

REVISTA BRASILEIRA  
DE

# Mastologia



Volume 9 © Número 3 © Setembro 1999

1999

# PACLITAX<sup>®</sup>

Paclitaxel

## EFICAZ E VERSÁTIL

### NO TRATAMENTO DAS NEOPLASIAS MALÍGNAS, DE:

- *Ovário*
- *Pulmão*
- *Mama*
- *Cabeça e Pescoço*
- *Esôfago*



### Apresentações:

Frascos com 5ml ou 17ml (6mg/ml).

 **Eurofarma**  
*Oncológica*  
Compromisso com a Qualidade

Eurofarma Laboratórios Ltda.  
Av. Vereador José Diniz, 3.465 - CEP 04603-003 - São Paulo - SP  
e-mail: [oncologica@billi.com.br](mailto:oncologica@billi.com.br)  
Informações detalhadas sobre o produto à disposição mediante solicitação.  
Material destinado exclusivamente à classe médica.

CENTRAL DE ATENDIMENTO  
  
**Eurofarma**  
0800-14-1993



# REVISTA BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Fundador: Antonio S. S. Figueira F<sup>º</sup>

## **EDITORES**

Afonso Celso Pinto Nazário

Vinícius M. Budel

## **EDITORES ADJUNTOS**

Bruno Ferrari

Cesar Cabello dos Santos

Paulo Maurício S. Pereira

## **REDATORES**

Juvenal Mottola Jr.

Luís Gerk de Azevedo Quadros

Maria Aparecida Cardoso

## **CONSELHO EDITORIAL**

*Presidente*

Alfredo Carlos S. D. Barros

Ana Lucia Rezende Gomes

Brás Martorelli

Delcio Scandiuzzi

Flavio Franco Montoro

Gabriel de Almeida Júnior

Gil Facina

Gilberto N. Ericksen

Guilherme B. Castro

João Bosco Silveira

José A.C. Cavalheiro

José Luiz Esteves

José Roberto Filassi

Luis Antonio Brondi

Luis Antonio L. Silveira

Marcos Ceccato

Maria Cristina Andrade

Maria Inês M. Fabrício

Mauricio Sena Martins

Miguel T. Teixeira Leite

Paulo César Cará

Ricardo Mazzei

Vera Barreto

Wilmar J. Manoel

# **SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA**

Fundador: Alberto L. M. Coutinho

## **Diretoria**

### ***Presidente***

Alfredo Carlos S. D. Barros

### ***Vice-presidentes***

Licurgo Bastos Júnior

Luiz Henrique Gebrim

Maciel O. Matias

Regis Sales Azevedo

Sérgio Hatschbach

### ***Secretário geral***

Carlos Ricardo Chagas

### ***Secretário adjunto***

Jorge V. Biazus

### ***Tesoureiro geral***

Pedro Aurélio O. do Carmo

### ***Tesoureira adjunta***

Lenise Omena Gama

## **CONSELHO DELIBERATIVO**

### ***Presidente***

Henrique M. Salvador Silva

## **COMISSÃO CIENTÍFICA**

### ***Presidente***

Ézio Novais Dias

## **Revista Brasileira de Mastologia**

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Volume 9 Número 3 Setembro de 1999

### **Produção Editorial e Impressão**

Lemos Editorial & Gráficos Ltda.

Rua Rui Barbosa, 70 – CEP 01326-010 – São Paulo, SP

*Diretor-presidente:* Paulo Lemos

*Diretora executiva:* Silvana De Angelo

*Vice-presidente de negócios:* Idelcio D. Patrício

*Diretor de Marketing:* Robison Bernardes

*Produção editorial:* Lilian Brazão e Miriam Aloia

*Diagramação:* Rogério Richard e Cristiane Alfano

### **Assinaturas**

Sociedade Brasileira de Mastologia

Rua Álvaro Alvim, 37 – GRS 726/727

CEP 20031-010 – Centro – Rio de Janeiro, RJ

Telefax: (0XX21) 262-7306

E-mail: sbmasto@domain.com.br

*Circulação:* Trimestral

*Tiragem:* 3.000 exemplares



## EDITORIAL

- 89 HORMONIOTERAPIA ADJUVANTE PARA CÂNCER DE MAMA: ADMINISTRAÇÃO SEQUENCIAL OU SIMULTÂNEA À QUIMIOTERAPIA?**

*Auro del Giglio*

## ARTIGOS ORIGINAIS

- 92 QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE EM CÂNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO: A ANÁLISE IMUNO-HISTOQUÍMICA É PREDITIVA DA RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA**

*Daniel Herchenhorn, Lídia Magalhães Rezende, Luiz Claudio Thuler, Raquel C. Maia, Morvan Medina, Mário Alberto Dantas da Costa*

- 101 AVALIAÇÃO ENDOMETRIAL EM MULHERES MENOPAUSADAS COM CÂNCER DE MAMA. ESTUDO HISTEROSCÓPICO E ANÁTOMO-PATOLÓGICO**

*Manoel Afonso Guimarães Gonçalves, Wagner José Gonçalves, Marcelo Marsillac Matias, Neil Ferreira Novo, Edmund Chada Baracat, Geraldo Rodrigues de Lima*

