

Revista Brasileira de Mastologia

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Volume 19, Número 4, Out-Dez/2009

EDITORIAL

- 131 Classificação dos periódicos no sistema QUALIS da CAPES –
mudança dos critérios é urgente!

ARTIGOS ORIGINAIS

- 133 Estudo comparativo entre a fisioterapia aquática e a
convencional para reduzir linfedema pós-tratamento cirúrgico
de câncer de mama: ensaio clínico randomizado
- 141 Análise dos diagnósticos das doenças da mama de
mulheres jovens que apresentaram queixas mamárias
- 146 Biópsia excisional por agulhamento de lesões mamárias
não palpáveis: indicações, técnica e resultados

RELATOS DE CASOS

- 152 Tumor *phylloides* benigno gigante de mama
- 157 Miofibroblastoma mamário em axila

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

- 160 Terapia endócrina em câncer de mama avançado/recidivado

ARTIGO DE REVISÃO

- 164 Micrometástase: apenas a ponta de um *iceberg*?
Revisão de aspectos anatomopatológicos e clínicos

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., Maurizis, 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 - Faini, R. A., Rosati, I. P. e Di Paolo, G. - L'uso delle vitamine A e E, con l'associazione di sostanze antiinfiammatorie, 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 - Dagam, 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 - Huhén, K. Et al. - Carotenoids, alpha-tocopherols, and retinol in plasma and breast cancer risk in northern Sweden. Cancer Causes and Control, 12: 529-537, 2001. 12 - Fibrocystic breast diseases. Disponível em: adam.sertraggi.com.br/encyclopedia/article/000912.htm. Acesso em: 30 de janeiro de 2008, 14:00. 13 - Quimioprevenção do câncer. Disponível em: www.fcf.usp.br/nutrição/Ensino/Graduação/ Disciplinas/Exclusivo/Insere/Anexas/LinkAne/nutrição e cancer.pdf . Acesso em: 30/01/2008, 15:00h. 14 - Informações internas e extraídas do folheto interno do produto Licoxid®.

APRESENTAÇÃO: Cápsula Gelatinosa mole: Caixa contendo 30 cápsulas. **USO ADULTO. INGREDIENTES:** Suspensão de Licopeno (Ingrediente), Óleo de Girassol (veículo), Gelatina (excipiente da casca da cápsula), Glicerina (excipiente da casca da cápsula), Gordura parcialmente hidrogenada (agente suspensor), Água destilada (excipiente da casca da cápsula), Vitamina E (ingrediente), Cera de abelha (agente suspensor), Lecitina de soja (emulsificante), Dióxido de titânio (opacificante), Vitamina A (ingrediente), Corante vermelho ponceau (corante), Corante amarelo crepúsculo (corante). **CÔMPOSICÃO:** 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: Bioatvius Myralis Pharma Ltda. Rua Rogélia Galhardo Alonso, 650 - Aguai - SP - Cep.: 13860-000. SAC: 0800 771 2010. Indústria Brasileira. Para maiores informações, vide folheto interno do produto. **CLASSIFICAÇÃO:** ALIMENTO FUNCIONAL.

Veiculação dirigida exclusivamente à classe médica. Junho/09

A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.





Revista Brasileira de Mastologia

Volume 19, Número 4, Out-Dez/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. Patricio **Diretor executivo:** Jorge Rangel **Gerente financeira:** Andréa Rangel **Gerente comercial:** Rodrigo Mourão **Editora-chefe:** Daniela Barros MTb 39.311 **Diretor de criação:** Eduardo Magno **Coordenadora editorial:** Cristiane Mezzari **Gerentes de negócios:** Claudia Serrano, Eli Proença, Marcela Crespi **Diretora de arte:** Renata Variso **Designer:** Eduardo Vargas Sales **Revisoras:** Patrícia Zagni e Lilian Regato Garrafa **Produtor gráfico:** Fabio Rangel **Cód. da publicação:** 8657.12.09

SUMÁRIO

EDITORIAL

- 131** Classificação dos periódicos no sistema QUALIS da CAPES – mudança dos critérios é urgente!

Editorial conjunto AMB

ARTIGOS ORIGINAIS

- 133** Estudo comparativo entre a fisioterapia aquática e a convencional para reduzir linfedema pós-tratamento cirúrgico de câncer de mama: ensaio clínico randomizado
Comparative study between the aquatic physiotherapy and the conventional for lymphedema reduction after surgical treatment for breast cancer: randomized clinical trial

Adriana Paula Fontana Carvalho, Elbens Marcos Minoreli de Azevedo

- 141** Análise dos diagnósticos das doenças da mama de mulheres jovens que apresentaram queixas mamárias

Analysis of breast diseases diagnosis in young women who presented mammary symptoms

Edison Barbosa de Vargas, Ana Rúbia Baú, Vera Regina Andrade Vargas

- 146** Biópsia excisional por agulhamento de lesões mamárias não palpáveis: indicações, técnica e resultados

Excisional biopsy with wire localization of non palpable breast lesions: indications, technique and results

Carlos Henrique Menke, Rodrigo Cericatto, Fernando Bittelbrunn, Gerson Jacob Delazeri

RELATOS DE CASOS

- 152** Tumor *phyllodes* benigno gigante de mama

Benignant, giant phyllodes tumor of the breast

Sergio B. B. Hatschbach, João Antônio Guerreiro, Reitan Ribeiro, Miguel Roismann, Giovana Gugelmin, Silvia Maria Nascimento Ferreira

- 157** Miofibroblastoma mamário em axila

Mammary myofibroblastoma in axilla

Karine Angélica Cintra, Mateus Passos Tunes, André Mattar, Edson Eidi Kumagai, Luiz Henrique Gebrim

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

- 160** Terapia endócrina em câncer de mama avançado/recidivado

Endocrine therapy in advanced/recurrence breast cancer

Francisco Marziona, Luiz Henrique Gebrim

ARTIGO DE REVISÃO

- 164** Micrometástase: apenas a ponta de um *iceberg*? Revisão de aspectos anatomopatológicos e clínicos

Micrometastasis: is it the top of the iceberg. Clinical and pathological review

Solange Maria Torchia Carvalho, Cynthia Aparecida Bueno de Toledo Osório, Mario Mourão Netto

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 com Arimidex foram observados em pacientes com tumores receptor hormonal positivos. Redução da incidência de câncer de mama contralateral em pacientes recebendo Arimidex como tratamento adjuvante para câncer de mama inicial. Tratamento do câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa. **Contra-indicações:** Arimidex é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade ao anastrozol ou a qualquer outro componente da fórmula. **Cuidados e Advertências:** **Advertências:** Não se recomenda o uso de Arimidex em crianças ou em mulheres na pré-menopausa porque a segurança e a eficácia não foram estabelecidas neste grupo de pacientes. Como Arimidex diminui os níveis de estrogênio circulante ele pode causar uma redução na densidade mineral óssea e como uma possível consequência, o aumento do risco de fraturas. **Uso durante a gravidez e lactação:** Arimidex é contra-indicado durante a gravidez e lactação. **Interações medicamentosas:** Uma revisão da base de dados dos estudos clínicos sobre segurança não revelou evidências de interações clinicamente significativas em pacientes tratadas com Arimidex que também receberam outros fármacos geralmente prescritos. O tamoxifeno e/ou outros tratamentos com estrogênio não devem ser administrados concomitantemente com Arimidex, porque eles podem diminuir sua ação farmacológica. **Reações adversas:** As reações mais comumente observadas são: fadiga, 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.



Informações para a vida
TEL. / FAX
0800-0145578
access@astrazeneca.com



SAC
Serviço de Atendimento ao Cliente
0800 014 5578



CASA VIDA MELHOR
0800 771 72 87

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

AstraZeneca
ONCOLOGIA

Classificação dos periódicos no sistema QUALIS da CAPES – mudança dos critérios é urgente!

Preocupada com o futuro das publicações científicas brasileiras depois da divulgação dos novos critérios QUALIS da CAPES, a Associação Médica Brasileira (AMB) organizou uma série de encontros em sua sede em São Paulo. Editores das principais revistas médicas do País, diretores da Associação Brasileira de Editores Científicos (ABEC) e os coordenadores das áreas Medicina II e Medicina III na CAPES trocaram informações e, acima de tudo, elaboraram propostas para aprimorar o processo de avaliação dos periódicos brasileiros pelo sistema QUALIS da CAPES. Considerando que a principal fonte de artigos científicos para as revistas brasileiras são os programas de pós-graduação vinculados à CAPES, era muito importante afinar o discurso e garantir uma linguagem comum a todas as partes envolvidas. Do lado dos editores, há receio que os novos critérios da CAPES poderiam criar uma subclasse de periódicos com base exclusivamente no fator de impacto ISI. Com essa medida, as revistas brasileiras passariam a ser preteridas na escolha dos autores criando assim um círculo vicioso ao qual seria difícil sobreviver.

Pelo lado da CAPES, o Prof. João Pereira Leite, que além de coordenador da área III é o atual representante de toda a área de Medicina no CTC (Conselho Técnico Científico, o órgão máximo da CAPES), fez uma detalhada explanação sobre os critérios dos triênios anteriores e o impacto destes sobre os programas de pós-graduação do Brasil. Explicou que adiante da evidente elevação do nível dos programas era preciso elevar o ponto de corte ou de separação para melhor discriminá-los e estratificá-los qualitativamente. A partir dos dados provenientes dos programas (colhidos pelo sistema coleta CAPES) observou-se que muitos programas tinham mais de 50% (alguns mais de 80%) de sua produção científica concentrada em periódicos dos estratos mais elevados. A CAPES então decidiu pela criação de um número maior de estratos para classificar os periódicos e, além disso, criou um fator de equivalência, segundo o qual a soma de publicações em revistas de estratos inferiores seria equivalente a um número menor de publicações dos estratos superiores. Assim, por exemplo, para uma determinada área, 2 artigos B1 equivalem a um 1,2 artigo A1; 1 artigo B1 + 1 artigo A2 equivalem a um 1,4 artigo A1; 3 artigos B2 equivalem a 1,2 A1. Segundo o Prof. João Leite: “Essa equivalência beneficia as revistas com diferentes níveis de qualificação”. O Prof. Leite informou ainda que a nova classificação foi elaborada com base na mediana do fator de impacto que as próprias revistas publicaram.

Os editores argumentaram que a característica trienal do processo de avaliação CAPES conferiria um relativo descompasso para a reclassificação dos periódicos: várias revistas brasileiras terão seu fator de impacto aumentado ou publicado pela primeira vez ao longo de 2010 e teriam de esperar três anos para mudar de categoria no QUALIS! Outro questionamento dos editores diz respeito à escolha do fator de impacto como índice único e universal para aferição da qualidade dos periódicos. É grande o desvio padrão dos valores dos fatores de impacto das revistas e talvez por isto a CAPES utilize a mediana desses índices para analisar o comportamento da produção dos programas de pós-graduação. De fato, segundo esse critério, algumas especialidades médicas, como as

cirúrgicas, têm suas melhores revistas com fator de impacto mais baixo, o que poderia implicar num viés que lhes seria desfavorável.

Os dois lados concordaram que a valorização dos periódicos brasileiros é importante para o crescimento e o desenvolvimento científico nacional. Para garantir e estimular esse círculo virtuoso é preciso, entre outros itens, fomentar a citação de artigos de autores nacionais, intensificar os esforços de editores, revisores e autores dos periódicos para aumentar a qualidade dos artigos e, por outro lado, obter maior apoio dos órgãos governamentais como CNPq e CAPES no que diz respeito, respectivamente, administração de recursos financeiros e estratificação qualitativa.

Os resultados dessas discussões foram apresentados em diversos encontros entre editores, coordenadores de programas de pós-graduação e pesquisadores sendo complementados por novas sugestões. Que essas ideias sirvam de conclusão para este editorial e que representem, ao mesmo tempo, uma ferramenta importante para a mudança dos critérios de classificação dos periódicos no sistema QUALIS da CAPES por parte dos organismos responsáveis.

- *A análise qualitativa dos periódicos brasileiros deve ser modificada e não envolver somente o IF.*
- *Considerar as particularidades de cada área de interesse ou especialidade médica.*
- *Os periódicos brasileiros necessitam de maior apoio que pode vir na forma de: bolsa para editores, maior apoio financeiro à publicação, critérios mais objetivos e abrangentes para classificação qualitativa e apoio correspondente ao desempenho de cada revista.*
- *Apoio à internacionalização dos periódicos científicos por meio de suporte para profissionalização do processo editorial e divulgação das revistas em outros países.*
- *Atualização contínua da classificação dos periódicos sem precisar esperar pelo prazo da avaliação trienal.*
- *Participação no processo decisório junto ao sistema QUALIS da CAPES.*
- *Estímulo vigoroso à citação **diretamente** na fonte que são os programas de PG, por exemplo, determinando que Programas de PG notas 6 e 7, além de deverem obrigatoriamente ter uma porcentagem de publicações em revista de alto impacto, devam ter também cotas percentuais de publicações em periódicos nacionais. Com isso, estão contemplados os dois extremos da produção científica, pois os jovens e futuros pesquisadores iniciam sua carreira publicando em periódicos nacionais sob orientação de pesquisadores experientes.*

Editorial conjunto AMB

Estudo comparativo entre a fisioterapia aquática e a convencional para reduzir linfedema pós-tratamento cirúrgico de câncer de mama: ensaio clínico randomizado

Comparative study between the aquatic physiotherapy and the conventional for lymphedema reduction after surgical treatment for breast cancer: randomized clinical trial

Adriana Paula Fontana Carvalho¹, Elbens Marcos Minoreli de Azevedo²

¹ Mestra em Medicina e Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Londrina (UEL), Universidade Norte do Paraná (Unopar).

² Doutor em Ginecologia e Obstetrícia, livre-docente de Ginecologia e Obstetrícia da UEL.

Endereço para correspondência: Adriana Paula Fontana Carvalho, Avenida Paris, 675, 86041-140, Londrina, PR. Telefones: (43) 3371-7816/9116-4425, Fax: (43) 3371-7725, e-mail: adriana@carvalho.fst.br

Recebido em: 6/5/2009. Aceito após modificações em: 18/10/2009

RESUMO

Objetivo: O presente estudo tem por objetivo comparar dois métodos de tratamento fisioterápico para reduzir linfedema pós-tratamento cirúrgico do câncer de mama. **Métodos:** Utilizou-se ensaio clínico randomizado. Fizeram parte da pesquisa 58 mulheres submetidas a tratamento cirúrgico para câncer de mama, que desenvolveram linfedema de membro superior, sendo as pacientes divididas em dois grupos de 29 mulheres e, dessa forma, um foi tratado com fisioterapia aquática e o outro, com fisioterapia convencional, sendo o linfedema mensurado por meio da perimetria do membro superior. **Resultados:** Os grupos demonstraram homogeneidade quanto à variável perimetria. O submetido à fisioterapia aquática demonstrou redução significativa do linfedema em todos os sete pontos avaliados antes e depois do tratamento, enquanto o grupo submetido à fisioterapia convencional, redução em três dos pontos ($p < 0,05$). **Conclusão:** A fisioterapia aquática pode ser considerada método eficaz para tratar linfedema pós-tratamento cirúrgico do câncer de mama, tendo em vista o resultado da redução homogênea do perímetro do membro superior.

ABSTRACT

Objective: The present study has for objective to compare two methods of physiotherapeutic treatments for lymphedema after surgical treatment for breast cancer. **Methods:** A randomized clinical trial was used. Had been part of the research 58 women, submitted to the surgical treatment for the breast cancer, who had developed lymphedema of superior member, being the patients divided in two groups of 29 patients each, and this way, one was treated with the aquatic physiotherapy and the other with the conventional physiotherapy, the lymphedema was measured through the perimeter of superior member. **Results:** The groups demonstrated perimetrical variable homogeneity. The group submitted to the aquatic physiotherapy demonstrated a significant reduction of lymphedema in all the seven evaluated points, before and after the treatment, while the group submitted to the conventional physiotherapy, presented reduction in only three of the points ($p < 0.05$). **Discussion:** The hydrostatic pressure, exerted equally on the body, and directly proportional to the depth, acts in favor of the lymphatic draining, being able to reduce the lymphedema. **Conclusion:** The aquatic physiotherapy can be considered an efficient method for treatment of lymphedema after surgical treatment for breast cancer, considering the homogenous reduction result of the superior member perometer.

Palavras-chaves

Fisioterapia;
Neoplasias da Mama;
Linfedema.

Keywords

Physical therapy;
Breast neoplasms;
Lymphedema.

Introdução

Para 2008, estimou-se a ocorrência de 49.400 mil novos casos de câncer (CA) de mama no Brasil, sendo um dos mais incidentes entre as mulheres¹, enquanto, para as americanas, a estimativa é ainda mais alta, mesmo se tendo registrado após 2003 um declínio de 8,6%².

A abordagem terapêutica do CA de mama pode envolver procedimentos cirúrgicos, rádio, químico e hormono-terápicos, considerando as características individuais de cada caso. A precocidade na detecção do CA de mama é relevante na escolha e eficácia do tratamento, como também na diminuição da mortalidade e melhora da qualidade de vida das mulheres. Dentre as complicações crônicas do tratamento, o linfedema de membro superior (MS) tem sido o mais prevalente, variando entre 11,9% e 30,7% dos casos³, o qual pode ocasionar transtornos de ordens funcional, estética, psicológica e social⁴.

O linfedema pós-tratamento do CA de mama é classificado como secundário, podendo associar-se a infecções, inflamações, radioterapia ou trauma cirúrgico. O linfedema primário resulta de anormalidades congênitas do sistema linfático. A linfadenectomia axilar, essencial no tratamento do câncer de mama, é a causa mais comum de linfedema do MS⁵.

Quando não tratado, o linfedema aumenta progressivamente, assim como a frequência de complicações a ele relacionadas, isso porque o acúmulo de linfa leva à estagnação de proteínas e consequente fibrose, propiciando o desenvolvimento de linfangites e erisipelas, condições que agravam o quadro clínico geral³. Assim sendo, o linfedema deve ser tratado o mais precocemente possível.

O linfedema pode ser tratado clínica ou cirurgicamente, sendo este último de pouco sucesso. Métodos bem descritos e aceitos na literatura como a fisioterapia convencional, que associa a drenagem linfática manual (DLM) à cinesioterapia e ao uso de compressão elástica, têm obtido sucesso na redução do linfedema do MS⁶.

A fisioterapia aquática, que é utilizada em diversas condições, fundamenta-se nos conceitos e efeitos causados pela pressão hidrostática sobre os tecidos e corpos imersos, como relaxamento muscular, aumento da amplitude de movimento⁷ e incremento da circulação sanguínea, opondo-se à tendência dos líquidos de se depositar nas extremidades⁸. Assim, talvez a fisioterapia aquática pudesse oferecer uma nova opção de tratamento para o linfedema de MS pós-tratamento cirúrgico do câncer de mama. Nesse sentido, realizou-se um projeto-piloto com 20 pacientes, o qual comparou os efeitos da fisioterapia aquática com a convencional, demonstrando tendência a favor da fisioterapia aquática, sendo necessário, porém, um estudo mais amplo.

Portanto, essa pesquisa teve por objetivo comparar os resultados obtidos com os dois métodos de tratamento para linfedema pós-tratamento cirúrgico do câncer de mama, respondendo à seguinte questão: a fisioterapia aquática é eficaz no tratamento para reduzir linfedema do membro superior pós-tratamento cirúrgico do câncer de mama quando comparada à fisioterapia convencional?

Métodos

O tipo de estudo realizado foi o ensaio clínico randomizado (ECR), com as etapas seguindo as orientações do *CONSORT statement*⁹. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual de Londrina (UEL).

Cálculo do tamanho da amostra

O dimensionamento da amostra foi calculado por meio da fórmula $n = \frac{z^2 \hat{p}\hat{q}}{d^2}$, em que: z = abscissa da normal padrão; \hat{p} = estimativa da verdadeira proporção de um dos níveis; $\hat{q} = 1 - \hat{p}$ = estimativa da verdadeira proporção do outro nível; d = erro amostral, em que $|\hat{p} - \hat{p}| < d$, considerando-se nível de confiança de 95,5%, se obtém, dessa forma, $n = 25$, sendo esse o número mínimo de participantes para essa pesquisa.

Sujeitos

Fizeram parte do estudo 58 mulheres que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: ter sido submetidas a tratamento cirúrgico para CA de mama unilateral, associado à linfadenectomia, com tempo mínimo pós-operatório de 3 meses; linfedema secundário à cirurgia associada à linfadenectomia; perimetria do MS apresentando discrepância igual ou superior a 1 cm na medida comparativa entre os membros superiores (MMSS)¹⁰; apresentar processo cicatricial completo; não estar sob nenhum outro tratamento para linfedema; assinar consentimento livre e esclarecido.

As pacientes selecionadas pelos critérios de inclusão foram alocadas de maneira aleatória, em dois grupos de 29 indivíduos cada um. O grupo A (GA) foi abordado pela fisioterapia aquática e o grupo B (GB), pela fisioterapia convencional. Os números para randomização foram gerados por meio de tabela padronizada¹¹.

Local do estudo

A fisioterapia aquática foi realizada em grupos de até dez pacientes por sessão, na piscina do ambulatório de fisioterapia da Universidade Norte do Paraná (Unopar), coberta e aquecida, com profundidade de 1,5 m, dimensão de 12 x 7 m e temperatura de 32 a 34°C, utilizando-se recursos adicionais como baguetes, palmares, flutuadores, pranchas, bolas e halteres.

Na fisioterapia convencional, o tratamento foi individualizado, utilizando-se macas, apoio para elevação do braço, óleo para massagem, bastões, baguetes e faixas elásticas para realizar exercícios ativos.

