a retrospective study of 115 consecutive cases). *Ann Chir Plast Esthet.* 2007;10:412.
27. Petit JY, Rietjens M, Ferreira MAR. Abdominal sequelae after pedicled TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1997;99(3):723.
28. Saulis AS, Mustoe TA, Fine NA. A retrospective analysis of patient satisfaction with immediate postmastectomy breast reconstruction: comparison of three common procedures. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119(6):1669.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Instruções aos autores

A Revista Brasileira de Mastologia (ISSN 0104-8058) 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, descreva-as 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>

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., Lã 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 - Fornelli, 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 - Faniini, R. A., Roseli, 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 - Hulthén, 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: adom.sertaoggi.com.br/encyclo-pedia/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/Insear/Anexas/LinkAne/nutricao e cancer.pdf. Acesso em: 30/01/2008, 15:00h. 14 - Informações internas e extraídas do folheto interno do produto Licoxide®.

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: Bioativos Myralis Pharma Ltda. Rua Rogélia Galhardo Alonso, 650 - Aguiar - 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.



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



MAMOGRAFIA
AGORA É LEI
femama.org.br

Ogilvy & Mather

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

junho/2009

Apoiadores:



Realização:

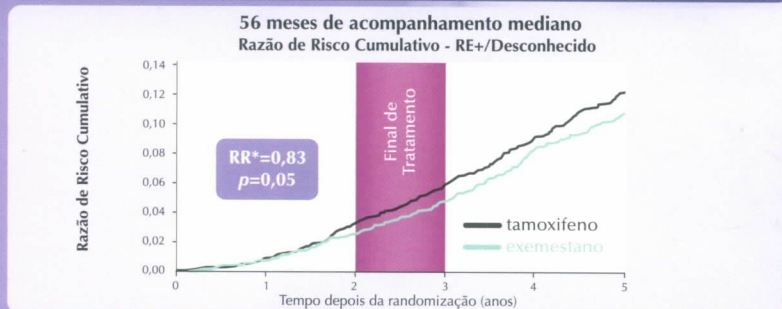


Terapia do Switch é + + Sobrevida para sua paciente¹

AROMASIN[®]
exemestano

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

17% de redução no risco de morte¹



*Risco Relativo

Aqui o que conta é a sua paciente.

$$2 + 3 = 17^1$$



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.



grupos.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-menopáusicos deve ser confirmado pela avaliação dos níveis de LH, FSH e estradiol. Aromasin[®] não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos que contêm estrogênicos, 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 aldooxoreductases, 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 coléstatica, 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 (aro07). 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.

Aromasin[®] é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.



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



Junho/2009

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