- 108 FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA E PARA LESÕES PRÉ-MALIGNAS EM MULHERES ASSINTOMÁTICAS NO DISTRITO FEDERAL**

*Janice Magalhães Lamas e Maurício G. Pereira*

## ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

- 115 ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES TRATADAS DE CÂNCER DE MAMA: IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO DO PESO CORPORAL E DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR**

*Luiz Alberto Barcellos Marinho, Ana Neuza Vieira-Matos, Ovídio Rettori*

- 120 CÂNCER DE MAMA NO HOMEM. ASPECTOS ATUAIS**

*Gil Facina, Flávio Amorim Machado, Eliane Pereira Ribeiro Dib, Mary Miyazawa Simomoto, Wilson Fry Júnior, Afonso Celso Pinto Nazário*

## RELATOS DE CASOS

- 124 SARCOMA DA MAMA COM ÁREAS DE DIFERENCIAÇÃO OSTEOSSARCOMATOSA E CÉLULAS GIGANTES DE TIPO OSTEOCLASTO**

*Maria do Carmo Carvalho de Abreu e Lima, Roberto José Vieira de Mello, Ana Paula Dourado, Dirceu Seixas, Luciano Montenegro*

- 128 CARCINOMA EPIDERMÓIDE PRIMÁRIO DA GLÂNDULA MAMÁRIA**

*Horácio M. Scigliano, Romeu F. Daroda, Marco A. da Silva Pereira, Marisa I. Suarez*

# NORMAS EDITORIAIS

## I. INFORMAÇÕES GERAIS

A *Revista Brasileira de Mastologia* é uma publicação oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia, com periodicidade quadrimestral. Aceita matérias inéditas para publicação na forma de artigos originais, artigos de atualização e relatos de casos.

Os textos devem vir acompanhados de carta assinada pelo autor principal e por todos os co-autores para serem avaliados pelo Conselho Editorial e receberem aprovação para publicação.

Os trabalhos devem ser enviados para:

Vinícius M. Budel

Editor da Revista Brasileira de Mastologia

Av. Candido Hartmann, 528

Curitiba, PR - CEP: 80730-440

Telefax: (0XX41) 336-1243

## II. APRESENTAÇÃO DOS TRABALHOS

É necessário que os trabalhos sejam apresentados em 3 vias, datilografados em espaço duplo, em páginas separadas e numeradas no ângulo superior direito. Devem ser também gravados e apresentados em disquete, mencionando-se o nome do arquivo e do software utilizado e a versão.

Devem vir acompanhados de carta do autor principal, autorizando a sua publicação e com a sua assinatura e de todos os co-autores. O artigo passa a ser propriedade da revista e as opiniões emitidas nos trabalhos são de responsabilidade única dos autores.

### a) Primeira Página

- Título do artigo
- Nome(s) do(s) autor(es)
- Nome do Serviço onde foi realizado o trabalho
- Endereço, número de telefone e fax do autor principal

### b) Segunda Página

- Resumo, com no máximo 200 palavras
- Unitermos, no máximo cinco, formulados com base no *Index Medicus*

### c) Terceira Página

- Título em inglês

- Abstract
- Keywords

### d) Texto

1. Os artigos originais devem obedecer à seguinte seqüência: Introdução, Método, Resultados e Discussão. Referências bibliográficas: no máximo 20.

2. Os artigos de atualização podem ou não ter subtítulos. Referências bibliográficas: no máximo 30.

3. Os relatos de caso devem obedecer à seguinte seqüência: Introdução, Apresentação do Caso e Discussão. Referências bibliográficas: no máximo 5.

## III. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Devem ser ordenadas alfabeticamente, com base no último sobrenome do autor principal, e numeradas. As citações serão identificadas no texto por suas respectivas numerações datilografadas em elevado. Para apresentação das referências, é necessário que sejam seguidos os exemplos abaixo:

### a) artigos em periódicos

DUPONT W, PAGE D. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 146-151.

Obs.: Quando houver mais de 6 autores, deve-se mencionar os 3 primeiros seguidos de *et al.*

### b) capítulos de livros

SWAIN SM, LIPPMAN ME. Locally advanced breast cancer. In: Bland KI, Copeland EM. *The Breast. Comprehensive management of benign and malignant diseases*. Philadelphia: W.B. Saunders. 1991; 843-862.

### c) livros

HUGHES LE, MANSEL RE, WEBSTER DJT. *Benign disorders and diseases of the breast. Concepts and clinical management*. London: Baillière-Tindall. 1989; 1-4.

## IV. ILUSTRAÇÕES

Solicita-se que tabelas, gráficos, figuras e fotografias sejam apresentados em folhas separadas, com legendas individualizadas, ao final do trabalho. As fotografias devem ser em preto-e-branco, e as despesas com eventual reprodução de fotografias coloridas correrão por conta dos autores. Os desenhos em traço precisam ter qualidade profissional para permitir sua reprodução.