Avaliações

Aplicou-se a todas as pacientes um instrumento único para coleta de dados composto de questões pessoais, tempo e tipo de cirurgia, outros tratamentos realizados e demais dados pertinentes à pesquisa. No início e fim de cada sessão, em todas as intervenções, verificou-se a extensão do linfedema do MS.

Para mensurar a extensão do linfedema, utilizou-se a perimetria do MS, por ser técnica validada, prática e objetiva¹². Esta consiste na mensuração da circunferência do membro acometido¹³, sendo realizada em pontos preestabelecidos no MS, em posição apoiada supina, por meio de uma fita métrica padrão¹⁴. Considerou-se linfedema quando a perimetria resultou em diferença de, no mínimo, 1 cm de aumento no diâmetro, quando comparada ao mesmo ponto no MS contralateral¹⁰.

O ponto de referência preestabelecido foi a prega média do cotovelo (ponto 0), sendo mensurados, além desta, pontos acima e abaixo, com 5, 10 e 15 cm de distância. Mensuraram-se, ainda, o processo estilóide da ulna e a linha da articulação carpometacarpiana, utilizando-se sempre a borda superior da fita métrica. Esse procedimento foi aplicado antes e depois de cada uma das dez intervenções.

Intervenções

A intervenção para ambos os grupos consistiu em dez sessões, com duração de 50 minutos e frequência de uma vez por semana.

Para o grupo A, que foi tratado com fisioterapia aquática, realizou-se o protocolo a seguir:

- Evacuação (por 5 minutos) – Autoevacuação: orientada estimulação, por meio de automassagem das regiões ganglionar, axilar, clavicular e paraesternal, a fim de ativar a absorção da linfa nesses pontos. A posição orientada para autoevacuação foi a de abdução com rotação externa de ombro, flexão de cotovelo e apoio da mão na região posterior da cervical, realizando com a mão contralateral, no mínimo, seis movimentos circulares em cada um dos pontos, de maneira lenta e com pressão moderada.
- Alongamentos da cintura escapular e membro superior (por 20 minutos) – Orientado alongamento dos músculos peitorais (quando remanescentes), trapézio, romboides maior e menor, redondos maior e menor, serrátil anterior, bíceps braquial, tríceps braquial, extensores e flexores de punho bilateralmente. Os alongamentos foram realizados sempre com o membro superior em imersão para utilizar a pressão hidrostática.

- Fortalecimento (por 20 minutos) – Orientado para os músculos romboides maior e menor, trapézios superior e médio, elevador da escápula, peitorais (quando remanescentes), deltoide, bíceps e tríceps braquial, utilizando-se recursos como palmares, pranchas, baguetes e halteres para direcionar e oferecer resistência aos movimentos.
- Relaxamento (por 5 minutos) – Por meio de atividades para relaxamento global, realizou-se flutuação com apoio de colar cervical ou baguetes, com deslizamentos suaves para que houvesse sensação de deslocamento da água, massagem orientada entre as próprias pacientes, ou sequência de movimentos de tronco e cintura escapular de maneira lenta e suave.

Para o grupo B, que foi tratado com fisioterapia convencional, realizou-se o seguinte protocolo:

- Evacuação (por 5 minutos) – Posição inicial da paciente: decúbito dorsal, membro superior acometido elevado a 90°, apoiado no ombro do fisioterapeuta. Evacuação realizada pelo fisioterapeuta das seguintes regiões de concentração ganglionar linfática: esternal, clavicular, axilares homo e contralateral, troclear, tênar e hipotênar.
- Drenagem linfática manual (por 20 minutos) – Massagem de drenagem linfática manual, realizada pelo fisioterapeuta, iniciada de proximal para distal, ou seja, pelo tronco, braço, antebraço e, por fim, a mão. Seguida de massagem de drenagem linfática, iniciada de distal para proximal, ou seja, mão, antebraço, braço e, por fim, o tronco. Utilizou-se manobra de bracelete, produzindo deslizamento compressivo de forma ascendente no MS.
- Fortalecimento (por 20 minutos) – Orientado para os músculos romboides maior e menor, trapézios superior e médio, elevador da escápula, peitorais maior e menor (quando remanescentes), deltoide, bíceps e tríceps braquial. O fortalecimento foi por meio de exercício ativo livre, quando a paciente não pôde vencer resistências externas ou utilizar recursos como faixa elástica, bastão, halteres ou bolas, respeitando-se a individualidade de cada uma delas.
- Relaxamento (por 5 minutos) – Por meio de alongamento da cintura escapular e membro superior, onde ativamente a paciente foi orientada a alongar os músculos peitorais (quando remanescentes), trapézios, romboides maior e menor, redondos maior e menor, serrátil anterior, bíceps braquial, tríceps braquial, extensores e flexores de punho bilateralmente. Os alongamentos foram realizados sempre em frente ao espelho, estando a paciente em pé ou sentada.

Análise estatística

Utilizaram-se para análise estatística os programas Microsoft Excel Office 2003 e o Statistica. Realizou-se uma análise descritiva dos dados, obtendo-se média, variância, desvio-padrão, variância da média e erro-padrão da média. Foram apresentadas tabelas de frequências simples e em porcentagens. Verificou-se uma distribuição de normalidade para a variável perímetria por meio do teste de Shapiro-Wilk's. Para comparar antes e depois, dentro do mesmo grupo, utilizou-se o teste *t* para dados pareados (amostras dependentes) e, para comparação entre os grupos, o teste *t* para amostras independentes, considerando-se nível de significância *p* menor que 0,05.

Resultados

O estudo foi realizado em 58 mulheres (*n* = 58), sendo 29 em cada grupo de intervenção. No grupo A (GA), a média etária foi de 53,76 ($\pm 2,48$) anos e o tempo passado do tratamento cirúrgico, de 59,48 ($\pm 13,33$) meses. No grupo B (GB),

a média etária foi de 49,93 ($\pm 1,97$) anos e o tempo passado do tratamento cirúrgico, de 39,86 ($\pm 9,49$) meses. Quanto às técnicas cirúrgicas utilizadas, a mais frequente em ambos os grupos foi a de Madden, com 41% dos casos no GA e 58,6% no GB. Quanto à mama operada no GA e no GB, os índices foram de 55,2% à direita e 65,5% à esquerda, respectivamente. A cirurgia associou-se a químico, rádio e hormonoterapia em 51,7% dos casos no GA e em 65,5% dos casos no GB, e as proporções de pacientes que realizaram radioterapia, em ambos os grupos, em alguma modalidade, foram iguais estatisticamente (teste *t de Student*, em que *p* = 0,6438). A tabela 1 apresenta características descritivas de cada grupo.

A perímetria permitiu quantificar o linfedema em cada ponto do MS de cada paciente, obtendo-se a média destes e em cada um dos grupos avaliados. Nos pontos punho e metacarpo, a média da diferença, entre os MMSS da mesma paciente, foi inferior a 1 cm, não se constatando, portanto, presença de linfedema nesses pontos.

Verificou-se homogeneidade inicial dos grupos quanto à variável perímetria, não existindo diferença estatística no que diz respeito ao linfedema antes do tratamento fisioterápico, considerando-se *p* maior que 0,05 (Tabela 2).

Tabela 1. Quadro descritivo do GA e do GB, em que a idade é apresentada em média e o erro-padrão da média em anos, o tempo de cirurgia em média e o erro-padrão da média em meses e os demais dados em porcentagem

Dado descritivo	Especificação	GA	GB	Total
Característica geral do grupo	n	29	29	58
	Idade	53,76 ($\pm 2,48$)	49,93 ($\pm 1,97$)	51,84 ($\pm 1,59$)
	Tempo de cirurgia	59,48 ($\pm 13,33$)	39,86 ($\pm 9,49$)	49,67 ($\pm 8,21$)
Estado civil	Casada	65,5%	65,5%	65,5%
	Divorciada	20,7%	13,8%	17,2%
	Solteira	3,4%	13,8%	8,6%
	Outro situação marital	10,3%	6,9%	8,6%
Profissão	Do lar	41,4%	55,2%	48,3%
	Trabalha fora	58,6%	44,8%	51,7%
Técnica cirúrgica	Quadrantectomia	3,4%	20,7%	12,1%
	Pattey	37,9%	3,4%	25,9%
	Madden	41,4%	58,6%	50,0%
	Halsted	17,2%	6,9%	12,1%
Mama operada	Direita	55,2%	34,5%	44,8%
	Esquerda	44,8%	65,5%	55,2%
Tratamento	Cirurgia exclusiva	0%	3,4%	1,7%
	Cirurgia + químico	13,8%	20,7%	17,2%
	Cirurgia + hormonoterapia	17,2%	3,4%	10,3%
	Cirurgia + rádio	17,2%	6,9%	12,1%*
	Cirurgia + químico + rádio + hormônio	51,7%	65,5%	58,6%*

*As pacientes submetidas à radioterapia, em ambos os grupos, apresentaram distribuição normal (*p* > 0,05).

Tabela 2. Médias e desvios-padrão de perimetria, antes das intervenções, demonstrando a diferença em centímetros, entre o membro com linfedema e o sem linfedema, em cada ponto avaliado

Ponto	GA n = 29		GB n = 29		Shapiro-Wilk p
	M	DP	M	DP	
15↑	1,31	(±1,26)	1,57	(±2,41)	0,306*
10↑	1,53	(±2,06)	2,28	(±2,56)	0,045
5↑	1,17	(±2,20)	2,34	(±3,59)	0,181*
0	1,07	(±1,67)	1,26	(±2,41)	0,649*
5↓	1,26	(±1,87)	2,00	(±2,84)	0,530*
10↓	1,26	(±2,07)	2,22	(±3,07)	0,206*
15↓	0,55	(±2,58)	1,47	(±2,20)	0,296*

Ponto 0 (prega média do cotovelo); ↑ (cm acima do ponto 0); ↓ (cm abaixo do ponto 0).

*Não houve diferença estatística significativa; $p > 0,05$.

Depois de realizadas todas as dez sessões em cada grupo, obteve-se, por meio da média de resultados das perimetrias dos pontos avaliados com linfedema, mudança no quadro de linfedema nos grupos (Tabelas 3 e 4).

Houve diferença estatística no GA entre a perimetria antes e após o tratamento fisioterápico ($p < 0,05$), demonstrando redução do linfedema em todos os sete pontos mensurados. Entretanto, no GB, observou-se diferença estatística entre a perimetria antes e depois do tratamento fisioterápico ($p < 0,05$), em somente três dos sete pontos mensurados.

Verificou-se, também, diferença entre os grupos, obtendo-se o resultado de cada uma das intervenções propostas nos pontos avaliados (Tabela 5), entre os quais se encontrou diferença estatística ($p < 0,05$).

Tabela 3. Médias e desvios-padrão das perimetrias, no GA (pacientes submetidas à fisioterapia aquática) antes e depois, nos sete pontos mensurados do início ao fim do tratamento, e suas significâncias

Ponto	GA						Teste t	
	Antes		depois		Depois		t(cal)	p
	M(1)	DP(1)	n(1)	M(2)	DP(2)	n(2)		
15↑	32,51	0,12	10	32,13	0,35	10	3,24	0,004557*
10↑	30,88	0,10	10	30,59	0,14	10	5,13	0,000071*
5↑	28,88	0,08	10	28,70	0,07	10	5,25	0,000055*
0	26,94	0,06	10	26,79	0,05	10	6,10	0,000009*
5↓	26,62	0,14	10	26,45	0,09	10	3,26	0,004388*
10↓	24,24	0,17	10	24,02	0,14	10	3,18	0,005225*
15↓	20,57	0,11	10	20,37	0,11	10	4,19	0,000550*

Ponto 0 (prega média do cotovelo); ↑ (cm acima do ponto 0); ↓ (cm abaixo do ponto 0). M(1): média do grupo em cada ponto antes do tratamento. M(2): média do grupo em cada ponto depois do tratamento. DP: desvio-padrão das médias.

* Houve diferença significativa; $p < 0,05$.

Tabela 4. Médias e desvios-padrão das perimetrias no GB (pacientes submetidas à fisioterapia convencional), antes e depois, nos sete pontos mensurados do início ao fim do tratamento, e suas significâncias

Ponto	Antes			Depois			Teste t	
	M(1)	DP(1)	n(1)	M(2)	DP(2)	n(2)	t(cal)	p
	15↑	33,98	0,15	10	33,47	0,21		
10↑	32,39	0,11	10	31,94	0,15	10	7,68	0,000000*
5↑	30,80	0,55	10	30,42	0,58	10	1,49	0,153279
0	28,18	0,84	10	27,90	0,84	10	0,73	0,469757
5↓	28,18	0,18	10	27,88	0,16	10	3,99	0,000850*
10↓	25,96	0,91	10	25,70	0,86	10	0,63	0,530596
15↓	22,20	1,35	10	21,87	1,33	10	0,55	0,587224

Ponto 0 (prega média do cotovelo); ↑ (cm acima do ponto 0); ↓ (cm abaixo do ponto 0). M(1): média do grupo em cada ponto antes do tratamento; M(2): média do grupo em cada ponto depois do tratamento. DP: desvio-padrão das médias.

* Houve diferença significativa; $p < 0,05$.

Tabela 5. Médias e desvios-padrão do GA (fisioterapia aquática) e do GB (fisioterapia convencional), comparando os resultados obtidos em cada grupo

Ponto	GB			GB			t(cal)	p
	M(1)	DP(1)	n(1)	M(1)	DP(2)	n(2)		
15↑	32,13	0,35	10	33,47	0,21	10	10,45	0,000000*
10↑	30,59	0,14	10	31,94	0,15	10	20,44	0,000000*
5↑	28,70	0,07	10	30,42	0,58	10	9,28	0,000000*
0	26,79	0,05	10	27,90	0,84	10	4,19	0,000541*
5↓	26,45	0,09	10	27,88	0,16	10	25,07	0,000000*
10↓	24,02	0,14	10	25,70	0,86	10	6,11	0,000009*
15↓	20,37	0,11	10	21,87	1,33	10	3,55	0,002243*

Ponto 0 (prega média do cotovelo); ↑ (cm acima do ponto 0); ↓ (cm abaixo do ponto 0).

* Houve diferença significativa; $p < 0,05$.

Discussão

Na mastectomia de Madden, conservam-se ambos os músculos peitorais, enquanto, na mastectomia de Pattéy, o músculo peitoral menor é retirado e, na de Halsted, ambos os músculos peitorais são ressecados. Na quadrantectomia, apenas um setor da mama é retirado, mas, como em todos os procedimentos cirúrgicos para o tratamento de câncer de mama, a linfadenectomia sempre está associada. Em razão de a perimetria ter tido distribuição normal em ambos os grupos, inferiu-se que provavelmente o tipo de cirurgia não tenha interferido na gênese do linfedema. Tal assertiva é ratificada por diversos autores como Bergmann¹⁵ e Freitas Junior *et al.*¹⁶, que concluíram que o tipo de abordagem cirúrgica no câncer de mama não interfere na extensão do linfedema em questão. Conclui-se, então, que apenas a linfadenectomia está associada ao linfedema de braço e não ao tipo de técnica cirúrgica utilizada.

Outro fator de relevante importância no desenvolvimento do linfedema é a radioterapia complementar ao tratamento cirúrgico¹⁶, que também se apresentou com distribuição normal entre os grupos. É interessante notar que o linfedema do MS comprometido sempre foi avaliado em cada sessão do tratamento em relação ao MS contralateral da própria paciente.

O linfedema pode ser uma séria e debilitante complicação do tratamento do câncer de mama, sendo considerado sem cura. Assim sendo, os objetivos do tratamento fisioterápico são reduzir o linfedema, aumentar a mobilidade e diminuir o desconforto¹⁷, por meio da fisioterapia convencional e tradicional, recomendada pela American Cancer Society¹⁸. Moretti *et al.*¹⁹ referem que “a melhora do linfedema está na recuperação da funcionalidade”, considerando a dificuldade na redução total do perímetro do MS.

Neste estudo, selecionou-se a perimetria como método de avaliação do linfedema, por apresentar confiabilidade e

validade, por meio das demarcações preestabelecidas para aferir o perímetro, com condições e posição de medidas sempre iguais²⁰. Pezner *et al.*²¹ descreveram o linfedema, de acordo com a diferença entre a circunferência do braço em vários pontos, a partir do cotovelo, quando se compara o lado afetado com o contralateral não afetado. Portanto, a referência de melhora é sempre comparativa ao membro sadio da própria paciente.

A fisioterapia convencional é usada para o tratamento de linfedema, com resultados comprovadamente positivos, quando comparada a outras técnicas, como no estudo de Karad *et al.*⁶, que verificou melhores resultados no grupo que utilizou drenagem linfática manual tradicional, associada a enfaixamento compressivo e exercícios para o ombro (fisioterapia convencional), quando comparado ao grupo que realizou elevação do MS, enfaixamento e exercícios para o ombro. Destarte, a fisioterapia convencional é amplamente descrita e mundialmente aceita, devendo ser indicada como método de tratamento.

O presente estudo enfoca a fisioterapia aquática como uma nova opção ao tratamento do linfedema e de suas consequências. Os resultados apresentados mostraram que na fisioterapia aquática todos os pontos do MS avaliados melhoraram ao longo do tratamento, enquanto na fisioterapia convencional a melhora foi significativa em apenas três pontos. A melhora homogênea que a fisioterapia aquática apresentou pode ser explicada pela Lei de Pascal, na qual a pressão da água é exercida igualmente sobre todas as áreas de um corpo imerso, e é diretamente proporcional à profundidade e à densidade do fluido, opondo-se, então, à tendência de os líquidos se depositarem nas extremidades, proporcionando drenagem uniforme em todo o MS⁸.

Neste estudo, devem-se observar também alguns aspectos sobre a fisioterapia aquática, que podem ser expressivos quando considerados, como: a possibilidade de ser oferecida em grupo, o que dinamiza o rendimento, já que

um maior número de pacientes pode ser atendido; a socialização entre as pacientes, o que desvincula o tratamento do conceito de doença, proporcionando momentos lúdicos e possibilitando que ela se desvincule da fase já passada do diagnóstico e tratamento do câncer, o que favorece o retorno às atividades anteriores; o incentivo à paciente quanto ao autocuidado com o linfedema, já que na fisioterapia convencional há dependência do fisioterapeuta para manutenção dos resultados e é necessária a associação de outros cuidados para maximizar seus efeitos²².

Prado *et al.*²³ concluíram que a atividade física, após o câncer de mama, contribuiu para o aumento de ânimo, energia e bem-estar, além dos ganhos físico-funcionais. Na pesquisa apresentada, as pacientes tratadas com fisioterapia aquática se envolveram com o tratamento como se fosse uma atividade social e até recreativa, trazendo como ponto positivo o bem-estar social e emocional de fazer parte de um grupo e dentro dele poder dividir experiências, dúvidas, receios e, quando necessário, até mesmo receber apoio de pessoas com os mesmos problemas de saúde.

Prado *et al.*²³ relatam a necessidade de realizar alongamento e fortalecimento de músculos de cintura escapular, MMSS e tronco, tendo como objetivo dar suporte muscular para haver reequilíbrio entre os grupos musculares em questão. Esse comentário se deve ao fato de que existem alterações musculares, biomecânicas e posturais que a técnica cirúrgica empregada pode acarretar, pois, quando os músculos são rebatidos, pode haver sobrecarga nas funções da musculatura restante, e mesmo não havendo rebatimento muscular, o fato de haver quadro algico, tensão muscular, assimetria de volumes de mamas e atitudes posturais anátomicas ou de proteção pode também trazer desequilíbrio entre as ações musculares. Para suprir tal necessidade, propuseram-se, nos protocolos de tratamento, alongamentos e fortalecimentos dos grupos musculares em questão.

Conclusão

Após apresentação e análise dos resultados obtidos, é possível concluir que a fisioterapia aquática pode ser considerada uma forma de tratar o linfedema pós-tratamento cirúrgico no câncer de mama.

Os resultados foram favoráveis à intervenção que utiliza fisioterapia aquática, considerando que nesse grupo houve redução significativa do perímetro do MS, em todos os pontos avaliados, tendo essa intervenção possibilitado interação entre as pacientes que criaram uma relação de troca de experiências e apoio mútuo, tornando a fisioterapia aquática uma interessante opção terapêutica no tratamento do linfedema de braço pós-tratamento cirúrgico para o câncer de mama.