Auro del Giglio

## HORMONIOTERAPIA ADJUVANTE PARA CÂNCER DE MAMA: ADMINISTRAÇÃO SEQÜENCIAL OU SIMULTÂNEA À QUIMIOTERAPIA?

*Rev bras Mastol 1999; 9: 89-91*

Antes de respondermos a essa pergunta, melhor seria subdividi-la para sua melhor compreensão e abordagem. Assim, deveríamos saber se: a) a utilização de quimioterapia adicionada à hormonioterapia é profícua irrespectivamente da seqüência de sua administração; b) os resultados de estudos *in vitro* corroboram ou não um sinergismo ou um antagonismo em nível celular da adição de tamoxifeno a quimioterápicos citotóxicos e c) há ou não diferenças de eficácia ou de toxicidade quando essas duas modalidades são ministradas de maneira seqüencial ou simultânea a pacientes com câncer de mama.

A resposta à primeira pergunta pode ser obtida por meio da análise da metanálise recentemente publicada aos auspícios do grupo dos *Breast Cancer Trialists*<sup>1</sup>. Nesse trabalho, demonstrou-se que a administração de poliquimioterapia a pacientes portadoras de câncer de mama menopausadas ou não é profícua independentemente de estarem ou não recebendo tamoxifeno e de terem ou não a expressão de receptores hormonais em seus tumores<sup>1</sup>.

O fato de não ter existido clinicamente sinergismo entre quimio (QT) e hormonioterapia (HT), que são inequivocamente eficazes isoladamente, sugere que talvez haja algum tipo de antagonismo, em nível celular, entre antiestrogênios citostáticos como o tamoxifeno e quimioterápicos citotóxicos. De fato, estudos *in vitro*<sup>2,3</sup> demonstram que o tamoxifeno antagoniza a citotoxicidade da doxorubicina em células MCF-7 de câncer de mama em cultura<sup>2,3</sup> e do 5-fluoracil<sup>3</sup>.

A administração de QT e HT, simultaneamente, pode ainda ser mais tóxica por produzir uma maior incidência de eventos trombóticos. Saphner et al.<sup>4</sup>, estudando prontuários de 2.673 pacientes incluídas nos vários estudos de terapia adjuvante para câncer de mama do grupo cooperativo ECOG, demonstraram que a incidência de eventos trombóticos arteriais e venosos foi significativamente maior no grupo de mulheres que receberam terapia adjuvante do que naquelas que foram apenas observadas sem tratamento (5,4% versus 1,6%; p= 0,0002). Dentre as mulheres tratadas, nesse estudo, mulheres menopausadas que receberam a combinação de tamoxifeno e quimioterapia tiveram uma incidência de eventos

trombóticos venosos significativamente maior que as tratadas apenas com quimioterapia (8,0% versus 2,3%; p= 0,03). O mesmo ocorreu com as mulheres na pré-menopausa (2,8% versus 0,8%; p= 0,03). Em um outro estudo<sup>5</sup> conduzido pelo Instituto Nacional do Câncer do Canadá, observou-se que pacientes tratadas com a combinação de quimioterapia com o regime CMF associado a tamoxifeno tiveram uma incidência de eventos trombóticos significativamente maior que aquelas tratadas apenas com tamoxifeno (13,6% versus 2,6%; p < 0,0001). A maioria dos eventos trombóticos, nesse estudo, ocorreu durante o período em que as mulheres estavam recebendo a quimioterapia (39 de 54 eventos; p < 0,0001). Em dois estudos, conduzidos em pacientes recebendo tamoxifeno, observou-se diminuição discreta dos níveis de antitrombina III<sup>6</sup> e de proteína C<sup>7</sup>. Tais alterações poderiam explicar a predisposição a fenômenos tromboembólicos, observada em algumas das pacientes que usam essa medicação. Adicionalmente, um estudo conduzido pelo *International Breast Cancer Study Group* apontou para uma tendência a piores resultados quando a quimioterapia foi dada tardiamente a pacientes que estavam recebendo tamoxifeno, porém tinham receptores hormonais ausentes em seus tumores. Para essas mulheres, a quimioterapia adjuvante é fundamental pela baixa eficácia do tamoxifeno<sup>8</sup>. Depreendemos desse estudo que os resultados benéficos da quimioterapia dependem de sua administração precoce no tratamento dessas pacientes<sup>8</sup>.

Concluimos do acima exposto que, especialmente em pacientes com receptores hormonais positivos em seus tumores, para as quais se vislumbra a adição de tamoxifeno à quimioterapia citotóxica, é provavelmente melhor que se ministrem esses dois tratamentos seqüencialmente, iniciando-se pela quimioterapia e administrando-se, ao término dessa, o tamoxifeno por um período de, pelo menos, cinco anos. Em pacientes com comprovado risco de trombose, entretanto, a administração do tamoxifeno deve-se pautar por cautela especial. O advento dos inibidores da aromatase e dos agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (GN-RH) dotados de menor risco trombogênico poderá, no futuro, ser estudado concomitantemente à quimioterapia citotóxica para mulheres após o climatério ou antes dele respectivamente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352: 930-42.
2. WOODS KE. Antagonism between tamoxifen and doxorubicin in the MCF-7 human breast tumor cell line. *Biochem Pharmacol* 1994; 47: 1449-52.
3. HUG V. Tamoxifen-citrate counteracts the antitumor effects of cytotoxic drugs *in vitro*. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1672-7.
4. SAPHNER T. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9: 286-94.
5. PERRY MC. Chemohormonal therapy in advanced carcinoma of the breast: cancer and leukemia group B protocol 8081. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1534-45.

6. JORDAN VC. Long-term adjuvant therapy with tamoxifen: effects on sex hormone binding globulin and antithrombin III. *Cancer Res* 1987; 47: 4517-9.
7. MAMBY CC. Protein S and protein C level changes with adjuvant tamoxifen therapy in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 30: 311-4.
8. INTERNATIONAL BREAST CANCER STUDY GROUP. Effectiveness of adjuvant chemotherapy in combination with tamoxifen for node-positive postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1385-94.



Daniel Herchenhorn  
 Lídia Magalhães Rezende  
 Luiz Claudio Thuler  
 Raquel C. Maia  
 Morvan Medina  
 Mário Alberto Dantas da  
 Costa

Serviço de Oncologia Clínica e  
 Mastologia do Hospital do Câncer  
 – Instituto Nacional do Câncer

## QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE EM CÂNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO: A ANÁLISE IMUNO-HISTOQUÍMICA É PREDITIVA DA RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA

*Rev bras Mastol 1999; 9: 92-100*

### UNITERMOS

Câncer de mama localmente  
 avançado;  
 Quimioterapia neo-adjuvante;  
 Marcadores biológicos.

### RESUMO

A quimioterapia é o tratamento-padrão inicial para câncer de mama localmente avançado. A correlação entre a resposta à quimioterapia neo-adjuvante e fatores prognósticos pode ser útil na abordagem desta doença.

De setembro de 1996 a dezembro de 1997, 25 pacientes portadoras de câncer de mama localmente avançado (estádios IIIA, IIIB e inflamatório) foram submetidas a quatro ciclos de quimioterapia neo-adjuvante com doxorubicina 60mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias, mastectomia à Patey e ao tratamento adjuvante. A resposta clínica e a patológica foram correlacionadas com marcadores obtidos por meio de análise imuno-histoquímica da biópsia do tumor. Os marcadores analisados foram: receptores hormonais, p53, HER/neu (cerb-B2), MIB-1, grau nuclear e PCNA.

A resposta clínica objetiva foi de 74%. Vinte e uma de 23 pacientes (91%) analisadas foram submetidas à cirurgia. Quatro pacientes não apresentavam doença microscópica na mama (19%). Dessas pacientes, duas também não apresentavam doença linfonodal, enquanto quatro apresentavam doença residual na mama de até 2 cm (19%). Todos os marcadores apresentaram positividade em percentuais elevados. A positividade do p53 e do MIB apresentou correlação com a resposta ao tratamento quimioterápico neo-adjuvante, porém não alcançou significância estatística. Os resultados iniciais sugerem uma relação entre a positividade do p53 com a resposta clínica e com a resposta patológica, relação essa que não é demonstrada em estudos anteriores. A presença do MIB positivo também esteve associada com uma resposta patológica favorável.

Aceito para publicação em setembro de 1999

### INTRODUÇÃO





O câncer de mama é a neoplasia maligna mais freqüente entre as mulheres<sup>9</sup>. Segundo estatísticas do National Cancer Institute, cerca de 182 mil novos casos foram diagnosticados nos EUA em 1995 e, neste ano, 46 mil mortes foram relacionadas ao câncer de mama.

Também, segundo estatísticas americanas, de 10% a 20% das pacientes se apresentam com tumores localmente avançados (estádios IIIA e III B)<sup>2,9</sup>. De acordo com dados do Serviço de Mastologia do Hospital do Câncer – INCa, foram diagnosticados 2.321 novos casos de câncer de mama, nesse serviço, no período de 1988 a 1994. Desse total, 1.023 pacientes (44%) se apresentavam com estágio

# Femiane®

Gestodeno 75  
Ethinilestradiol 20

ROMPENDO A BARREIRA DOS 2 MG/CICLO

-  COMPROVADA EFICÁCIA CONTRACEPTIVA<sup>(1,3)</sup>
-  BOM CONTROLE DE CICLO<sup>(1,2)</sup>
-  MANTÉM O PESO CORPÓREO ESTÁVEL<sup>(2)</sup>
-  EXCELENTE TOLERABILIDADE<sup>(1,2)</sup>