Referências

1. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2008: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/index.asp?link=tabelaestados.asp&UF=BR>>. Acesso em 08/09/2008.
2. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med.* 2007;356(16):1670-4.
3. Bergmann A, Mattos IE, Koifman RJ. Diagnóstico do linfedema: análise dos métodos empregados na avaliação do membro superior após linfadenectomia axilar para tratamento do câncer de mama. *Revista Brasileira de Cancerologia.* 2004;50:311-20.
4. Szuba A, Achalu R, Rockson SG. Decongestive lymphatic therapy for patients with breast carcinoma-associated lymphedema. *Cancer.* 2002;95:2260-7.
5. Andrade MFC. Linfedema. In: Pitta GBB, Castro AA, Burihan E, (eds.). *Angiologia e cirurgia vascular: guia ilustrado.* Maceió: UNCISAL/ECMAL/LAVA, 2008. Disponível em: http://www.lava.med.br/livro/pdf/mauro_linfedema.PDF. Acesso em 08/09/2008.
6. Karad BD, Yurdalan SU, Saydam S, Arican Z. The comparison of two different physiotherapy methods in treatment of lymphedema after breast surgery. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2005;93:49-54.
7. Skinner AT, Thonson AM, eds. *Duffield: exercícios na água.* São Paulo: Manole; 1985.
8. Bates A, Hanson N. *Exercícios aquáticos terapêuticos.* São Paulo: Manole, 1998.
9. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The consort statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet.* 2001;357:1191-4.
10. Panobianco MS, Mamede MV. Complicações e intercorrências associadas ao edema de braço nos três primeiros meses pós-mastectomia. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2002;10:544-51.
11. Pocock SJ. *Clinical trials: a practical approach.* Chichester: Wiley; 1996.
12. Megens AM, Harris SR, Kim-Sing C, McKenzie DC. Measurement of upper extremity volume in women after axillary dissection for breast cancer. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82:1639-44.
13. Petrek JA, Heelan MC. Incidence of breast carcinoma: related lymphedema. *Cancer.* 1998;83:2776-81.
14. Camargo MC, Marx AG. *Reabilitação física no câncer de mama.* São Paulo: Roca; 2000.
15. Bergmann A. Prevalência de linfedema subsequente a tratamento cirúrgico para câncer de mama no Rio de Janeiro (tese de mestrado). XIV. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz/Escola Nacional de Saúde Pública; 2000, 142p.
16. Freitas Junior R, Ribeiro LFJ, Taia L, et al. Lymphedema in breast cancer patients submitted to modified radical mastectomy. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2001;23:205-8.
17. Harris SR, Hugi MR, Olivetto IA, Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: lymphedema. *CMAJ.* 2001;164:191-8.
18. American Cancer Society Lymphedema Work Group. Diagnosis and management of lymphedema. *Cancer.* 1998;(suppl. 83): 2882-5.
19. Moretti B, Lanzisera R, Moretti L, Kajita D, Fernandes MV, Queiroz GS. Linfodrenaggio manuale nel "braccio grosso" post-mastectomia. *G Ital Med Lav Ergon.* 2005;27(2):160-4.

ARTIGO ORIGINAL

Estudo comparativo entre a fisioterapia aquática e a convencional para reduzir linfedema pós-tratamento cirúrgico de câncer de mama: ensaio clínico randomizado
Carvalho APF, Azevedo EMM

20. Taylor R, Jayasinghe UW, Koelmeyer L, Ung O, Boyages J. Reliability and validity of arm volume measurements for assessment of lymphedema. *Phys Ther.* 2006;86(2):205-14.
21. Pezner RD, Patterson MP, Hill LR, Lipssett JA, Desai KR, Vora N, et al. Arm lymphedema in patients treated conservatively for breast cancer: relationship to patients' age and axillary node dissection technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986;12(12):2079-83.
22. Wilburn O, Wilburn P, Rockson SG. A pilot, prospective evaluation of a novel alternative for maintenance therapy of breast cancer-associated lymphedema. *BMC Cancer.* 2006;6:176-80.
23. Prado MAS, Mamede MV, Almeida AM, Clapis MJ. A prática da atividade física em mulheres submetidas à cirurgia por câncer de mama: percepção de barreiras e benefícios. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2004;12:494-502.

Análise dos diagnósticos das doenças da mama de mulheres jovens que apresentaram queixas mamárias

Analysis of breast diseases diagnosis in young women who presented mammary symptoms

Edison Barbosa de Vargas¹, Ana Rúbia Bau², Vera Regina Andrade Vargas³

¹ Médico especialista em Mastologia.

² Graduanda da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – (URI), Campus de Santo Ângelo.

³ Mestra, professora do Departamento de Ciências da Saúde da URI – Campus de Santo Ângelo.

Endereço para correspondência: Vera Regina Andrade Vargas, Rua Barão de Santo Ângelo, 1.305, 98801-740, Santo Ângelo, RS. Telefone: (55) 3313-7990, e-mail: vvargas@urisan.tche.br

Recebido em: 7/8/2009. Aceito após modificações em: 30/10/2009

Palavras-chaves

Sintomas Mamários;
Doenças Mamárias;
Pacientes Jovens.

RESUMO

O objetivo foi analisar os diagnósticos das doenças das mamas de um determinado grupo de mulheres jovens que apresentou queixas mamárias. Realizou-se um estudo observacional e retrospectivo em uma amostra de 101 mulheres com idade inferior a 40 anos que apresentaram queixas mamárias, atendidas numa Clínica de Mastologia do Município de Santo Ângelo. Dentre as 101 mulheres, a idade média foi de 30,8 anos. Grande parte delas (40,6%; 41/101) relatou dor e nódulo. No exame clínico das mamas, a maioria (60,4%; 61/101) apresentou nódulo. Com relação à mamografia, a maioria (62,3%; 43/69) apresentou resultado de BIRADS 1 e 2 e, entre as que realizaram o exame de ultrassonografia, 100%, BIRADS 2. Entre as pacientes que realizaram o exame citológico, a maioria (91,2%; 31/34) mostrou resultado negativo para malignidade, dos quais a maioria foi fibroadenoma. No exame histopatológico, realizado por 21 pacientes, a maioria (67%; 14/21) teve resultado negativo para malignidade. Este trabalho demonstra a importância de investigar as mulheres jovens com sintomas mamários já que das 101 mulheres jovens estudadas, 6,9% (7/101) daquelas com queixas mamárias apresentaram câncer de mama.

ABSTRACT

The aim was to analyze the diagnosis of breast diseases of a group of young women who had breast symptoms. A study observational and retrospective was conducted in a sample of 101 women aged forty years or less and who had breast complaints, attending a clinic for Mastology in the city of Santo Ângelo. Among the 101 women, the mean age was 30.8 years. Most women (40.6%, 41/101) reported pain and nodule. In the clinical examination of the breasts, the majority (60.4%, 61/101) had nodule. Regarding to mammography, the majority (62.3%, 43/69) presented BIRADS 1 and 2, and between women who underwent ultrasound examination, 100% presented BIRADS 2. Among the patients who underwent cytological test, most (91.2%, 31/34) had negative for malignidade result, of which the majority was fibroadenoma. On histopathological exam, performed for 21 patients, most (67%, 14/21) had negative for malignancy result. This work demonstrates the importance of investigating young women with breast symptoms because of the 101 young women studied, 6.9% (7/101) of women with breast complaints had breast cancer.

Keywords

Mammary Symptoms;
Breast Diseases;
Young Women.

Introdução

As queixas mamárias são comuns na prática clínica, pois causam grande ansiedade e preocupação às mulheres diante de um sinal ou sintoma relacionado à mama, já que o diagnóstico diferencial é o câncer de mama. Os sintomas mais comuns relatados pelas mulheres são dores mamárias, massas palpáveis e descarga papilar^{1,2}.

A mastalgia é o termo usado para a dor mamária e deve ser mais considerada como um sintoma do que como doença. Pode ser classificada em cíclica e não cíclica. Por definição, a mastalgia cíclica é a que ocorre no ciclo menstrual, geralmente na fase pré-menstrual. A dor não cíclica pode ser de natureza benigna e, em torno de 10% dos casos, maligna³.

O nódulo é o segundo sintoma mais comum e deve-se realizar diagnóstico diferencial entre nódulo palpável e nodularidade normal da mama. Dor e/ou nódulos mamários aparecem no começo da menarca (período fértil), iniciam-se ou intensificam-se no período pré-menstrual e tendem a desaparecer com a menopausa. Na segunda fase do ciclo menstrual, mulheres se queixam de nódulos palpáveis⁴. As massas ou nódulos mamários só se tornam palpáveis quando atingem um diâmetro em torno de 2 cm, são mais frequentes em mulheres em pré-menopausa, e nas mulheres com 40 anos de idade ou menos, cerca de 10% são lesões malignas^{1,5}. Os nódulos mamários benignos são responsáveis por até 80% dessas massas palpáveis. Seu diagnóstico diferencial é amplo, envolvendo cistos mamários, fibroadenomas, lipomas, entre outros⁴.

Consideram-se descarga ou derrame papilar quando há saída de secreção através da papila mamária, não se associando à gravidez nem à lactação, sendo o sintoma menos comum. É um sinal inespecífico que pode ser encontrado em diversas situações devido à estimulação do epitélio mamário por mecanismos neuroendócrinos (hipotálamo-hipófise), caracterizando assim a galactorreia^{1,5}. O derrame papilar tem sido descrito em 10% a 15% das mulheres com doença benigna da mama e em 2,5% a 3% se relaciona a carcinoma⁶. As descargas papilares são preocupantes quando espontâneas e unilaterais, porém, quando produzidas pela manipulação da mama, são normais, sendo improvável uma lesão patológica. Já as descargas sanguinolentas ou serosas podem estar associadas tanto a lesões benignas como malignas, elevando as chances de malignidade com a idade^{1,5}.

Metodologia

Realizou-se um estudo observacional, transversal e retrospectivo. A população foi constituída pelas fichas de consultas das pacientes com idade de 40 anos ou menos que apresentaram

queixas mamárias, atendidas numa Clínica de Mastologia do município de Santo Ângelo, no período de 2005 a 2009. As variáveis estudadas foram as idades das pacientes na época da sintomatologia, as queixas relacionadas à mama, como dor, nódulo e derrame papilar, os diagnósticos clínicos, mamográficos, ultrassonográficos, citopatológicos e histopatológicos. Efetuou-se análise descritiva dos dados.

Com relação às queixas mamárias, algumas pacientes relataram: dor e derrame papilar; dor, nódulo e derrame papilar; nódulo e derrame papilar. Para facilitar a análise desses dados, consideraram-se os sintomas mais prevalentes como dor, nódulo e derrame papilar. No exame clínico das mamas, levaram-se em conta exame normal, nódulos, derrame papilar, espessamento, retração e sinais inflamatórios.

Os laudos dos exames radiológicos classificados em BIRADS foram agrupados em inconclusivo para a categoria 0, normal ou benigno para as categorias 1 e 2 e suspeito para as categorias 3 e 4. As categorias 5 e 6 foram excluídas por não terem sido encontradas em nenhuma paciente do estudo. O exame de ultrassonografia também utiliza a classificação de BIRADS.

Na classificação histopatológica, consideram-se vários parâmetros anatomopatológicos para o diagnóstico e prognóstico da patologia mamária. Para a classificação dos tumores malignos, utiliza-se a classificação TNM (Tumor, linfonodo e Metástase), e essas categorias ainda são subdivididas para maior especificidade. No presente estudo, considerou-se negativo para malignidade e positivo para malignidade.

Para o diagnóstico citológico, utilizou-se a seguinte classificação: padrão citológico benigno, negativo para malignidade, como mastite, lipoma e acelular nos casos de cistos; padrão citológico proliferativo, negativo para malignidade, como fibroadenoma, e padrão citológico suspeito de malignidade ou indeterminado, no caso de apresentar células epiteliais atípicas. Não se verificou nenhum resultado como padrão citológico positivo para malignidade.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Campus de Santo Ângelo, com registro de 045-04/PPH/08.

Resultados

A amostra foi constituída por 101 mulheres com idade inferior a 40 anos que apresentaram queixas mamárias. A idade média dessas pacientes foi de 30,8 anos, variando de 12 a 40 anos. Entre essas pacientes, 33,7% (34/101) relataram nódulo, 40,6% (41/101), dor e nódulo, sendo o nódulo relatado por 74,3% (74/101). A queixa de dor foi mencionada por 17,8% (18/101), seguida por 7,9% (8/101) com queixa de derrame papilar (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição das pacientes (n = 101) conforme a queixa mamária

Queixas	n	Porcentagem
Dor	18	17,8
Derrame papilar	8	7,9
Nódulo	34	33,7
Dor, nódulo	41	40,6
Total	101	100

Entre as participantes, 60,4% (61/101) apresentaram nódulo no exame clínico das mamas (ECM) e em 23,7% (24/101) das participantes o exame foi normal. As demais participantes apresentaram outros sinais, como derrame papilar, espessamento, retração e sinais inflamatórios (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição das pacientes (n = 101) conforme o ECM

ECM	n	Porcentagem
Derrame papilar	4	4
Espessamento	5	4,9
Nódulo	61	60,4
Retração	4	4
Sinais inflamatórios	3	3
Normal	24	23,7
Total	101	100,00

Com relação aos achados mamográficos das pacientes que realizaram o exame mamográfico das mamas (EMM), observou-se que a maioria (62,3%; 43/69) apresentou resultado normal ou benigno, classificado como BIRADS 1 e 2, e 27,6% (19/69) eram suspeitos com resultado de BIRADS 3 e 4 (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição das pacientes (n = 69) conforme os resultados do EMM

Achados mamográficos	n	Porcentagem
Inconclusivos – BIRADS 0	7	10,1
Normal ou benigno – BIRADS 1 e 2	43	62,3
Suspeito – BIRADS 3 e 4	19	27,6
Total	69	100

Das 101 pacientes, 48,5% (49/101) realizaram o exame de ultrassonografia, e 100% dessas tiveram resultado de BIRADS 2. Das 49 mulheres com resultados normais, cinco tiveram resultado de cistos líquidos para os nódulos encontrados.

Entre as pacientes que realizaram o exame citológico por expressão mamária ou punção aspirativa por agulha fina (PAAF), 91,2% (31/34) apresentaram exame citológico com resultado negativo para malignidade (Tabela 4). Dentre os exames negativos para malignidade (n = 31), a maioria (58,1%; 18/31) apresentou diagnóstico citológico proliferativo, compatível com fibroadenoma (Tabela 4).

Tabela 4. Distribuição das pacientes (n = 34) conforme os resultados dos exames citológicos

Resultado do exame citológico	n	Porcentagem
Padrão citológico benigno, negativo para malignidade		
Mastite	2	5,9
Lipoma	2	5,9
Acelular (cistos)	9	26,5
Padrão citológico proliferativo, negativo para malignidade		
Fibroadenoma	18	52,9
Padrão citológico suspeito de malignidade ou indeterminado	3	8,8
Total	34	100

O exame histopatológico foi realizado em 21 pacientes. Destas, a maioria (66,7%; 14/21) apresentou resultado negativo para malignidade. Entre as mulheres que demonstraram resultados positivos para malignidade (n = 7), a maioria (85,7%; 6/7) apresentou carcinoma ductal invasor (CDI) e 14,3% (1/7), carcinoma ductal *in situ* (CDIS). Esse resultado representa 6,9% (7/101) das mulheres com queixas mamárias que apresentaram câncer de mama (Tabela 5).

Tabela 5. Distribuição das pacientes (n = 21) conforme os resultados dos exames histopatológicos

Resultado do exame histológico	n	Porcentagem
Negativo para malignidade	14	66,7
Positivo para malignidade		
CDIS	1	4,8
CDI	6	28,6
Total	21	100

Discussão

No presente estudo, analisaram-se 101 fichas de consultas das pacientes com idade inferior a 40 anos que apresentaram queixas mamárias. A idade média delas foi de 30,8 anos, variando de 12 a 40 anos. Esses dados são semelhantes aos estudos realizados por Barreto *et al.* e Bojanini e Villegas.

No primeiro estudo, os autores revisaram 1.348 prontuários de pacientes, com idade inferior ou igual a 40 anos, com queixas mamárias como nódulo, dor, derrame papilar e sem queixas, porém todas com resultados dos exames mamográficos de BIRADS 4 e 5. A idade média dessas pacientes foi de 35,7 anos, variando de 26 a 40 anos. No segundo estudo, realizado em Medellín, Colômbia, foram incluídas 155 mulheres com dor, nódulo e derrame papilar, que apresentaram patologias benignas da mama, sendo a idade média delas de 34 anos, variando de 14 a 78 anos, e a maioria (59,2%) apresentava idades abaixo dos 35 anos^{7,8}.

No estudo em questão, 33,7% (34/101) relataram nódulo, 40,6% (41/101), dor e nódulo, e 74,3% (74/101), nódulo. A queixa de dor foi relatada por 17,8% (18/101), seguido por 7,9% (8/101) com queixa de derrame papilar. Conforme a literatura, a dor mamária é encontrada em torno de 10% dos casos de lesões malignas, tornando esse sintoma muito importante na avaliação da paciente^{1,3,5}. Já para derrame papilar, tem-se descrito em 10% a 15% das mulheres com doença benigna da mama e em 2,5% a 3% em carcinoma da mama, sendo também um sintoma importante a considerar⁶. Os dados analisados são compatíveis com os estudos de Crippa *et al.*, em que os autores analisaram dados de 135 mulheres, com 35 anos de idade ou menos, com diagnóstico de câncer de mama, e notaram que o principal motivo da consulta foi a presença de nódulo na mama para 75,4% mulheres (101/135) e, na pesquisa realizada por Barreto *et al.*, entre as 1.348 mulheres, 27 apresentaram câncer de mama. Dessas, 74,1% (20/27) relataram nódulo, 3,7% (1/27), mastalgia e 3,7% (1/27), descarga papilar^{7,9}.

Entre as participantes do presente estudo, 60,4% (61/101) apresentaram nódulo no ECM e, em 23,7% (24/101), o ECM foi normal. As demais participantes apresentaram ECM com outros sinais, como derrame papilar, espessamento, retração e sinais inflamatórios. No estudo realizado por Salles *et al.*, em 85 casos de CDIS, 22 pacientes (25,9%) manifestaram nódulo, três pacientes (3,5%), derrame mamilar, uma paciente (1,2%), eczema de mamilo, uma paciente (1,2%), nódulo associado a derrame mamilar e a maioria delas (68,2%) apresentou-se assintomática no exame clínico, diferindo do presente estudo. Pode-se explicar tal fato por essas mulheres apresentarem CDIS¹⁰.

Com relação aos achados mamográficos das pacientes que realizaram EMM, observou-se que a maioria delas (62,3%; 43/69) apresentou resultado normal ou benigno, classificado como BIRADS 1 e 2, e 27,6% (19/69), suspeito, classificado como BIRADS 3 e 4. Na pesquisa realizada por Vieira e Toigo, com 4.968 pacientes que realizaram EMM, relatou-se que 90,7% apresentaram achados mamográficos benigno ou normal BIRADS 1 e 2, 8,5%, achados

mamográficos suspeitos BIRADS 3 e 4, e 0,8%, achados mamográficos altamente suspeitos (BIRADS 5). Esses dados corroboram o presente estudo, já que a maioria apresentou EMM normal, com BIRADS 1 e 2¹¹.

Das 101 pacientes, 48,5% (49/101) realizaram o exame de ultrassonografia, e 100% delas tiveram resultado de BIRADS 2. Das 49 mulheres com resultados normais, cinco tiveram resultado de cistos líquidos para os nódulos encontrados. No estudo de Roveda *et al.*, em relação à ultrassonografia, estudaram-se 403 lesões sólidas das mamas, segundo as características ecográficas descritas no sistema de BIRADS. Os autores encontraram 35% (141/403) de casos positivos para malignidade e 65% (262/403) de casos negativos para malignidade, diferindo novamente do presente estudo. Essa diferença pode ser explicada devido ao fato de que as pacientes estudadas possuíam achados mamográficos de lesões nodulares classificadas como BIRADS 3, 4 e 5, ou seja, as pacientes com BIRADS 1 e 2 não participaram do estudo¹².

Entre as pacientes que tiveram nódulos ou derrame papilar e realizaram exame citológico por punção aspirativa por agulha fina (PAAF) ou por expressão mamária, 91,2% (31/34) apresentaram exame citológico com resultado negativo para malignidade. Dentre os exames negativos para malignidade, a maioria (58,1%; 18/31) apresentou diagnóstico de fibroadenoma. No estudo de Reis *et al.*, das 281 pacientes que apresentaram nódulos bem definidos e foram submetidas à PAAF, os autores observaram que 34,5% (97/281) delas apresentaram resultados positivos para malignidade e 65,5% (184/281), resultado negativo para malignidade, corroborando os dados do presente estudo, já que a maioria também demonstrou resultado negativo para malignidade. No estudo realizado por Bojanini e Villegas, os autores observaram, na PAAF, que 46,6% dos casos foram negativos para malignidade e desses, em 20%, o diagnóstico foi de fibroadenoma. Os dados do estudo em questão discordam dos resultados encontrados por Bojanini e Villegas, o que se pode explicar em razão de a amostra estudada ter idades diferentes^{8,13}. Conforme Nazário *et al.*, o fibroadenoma é a segunda neoplasia mais frequente da glândula mamária, precedida pelo carcinoma, sendo a afecção mamária benigna mais comum entre mulheres com menos de 35 anos de idade, corroborando os dados do estudo analisado⁴.

O exame histopatológico foi realizado em 21 pacientes. Destas, a maioria (67%; 14/21) apresentou resultado negativo para malignidade. Entre as que apresentaram câncer de mama, que foram 6,9% (7/101) das mulheres com queixas mamárias, 85,7% (6/7) possuíam CDI e 14,3% (1/7), CDIS. No estudo realizado por Moutinho *et al.*, os dados encontrados são semelhantes aos do presente estudo, pois o exame histopatológico foi realizado em 108 pacientes,

e, destas, a maioria (75%; 81/108) apresentou resultado negativo para malignidade, e entre as que tinham resultado positivo para malignidade, 51,9% (14/27) possuíam CDI e 48,1% (13/27), CDIS¹⁴. É importante ressaltar que o câncer de mama é responsável pelo maior número de óbitos por câncer entre as mulheres no mundo todo, podendo manifestar-se com frequência de 4% em mulheres com menos de 35 anos que apresentam sintomas mamários, como dor, nódulos ou derrame papilar.