A PÍLULA  
Sub 2

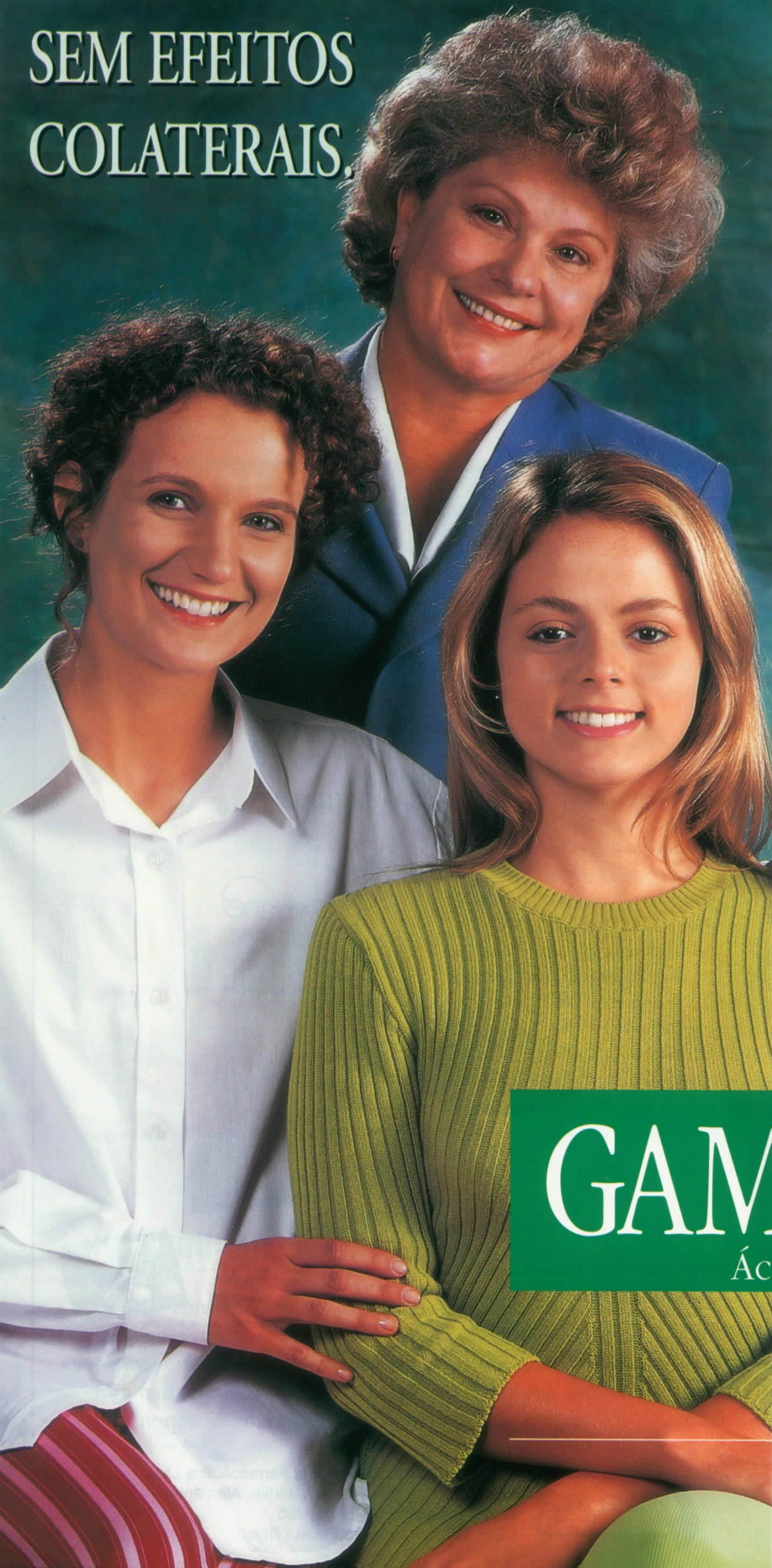


1- Düsterberg, B.; Ellman, H.; Müller, B.: A three-year clinical investigation into efficacy, cycle control and tolerability of a new low-dose monophasic oral contraceptive containing gestodene. *Gynecol. Endocrinol.* 1996; 10:33-39. 2- Endrikat, J.; Jaques, M. A.; Mayerhofer, M.; Pelissier, C.; Müller, U.; Düsterberg, B.: A twelve-month comparative clinical investigation of two low-dose oral contraceptives containing 20 g ethinylestradiol/75 g gestodene and 20 g ethinylestradiol/ 150g desogestrel, with respect to efficacy, cycle control and tolerance. *Contraception* 1995; 52:229-235. 3- Fitzgerald, C.; Feichtinger, W.; Spona, J.; Elstein, M.; Lidick, F.; Müller, U.; Willins, C.: A comparison of the effects of two monophasic low-dose oral contraceptives on the inhibition of ovulation. *Advances in Contraception* 1994; 10:5-18.



Schering do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.  
Subsidiária de Schering Ag. Berlim, Alemanha  
Rua Cançãoiro de Évora, 255  
CEP: 04708-010 - São Paulo - Brasil

PROPORCIONE O BEM  
ESTAR DE SUAS PACIENTES  
SEM EFEITOS  
COLATERAIS.



- Mastalgia
- Alterações Funcionais Benignas da Mama (AFBM)
- Tensão Pré Menstrual (TPM)
- Climatério



Apresentação: 15 cápsulas - 180 mg GLA/cáps  
Dose única diária

**GAMALINE·V**  
Ácido gama linolênico

**Herbarium**  
LABORATÓRIO BOTÂNICO

Rua Mauá, 838/3 - Alto da Glória - Curitiba - I  
Atendimento técnico: 0800-41831  
e-mail: sac@herbarium.com.

III. Essa alta incidência de tumores em fase mais avançada está de acordo com dados de outros países em desenvolvimento, onde o acesso ao sistema de saúde e às medidas preventivas, como mamografias de rotina, não são realizáveis para a maioria da população<sup>9</sup>.

Esse grupo de pacientes é candidato a tratamento quimioterápico pré-operatório (neo-adjuvante), que visa reduzir o volume tumoral, possibilitar ressecção posterior do tumor e, ainda, tratar possíveis focos de micrometástases precocemente. A taxa de resposta média à quimioterapia neo-adjuvante é de 70% a 90% na maioria das séries, variando conforme as doses e o esquema de quimioterápicos empregados<sup>4,5</sup>.