Conclusão

Em relação às queixas mamárias relatadas pelas 101 mulheres jovens, com idade média de 30,8 anos, variando de 12 a 40 anos, a mais comum foi de nódulo, sendo confirmada pelo ECM. No exame citológico, realizado por um terço das mulheres participantes, a maioria apresentou resultado negativo para malignidade, e desses resultados, a maioria apresentou diagnóstico de fibroadenoma, que é a segunda neoplasia mais frequente da glândula mamária, inclusive mais comum em mulheres jovens com menos de 35 anos de idade. Considerando os exames mamográficos realizados por 69 pacientes, a maioria teve resultado normal ou benigno. Em relação às 49 pacientes que realizaram o exame de ultrassonografia, 100% destas apresentaram resultado normal. Quanto ao exame histopatológico, 6,9% (7/101) das mulheres com queixas mamárias apresentaram câncer de mama. Isso confirma a importância de investigar mulheres jovens com sintomas mamários.

Referências

1. Menke CH, Biazús JV, Xavier NL, Cavalheiro JA, Rabin EG, Bittelbrunn A, et al. Rotinas em mastologia. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
2. Acevedo JC, Aliaga N. Patologia benigna de la mama: información para el médico general. Rev Med Clin Condes. 2009;20:75-83.
3. Sivini FN, Molina A, Costa CFF, Sivini FMP. Mastalgias cíclicas: tratamento não medicamentoso (orientação verbal). Rev Bras Ginecol Obstet. 2001;23:77-82.
4. Nazário ACP, Rego MF, Oliveira VM. Nódulos benignos da mama: uma revisão dos diagnósticos diferenciais e conduta. Rev Bras Ginecol Obstet. 2007;29:211-4.
5. Robbins S, Cotran R. Bases patológicas das doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
6. Andrea CE, Sobral ACL, Costa ESM, Totsugui JT, Araújo SR, Collaço LM. Citologia do derrame papilar. J Bras Patol Med Lab. 2006;42:333-7.
7. Barreto MF, Petrelli ASC, Djahjah MCR, Koch HA. Câncer de mama em mulheres até 40 anos: aspectos radiológicos, clínicos e anatomopatológicos. Rev Imagem. 2006;28:1-6.
8. Bojanini JF, Villegas JC. Características clínicas de la enfermedad benigna de la mama. Revista CES Medicina. 1994;8:55-62.
9. Crippa CG, Hallal ALC, Dellagustina AR, Traebert ÉE, Gondin G, Pereira C. Perfil clínico e epidemiológico do câncer de mama em mulheres jovens. ACM Arq Catarin Med. 2003;32:50-8.
10. 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;28:721-7.
11. Vieira AV, Toigo FT. Classificação BIRADS: categorização de 4.968 mamografias. Radiol Bras. 2002;35:205-8.
12. Roveda DJ, Piato S, Oliveira VM, Rinaldi JF, Ferreira CAP, Fleury ECF. Valores preditivos das categorias 3, 4 e 5 do sistema BIRADS em lesões mamárias nodulares não palpáveis avaliadas por mamografia, ultrassonografia e ressonância magnética. Radiol Bras. 2007;40:93-8.
13. Reis FJC, Andrade JM, Velludo MASL, Oliveira AS, Feitosa RB, Marana HRC, et al. Punção biópsia aspirativa (PBA) com agulha fina no diagnóstico diferencial de patologias da mama. Rev Bras Ginecol Obstet. 1998;20:209-13.
14. Moutinho MSP, Elias S, Kemp C, Nazário ACP, Baracat EC. Acúrcia diagnóstica da biópsia percutânea com agulha grossa orientada por estereotaxia nas lesões mamárias categoria BIRADS 4. Rev Bras Ginecol Obstet. 2007;29:608-13.

Biópsia excisional por agulhamento de lesões mamárias não palpáveis: indicações, técnica e resultados

Excisional biopsy with wire localization of non palpable breast lesions: indications, technique and results

Carlos Henrique Menke¹, Rodrigo Cericatto², Fernando Bittelbrunn³, Gerson Jacob Delazeri⁴

Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA/UFRGS).

¹ Professor associado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), chefe do Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), doutor em Medicina.

² Médico contratado dos Serviços de Ginecologia e de Mastologia do HCPA, especialista em Mastologia pela Sociedade Brasileira de Mastologia (TEMA), mestre em Endocrinologia Ginecológica.

³ Médico radiologista e contratado do Serviço de Radiologia do HCPA.

⁴ Médico mastologista (residência médica no Serviço de Mastologia do HCPA), mestrando em Ciências Médicas pela UFRGS.

Endereço para correspondência: Carlos Henrique Menke, Rua Ramiro Barcelos, 2.350, Largo Eduardo Z. Faraco, 90035-903, Fone: (51) 2101-8232 Fax: (51) 3333-3572, e-mail: menke@portoweb.com.br.

Recebido em: 15/8/2009. Aceito após modificações em: 16/11/2009

Palavras-chaves

Lesões não palpáveis;
Biópsia por agulhamento;
Microcalcificações.

Keywords

Non-palpable lesions;
Wire-guided excision;
Microcalcifications.

RESUMO

Objetivos: Com o aumento do rastreamento mamográfico, identificam-se cada vez mais lesões menores e não palpáveis, surgindo a necessidade de localizá-las tanto para diagnóstico como para tratamento. Neste trabalho, descreveram-se a técnica e suas indicações e apresentaram-se os resultados dos casos de agulhamento do Serviço de Mastologia e Radiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). **Métodos:** Avaliaram-se, retrospectivamente, 586 casos de agulhamento operados no período de 1995 a 2004. As indicações para o procedimento foram as alterações mamográficas de lesões não palpáveis, classificadas de acordo o sistema BIRADS. **Resultados:** A principal indicação cirúrgica foram as microcalcificações, num total de 373 casos (63,7%), seguidas de nódulos em 37,2%. A idade média das pacientes foi de 53 anos (23 a 82). O valor preditivo positivo (VPP) geral para malignidade foi de 0,30 (177/586 casos). As alterações funcionais benignas da mama (AFBMs) corresponderam ao diagnóstico mais comum (34,1%). Noventa e quatro por cento dos casos de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) foram diagnosticados mamograficamente como microcalcificações. **Conclusões:** Considerando os dados apresentados e a experiência do serviço, a biópsia por agulhamento continua sendo o principal procedimento para diagnóstico e tratamento de lesões não palpáveis. Trata-se de um método seguro, porém não isento de riscos.

ABSTRACT

Objectives: With the increasing use of screening mammography, more and smaller non-palpable lesions are found, bringing the need of localize them for diagnostic and even therapeutic purposes. We describe the surgical technique, indications and results with the well-known standard procedure of excision after wire localization. **Method:** We retrospectively evaluated the result of 586 wire localizations between 1995 and 2004. The indications for the procedure were non-palpable mammographic abnormalities classified according to BIRADS system. **Results:** The main indication for this procedure were microcalcifications in 63.7% of the cases (n = 373) followed by lumps, 37.2%. The mean age of these patients was 53 years (range 23-82 years). We observed an overall positive predictive value (PPV) for malignancy of 0.30 (177/586 cases). Benign fibrocystic changes was found as the most common pathological diagnosis (34.1%). Ninety four per cent of the ductal carcinoma *in situ* were detected mammographically as microcalcifications. **Conclusions:** The authors call attention for the use of a very careful and delicate surgical technique in order to achieve the best results. Our experience confirm that the wire-guided excision of non-palpable breast lesions is a safe and reliable diagnostic/therapeutic procedure.

Introdução

A biópsia excisional por agulhamento (BEA) consiste na exérese cirúrgica de lesão mamária não palpável, com a finalidade diagnóstica/terapêutica, previamente localizada através de um fio-guia e confirmada com a radiografia da peça, no caso de microcalcificações, ou na identificação intraoperatória, em caso de nódulo. Por esse conceito, conclui-se que a BEA não se restringe à cirurgia propriamente dita, considerando que envolve todas as etapas de reconhecimento de imagem, sua localização, ressecção, confirmação da retirada e patologia. As microcalcificações são, entre as lesões não palpáveis, o paradigma do agulhamento. Trata-se do procedimento mais utilizado universalmente para a investigação de microcalcificações e constitui, por sua complexidade, um problema para toda a equipe envolvida: radiologista, mastologista e patologista. Todos encontram dificuldades em sua execução: o radiologista deverá identificá-las da melhor maneira, seja por estereotaxia, seja pelo método da placa fenestrada; o mastologista tem a dupla tarefa de retirar o fio metálico e as microcalcificações com margens; ao patologista, por sua vez, cabe fatiar a peça e descobri-las. Considera-se a BEA, por todas as variáveis presentes, um procedimento mais difícil que a mastectomia, que segue técnica-padrão.

Indicações

A BA permanece como a técnica-padrão para o diagnóstico e tratamento das lesões clinicamente ocultas detectadas pela mamografia e/ou ultrassonografia. A seleção das lesões não palpáveis que merecem elucidação histológica é orientada pela classificação BIRADS (Breast Imaging Reporting and Database System):

- **Categoria 3** – Achados provavelmente benignos. Há baixa suspeição de malignidade (em torno de 2%) e, para tais lesões, recomenda-se controle mamográfico a curto prazo para verificar sua estabilidade. Em casos selecionados de pacientes mais ansiosas ou de alto risco, justifica-se correlação histológica.
- **Categoria 4** – Lesões suspeitas de malignidade: 4a – Há baixa suspeição de câncer (5%); 4b – Lesão com suspeita intermediária (25%); 4c – Lesão de suspeição elevada, mas ainda sem os achados típicos de malignidade (70%).
- **Categoria 5** – Achados altamente suspeitos (95%). Nas categorias 3 e 4a, com baixa probabilidade de malignidade, a *core biopsy* ou mamotomia é preferível para evitar cirurgias desnecessárias. A melhor indicação para a BEA são as lesões 4b, 4c e 5.

Métodos de localização

São três as formas mais usadas para marcar as lesões pré-operatoriamente: carvão, ROLL (*radioguided occult lesion localization*) e agulhamento. A escolha do método dependerá da disponibilidade de cada serviço, bem como da experiência do cirurgião com as respectivas técnicas¹.

- a) **Carvão:** procedimento descrito por Svane em 1983. Esta técnica consiste no emprego de carvão vegetal na área de interesse, que mancha o local de preto, não se difunde no tecido e pode ser utilizada para localizar a lesão dias antes da cirurgia². É utilizada em algumas partes do mundo, porém pouco no Brasil.
- b) **ROLL:** introduzida por Veronesi em 1997, usa um radiofármaco combinado a um macroagregado de partículas que impede sua migração do local de injeção³. A localização é feita com sonda detectora de radiações gama (*gama probe*) e orienta o cirurgião durante o procedimento. Como vantagem, dispensa o fio do agulhamento. Relatam-se menor dor e desconforto para o paciente. Apresenta como desvantagens o maior custo, a necessidade de aparelhos específicos para o procedimento e a presença de serviço de medicina nuclear.
- c) **Agulhamento:** trata-se da técnica mais utilizada, necessitando de radiologista treinado para fazer uma marcação confiável e exata. A cirurgia deve ser realizada no mesmo dia da marcação. O fio pode sofrer migrações, principalmente em mamas adiposas, e prejudicar o procedimento. Casos de microcalcificações extensas requerem mais de um fio, sendo chamados “agulhamento entre parênteses” (*bracketing wires*)⁴.

Marcação pré-operatória

A localização pré-operatória é realizada no Serviço de Radiologia. O nódulo ou as microcalcificações são marcados pelo radiologista com um fio metálico, do tipo descrito por Kopans, que termina em forma de gancho^{5,6}, o qual é inserido através de agulhas-guia e orientado por exame de imagem, que pode ser tanto a mamografia como a ultrassonografia (US), dependendo das características da lesão. A localização guiada por US é mais rápida e confortável para a paciente, sendo a preferida em lesões identificadas por ambos os métodos. Nas orientadas por mamografia, pode-se utilizar a técnica à mão livre (placa fenestrada) ou por estereotaxia. Após a colocação do fio metálico, este é fixado à pele com micropore, para evitar deslocamentos. O procedimento deve ser realizado no máximo 24 horas antes da cirurgia.

Técnica cirúrgica

1. A anestesia preferida é a geral por se tratar de uma técnica de delicada execução, mas pode ser realizada com anestesia local.
2. Antes da cirurgia, o mastologista deve analisar detalhadamente as radiografias do agulhamento e estabelecer um planejamento com enfoque tridimensional (Figura 1).



Figura 1. Radiografia com a presença do fio metálico. Importante para planejar o procedimento.

3. Retira-se o micropore e corta-se o excesso da guia com uma tesoura especial para fio metálico.
4. A incisão deve considerar o local da lesão e da entrada da guia. Sempre que possível, realizam-se incisões arciformes e centrípetas em respeito à estética da mama. Devem-se evitar incisões radiadas, especialmente no quadrante súperointerno, área do decote (Figura 2).
5. Uma boa iluminação é fundamental durante essa cirurgia para localizar a agulha pelo reflexo metálico.
6. Após a incisão, a primeira manobra é buscar a guia para exteriorizá-la. Utiliza-se uma pinça mosquito e deixa-se reparada.
7. Disseca-se o subcutâneo ao redor da guia, segue-se o fio metálico, calculando sua distância

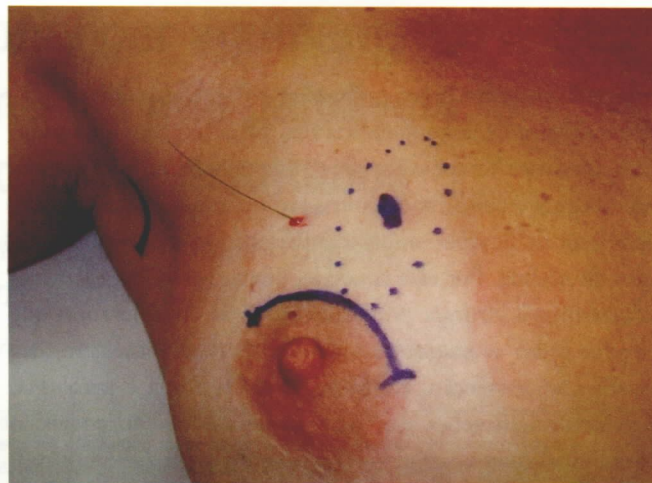


Figura 2. Planejamento cirúrgico. Setorectomia + Biópsia do LS.

- até a lesão. O segmento grosso do arpão indica a proximidade da lesão. Chegado ao local, estima-se o volume da peça, procurando retirar a lesão com margem de segurança, pois pode ser maligna.
8. A seguir, com bisturi a frio, faz-se um canal de aproximadamente 1 cm até a aponeurose do peitoral maior (dependendo do tamanho da mama). Deve-se introduzir, então, o dedo indicador até a profundidade e descolar o plano aponeurótico. Com o dedo polegar no fio-guia e o indicador abaixo, inicia-se a excisão circular ou fusiforme. Não se utiliza tesoura para evitar a secção do fio-guia.
9. Retirada a peça, procede-se à sua orientação para o patologista através de fios cirúrgicos ou de tinta nanquim (Figura 3).
10. O espécime, então, é enviado para a radiografia, para ter certeza da exérese das microcalcificações. Se for nódulo, procura-se identificar no transoperatório (Figuras 4 e 5).
11. Enquanto se aguarda o resultado, deve-se fazer rigorosa hemostasia e pode-se iniciar o fechamento, caso haja segurança da remoção das microcalcificações. Utiliza-se fio monocryl 00 ou 000.

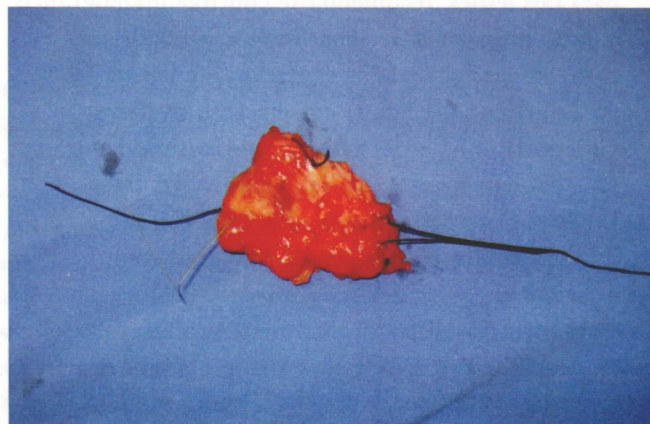


Figura 3. Peça cirúrgica. Identificação das margens: Fio curto-cranial, médio-medial e longo-lateral.

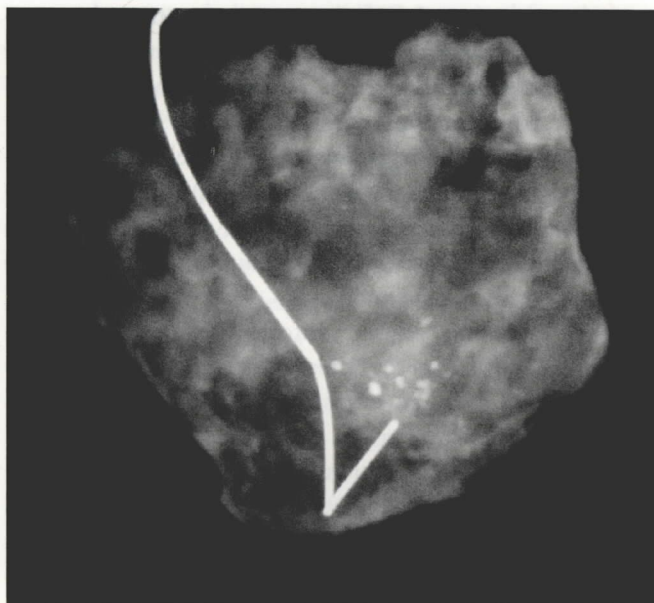


Figura 4. Radiografia da peça: Confirmação da retirada das microcalcificações.
AP: Carcinoma "in situ" misto (lobular e ductal) Tamanho 39,0 mm.



Figura 5. Radiografia da peça. Confirmação da retirada das microcalcificações.
AP: Carcinoma Ductal Invasor, Grau 2, Tamanho 3,0 mm.

12. Na maioria dos casos, consegue-se retirar as microcalcificações na primeira intenção. Porém, se isso não ocorre, deve-se ampliar a ressecção e enviar o material para nova radiografia. Em caso de outra falha, o cirurgião decide entre proceder à nova ampliação ou terminar a cirurgia (ver Complicações).
13. Nos casos de microcalcificações e nódulos menores que 1 cm, deve-se evitar o exame anatomopatológico de congelação, por tratar-se de lesões, muitas vezes limítrofes, de difícil interpretação.
14. A radiografia deve sempre acompanhar a peça operatória para o exame anatomopatológico.
15. O fechamento da ferida operatória deve ser, como em qualquer cirurgia mamária, o mais estético possível, utilizando suturas intradérmicas absorvíveis.

Materiais e métodos

Analysaram-se, retrospectivamente, os registros referentes às biópsias por agulhamento das lesões mamárias não palpáveis do Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período de 1995 a 2004, com o objetivo de realizar um estudo descritivo da concordância entre a classificação BIRADS e os diagnósticos histológicos. Calculou-se o valor preditivo positivo (VPP) para malignidade do total das lesões submetidas à biópsia. A indicação para os procedimentos foi a presença de lesões mamárias à mamografia ou ecografia mamária (categorias BIRADS 3, 4 e 5), não palpáveis ao exame clínico das mamas. As lesões nodulares foram marcadas com fio metálico guiado por ecografia. As microcalcificações foram marcadas através de mamografia com técnica à mão livre (placa fenestrada) ou estereotaxia. Todas as indicações foram analisadas e discutidas com a equipe do Serviço de Mastologia do HCPA. A avaliação histopatológica obtida nas biópsias foi executada conforme rotina do Serviço de Patologia do HCPA. No caso de microcalcificações, sempre se radiografou a peça cirúrgica para confirmar a retirada delas e uma cópia do exame foi encaminhada ao Serviço de Patologia. A peça cirúrgica foi marcada conforme rotina com fio seda 00, sendo o fio curto na porção cranial, o médio na porção medial e o fio mais longo na porção lateral, com o objetivo de avaliar as margens cirúrgicas em caso de lesões positivas para malignidade.

Resultados

Foram realizada BEA em 586 casos no Serviço de Mastologia do HCPA, no período de 1995 a 2004, sendo as microcalcificações a principal indicação para esse procedimento, com 373 casos (63,7%). As microcalcificações agrupadas, heterogêneas e com distribuição ductal resultaram em alto valor preditivo positivo, de 54,9% (Tabela 1). A maioria dos agulhamentos se concentrou na categoria BIRADS 4 (64%) e observou-se, com o passar do tempo, menor indicação na categoria 3 (Tabela 2). Na tabela 3, descrevem-se os diagnósticos patológicos obtidos nos 586 casos, resultando num VPP geral de 30,2%.

Tabela 1. VPP de acordo com as características das microcalcificações nos 586 casos

Agrupadas, heterogêneas e ductais	VPP (54,9%)
Agrupadas, heterogêneas e não ductais	VPP (25,1%)
CDIS	80/85 casos 94,1%

Biópsia excisional por agulhamento de lesões mamárias não palpáveis:
indicações, técnica e resultados
Menke CH *et al.*

Tabela 2. Distribuição dos 586 casos de agulhamento segundo as categorias de BIRADS e o VPP por período

	BIRADS	BIRADS	BIRADS	Total	VPP
	3	4	5		
1995 – 2000	112 (33,7%)	178 (53,6%)	42 (12,7%)	332 (100%)	0,27
2001 – 2004	40 (15,7%)	164 (64,6%)	50 (19,7%)	254 (100%)	0,38

Tabela 3. Diagnósticos histopatológicos e VPP

Diagnóstico histopatológico	Número de casos	(%)
Alterações fibromicrocísticas	200	34,1
CDIS	85	14,5
Carcinoma ductal invasor	80	13,7
Fibroadenoma	79	13,5
Hiperplasia típica	43	7,3
Hiperplasia atípica	25	4,3
Cicatriz radial	21	3,6
Granuloma	10	1,7
Carcinoma lobular <i>in situ</i>	8	1,4
Carcinoma lobular invasor	4	0,7
Papiloma intraductal	8	1,4
Linfonodo intramamário	6	1
Outros	17	2,9
Total	586	100
VPP malignidade	177	30,2

Discussão

Muitas lesões detectadas pela mamografia são clinicamente ocultas e necessitam de marcação por métodos radiológicos para sua investigação. Séries da literatura descrevem que de 9% a 63% dessas lesões são neoplásicas^{7,8}. Na amostra analisada, encontraram-se 30,2% (177/586). Dentre os 85 casos de CDIS, 80 se apresentaram como microcalcificações. Vários métodos estão descritos para a marcação dessas lesões^{8,9}. Para escolher o método mais adequado, deve-se considerar a experiência do radiologista que fará a marcação, a experiência do cirurgião e os custos do procedimento. Estudo randomizado comparando ROLL com agulhamento verificou taxas similares de localização entre os métodos, referindo menos dor e menor dificuldade tanto para o radiologista quanto para o cirurgião a favor do primeiro. Conclui-se que o ROLL não pode substituir completamente o agulhamento, principalmente em casos de falha na localização pelo radioisótopo¹⁰. No Serviço de Mastologia do HCPA, realizaram-se alguns

procedimentos com ROLL, que mostrou vantagens para o radiologista na marcação por ecografia, porém com maior grau de dificuldade nas marcações por estereotaxia. Para o cirurgião habituado a procedimentos com o probe, a cirurgia não apresenta dificuldades maiores em relação ao agulhamento. Como citado anteriormente, o ROLL dispensa o fio do agulhamento, porém apresenta maior custo, a necessidade de aparelhos específicos para o procedimento e a presença de serviço de medicina nuclear.

Recentemente, alguns autores vêm preconizando o uso da biópsia percutânea com agulha grossa prévia em quase todos os casos, mas a BEA continua sendo o procedimento mais utilizado universalmente¹¹. Clarke-Pearson *et al.* concluíram que aproximadamente 40% dos procedimentos diagnósticos são realizados por meio de biópsias excisionais¹². Nesta discussão, foi necessário diferenciar os tipos de lesões e as possibilidades diagnósticas/terapêuticas. Atualmente, no Serviço de Mastologia do HCPA, prefere-se realizar *core biopsy* guiada por ecografia para as lesões nodulares, o que permite melhor planejamento cirúrgico nos casos de neoplasias, abordando em um único procedimento a lesão e a biópsia do linfonodo sentinela. Nesses casos, a lesão não palpável será abordada com demarcação metálica, ROLL ou SNOLL (*sentinel node occult lesion localization*). Para os resultados benignos, quando há correlação com a imagem, evita-se a biópsia excisional. Preferem-se as biópsias excisionais para os casos de microcalcificações e quando há discordância entre a imagem e o resultado da biópsia por agulha grossa.

A cirurgia por agulhamento permanece a técnica-padrão para a localização das lesões não palpáveis, porém tal técnica apresenta dois tipos de problema a considerar: com o fio metálico e com a lesão. Com o fio metálico, a complicação mais temida é seu deslocamento, ocorrendo penetração do artefato na mama, inclusive com migração para locais distantes. Na literatura, encontram-se descrições de migração do fio metálico para o abdômen e mediastino^{13,14}. Houve um caso em que se encontrou a guia metálica ancorada no perióstio da costela entre as fibras do músculo grande peitoral. Nessa situação, o cirurgião tem dois problemas: encontrar a guia metálica e a lesão. A outra complicação é a secção acidental do fio metálico e a permanência de um fragmento na glândula. Quando se retira a peça, deve-se verificar se a guia está íntegra. Se ocorreu secção e não se encontrou a parte metálica no tecido mamário, é melhor concluir a cirurgia. Comunica-se o ocorrido à paciente e discute-se a conveniência de sua retirada. O mais aconselhável é propor novo agulhamento meses depois para a exérese do fragmento metálico¹⁵. A intercorrência mais frustrante é não conseguir retirar as microcalcificações, o que ocorre em 1% a 3% em todas

as grandes séries da literatura^{16,17}. O principal fator para a falha da cirurgia é a distância do fio às microcalcificações: se essa distância é maior que 5 mm, aumenta a probabilidade de falha¹⁸. Algumas vezes, as microcalcificações que não foram detectadas na radiocongelção são encontradas pelo patologista, porém isso é mais raro. Também se deve discutir a indicação de um novo agulhamento. Outra limitação do método é conseguir a retirada da lesão com margens cirúrgicas adequadas, evitando novo procedimento, especialmente para o CDIS^{7,19}.

Referências

1. Cura JECM, Menke CH. Manual de microcalcificaciones mamárias. Buenos Aires: Editores J; 2007.
2. Rose A, Collins JP, Neerhut P, Bishop CV, Mann GB. Carbon localization of impalpable breast lesions. *Breast*. 2003 Aug;12(4):264-9.
3. Paganelli G, Luini A, Veronesi U. Radioguided occult lesion localization (ROLL) in breast cancer: maximizing efficacy, minimizing mutilation. *Ann Oncol*. 2002 Dec;13(12):1839-40.
4. Liberman L, Kaplan J, van Zee KJ, Morris EA, La Trenta LR, Abramson AF, et al. Bracketing wires for preoperative breast needle localization. *AJR Am J Roentgenol*. 2001 Sep;177(3):565-72.
5. Kopans DB, DeLuca S. A modified needle-hookwire technique to simplify preoperative localization of occult breast lesions. *Radiology*. 1980 Mar;134(3):781.
6. Kopans DB, Swann CA. Preoperative imaging-guided needle placement and localization of clinically occult breast lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 1989 Jan;152(1):1-9.
7. Ernst MF, Avenarius JK, Schuur KH, Roukema JA. Wire localization of non-palpable breast lesions: out of date? *Breast*. 2002 Oct;11(5):408-13.
8. Silverstein MJ, Gamagami P, Rosser RJ, Gierson ED, Colburn WJ, Handel N, et al. Hooked-wire-directed breast biopsy and overpenetrated mammography. *Cancer*. 1987 Feb 15;59(4):715-22.
9. Markopoulos C, Kouskos E, Revenas K, Mantas D, Antonopoulou Z, Kontzoglou K, et al. Open surgical biopsy for nonpalpable breast lesions detected on screening mammography. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2005;26(3):311-4.
10. Rampaul RS, Bagnall M, Burrell H, Pinder SE, Evans AJ, Macmillan RD. Randomized clinical trial comparing radioisotope occult lesion localization and wire-guided excision for biopsy of occult breast lesions. *Br J Surg*. 2004 Dec;91(12):1575-7.
11. Silverstein M. Where's the outrage? *J Am Coll Surg*. 2009 Jan;208(1):78-9.
12. Clarke-Pearson EM, Jacobson AF, Boolbol SK, Leitman IM, Friedmann P, Lavarias V, et al. Quality assurance initiative at one institution for minimally invasive breast biopsy as the initial diagnostic technique. *J Am Coll Surg*. 2009 Jan;208(1):75-8.
13. Banitalebi H, Skaane P. Migration of the breast biopsy localization wire to the pulmonary hilus. *Acta Radiol*. 2005 Feb;46(1):28-31.
14. Grassi R, Romano S, Massimo M, Maglione M, Cusati B, Violini M. Unusual migration in abdomen of a wire for surgical localization of breast lesions. *Acta Radiol*. 2004 May;45(3):254-8.
15. Montrey JS, Levy JA, Brenner RJ. Wire fragments after needle localization. *AJR Am J Roentgenol*. 1996 Nov;167(5):1267-9.
16. Jackman RJ, Marzoni Jr FA. Needle-localized breast biopsy: why do we fail? *Radiology*. 1997 Sep;204(3):677-84.
17. Kerlikowske K, Smith-Bindman R, Ljung BM, Grady D. Evaluation of abnormal mammography results and palpable breast abnormalities. *Ann Intern Med*. 2003 Aug 19;139(4):274-84.
18. Kouskos E, Gui GP, Mantas D, Revenas K, Rallis N, Antonopoulou Z, et al. Wire localization biopsy of non-palpable breast lesions: reasons for unsuccessful excision. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2006;27(3):262-6.
19. Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA, Ernster VL, Pressman P. The Consensus Conference on the Treatment of In Situ Ductal Carcinoma of the Breast, 22-25 April 1999. *Breast*. 2000 Aug;9(4):177-86.

RELATO DE CASO

Palavras-chaves

Tumor *phyllodes*;
Cistossarcoma *phyllodes*;
Neoplasia mamária.

Keywords

phyllodes tumor;
Cystosarcoma *phyllodes*;
Breast neoplasm.

Tumor *phyllodes* benigno gigante de mama

Benignant, giant phyllodes tumor of the breast

Sergio B. B. Hatschbach¹, João Antônio Guerreiro², Reitan Ribeiro², Miguel Roismann³, Giovana Gugelmin⁴, Sílvia Maria Nascimento Ferreira⁴

Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, PR.

¹ Cirurgião oncológico, chefe do Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Erasto Gaertner.

² Cirurgião oncológico, médico titular do Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Erasto Gaertner.

³ Cirurgião-geral, residente de cirurgia oncológica do Hospital Erasto Gaertner.

⁴ Graduandas de Medicina, estagiárias do Hospital Erasto Gaertner.

Endereço para correspondência: Miguel Roismann, Rua Bandeira, 427, ap. 73, 14020-530, Curitiba, PR.

Recebido em: 6/5/2009. Aceito após modificações em: 7/11/2009

RESUMO

O tumor *phyllodes* geralmente é benigno, muito raro, correspondendo a menos de 1% dos tumores fibroepiteliais da mama. O tratamento é cirúrgico e a taxa de recidiva, alta. Relatou-se o caso de uma paciente com tumor *phyllodes* benigno gigante, com infiltração de músculos peitorais e parede torácica, ulcerado, sangrante, submetida a tratamento cirúrgico emergenciado no Hospital Erasto Gaertner, em Curitiba, por mal estado geral, anemia intensa e infecção local. Evidenciou-se, pela apresentação desse caso, dificuldade em se apresentar terapêutica definitiva devido à manifestação clínica atípica de tumor *phyllodes* benigno, caracterizado por lesão de grandes dimensões, de características invasivas, com comprometimento extenso da parede torácica, sem relatos prévios na literatura. O tratamento conservador nesse caso consistiu em mastectomia simples com ressecção em bloco dos músculos peitorais e preservação da parede torácica, contrastando com a literatura, em que a discussão entre cirurgia radical e conservadora inclui apenas relatos de mastectomia simples e ressecção da lesão com margens respectivamente.

ABSTRACT

The phyllodes tumor is normally benign and rare, accounting for less than 1% of the breast tumors. The treatment is surgical and the recurrence is high. We report a case of a patient with benignant, giant phyllodes tumor, with infiltration of the pectorales muscles and thoracic wall, ulcerated, bleeding, treated by emergency surgical at Erasto Gaertner Hospital in Curitiba, because of bad general state of the patient, acute anaemia and local infection. We show the difficulty to present the definitive therapeutic because of the atypical clinical manifestation of benignant phyllodes tumor, characterized by a big and invasive lesion, with infiltration of the thoracic wall, without prior report at the literature. The conservative treatment in this case was simple mastectomy with resection of the pectorales muscles and preservation of the thoracic wall, that contrast with the literature, whose discussion between radical and conservative surgery just include reports of simple mastectomy and resection of the lesion with margin respectively.

Introdução

O tumor *phyllodes* de mama representa menos de 1% de todos os tumores desse órgão. Foi originalmente descrito por Johannes Muller, em 1838¹, com a denominação de cistossarcoma *Phyllodes*, entretanto essa nomenclatura é incorreta, pois a alteração nem sempre se associa aos cistos e, na maioria dos casos, não possui características clínicas de sarcoma^{2,3}. Trata-se de um tumor fibroepitelial, geralmente benigno (80% dos casos), semelhante ao fibroadeno-

ma e com alta tendência de recidiva local (20%)⁴. Acomete pacientes com idade em torno dos 45 anos. Pode apresentar crescimento rápido, provocando, às vezes, ulceração da pele sobrejacente². Tem aspecto histológico variado e seu comportamento biológico é usualmente imprevisível.

A classificação histológica do tumor pela Organização Mundial da Saúde é benigno, intermediário (*borderline*) e maligno, não sendo aceita por muitos patologistas, que preferem classificá-lo em benigno, maligno de baixo grau e maligno de alto grau².

Relatos prévios descrevem que até 20% desses tumores podem exibir comportamento maligno⁴. O grau de agressividade dessa lesão é determinado pela infiltração de suas bordas, pelo desaparecimento de seu componente epitelial, pelas atipias e pelo índice mitótico elevado das células conjuntivas^{2,5,6}. A variante maligna pode sofrer disseminação por via sanguínea, com as metástases tendendo a se localizar nos pulmões². Quanto ao tratamento, ainda persistem dúvidas quanto à extensão da cirurgia, que é o principal tratamento, já que não apresentam boa resposta à radioterapia nem à quimioterapia⁷⁻¹⁰.

Em razão da raridade, do prognóstico e do comportamento clínico, bem como dos fatores preditores de recorrência local e a distância, esses tumores têm sido pouco compreendidos. Relatou-se o caso de uma paciente com tumor *phyllodes* gigante, ulcerado, sangrante, submetida a tratamento cirúrgico emergenciado no Hospital Erasto Gaertner, em Curitiba, por mal estado geral, anemia intensa e infecção local.

Relato de caso

I. M., sexo feminino, 66 anos, nulípara, menopausada há 16 anos, em uso de terapia de reposição hormonal há um ano, procurou o Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Erasto Gaertner com história de nódulo endurecido, indolor, de 3 cm de diâmetro em quadrante superior externo de mama direita há 35 anos. Há 8 meses, notou aumento do tamanho desse nódulo. Apresentou episódio de hemorragia importante há 6 meses no local do nódulo mamário. Há 1 mês, evoluiu com novo episódio de hemorragia, porém de pequeno volume. Há 20 dias, mais um episódio de sangramento, em razão do qual foi necessário internar-se para realizar transfusão sanguínea. Queixava-se de astenia e emagrecimento de 11 kg em 6 meses. Realizou-se biópsia da lesão cutânea do nódulo mamário, que evidenciou fragmentos mamários com extensa necrose.

Paciente foi admitida para consulta no ambulatório em mal estado geral, com anemia intensa e drenagem de secreção purulenta em lesão tumoral ulcerada extensa em mama direita. Submeteu-se à internação imediata para

compensação clínica e programação de cirurgia emergenciada para controle local e melhora do estado geral. Encaminharam-na à cirurgia no dia seguinte, sendo submetida à mastectomia simples com ressecção em bloco dos músculos peitorais. Verificou-se doença macroscópica residual em parede torácica, porém, devido ao mal estado geral da paciente, optou-se pela não ressecção da parede torácica e manteve-se a ferida operatória cruenta com curativo, sem reconstrução da área de perda de substância. A mama media 40 x 30 x 30 cm. O anatomopatológico mostrou tumor *phyllodes* benigno de mama direita de 4,4 kg, com 30 x 30 x 25 cm de diâmetro, apresentando infiltração grosseira do músculo peitoral e destruição da pele na mama com grande ulceração infectada de aproximadamente 20 cm. Margens macroscópicas encontravam-se comprometidas.



Figura 1. Tumoração de mama direita pré-operatória.



Figura 2. Aspecto final pós-mastectomia simples com ressecção dos músculos peitorais.



Figura 3. Produto de mastectomia simples com ressecção de músculos peitorais. A mama média 40 x 30 x 30 cm, com tumoração de 30 x 30 x 25 cm de diâmetro, apresentando infiltração grosseira do músculo peitoral e destruição da pele na mama com grande ulceração infectada de aproximadamente 20 cm. Margens macroscópicas encontravam-se comprometidas.

O quadro clínico apresentou boa evolução, com formação de tecido de granulação no local. Após 12 dias de pós-operatório, a paciente submeteu-se à nova intervenção cirúrgica para colocação de enxerto livre na região torácica. Optou-se manter tratamento conservador, ou seja, por não ressecar a parede torácica e manter a paciente sob vigilância.

Paciente evoluiu com melhora clínica sem sinais de crescimento tumoral local, sendo acompanhada com exame de imagem do tórax havia 2 anos.

Discussão

Por sua raridade, o tumor *phyllodes* não tem protocolo para acompanhamento, portanto ainda persistem dúvidas diagnósticas e terapêuticas¹, tornando-se uma doença mal diagnosticada por patologistas e incompletamente tratada por cirurgias¹¹.

O diagnóstico requer inicialmente suspeita clínica. Apresenta-se normalmente como tumor palpável, de consistência elástica, móvel, lobulado e indolor. Alguns podem apresentar-se mais volumosos, endurecidos e com ulcerações sugerindo formas malignas. O tamanho do tumor pode variar de poucos centímetros a lesões grandes que envolvem toda a mama, com tamanho médio de 5 cm^{2,4-6}. No caso apresentado, apesar de posteriormente comprovado tratar-se de um *phyllodes* benigno, a lesão apresentava-se ulcerada, sangrante, de grande volume e causando repercussões hemodinâmicas, características clínicas que poderiam sugerir lesão maligna. No entanto, essa clínica não foi confirmada pelo anatomopatológico final.

A idade de manifestação é entre a quinta e a sétima década de vida. Pacientes com tumores malignos são mais velhas e têm tumores maiores. Em geral, a neoplasia é descoberta pela paciente, demorando em média 23,8 meses, devido fundamentalmente à falta de dor. Dessa forma, a principal razão para se procurar atendimento médico é o crescimento rápido da lesão². No diagnóstico diferencial com os fibroadenomas, chama atenção a faixa etária de maior incidência, sendo de 30 a 55 anos no tumor *phyllodes*, aproximadamente duas décadas mais tardia que os fibroadenomas, o crescimento rápido e as recidivas⁴. A paciente cujo caso foi relatado encontrava-se dentro da faixa etária referida pela literatura, com sinais iniciais da doença 35 anos antes de procurar atendimento médico, tempo acima da média relatada pela comunidade científica. Apresentava tumor extenso, 30 cm em seu maior diâmetro, seis vezes maior que a média da literatura e com características infiltrativas, que clinicamente excluía a possibilidade de fibroadenoma, porém sugeriam a hipótese de *phyllodes* maligno. No entanto, o anatomopatológico final mostrou tratar-se de *phyllodes* benigno gigante.

À mamografia, a imagem do tumor *phyllodes* é inespecífica, geralmente revelando área hiperdensa grande, arredondada ou lobulada, que desloca o tecido mamário normal. Quando o tumor é grande, pode-se observar aumento da densidade de todo o tecido mamário. Esse exame sugere o diagnóstico em cerca de 30% dos casos. A ecografia pode contribuir para o diagnóstico se for constatada uma mama volumosa, sólida, lobulada, ovoide ou arredondada, com imagem cística em seu interior^{4,6,12-16}. No caso relatado, a paciente não foi submetida à mamografia nem à ecografia previamente ao tratamento, pois foi encaminhada ao Erasto Gaertner em mal estado geral, sem exames complementares prévios, apresentando lesão extensa ulcerada, sangrante, necessitando de tratamento de urgência para controle clínico.

A apresentação clínica e os exames de imagem (mamografia e/ou ecografia) geralmente são inespecíficos. A punção aspirativa com agulha fina e a biópsia percutânea com agulha grossa apresentam baixo valor preditivo, provavelmente pelo fato de o tumor ser bastante volumoso e apresentar com frequência, em seu interior, áreas de infarto hemorrágico, o que dificulta o diagnóstico. A biópsia com agulha grossa (*core biopsy* ou mamotomia) pode diferenciar o tumor *phyllodes* do carcinoma, mas, com frequência, não discrimina a variedade benigna da maligna, sendo necessária a avaliação anatomopatológica de todo o tumor¹³. A acurácia da punção aspirativa com agulha fina é de 23% e a da biópsia percutânea com agulha grossa, de 65%¹¹, sendo melhor quanto menor for o tumor, o que dificulta o diagnóstico nos tumores gigantes. No caso relatado, em razão da extensão da lesão e da área de necrose,

conforme referido na literatura, a *core biopsy* evidenciou apenas fragmentos mamários com extensa necrose.

Dessa forma, as características clínicas, a idade, o tamanho do tumor, a palpação e as investigações diagnósticas (mamografia, ultrassonografia e punções) não são suficientemente acurados para firmar um diagnóstico definitivo pré-operatório ou produzir o tipo histológico (benigno, *borderline* ou maligno)¹¹. O diagnóstico definitivo é dado pelo anatomopatológico, que diferencia as formas benignas das malignas. Em concordância com a literatura, neste caso, o diagnóstico apenas foi firmado após a cirurgia, com a análise de toda a peça cirúrgica, o que possibilitou o laudo de tumor *phyllodes* e a classificação quanto à etiologia benigna da lesão.

Os pesquisadores concordam que o tratamento seja cirúrgico, porém há controvérsias quanto à extensão da cirurgia a ser realizada. A mastectomia simples é o tratamento de escolha, com dissecação da cadeia ganglionar somente quando esta estiver clinicamente envolvida pelo tumor. No entanto, a tendência moderna é a excisão local para todas as lesões que possam mecanicamente ser tratadas dessa forma^{2,14-16}.