Apesar de as taxas de resposta objetiva à quimioterapia serem altas e o tratamento local radical, a maioria das pacientes acaba recaindo com doença locorregional ou distância. Tal progressão pode ocorrer, em parte, pelo desenvolvimento de resistência aos quimioterápicos empregados. Assim, apenas cerca de 50% das pacientes estarão vivas em cinco anos a despeito do tratamento realizado<sup>10</sup>.

Como a quimioterapia tem papel fundamental no tratamento dessas pacientes, o estudo do desenvolvimento de resistência a essas drogas é de suma importância, podendo, inclusive, indicar subgrupos de pacientes de pior prognóstico previamente ao tratamento quimioterápico<sup>7,15</sup>.

Além disso, a identificação de marcadores biológicos que tenham não só valor prognóstico, mas também valor preditivo da resposta ao tratamento, permitiria, no futuro, a individualização dos esquemas quimioterápicos, além do desenvolvimento de terapias direcionadas contra marcadores celulares específicos.

Assim sendo, correlacionamos neste estudo preliminar a expressão de marcadores biológicos com a resposta à quimioterapia neo-adjuvante. Incluiremos futuramente a dosagem de p-glicoproteína antes e após a quimioterapia e sua relação com a resposta ao tratamento.

Os marcadores biológicos (ou tumorais) são substâncias presentes no tumor, no sangue ou em líquidos biológicos produzidos primariamente por ele ou, secundariamente, pelo paciente em resposta à presença do tumor. A utilização dos marcadores biológicos na avaliação do prognóstico do câncer de mama tem sido alvo de inúmeros estudos recentes. Muitos desses marcadores podem, agora, ser identificados pela imunohistoquímica ou pela hibridização *in situ*. Incluem-se nessa ampla categoria uma variedade de proteínas, algumas relacionadas a oncogenes e outras à atividade proliferativa do tumor<sup>19</sup>.

Serão avaliados, neste estudo, os seguintes marcadores: p53, receptores hormonais (estrogênio e progesterona), *erb-B2*, *cathepsina D*, *MIB-1* e *PCNA*. Esses marcadores foram escolhidos por serem, segundo a literatura, os mais importantes em termos de prognóstico do câncer e também pela facilidade operacional.

Diversos mecanismos de resistência têm sido intensamente estudados nos últimos anos, dentre esses destaca-se a resistência a múltiplas drogas (MDR), a qual é mediada pela glicoproteína-P (gpP), codificada pelo gene *mdr1*. A principal característica desse fenômeno de resistência é o acúmulo reduzido das drogas no interior da célula; resultado direto da expressão da gpP na membrana celular das células resistentes<sup>14</sup>. A gpP funciona como uma bomba de efluxo, dependente de energia, para um grupo de agentes citotóxicos não relacionados estrutural e funcionalmente<sup>14</sup>. No câncer de mama (especialmente tumores localmente avançados), freqüentemente encontramos níveis elevados da gpP ou do gene *mdr1*. De fato, existem evidências de que a gpP/*mdr1* pode ter um papel na resistência a determinadas drogas citotóxicas (drogas indutoras de *mdr*) utilizadas no tratamento do câncer de mama. Além da gpP, um fator prognóstico potencial em câncer de mama é o acúmulo da proteína p53. A p53 mutante tem sido sugerida como co-responsável pela resistência aos quimioterápicos e por tumores mais agressivos e com menor sobrevida<sup>11,15</sup>. A proteína p53 tipo selvagem é um gene supressor tumoral que nos casos de lesão do DNA regula o ciclo celular, proporcionando tempo para o reparo. Não havendo o reparo, ocorre indução de apoptose (morte celular programada). Se a p53 está inativa, ocorre perda da função controladora do crescimento celular e, conseqüentemente, lesão do genoma. Observou-se que, no câncer humano, ocorre freqüentemente perda da atividade da p53 selvagem<sup>18</sup>. O acúmulo da p53 pode ser visto no câncer de mama e parece estar associado com vários fatores prognósticos, indicando um tumor mais agressivo e rapidamente proliferativo. A co-expressão da p53 com a gpP tem sido considerada como um fator de pior prognóstico no câncer de mama<sup>17</sup>. Estudos *in vitro* têm demonstrado que a p53 mutante pode ativar o promotor do gene *mdr1* e estar, de algum modo, envolvida no fenômeno da resistência às drogas<sup>17</sup>. Pinedo et al. também demonstraram correlação da presença da gpP com a p53, principalmente em tumores localmente avançados, além de confirmarem a associação de ambas as proteínas como importante fator prognóstico nesse grupo de pacientes. Porém, neste estudo, não houve pior resposta à quimioterapia neo-adjuvante no grupo de pior prognóstico (p53 e p-gp positivos)<sup>17</sup>. Tal fato pode estar relacionado ao pequeno número de pacientes avaliados ou às doses mais altas de quimioterapia empregadas. A expressão da p53

em estudos, como de Pinedo et al. e Linn et al. não se correlacionou com a resposta à quimioterapia, enquanto outros autores, como Berruti et al. e Koechli et al. demonstraram uma relação inversa entre a expressão do marcador e a resposta à quimioterapia neo-adjuvante<sup>3,11,13,17</sup>.