O principal critério de avaliação para o tratamento cirúrgico é a relação do tamanho do tumor com o volume da mama, pois o princípio básico é a ressecção do tumor com margens de aproximadamente 1 cm, já que a percentagem de recidiva local após a cirurgia é significativa, com cifras ao redor de 25%¹⁷. A classificação histológica não é usada para avaliar o tratamento cirúrgico, ou seja, em alguns tumores *phyllodes* benignos, será necessário realizar mastectomia e, em outros malignos, o tratamento ideal será por meio de tumorectomia com margens^{2,14}.

Nas recidivas, o mesmo princípio é mantido, ou seja, a excisão com margens, sendo em algumas ocasiões necessária a mastectomia simples devido às inúmeras recidivas e à impossibilidade de conseguir margens livres¹⁷.

Muitas instituições têm descrito resultados terapêuticos equivalentes com relação à recorrência local e à distância entre excisão cirúrgica preservadora da mama e mastectomia em tumor *phyllodes*. A mais recente série foi reportada pelo MD Anderson Cancer Center, onde pacientes com tumor *phyllodes* foram seguidas por um período superior a 4 anos¹⁸. De 59 pacientes, 58% eram de *phyllodes* benigno, 12%, *borderline* e 30%, maligno. Os tipos *borderlines* e benignos foram agrupados. Os procedimentos indicados foram excisão local e mastectomia, dependendo do tamanho e do grau da lesão. O tamanho médio para pacientes tratadas com excisão local foi de 5 cm, comparada com 10 cm para tratadas com mastectomia. A maioria (72%) com tumores menores que 5 cm foi tratada com cirurgia conservadora. A sobrevida geral para esse grupo de paciente foi de 88% em 5 anos (91% para benigno e 82%

para maligno). Em 10 anos, 79% das pacientes com tumor benigno e 42% das com tumor maligno estavam vivas. Dessa forma, embora a evolução de pacientes com tumor maligno seja pior, existe uma considerável taxa de recorrência e mesmo óbito no grupo benigno. Isso sugere que o termo benigno deve ser usado com precaução e talvez seja mais bem representado com o termo tumor *phyllodes* de baixo grau. A taxa de recorrência local foi rara nessa série (99% dos casos apresentaram margens livres) e ocorreu em três pacientes com tumor benigno e em uma com tumor maligno. Devido à baixa taxa de recorrência local, não foi possível nesse estudo identificar fatores predisponentes significantes, porém 75% das pacientes com recidiva local tinham tumor maior que 5 cm e uma delas apresentava margem cirúrgica tumoral exígua. Seis pacientes receberam radioterapia adjuvante por margens exíguas ou comprometidas e não tiveram recorrência local. Metástase a distância (em pulmão) ocorreu em oito pacientes, sete das quais foram originalmente diagnosticadas como portadoras de tumor maligno.

Outras séries enfatizando a preservação da mama e margens livres também mostraram não haver diferença entre a mastectomia e a cirurgia conservadora¹⁴⁻¹⁶.

A importância das margens livres foi enfatizada em outro estudo de 32 casos de tumor *phyllodes* em que seis de 23 benignos tiveram recorrência local, todos após incompleta excisão. Em uma das pacientes a recorrência foi histologicamente maligna¹⁹.

Outro estudo da África do Sul também revelou alto potencial de recorrência local, mesmo em presença de histologia benigna, quando diagnosticadas margens exíguas sem reabordagem cirúrgica. Das 13 pacientes que não foram submetidas à nova cirurgia, cinco tiveram recorrência local²⁰. Quando há recorrência local, esta é mais bem tratada com nova ressecção, frequentemente com bons resultados¹⁹.

Dessa forma, analisando vários estudos da literatura, não existe dúvida quanto à importância da ressecção com margens livres, independentemente de ter sido feita cirurgia conservadora ou mastectomia simples. Todos os estudos mostram cirurgia radical como sinônimo de mastectomia simples. No entanto, no caso relatado, a paciente foi operada em caráter emergencial, em mal estado geral, consumida pela infecção sobre a área tumoral e apresentando lesão com infiltração grosseira do músculo peitoral, destruição da pele da mama e extensão profunda até o gradil costal. Neste caso, cirurgia radical compreenderia a ressecção de parede torácica, cujas condições hemodinâmicas da paciente não comportavam a radicalidade esperada. Dessa forma, foram deixadas margens macroscópicas comprometidas, sendo realizada mastectomia simples com ressecção dos músculos peitorais sem reconstrução imediata, deixando cicatriz cruenta. A paciente evoluiu bem no

pós-operatório, com melhora do quadro hemodinâmico e infeccioso. Após o resultado anatomopatológico (*phyllodes* benigno) e exame radiológico torácico que não evidenciou comprometimento macroscópico de gradil costal, o caso foi rediscutido e optou-se por tratamento conservador, apesar de margens comprometidas – sem ressecção de parede torácica, sendo realizado controle local rigoroso ambulatorial havia dois anos.

Conclusão

Evidenciou-se, pela apresentação deste caso, a dificuldade em se empregar terapêutica definitiva devido à manifestação clínica atípica de um tumor *phyllodes* benigno, caracterizado por lesão de grandes dimensões, de características invasivas com comprometimento extenso da parede torácica, sem relatos prévios na literatura. O termo conservador, aplicado ao tratamento do caso relatado, deve-se à preservação da parede torácica comprometida, apesar da ressecção de toda a mama associada aos músculos peitorais. Esse conceito contrasta com os relatos da literatura, em que o tratamento conservador consiste apenas em ressecção do tumor com margens de 1 cm e o radical, em mastectomia simples, sem relatos de cirurgias mais agressivas como toracotomias.

Referências

- Müller J. Über den feinen Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste. Berlin: G Reimer; 1838.
- Silva CS, Borges AS, Scanduzzi D, Murta EFC. Tumor filóide maligno: relato de casos e atualização. Rev Bras Mastol. 2002; 12(3):33-6.
- Hatschbach SBB, Linhares JC, Guerreiro JA, Cavalcante TC, Augusto VC, Bredt LC, et al. Metástase linfonodal em cistosarcoma Phyllodes da mama: relato de caso. Rev Bras Mastol. 2002;12(2):44-6.
- Nazário ACP, Rego MF, Oliveira VM. Nódulos benignos da mama: uma revisão dos diagnósticos diferenciais e conduta. Rev Bras Ginecol Obstet. 2007;29(4):211-9.
- Tan PH, Jayabaskar T, Chuah KL. Phyllodes tumors of the breast: the role of pathologic parameters. Am J Clin Pathol. 2005;123:529-40.
- Barrio A, Clark B, Goldberg J, Hoque LW, Bernik SF, Flynn LW, et al. Clinicopathologic features and long term outcomes of 293 phyllodes tumors of the breast. Ann Surg Oncol. 2007;14:2961-70.
- Chen WH, Cheng SP, Tzen CY, Yang TL, Jeng KS, Liu CL, Liu TP. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. J Surg Oncol. 2005;91:185-94.
- Cheng SP, Chang YC, Liu TP, Lee JJ, Tzen CY, Liu CL. Phyllodes tumor of the breast: the challenge persists. World J Surg. 2006;30:1414-21.
- Barth Jr RJ, Wells WA, Mitchell SE, Cole BF. A prospective, multi-institutional study of adjuvant radiotherapy after resection of malignant phyllodes tumors. Ann Surg Oncol. 2009;16:2288-94.
- Belkacemi Y, Bousquet G, Marsiglia H, et al. Phyllodes tumors of the breast. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;70:492-500.
- Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. Difficulties in the pre-operative diagnosis of phyllodes tumours of the breast: a study of 84 cases. The Breast. 2007;16(1):27-37.
- Blanco AJ, Serrano BV, Romero RR, Cendejas EM. Phyllodes tumors of the breast. Eur Radiol. 1999; 9:356-60.
- Tan PH, Jayabaskar T, Chuah KL, Lee HY, Tan Y, Hilmy M, et al. Phyllodes tumors of the breast: the role of pathologic parameters. Am J Clin Pathol. 2005;123:529-40.
- Chen WH, Cheng SP, Tzen CY, Yang TL, Jeng KS, Liu CL, Liu TP. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. J Surg Oncol. 2005;91:185-94.
- Grabowski J, Salzstein SL, Sadler GR, Blair SL. Malignant phyllodes tumors: a review of 752 cases. Am Surg. 2007;73:967-9.
- Ben Hassouna J, Damak T, Gamoudi A, Chargui R, Khomsi F, Mahjoub S, et al. Phyllodes tumors of the breast: a case series of 106 patients. Am J Surg. 2006;192:141-7.
- Abdalla H, Sakr M. Predictive factors of local recurrence and survival following primary surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. J Egypt Natl Canc Inst. 2006;18:125-33.
- Chaney AW, Pollack A, McNeese MD. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. Cancer. 2000;89:1502-11.
- Moffat CJ, Pinder SE, Dixon AR, Elston CW, Blamey RW, Ellis IO. Phyllodes tumours of the breast: a clinicopathological review of thirty-two cases. Histopathology. 1995;27:205-18.
- de Roos WK, Kaye P, Dent DM. Factors leading to local recurrence or death after surgical resection of phyllodes tumours of the breast. Br J Surg. 1999;86:396-9.

Miofibroblastoma mamário em axila

Mammary myofibroblastoma in axilla

Karine Angélica Cintra¹, Mateus Passos Tunes², André Mattar³, Edson Eidi Kumagai⁴, Luiz Henrique Gebrim⁵

Setor de Mastologia do Hospital Pérola Byington.

¹ Médica mastologista do Hospital Pérola Byington e pós-graduanda da área de Ginecologia do Setor de Mastologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

² Residente do segundo ano de Mastologia do Hospital Pérola Byington.

³ Médico mastologista do Hospital Pérola Byington e pós-graduando da área de Ginecologia do Setor de Mastologia da Unifesp.

⁴ Médico patologista do Hospital Pérola Byington.

⁵ Diretor técnico do Hospital Pérola Byington e professor do Departamento de Ginecologia da Unifesp.

Endereço para correspondência: Karine Angélica Cintra, Rua João Moura, 870 – ap. 201-A, CEP 05412-002, São Paulo, SP.

Recebido em: 31/5/2009. **Aceito após modificações em:** 12/6/2009

RELATO DE CASO

Palavras-chaves

Tumores Fibrosos;
Miofibroblastoma
Extra-Mamário.

Keywords

Fibrous Tumors;
Extramammary
Myofibroblastoma.

RESUMO

Miofibroblastoma é um tumor benigno raro de mama, de origem mesenquimal. A localização em região axilar é ainda mais incomum. Tendo em vista a dificuldade em se estabelecer o diagnóstico diferencial baseado apenas nos achados clínicos e imaginológicos, a confirmação histopatológica é imprescindível no diagnóstico diferencial com tumor oculto de mama.

ABSTRACT

Myofibroblastoma is a rare and benign mesenchymal breast neoplasm. The axillary topography is further more uncommon. The histologic identification is important because the differential diagnosis with malignant tumours of the breast. This report a case of mammary myofibroblastoma in axilla, wich was initially diagnosed as an occult lobular carcinoma.

Introdução

O miofibroblastoma é uma neoplasia mamária mesenquimal benigna e rara¹⁻³. Foi descrita pela primeira vez por Wargotz *et al.*, em 1987. A localização axilar é ainda mais incomum. Acomete preferencialmente mulheres com idade superior a 60 anos ou homens mais idosos. A principal característica clínica e imagenológica é de nódulo circunscrito, ocasionalmente lobulado com margens nítidas^{4,5}. Histologicamente, caracteriza-se pela proliferação de células tumorais fusiformes, entremeadas por tecido conjuntivo e presença de miofibroblastos, caracterizados pelo estudo imuno-histoquímico⁶⁻⁸. O diagnóstico diferencial é em geral feito com carcinoma lobular ou metaplásico.

Relato do caso

Paciente J. S. S., sexo feminino, 59 anos, procurou o Hospital Pérola Byington após ter se submetido à exérese de nódulo em axila à direita, em fevereiro de 2008. Estava em menopausa havia 6 anos e utilizou terapia hormonal por 4 anos. É hipertensa e não tem antecedentes familiares de câncer de mama ou ovário. Ao exame físico, apresentava apenas cicatriz em

região axilar direita, sem linfonodos palpáveis. A mamografia pré-operatória demonstrava alta densidade do tecido mamário bilateralmente e uma imagem nodular em região axilar direita (Figuras 1 e 2). O exame ultrassonográfico mostrou nódulo heterogêneo, ecogênico, medindo 3 cm de diâmetro, com contornos parcialmente definidos e sombra acústica posterior na região axilar direita. O diagnóstico anatomopatológico prévio foi de carcinoma lobular infiltrando tecido adiposo. Após a revisão de lâminas no serviço, o diagnóstico final foi de miofibroblastoma, em que se observou a proliferação de células fusiformes com células adiposas (Figura 3). O perfil imuno-histoquímico demonstrou positividade para os marcadores vimentina, proteína S-100, Ki-67, Mib-1, CD68, CD34, CD31, calponina e actina de músculo liso (AML), compatíveis com miofibroblastoma. Após a confirmação histopatológica, optou-se por seguimento clínico e imagenológico da paciente.

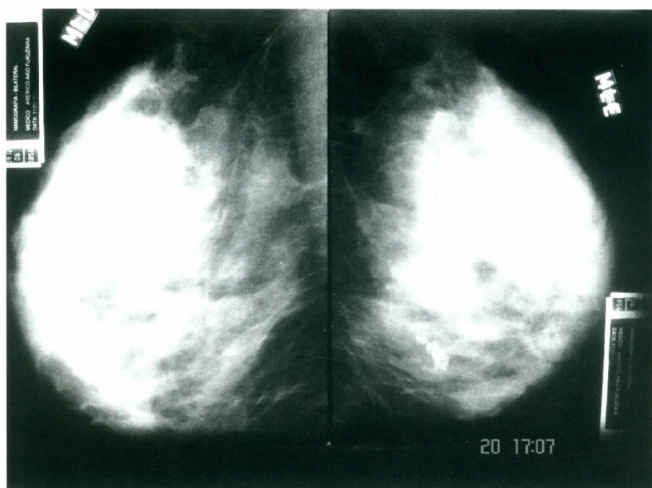


Figura 1. Incidência craniocaudal.

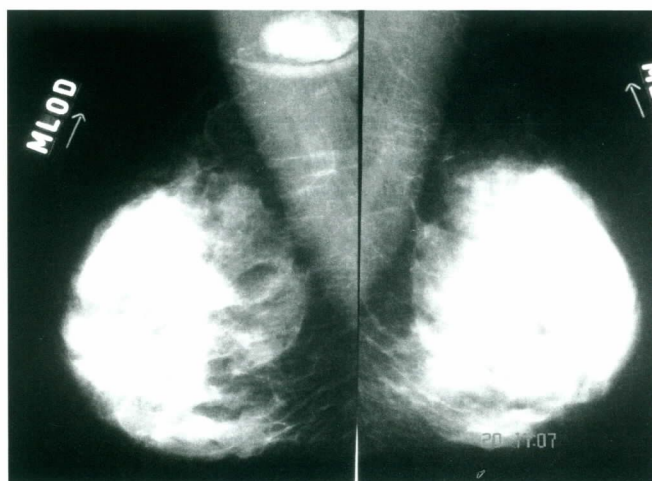


Figura 2. Incidência médio-lateral esquerda.

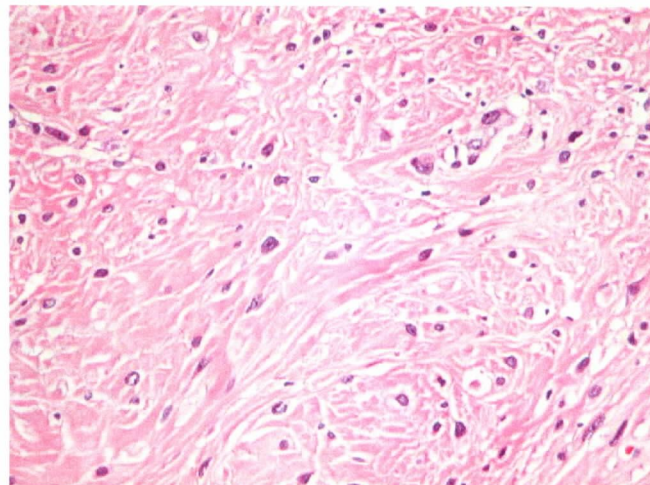


Figura 3. Histologia.

Discussão

Os tumores mamários benignos de células fusiformes são incomuns, representando menos de 1% das neoplasias da mama. Nesse grupo estão os miofibroblastomas mamários, os tumores fibrosos solitários, as fasciites nodulares, as hiperplasias pseudoangiomatosas do estroma e as fibromatoses primárias das mamas. A diferenciação entre essas lesões benignas é difícil pela sobreposição de características morfológicas que apresentam. Destas, a principal é a presença de miofibroblastos⁹⁻¹¹.

O miofibroblastoma, em geral, apresenta-se clinicamente como nódulo mamário assintomático em mulheres ou homens idosos. Pode estar associado à ginecomastia em homens. O tamanho médio desses tumores é de 2,5 cm. Radiologicamente, observa-se nódulo homogêneo, lobulado, com contornos definidos, sem associação com microcalcificações, o que também é comum nos carcinomas lobulares¹².

Histologicamente, observam-se células fusiformes arranjadas em fila indiana curta, entremeadas por colágeno eosinofílico denso, distribuído em vários lóbulos. Apesar de ocasionalmente apresentar pleomorfismo celular, o número de mitoses é baixo ou ausente, diferentemente dos casos de carcinoma. O perfil imuno-histoquímico dos miofibroblastomas expressa as proteínas vimentina, S-100, CD34, bcl2, CD99 (que também estão presentes nos outros tipos de lesões mesenquimais) e, caracteristicamente, os marcadores miogênicos AML e desmina^{13,14}. A presença de receptores de estrogênio, progesterona e androgênios é comum nos carcinomas lobulares e também tem sido observada em alguns casos de miofibroblastomas.

No carcinoma lobular invasivo, as células também se dispõem em fila indiana, infiltrando o tecido estromal, o

que pode ter dificultado o diagnóstico diferencial. Contudo, observam-se alta celularidade, pleomorfismo e atípias nucleares em grande número e não há expressão dos biomarcadores mio gênicos na análise imuno-histoquímica¹⁵.

Conclusão

O diagnóstico diferencial entre miofibroblastoma e carcinoma lobular foi decisivo para a conduta terapêutica adequada da paciente. A exérese cirúrgica da lesão é procedimento suficiente para o seguimento clínico das pacientes com tumores mesenquimais benignos da mama. Desse modo, evitou-se a realização de terapias cirúrgicas complementares agressivas (mastectomia ou linfadenectomia), além de outros tratamentos adjuvantes (quimioterapia e radioterapia) que poderiam estar indicados no caso de confirmação de neoplasia lobular infiltrativa.

Referências

1. Meguerditchian AN, Malik DA, Hicks DG, Kulkarni S. Solitary fibrous tumor of the breast and mammary myofibroblastoma: the same lesion? *The Breast Journal*. 2008;14(3):287-92.
2. Magro G, Bisceglia M, Micahl M, Eusebi V. Spindle cell lipoma-like tumor, solitary fibrous tumor and myofibroblastoma of the breast: a clinico-pathological analysis of 13 cases in favor of unifying histogenetic concept. *Virchows Arch*. 2002;440: 249-60.
3. McMenamin ME, DeSchryver K, Fletcher CDM. Fibrous lesions of the breast. A review. *Int J Surg Pathol*. 2000;8:99-108.
4. Bombonati A, Parra JS, Schwartz GF, Palazzo JP. Solitary fibrous tumor of the breast. *Breast Journal*. 2003;9:251.
5. Magro G, Michal M, Bisceglia M. Benign spindle cell tumors of the mammary stroma: diagnostic criteria, classification and histogenesis. *Pathol Res Pract*. 2001;197:453-6.
6. Magro G, Caltabiano R, Cataldo A, Puzzo L. CD10 is expressed by mammary myofibroblastoma and spindle cell lipoma of soft tissue: an additional evidence of their histogenetic linking. *Virchows Archives*. 2007;450:727.
7. Salomão DR, Crotty TB, Nascimento AG. Myofibroblastoma and solitary fibrous tumour of the breast: histopathologic and immunohistochemical studies. *The Breast*. 2001;10:49-54.
8. Zameenik M, Kinkor Z, Chlumska A. CD10 stromal cells in fibroadenoma and phylloides tumors of the breast. *Virchows Arch*. 2006;448:871-2.
9. Gocht A, Bosmuller HC, Bassler R, Tavassoli FA, Moinfar F, Katenkamp D, et al. Breast tumors with myofibroblastic differentiation: clinico-pathological observations in myofibroblastoma and myofibrosarcoma. *Pathol Res Pract*. 1999;195(1):1-10.
10. Maggiani F, Debiec-Rychter M, Verbecsek G, Sciort R. Extramammary myofibroblastoma is genetically related to spindle cell lipoma. *Virchows Arch*. 2006;449:244-7.
11. McMenamin ME, Fletcher CD. Mammary-type myofibroblastoma of soft tissue: a tumor closely related to spindle cell lipoma. *Am J Surg Pathol*. 2001;8:1022-9.
12. Magro G, Bisceglia M. Myofibroblastoma-like changes in fibro (stroma)-epithelial lesions of the breast: report of two cases. *Virchows Archives*. 2005;446:95-6.
13. Moore T, Lee AH. Expression of CD34 and bcl-2 in phylloides tumors, fibroadenomas and spindle cell lesions of the breast. *Histopathology*. 2001;38:62-7.
14. Magro G, Micahl M, Vasquez E, Bisceglia M. Lipomatous myofibroblastoma: a potential diagnostic pitfall in the spectrum of the spindle cell lesions of the breast. *Virchows Arch*. 2000;437:540-4.
15. Chauban H, Abraham A, Philipps JRA, Pringle JH, Walker RA, Jones JL. There is more than one kind of myofibroblast: analysis of CD34 expression in benign, in situ, and invasive breast lesions. *J Clin Pathol*. 2003;56:271-6.

Terapia endócrina em câncer de mama avançado/recidivado

Endocrine therapy in advanced/recurrence breast cancer

Francisco Marziona¹, Luiz Henrique Gebrim²

¹ Diretor do Serviço de Oncologia Clínica do Hospital Pérola Byington (CRSM) e oncologista clínico do Instituto Paulista de Cancerologia.
² Diretor técnico de Departamento de Saúde do Hospital Pérola Byington (CRSM) e Professor livre-docente da Disciplina de Mastologia da Universidade Federal de São Paulo.

Endereço para correspondência: Francisco Marziona. E-mail: fmarziona@uol.com.br

Recebido em: 21/9/2009. Aceito após modificações em: 7/12/2009

Palavras-chaves

Câncer de mama;
Terapia endócrina.

Keywords

Breast cancer;
Endocrine therapy.

RESUMO

Os autores fazem uma revisão da literatura sobre terapia endócrina em câncer de mama avançado/recidivado e atualizam o tratamento e toda a prática da indicação das armas terapêuticas dessa modalidade de tratamento.

ABSTRACT

The authors revised the literature about endocrine therapy in advanced/recurrence breast cancer and bring up the therapy and the practice of the indication of the therapeutics armies of this treatment modality.

Cerca de 75% das pacientes portadoras de neoplasia mamária, na pós-menopausa, possuem receptor de estrogênio e/ou progesterona positivo e, portanto, são candidatas potenciais à terapia endócrina¹.

Mas a escolha da terapia para o câncer de mama depende de vários fatores, como *status* menopausal, estágio da doença, fatores prognósticos, *status* dos receptores hormonais e tolerabilidade do tratamento¹.

Para as mulheres na pós-menopausa, com doença avançada e receptores hormonais positivos, a terapia endócrina seguida da quimioterapia representa uma excelente opção terapêutica.

Como esse tratamento é essencialmente paliativo, a intenção terapêutica é prolongar o tempo de progressão da doença e a sobrevida global, objetivando a manutenção da qualidade de vida².

Assim, a terapia endócrina nesse grupo de pacientes é a primeira escolha de tratamento, com tolerabilidade mais favorável e tão efetiva quanto a quimioterapia.

Desde sua aprovação em 1977, o tamoxifeno tem sido utilizado como terapia endócrina padrão para pacientes com câncer de mama avançado³. Quando da progressão da doença, o tratamento subsequente tem sido o uso de inibidor de aromatase.

Os inibidores de aromatase são classificados em esteroide (exemestano) e não esteroide (anastrozol e letrozol). Essas drogas inibem o processo de aromatização em mulheres na pós-menopausa, diminuindo os níveis de estrógenos circulantes e, consequentemente, reduzindo o estímulo para o crescimento tumoral.

Estudos que compararam anastrozol e letrozol com tamoxifeno mostraram vantagem para o inibidor de aromatase quanto ao tempo de progressão de doença e resposta objetiva em mulheres menopausadas e RE positivo^{4,5}.

Recentemente, acrescentou-se um novo antagonista de receptor estrogênio, com modo de ação único⁶, ao arsenal terapêutico endócrino para o tratamento da doença avançada nas mulheres na pós-menopausa, o fulvestranto.

Seu mecanismo de ação leva à supressão da proteína dos receptores de estrogênio, sendo descrito como supressor ou antagonista do receptor de estrogênio⁷ e desprovido de ação agonista.

Estudos de fase III demonstram a eficácia clínica do fulvestranto tanto após a utilização do tamoxifeno como também dos inibidores de aromatase^{6,8}.

Assim, o fulvestranto está indicado no tratamento do câncer de mama localmente avançado ou metastático, em mulheres de qualquer idade que estejam na pós-menopausa, para receptores hormonais positivos e previamente tratados com terapia endócrina, independentemente de se a pós-menopausa ocorreu naturalmente ou foi induzida.

Segundo a National Comprehensive Cancer Network (NCCN), as candidatas mais apropriadas para o tratamento inicial de doença recidivada ou avançada são as pacientes com receptores hormonais positivos, com doença óssea ou de partes moles, com doença limitada ou visceral assintomática⁹.

As mulheres na pós-menopausa com terapia antiestrogênica prévia e com duração de pelo menos um ano são candidatas a usar os inibidores de aromatase como primeira linha terapêutica na doença recorrente¹⁰.

Em razão das diferenças modestas entre se iniciar com tamoxifeno ou inibidor de aromatase como primeira linha de tratamento na recidiva¹¹, em mulheres sem terapêutica antiestrogênica prévia, ambos são opções apropriadas.

Nas pacientes na pré-menopausa que ainda não iniciaram nenhuma terapia endócrina, o uso inicial de tamoxifeno é indicado, com ou sem castração ovariana¹².

Em mulheres na pré-menopausa e com terapia antiestrogênica prévia por pelo menos um ano, o tratamento de segunda linha é a ablação ovariana acompanhada ou não de terapia endócrina de segunda linha¹⁰.

Em geral, as pacientes com receptores hormonais positivos com resposta inicial à terapia endócrina mantêm o benefício da continuidade do tratamento com outra terapia endócrina após a recidiva ou recorrência da doença.

Bardou *et al.*¹³ sugerem que o *status* do RPg é um fator prognóstico importante para resposta à terapia hormonal. Segundo Vergote *et al.*¹⁴, mulheres na pós-menopausa com doença avançada que progrediram com o uso de fulvestranto permaneceram sensíveis com terapia endócrina subsequente.

Clark e McGuire¹⁵, ao revisarem o *status* dos receptores hormonais e a resposta terapêutica à terapia endócrina, observaram que pacientes Re positivo/RPg negativo pos-

suíam uma resposta menor que os tumores RE negativo/RPg positivo (Tabela 1).

Os tumores Re positivos/RPg negativos, em geral, associam-se à expressão de HER-1 e à superexpressão de HER-2, expressões moleculares estas que acarretam risco aumentado de recorrência, além de apresentar maior resistência ao tamoxifeno com menor sobrevida livre de doença¹⁶.

Entretanto, a expressão desses marcadores moleculares não interfere na eficácia dos inibidores de aromatase^{17,18}.

Tabela 1. Resposta à terapia hormonal¹⁵

RE	RPg	TR* (%)
Negativo	Negativo	Menos de 10
Positivo	Negativo	20 – 30
Negativo	Positivo	30 – 50
Positivo	Positivo	50 – 75

* Taxa de resposta.

Nas mulheres em pré-menopausa e com câncer de mama avançado/recorrente, recomenda-se deprivação hormonal, sendo esse procedimento realizado por meio de ooforectomia ou do uso de análogo de LH-RH¹⁹, em combinação com tamoxifeno ou inibidor de aromatase, sempre se observando o *status* dos receptores hormonais.

Chia *et al.*²⁰ realizaram o estudo Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment (EFFECT), comparando o uso de exemestana e fulvestranto em câncer de mama avançado após progressão ou recidiva com uso de inibidor de aromatase não esteroide.

Esse estudo revelou que a eficácia de ambos foi semelhante, porém com maior duração mediana de resposta para o fulvestranto. Além disso, mostrou também que o fulvestranto é eficaz em tratamento de segunda linha em pacientes na pós-menopausa.

Em outro estudo comparando fulvestranto com anastrozol, Mauriac *et al.*²¹ verificaram que o fulvestranto é eficaz em pacientes com e sem metástases viscerais e sua resposta mediana, na presença de metástases viscerais, foi maior que a do anastrozol.

Assim, a presença de metástases viscerais não deve ser razão para excluir uma próxima linha de tratamento hormonal nas pacientes com câncer de mama avançado/recidivado.

Steger *et al.*²² consolidaram a experiência clínica do Programa de Acesso Expandido de Fulvestranto avaliando seu uso em oito centros de referência onde foi usado como segunda, terceira, quarta, quinta e sexta linhas de terapia para o câncer de mama avançado.

A análise mostrou que o benefício clínico obtido foi maior quando se utilizou o fulvestranto nas linhas mais iniciais da terapia endócrina, ao mesmo tempo que esse benefício diminuiu conforme o número de linhas de quimioterapia prévia aumentou.

Simultaneamente, vale ressaltar que as pacientes com câncer de mama avançado/recorrente que possuem níveis elevados do marcador tumoral CA 15.3 podem, no início do tratamento com fulvestranto, apresentar elevação transitória desse marcador (observada em até 33% das pacientes), portanto não se deve suspender o tratamento por pelo menos os primeiros seis meses²³.

Em mulheres na pré-menopausa, pode-se considerar a ooforectomia associada ao tamoxifeno tratamento de primeira linha e a segunda opção é a que não tiver sido utilizada anteriormente, ou seja, o uso de inibidor de aromatase não esteroide seguido de exemestano ou fulvestranto.

Entretanto, nas pacientes portadoras de câncer de mama avançado/recorrente e na pós-menopausa, o tamoxifeno deixa de ser o padrão-ouro de terapia hormonal e os inibidores de aromatase passam a ser o tratamento endócrino de primeira linha.

Basicamente, há duas situações possíveis no câncer de mama recorrente/avançado:

A metástase e/ou recidiva pode ocorrer na vigência da terapia endócrina adjuvante nos primeiros um a dois anos do tratamento. Nessa situação é provável que o tumor seja resistente à terapia hormonal; entretanto, se esse fato ocorrer após dois anos do tratamento adjuvante, as pacientes possuirão maior probabilidade de responder a uma segunda linha de terapia endócrina. Na recidiva entre o primeiro e o segundo ano, todos os critérios descritos anteriormente devem ser reanalisados para tomada de conduta.

A metástase e/ou recidiva ocorre após o término da terapia adjuvante. Nessa situação, se o período livre de doença for longo (mais de dois anos), a mesma terapia hormonal poderá ser administrada, porém, se o período for curto, o ideal será trocar de droga.

Entretanto, mesmo que a recidiva seja tardia, mas com evolução rápida e comprometimento visceral maciço e sintomático, é evidência de resistência à terapia hormonal.

Conclusão

A terapia endócrina é uma opção terapêutica eficaz, pois prolonga o tempo de progressão da doença e a sobrevida global.

Entretanto, deve-se observar vários critérios para que a resposta ao tratamento alcance seu objetivo.

Uma vez sendo tais critérios observados, os resultados e a qualidade de vida da paciente atingirão as expectativas desejadas.

Referências

1. Possinger K. Fulvestrant: a new treatment for postmenopausal women with hormone-sensitive advanced breast cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5(12):2549-58.
2. Piccart M, Parker LM, Pritchard KI. Estrogen receptor down regulation: an opportunity for extending the window of endocrine therapy in advanced breast cancer. *Annals of Oncology.* 2003;14:1017-25.
3. Park WC, Jordan VC. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and their roles in breast cancer prevention. *Trends in Mol Med.* 2002;8(2):82-8.
4. Boneterre J, Buzdar A, Nabholz JM, et al. Anastrozole (Arimidex) is superior to tamoxifen as first line therapy in hormone receptor positive advanced breast cancer: results of two randomized trials designed for combined analysis. *Cancer.* 2001;92:2247-58.
5. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(11):2101-9.
6. Howell A, Robertson JFR, Albano JQ, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progression after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol.* 2002;20(16):3396-403.
7. Possinger K. Fulvestrant: a new treatment for menopausal women with hormone sensitive advanced breast cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5(12):2549-58.
8. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progression on prior endocrine therapy: results of a North American Trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(16):3386-95.
9. NCCN – Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Breast Cancer 2007;2.
10. Buzdar A, Douma J, Davidson N, et al. Phase III multicenter double-blind randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol.* 2001;19:3357-366.
11. Paridaens R, Therasse P, Dirix L, et al. First line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifeno in post menopausal patients – A randomized phase III trial of the EORTC Breast Cancer Group [meeting abstract]. *J Clin Oncol.* 2004;22:14S (July 15 suppl). Abstract 515.
12. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone agonist versus LHRH agonist alone in pre menopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol.* 2001;19: 343-53.
13. Bardou VJ, Aping G, Elledge RM, et al. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol.* 2003;21(10):1973-9.
14. Vergote I, Robertson JFR, Kleeberg U, et al. Postmenopausal women who progress on fulvestrant remain sensitive to further endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2003;79:207-11.
15. Clark GM, McGuire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. *Semin Oncol.* 1988;15(2, suppl 1):20-5.
16. Arpino G, Weiss H, Lee AV, et al. Estrogen receptor-positive, progesterone receptor-negative breast cancer: association with growth

- factor receptor expression and tamoxifen resistance. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(17):1254-61.
17. Osborne CK, Schiff R. Estrogen receptor biology: continuing progress and therapeutic implications. *J Clin Oncol.* 2005;23:1616-22.
 18. Krop IE, Winer EP. Ovarian suppression for breast cancer: an effective treatment in search of a home. *J Clin Oncol.* 2005;23(25):5869-72.
 19. Klijn JGM, Beex LVAM, Mauriac L, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(11):903-11.
 20. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior non-steroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFFECT. *J Clin Oncol.* 2008;26(10):1664-70.
 21. Mauriac L, Pippen JE, Albano Q, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the second-line treatment of advanced breast cancer in subgroups of postmenopausal women with visceral and non-visceral metastases: combined results from two multicentre trials. *Eur J Cancer.* 2003;39(9):1228-33.
 22. Steger GG, Gips M, Simon SD, et al. Clinical experience from the Compassionate Use Program. *Cancer Treat Rev.* 2005;31(supply 2):S10-6.
 23. Robertson JFR, et al. Correlation of Ca 15.3 levels with clinical response in advanced breast cancer patients receiving fulvestrant. Poster presented at the 42nd ASCO Annual Meeting, June 2-6, 2006, Georgia, Atlanta, USA.

Micrometástase: apenas a ponta de um *iceberg*? Revisão de aspectos anatomopatológicos e clínicos

Micrometastasis: is it the top of the iceberg. Clinical and pathological review

Solange Maria Torchia Carvalho¹, Cynthia Aparecida Bueno de Toledo Osório², Mario Mourão Netto³

Departamentos de Mastologia e de Anatomia Patológica do Hospital do Câncer – Fundação Antônio Prudente.

¹Médica do Departamento de Mastologia do Hospital do Câncer – AC Camargo.

²Médica do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital do Câncer – AC Camargo.

³Chefe do Departamento de Mastologia do Hospital do Câncer – AC Camargo.

Endereço para correspondência: Av. Pavão, 130, ap. 142, 04516-10, São Paulo, SP. E-mail: solcarvalho@uol.com.br

Recebido em: 2/9/2009. Aceito após modificações em: 7/11/2009

Palavras-chaves

Micrometástase;
Câncer de mama;
Linfonodo sentinela.

Keywords

Micrometastasis;
Breast cancer;
Sentinel lymph
node biopsy.

RESUMO

Nos últimos anos, vem crescendo o interesse em relação às micrometástases e a seu comportamento com relação à recorrência local e à sobrevida. Existem diversos estudos prospectivos em andamento para se estabelecer a conduta ideal, porém, enquanto os resultados não são publicados, é necessário atualização com relação à maneira como se efetua o seu diagnóstico e à melhor de abordá-las. Este artigo de revisão tenta resumir o que há de mais recente em relação ao diagnóstico e tratamento das micrometástases.

ABSTRACT

In the last years, there is an increasing interest with respect the diagnosis of micrometastases and with its behavior. There are some prospective studies ongoing to determine which way is the better to do the ideal treatment. While this, we must be informed about what is going on in the literature and what is more reasonable to do. This review article tries to discuss the most important aspects with respect diagnosis and additional procedures in relation to micrometastases.

Introdução

O *status* linfonodal axilar ainda é o fator prognóstico mais importante no câncer de mama. Historicamente, a avaliação dos linfonodos axilares era dada pelo esvaziamento axilar (EA). A partir da década de 1990, com a introdução da biópsia do linfonodo sentinela (BLS), essa informação passou a ser fornecida por um método minimamente invasivo, porém com alta taxa de acurácia e baixos índices de falsos-negativos. Os dados obtidos a partir dos da análise do linfonodo sentinela (LNS) irão nortear todo o restante do tratamento, o que inclui a complementação do procedimento cirúrgico com o EA, a radioterapia pós-operatória e o tratamento sistêmico adjuvante, seja com químico ou hormonoterapia.

Porém, ao mesmo tempo que o LS acrescenta tantas informações, permanece um mistério quando se consideram alguns pontos. Dentre esses pontos que parecem ser apenas a ponta de um *iceberg*, estão as micrometástases (MMs).

Há muito tempo se sabe que o encontro de MM tanto por hematoxilina/eosina (HE), quanto por imuno-histoquímica (IIQ), parece afetar a sobrevida livre de doença e a sobrevida global^{1,2}.

Com este artigo, objetivou-se fornecer algumas informações sobre a maneira como se chegou ao diagnóstico das MMs, qual seu significado clínico e a melhor conduta ante seu diagnóstico.

Micrometástases

Sabe-se que o linfonodo axilar (LA) pode ser sede de metástases ocultas definidas como depósitos tumorais não encontrados em uma análise inicial por HE, porém podem ser detectadas por meio de mais cortes do linfonodo e da identificação por métodos de II³. Porém, a realização de cortes para localizar metástases ocultas nos linfonodos dissecados em um esvaziamento axilar é impraticável no dia a dia do patologista. Com a introdução da BLS, pensou-se que esse problema seria sanado, uma vez que essa procura seria direcionada a um número menor de linfonodos. Na literatura, diversos trabalhos que analisaram LS e linfonodo não sentinela (LNs) mostram que LS é o primeiro e o mais provável sítio de metástase regional e prediz, de maneira correta, o *status* linfonodal axilar^{4,5}.

Segundo a classificação de câncer de mama (TNM), as metástases linfonodais são divididas em macrometástases, quando medem mais que 2 mm, MM, quando medem de 0,2 a 2 mm, e células tumorais isoladas (CTI), para as células isoladas e pequenos agrupamentos de células tumorais inferiores ou iguais a 0,2 mm. As MM são classificadas como linfonodo positivo (pN1mi)⁶.

A presença de grupos de células tumorais à luz de um linfático aferente (que pode corresponder a uma metástase em trânsito)⁷ e a extensão extracapsular (que corresponde à presença de neoplasia no tecido adiposo adjacente ao linfonodo e tem-se associado a aumento de risco de recorrência axilar) não devem ser descritas como metástases linfonodais⁸, devendo sempre ser comentadas em nota pelo patologista. Quando se encontram múltiplas metástases linfonodais, deve-se utilizar o tamanho do maior foco para a classificação. Quando múltiplas pequenas metástases estão agrupadas, deve-se utilizar o tamanho do maior foco confluyente⁸.

A análise do LS completa-se em duas etapas: a primeira no intraoperatório, em que a intenção da análise é fornecer informações para realizar o esvaziamento axilar imediato, se houver necessidade. A segunda análise, no pós-operatório, é dada pela análise definitiva dos cortes realizados.

Aspectos anatomopatológicos: diagnóstico das micrometástases

Exame macroscópico

Variados protocolos para o estudo do LS têm sido adotados pelos patologistas. Atualmente, os grandes centros preconizam cortes macroscópicos transversais com 2 mm de espessura média em LNSs maiores do que 5 mm de diâmetro, múltiplos níveis de corte histológico semisseriados, corados com HE e a aplicação rotineira do método II, com a pesquisa de citoqueratina, se os cortes de HE forem negativos para presença de células neoplásicas.

O LS macroscopicamente positivo para metástase requer somente um único corte histológico para confirmar a doença. Quando o LS é seccionado macroscopicamente ao meio, cerca de 40% do comprometimento é perdido no exame. Vários serviços de referência em câncer de mama recomendam que o LS seja totalmente incluído em parafina para avaliação histológica. O tecido adiposo pericapsular deve ser dissecado cuidadosamente. Os grandes LNSs necessitam de cortes macroscópicos seriados, enquanto um inferior a 5 mm de diâmetro pode ser seccionado ao meio.

Como os LNSs podem conter, com frequência, pequenas metástases ocultas, os cortes macro e microscópicos devem ser cuidadosos.

Exame microscópico

Não há um consenso na literatura sobre o método de avaliação microscópica do LS. Devido à microanatomia dos linfonodos, com os vasos linfáticos aferentes adentrando a periferia do LN ao longo do seu maior eixo, sabe-se que as MM são observadas mais frequentemente nos seios subcapsulares⁸. Contudo, não há como determinar exatamente a melhor localização para o achado da MM dentro do LN. Na prática, a metástase nem sempre é identificada na porção do linfonodo corada com o azul patente e/ou a marcação radioativa.

A probabilidade de identificar MM e CTI é diretamente proporcional ao tamanho da metástase e ao número de cortes examinados de cada linfonodo. A estratégia de realizar cortes adicionais do linfonodo eleva em 25% a 30% a taxa de identificação de metástases. Segundo vários estudos, essa taxa atinge cerca de pouco mais de 40% quando se associam os métodos de HE e os cortes aprofundados corados com citoqueratina por II^{9,10}. As CTI chegam a medir em torno de 10 micra (0,01 mm) de diâmetro, muitas vezes necessitando para o seu achado, uma pesquisa exaustiva, dispendiosa e a longo prazo.