A presença de receptores hormonais (estrogênio e/ou progesterona) tem-se mostrado como fator prognóstico favorável, além de ser um fator preditivo da resposta ao tratamento hormonal. Estudos, em pacientes com câncer de mama avançado, evidenciaram taxas de resposta ao tratamento hormonal em 77% dos pacientes com receptor hormonal positivo e de 11% para aqueles em que o receptor era negativo. O valor prognóstico dos receptores hormonais é mais evidente nas mulheres pré-menopáusicas<sup>16</sup>.

O *cerbB-2*, também conhecido como HER/neu2, é um oncogene que codifica uma glicoproteína transmembrana com estrutura similar ao receptor do fator de crescimento epidérmico. Uma frequência amplificada da ordem de 50% foi encontrada no carcinoma ductal *in situ*<sup>1</sup>.

Mansour et al. demonstraram em um grupo de pacientes com câncer de mama axila negativa e em receptores positivos 80% de sobrevida livre de doença para os tumores que exibiam baixa expressão de HER/neu, enquanto a sobrevida para os tumores com alta expressão foi de 43%<sup>15</sup>. A positividade para o HER/neu ocorre em cerca de 10% a 30% dos tumores de mama e, principalmente, nas pacientes mais jovens, com tumores de alto grau histológico e com receptores hormonais negativos<sup>1</sup>. Assim sendo, a positividade desse marcador está associada a tumores mais agressivos, com pouca resposta à manipulação hormonal, já tendo sido demonstrado que esses pacientes se beneficiam do uso de quimioterapia adjuvante<sup>6</sup>. Recentemente, estudos clínicos iniciais com anticorpos anti-HER/neu, isolados ou em combinação com quimioterápicos, demonstraram ser uma opção terapêutica valiosa no tratamento do câncer de mama avançado<sup>20</sup>.

A cathepsina D é uma proteinase ácida lisossomal que está envolvida no *turnover* de proteínas intracelulares. Níveis aumentados de cathepsina D foram demonstrados no câncer de mama e podem estar associados à agressividade do tumor, ao seu tamanho, ao alto grau histológico e à malignidade dos linfonodos<sup>8</sup>.

Outro dado de interesse para avaliarmos a agressividade dos tumores é a avaliação da atividade mitótica. A contagem de mitoses requer padronização e envolve algum grau de subjetividade. Atualmente, existem técnicas que permitem essa avaliação por proteínas celulares que só estão presentes em células em proliferação. Vários antígenos têm sido identificados, incluindo o Ki-67 (MIB-1)

e o antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA). Uma alta proporção de células tumorais coradas pelo Ki-67 e pela PCNA associa-se com a desdiferenciação celular e com a agressividade tumoral<sup>12</sup>.

O Ki-67 é uma proteína nuclear não-histona, encontrada em todas as fases do ciclo celular, menos na G<sub>0</sub>. O PCNA é também uma proteína nuclear não-histona que funciona como uma proteína acessória à DNA polimerase delta; seus níveis se correlacionam particularmente com a síntese de DNA. A medição desses dois marcadores demonstrou associação com a atividade mitótica e com o grau tumoral. Honkoop et al., em recente estudo, demonstraram a relação de altos índices de Ki-67, após a quimioterapia, com pior prognóstico<sup>10</sup>.

Tais marcadores nos fornecerão dados da agressividade dos tumores do grupo estudo e possibilitarão a correlação de sua expressão com a resposta clínica e patológica à quimioterapia neo-adjuvante.

## MÉTODO

O estudo foi realizado em pacientes com tumores localmente avançados (estádios IIIA/IIIB), incluindo, também, tumores inflamatórios, e envolveu os Serviços de Oncologia Clínica, Mastologia e Anatomia Patológica<sup>2</sup>. Na figura 1, temos a seqüência de avaliação e o tratamento das pacientes.

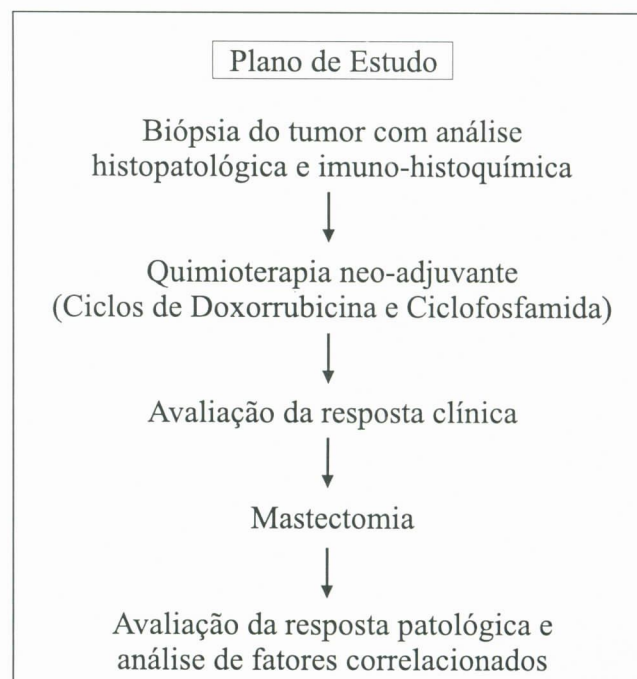


Figura 1 – Protocolo de estudo

## Seleção de pacientes

No período de setembro de 1996 a dezembro de 1997, foram selecionadas 25 pacientes portadoras de câncer de mama sem tratamento prévio, com doença localmente avançada, isto é, nos estádios clínicos IIIA, IIIB e inflamatório (UICC) e com idade de até 75 anos. As pacientes não possuíam doença hepática, cardíaca ou renal que contra-indicasse a quimioterapia.