Estudo complementar com o método imuno-histoquímico

A pesquisa de MM com o anticorpo anticitoqueratina pelo método II é empregada em câncer de mama nos casos em

que a coloração com HE, utilizada na rotina, não é capaz de detectar os pequenos agrupamentos neoplásicos celulares. A II geralmente detecta CTI e também pequenos grupos de células não superiores a 0,2 mm^{6,10}. O pequeno tamanho das CTI ou de pequenos grupos celulares relaciona-se à alta probabilidade de serem perdidos com as metodologias de rotina dos linfonodos. O método II apresenta sensibilidade para detectar também artefatos e inclusões epiteliais benignas, que eventualmente podem interferir na interpretação e definição diagnóstica⁷. O grau de intervenção prévia da mama pode interferir no achado de células tumorais detectadas no LS, após a realização de punção aspirativa com agulha fina, *core biopsy* e biópsia excisional da lesão, respectivamente. Esse fato sugere que células tumorais detectadas por exame II no LS podem não corresponder à verdadeira doença metastática, mas a um deslocamento de células benignas ou a células tumorais com um potencial maligno limitado, quando comparadas às MMs e macrometástases^{7,11}. Os cortes semisseriados adicionais e o exame II reduzem as taxas de falsos-negativos, mas não conseguem eliminá-las totalmente.

Avaliação intraoperatória

O patologista deve sempre considerar as taxas de exames falsos-negativos, a possibilidade de detecção de CTI e a pouca amostragem durante o exame peroperatório. Os métodos possíveis a considerar, relacionados na literatura, são o exame citológico ou o corte de congelação. A taxa de resultados falsos-negativos para a avaliação peroperatória do LS varia em torno de 25% a 30% e depende muito da amostragem ou da perda de micrometástases, problemas estes inerentes ao método^{12,13}. Essa taxa, para o exame de congelação do LS, é somente ligeiramente menor do que para o exame citológico, porém esse fato pode ser decorrente de um viés de interpretação, podendo relacionar-se ao fato de que muitos patologistas cirúrgicos sentem-se mais confortáveis e seguros examinando o corte de congelação do que a citologia. O exame de congelação apresenta a vantagem de preservar os fatores arquiteturais do linfonodo e da localização da metástase, geralmente observada no seio subcapsular. A sua desvantagem consiste na possibilidade da perda de pequenas metástases durante a preparação do corte, em razão do tamanho reduzido do agrupamento celular neoplásico ou mesmo da experiência técnica. Os linfonodos que apresentam abundante lipossustituição podem ser problemáticos para detectar MM. O exame citológico pode ser efetuado com esfregaços ou *imprints*. O esfregaço (realizado com o raspado da superfície de corte do linfonodo) geralmente é constituído por maior quantidade de células e o *imprint* (produto da aposição da lâmina de vidro sobre a superfície de corte do linfonodo) pode demonstrar alguma orientação arquitetural na lâmina. A vantagem do método citológico reside em não ocorrer perda de nenhum material, que poderá ser totalmente observado após a sua in-

clusão em bloco de parafina e a realização de cortes histológicos permanentes^{9,14}.

O método II rápido intraoperatório tem sido desenvolvido e proposto como solução para definir a presença ou não de metástases no LS, em alguns grandes centros internacionais, porém essa metodologia apresenta alto custo e necessita de maior complexidade estrutural.

A avaliação macroscópica associada ao método citológico do *imprint* realizado em cada face dos cortes macroscópicos seriados do LS durante o ato cirúrgico tem permitido evitar uma segunda intervenção cirúrgica em cerca de 40% dos casos, quando são seguramente positivos para a pesquisa de macrometástases identificadas no mesmo tempo operatório, autorizando, assim, a realização da dissecação axilar completa durante esse procedimento.

É importante que o cirurgião compreenda que o preparado citológico não permite avaliar com certeza a medida exata de pequenos agrupamentos de células atípicas identificadas no LS, pois a medida é estimada e não acurada, necessitando, muitas vezes, de avaliação posterior em cortes histológicos permanentes¹⁴.

Significado clínico das micrometástases

Há muito tempo se questiona se a presença de metástases linfonodais menores que 20 mm em sua maior dimensão ou MM teria algum significado clínico^{6,15}. É importante ressaltar que o termo MM é diferente de metástase oculta, que pode ser de qualquer tamanho e ocupar grandes áreas do linfonodo¹⁶.

Trabalhos mais antigos já mencionavam o pior prognóstico de pacientes portadoras de MM quando comparadas a grupos axila-negativos. Em 1971, Huvos *et al.* publicaram um estudo que mostrava baixa taxa de sobrevida após 8 anos de seguimento em pacientes portadoras de metástases linfonodais medindo menos de 2 mm (59%) *versus* 82% em pacientes com linfonodos negativos¹⁵. Em 1978, Fisher *et al.* verificaram taxa de recorrência ou morte pela doença nas pacientes portadoras de metástases menores que 2 mm, muito próxima à das portadoras de macrometástases em relação às portadoras de linfonodos negativos, embora a sobrevida global não fosse significativamente pior nas pacientes com MM¹⁷. A 6ª edição do *Manual de Estadiamento de Câncer* (TNM), revisada pela AJCC, estabelecia que metástases menores que 0,2 mm poderiam ser ignoradas para fins de estadiamento, embora sua presença pudesse ser designada pN0 (i+), e o "i" indicaria célula tumoral isolada detectada por exame imunohistoquímico, mesmo se o tumor estivesse presente em vários agregados. O encontro de metástases linfonodais maiores que 0,2 mm e menores que 2,0 mm era considerado MM, sendo designado pN1mi^{18,19}.

Em 2004, Sakorafas *et al.* publicaram uma metanálise de todos os estudos de 1996 a 2003, em que se analisava

a relação entre o tamanho do linfonodo e o prognóstico em pacientes portadoras de câncer de mama. Concluíram que as MMs estavam significativamente associadas a pior prognóstico²⁰.

Em 2005, Colleoni *et al.* publicaram um grande estudo prospectivo analisando as MMs em câncer de mama²¹. Analisaram 1.959 casos consecutivos de câncer de mama tratados na sua instituição de 1997 a 2000, sem evidência de doença a distância e com envolvimento linfonodal que variava de metástases linfonodais não detectáveis (pN0) a pacientes com metástases linfonodais únicas (pN1). Observaram que em pacientes com MM de até 2 mm, havia significativa piora na sobrevida livre de doença e maior risco de desenvolver metástase a distância, quando comparadas a pacientes portadoras de linfonodos realmente negativos.

Diversos estudos também mostraram que pacientes com metástase linfonodal detectada apenas na II apresentaram pior prognóstico quando comparadas àquelas com linfonodos realmente negativos^{22,23}. A presença de metástases linfonodais detectadas por II associa-se a 4% a 20% de chance de se encontrar um LNS positivo no HE. Portanto, se o esvaziamento axilar não for realizado, há 4% a 20% de chance de se subestadiar pacientes que apresentariam outros linfonodos positivos na cadeia ganglionar²⁴⁻²⁶.

Após análise de 1.259 pacientes, Reed *et al.* observaram que a presença de MM no LS estava associada à de outros LAs positivos e à maior taxa de recorrência a distância, o que não se verificou com os LSs com CTI, sugerindo que pacientes com N1mi deveriam ser submetidas a esvaziamento axilar e a tratamento sistêmico adjuvante²⁷.

A Sociedade Europeia de Oncologia, na 11ª Conferência em Saint Gallen, reuniu um total de 43 especialistas de todo o mundo para discutir, entre outros temas, a conduta no achado de MMs em pacientes portadoras de câncer de mama no estágio inicial. Eles observaram forte evidência de que o encontro de MM de 0,2 a 2 mm associava-se à maior chance de recorrência local. Portanto, sugeriram a realização de esvaziamento axilar²⁸.

Com base em diversos trabalhos realizados nos últimos anos e segundo a determinação da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO)²⁹ e, mais recentemente, o Consenso de Saint Gallen (2009), recomenda-se que pacientes portadoras de câncer de mama, que apresentam N1mi no do LS, devam submeter-se a esvaziamento axilar²⁹. Ainda não há um consenso com relação ao encontro de CTI e, portanto, essas pacientes N0(i+) não necessitam ser submetidas a esvaziamento axilar³⁰.

Segundo um recente artigo publicado em 2009, as recomendações da ASCO para o tratamento das MM em LS, não estão sendo seguidas pelos próprios membros especializados em câncer de mama submetidos a um ques-

tionário³¹. A indicação de EA em pacientes com MM só foi recomendada por 23% dos cirurgiões, 23% dos oncologistas clínicos e 15% dos radioterapeutas. A maioria dos questionários mostrou que para tumores menores que 1,0 cm, com MM no LS, os especialistas (89% do total) considerariam quimioterapia adjuvante. O tamanho do tumor e das metástases e o *status* do receptor de estrogênio, progesterona e HER-2 neu poderiam influir nessa decisão.

Conclusão

Tendo como base toda a evidência obtida nos artigos descritos anteriormente de que há um subestadiamento das pacientes portadoras de MM submetidas a esvaziamento axilar, maior chance de recorrência local e piora na sobrevida, sugere-se que, ao identificar MMs maiores que 0,2 mm e menores que 2 mm, proceda-se ao EA, pelo menos até que outros estudos indiquem o contrário. Com relação às metástases menores que 0,2 mm, ainda prevalece o consenso de que não há necessidade de complementação da cirurgia com EA.

Referências

1. Neville AM, Price KN, Gelber RD, Goldhirsch A. Axillary node micrometastases and breast cancer. *Lancet*. 1991 May 4; 337(8749):1110.
2. Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, et al. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. *Lancet*. 1999 Sep 11;354(9182):896-900.
3. Pickren JW. Significance of occult metastases. A study of breast cancer. *Cancer*. 1961 Nov-Dec;14:1266-71.
4. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg*. 1997 Sep;226(3):271-6; discussion 276-8.
5. Sabel MS, Zhang P, Barnwell JM, Winston JS, Hurd TC, Edge SB. Accuracy of sentinel node biopsy in predicting nodal status in patients with breast carcinoma. *J Surg Oncol*. 2001 Aug;77(4):243-6.
6. Sobin LH, Wittekind CH. TNM classification of malignant tumors. 6. ed. New York: Wiley-Liss, 2007.
7. Diaz NM, Cox CE, Ebert M, Clark JD, Vrcel V, Stowell N, et al. Benign mechanical transport of breast epithelial cells to sentinel lymph nodes. *Am J Surg Pathol*. 2004 Dec;28(12):1641-5.
8. Cserni G, Bianchi S, Vezzosi V, van Diest P, van Deurzen C, Sejbjen I, et al. Variations in sentinel node isolated tumour cells/micrometastasis and non-sentinel node involvement rates according to different interpretations of the TNM definitions. *Eur J Cancer*. 2008 Oct;44(15):2185-91. Epub 2008 Aug 6.
9. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Bussolati G, et al. Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. *Eur J Cancer*. 2003 Aug;39(12):1654-67.

10. Treseler P. Pathologic examination of the sentinel lymph node: what is the best method? *Breast J.* 2006 Sep-Oct;12(5 suppl 2): S143-51. Review.
11. van Deurzen CH, de Bruin PC, Koelemij R, Hillegersberg R, van Diest PJ. Isolated tumor cells in breast cancer sentinel lymph nodes: displacement or metastases? An immunohistochemical study. *Hum Pathol.* 2009 Jun;40(6):778-82. Epub 2009 Feb 5.
12. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet.* 1997 Jun 28;349(9069):1864-7.
13. Turner RR, Hansen NM, Stern SL, Giuliano AE. Intraoperative examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Clin Pathol.* 1999 Nov;112(5):627-34.
14. Krishnamurthy S, Meric-Bernstam F, Lucci A, Hwang RF, Kuerer HM, Babiera G, et al. A prospective study comparing touch imprint cytology, frozen section analysis, and rapid cytokeratin immunostain for intraoperative evaluation of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer. *Cancer.* 2009 Apr 1;115(7):1555-62.
15. Huvos AG, Hutter RV, Berg JW. Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. *Ann Surg.* 1971 Jan;173(1):44-6.
16. Weaver DL. Sentinel lymph nodes and breast carcinoma: which micrometastases are clinically significant? *Am J Surg Pathol.* 2003 Jun;27(6):842-5.
17. Fisher ER, Palekar A, Rockette H, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol, n. 4). V. Significance of axillary nodal micro- and macrometastases. *Cancer.* 1978 Oct;42(4):2032-8.
18. Green FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, et al. *AJCC cancer staging manual.* 6. ed. New York: Springer; 2002.
19. Singletary SE, Allred C, Asheley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:3628-36.
20. Sakorafas GH, Geraghty J, Pavlakakis G. The clinical significance of axillary lymph node micrometastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2004 Oct;30(8):807-16. Review.
21. Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, Maisonneuve P, Mazzarol G, Pruneri G, et al. Size of breast cancer metastases in axillary lymph nodes: clinical relevance of minimal lymph node involvement. *J Clin Oncol.* 2005 Mar 1;23(7):1379-89.
22. Trojani M, de Mascarel I, Coindre JM, Bonichon F. Micrometastases to axillary lymph nodes from invasive lobular carcinoma of breast: detection by immunohistochemistry and prognostic significance. *Br J Cancer.* 1987 Dec;56(6):838-9.
23. Susnik B, Frkovic-Grazio S, Bracko M. Occult micrometastases in axillary lymph nodes predict subsequent distant metastases in stage I breast cancer: a case-control study with 15-year follow-up. *Ann Surg Oncol.* 2004 Jun;11(6):568-72. Epub 2004 May 18.
24. van Rijk MC, Peterse JL, Nieweg OE, Oldenburg HS, Rutgers EJ, Kroon BB. Additional axillary metastases and stage migration in breast cancer patients with micrometastases or submicrometastases in sentinel lymph nodes. *Cancer.* 2006 Aug 1;107(3):467-71.
25. Calhoun KE, Hansen NM, Turner RR, Giuliano AE. Nonsentinel node metastases in breast cancer patients with isolated tumor cells in the sentinel node: implications for completion axillary node dissection. *Am J Surg.* 2005 Oct;190(4):588-91.
26. Cox CE, Kiluk JV, Riker AI, Cox JM, Allred N, Ramos DC, et al. Significance of sentinel lymph node micrometastases in human breast cancer. *J Am Coll Surg.* 2008 Feb;206(2):261-8.
27. Reed J, Rosman M, Verbanac KM, Mannie A, Cheng Z, Tafta L. Prognostic implications of isolated tumor cells and micrometastases in sentinel nodes of patients with invasive breast cancer: 10-year analysis of patients enrolled in the prospective East Carolina University/Anne Arundel Medical Center Sentinel Node Multicenter Study. *J Am Coll Surg.* 2009 Mar;208(3):333-40. Epub 2008 Dec 25. Links.
28. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009 Aug;20(8):1319-29. Epub 2009 Jun 17.
29. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:7703-20.
30. Park D, Kåresen R, Naume B, Synnestvedt M, Beraki E, Sauer T. The prognostic impact of occult nodal metastasis in early breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Feb 15 [Epub ahead of print].
31. Wasif N, Ye X, Giuliano AE. Survey of ASCO members on management of sentinel node micrometastases in breast cancer: variation in treatment recommendations according to specialty. *Ann Surg Oncol.* 2009 Sep;16(9):2442-9. Epub 2009 Jun 9.

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, avaliam-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 mil 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 e três, dependendo do tipo de texto e da metodologia empregada. Devem apresentar Título em português e seu correspondente em inglês (obrigatório), 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. Devem conter até 20 referências bibliográficas que resgatem a forma como o assunto foi tratado anteriormente. Podem incluir temas de cunho histórico. É obrigatória 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.** Incluem 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 devem 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 informações como a) *conflitos financeiros*, como empregos, vínculos profissionais, financiamentos, consultoria, propriedade, participação em lucros ou patentes relacionados a empresas, produtos comerciais ou tecnologias envolvidas no manuscrito; b) *conflitos pessoais*: relação de parentesco próximo

com proprietários e empregadores de empresas relacionadas a produtos comerciais ou tecnologias envolvidas no manuscrito; c) *potenciais conflitos*: situações ou circunstâncias que poderiam ser consideradas capazes de influenciar a interpretação dos resultados.

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

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

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

Instruções para o envio dos manuscritos

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

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

Preparo dos manuscritos

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

Apresentação do texto

Usar preferencialmente o processador de texto Microsoft Word®.

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

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

Resumo

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

Introdução

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

Métodos

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

Resultados

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

Discussão

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

Agradecimentos

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

Referências

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

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

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

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

• Artigos em revistas**Formato impresso:**

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

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

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

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

Artigo eletrônico na Internet publicado antes da versão impressa:

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

• Livro

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

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

• Capítulos de livro

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

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

• Teses/dissertação

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

• Artigo eletrônico na Internet sem versão impressa

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

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

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

MAMOGRAFIA

FAÇA POR VOCÊ. FAÇA PELA SUA FAMÍLIA.

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

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

Idealização:



Femama

Federação Brasileira de Instituições Filantrópicas de Apoio à Saúde da Mama

Marisa Orth,
madrinha da FEMAMA



MAMOGRAFIA
AGORA É LEI
femama.org.br

Ogilvy & Mather

junho/2009

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

Apoiadores:



Realização:



Terapia do Switch é + + Sobrevida para sua paciente¹

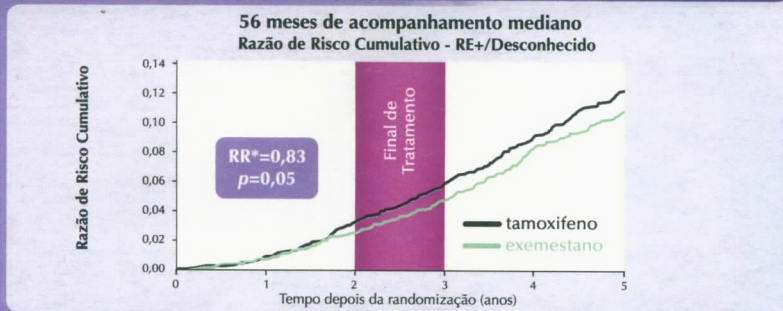
AROMASIN[®]
exemestano drágeas

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

Aqui o que conta é a sua paciente.

$$2 + 3 = 17^1$$

17% de redução no risco de morte¹



*Risco Relativo



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.



grupopt.com.br

Minibula e Referência

Aromasin* (exemestano) é um inibidor irreversível da aromatase esteroidal, relacionado estruturalmente com o substrato natural androstenediona. A privação estrogênica por inibição da aromatase é um tratamento eficaz e específico do câncer de mama hormônio-dependente em mulheres pós-menopausadas. **Indicações:** tratamento adjuvante em mulheres pós-menopausadas com câncer de mama inicial com receptor de estrogênio positivo ou desconhecido, após o tratamento com tamoxifeno durante 2 ou 3 anos (o tempo total do tratamento deve ser de 5 anos, sendo 2-3 anos com tamoxifeno e 3-2 anos de Aromasin*, de modo sequencial); tratamento de primeira linha do câncer de mama avançado com receptor hormonal positivo em mulheres pós-menopausadas; tratamento de segunda linha do câncer de mama avançado com receptor hormonal positivo em mulheres pós-menopausadas, cuja doença progrediu após terapia antiestrogênica. Aromasin* é também indicado para o tratamento de terceira linha do câncer de mama avançado em mulheres pós-menopausadas, cuja doença progrediu após tratamento com antiestrogênicos e/ou inibidores não-esteroidais da aromatase ou progestágenos. **Contraindicações:** hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou a qualquer um de seus excipientes, a mulheres pré-menopausadas, a gestantes ou lactantes. **Advertências e precauções:** Aromasin* não deve ser administrado a mulheres pré-menopausadas; sempre que for clinicamente apropriado, o estado pós-menopáusico deve ser confirmado pela avaliação dos níveis de LH, FSH e estradiol. Aromasin* não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos que contêm 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 aldocetoreductases, não inibindo qualquer das principais isoenzimas do CYP. **Reações adversas:** os eventos adversos mais comuns relatados foram: insônia, cefaléia, rubor, náusea, aumento da sudorese, fadiga, dores articulares e músculo-esqueléticas (vide bula completa do produto). Além disso, foi observada linfopenia sem repercussões infecciosas em aproximadamente 20% das pacientes tratadas com Aromasin*, particularmente em pacientes com linfopenia pré-existente. Foram ocasionalmente reportadas trombocitopenia e leucopenia. Também foram observadas ocasionalmente elevações de enzimas hepáticas e da fosfatase alcalina, principalmente em mulheres com metástases hepáticas ou ósseas ou outras condições com prejuízo da função hepática. Casos raros de hepatite incluindo hepatite colestática, foram observados em estudos clínicos e reportados pós-comercialização. **Posologia:** a dose recomendada de Aromasin* é uma drágea de 25 mg, uma vez ao dia, administrada preferencialmente após uma refeição. Para pacientes com câncer de mama inicial, o tratamento com Aromasin* deve continuar até completar cinco anos de terapia endócrina adjuvante, ou até recorrência local ou distante ou novo câncer de mama contralateral. Para pacientes com câncer de mama avançado, o tratamento com Aromasin* deve ser mantido, até que a progressão do tumor se torne evidente. Não são necessários ajustes posológicos em pacientes com insuficiência hepática ou renal. **Superdosagem:** estudos clínicos com a utilização de uma dose única de até 800 mg a voluntárias saudáveis e de uma dose de até 600 mg por dia a mulheres pós-menopausadas com câncer de mama avançado foram bem toleradas. Não existe um antídoto específico para a superdosagem e o tratamento deve ser sintomático. Quando necessário, está indicada a assistência de suporte geral, incluindo a monitoração frequente dos sinais vitais e a observação rigorosa da paciente. **Apresentação:** drágeas com 25 mg em embalagem contendo 30 unidades. **USO ADULTO. USO ORAL. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. A persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.** Para maiores informações, consulte a bula completa do produto (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