As pacientes submeteram-se aos seguintes exames antes do tratamento: hemograma completo, contagem plaquetária, bioquímica sérica (sódio, potássio, uréia, creatinina, glicose, cálcio, desidrogenase lática, transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubinas), parasitológico de fezes, elementos anormais e sedimento de urina (se indicado), ecocardiograma (se indicado), eletrocardiograma, cintilografia óssea, ultra-sonografia abdominal, raio X de tórax e mamografia. Previamente a cada ciclo de quimioterapia, era realizado novo hemograma e avaliação clínica. Os exames de estadiamento foram repetidos após o último ciclo de quimioterapia neo-adjuvante.

Todas as pacientes apresentavam capacidade funcional (*performance status* PS) 0-1 e estavam cientes de sua participação na pesquisa mediante consentimento informado assinado previamente.

## Esquema de tratamento e avaliação de resposta

O esquema de quimioterapia neo-adjuvante consistiu de doxorubicina 60mg/m<sup>2</sup> e de ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup> em infusão endovenosa lenta por 30 minutos, a cada três semanas (ou epirubicina 60mg/m<sup>2</sup> no lugar de doxorubicina) em um total de quatro aplicações.

As pacientes foram divididas em relação à resposta à quimioterapia de acordo com os seguintes critérios: resposta clínica completa – ausência de tumor palpável ao exame clínico; resposta clínica parcial – diminuição de mais de 50% do volume tumoral (medida bidimensional ao exame clínico); doença estável – diminuição menor que 50% do volume tumoral ou aumento do volume tumoral menor que 25%; progressão de doença – aumento do tumor maior que 25% ou surgimento de novas lesões locais ou a distância.

Consideramos como resposta clínica favorável todos os pacientes que obtiveram resposta clínica objetiva, ou seja, respostas clínicas completa e parcial. Com relação à avaliação patológica, consideramos como resposta patológica objetiva aquelas pacientes que apresentavam, na peça cirúrgica, doença residual de até 2 cm no maior diâmetro (pT1) (incluindo as respostas patológicas completas). Todas as

pacientes com doença residual maior que 2 cm foram consideradas como tendo ausência de resposta patológica. Esse limite de 2 cm foi estabelecido após a análise dos dados preliminares, que evidenciaram haver uma grande semelhança no padrão de expressão dos marcadores imuno-histoquímicos no grupo de pacientes sem doença residual ou com doença residual microscópica e no grupo com doença residual até 2 cm.

Ao final do tratamento neo-adjuvante, as pacientes eram encaminhadas à cirurgia e, após a cirurgia, completavam o tratamento quimioterápico de acordo com o critério do investigador (baseado na resposta ao tratamento neo-adjuvante, na idade e na dosagem dos receptores hormonais), sendo que todas foram submetidas à radioterapia na parede torácica em caráter adjuvante.

## Análise da técnica

As análises imuno-histoquímicas foram realizadas em blocos de parafina, nos quais foram feitos cortes de 3 a 4 mm (10 cortes por bloco) que eram colocados em lâmina com cola especial. Após a desparafinização dos cortes, a recuperação antigênica foi obtida por meio de calor úmido (panela de pressão). O método de detecção utilizado foi a reação do complexo peroxidase antiperoxidase (PAP). Os anticorpos utilizados, os clones, a diluição e os respectivos fabricantes foram colocados ao lado de cada um dos marcadores na tabela 1.

**Tabela 1**  
**Anticorpos utilizados para técnica de imuno-histoquímica**

- 
- Receptor de estrogênio: AC monoclonal anti-estrogênio; clone 1D5; 1/50; DAKO
  - Receptor de progesterona: AC monoclonal antiprogesterona; clone 1 A6; 1/20; NOVOCASTRA
  - Cerb-B2: AC policlonal – oncoproteína anti-cerbB-2; 1/400; DAKO
  - Catepsina D: AC policlonal anti-catepsina D; 1/300; DAKO
  - MIB-1 (K1-67): AC monoclonal anti-MIB-1; clone K1-67; 1/50; AMAC
  - PCNA: AC monoclonal anti-PCNA; clone PC-10; 1/200; DAKO
  - p53: AC monoclonal anti-p53; clone DO-7; 1/100; DAKO
-

As lâminas foram todas analisadas e revisadas pelo Serviço de Anatomia Patológica do Hospital do Câncer, sendo realizada a comparação dos resultados com a amostra do grupo controle sem que houvesse conhecimento prévio da resposta clínica ou patológica de cada paciente. Foi realizada a avaliação da porcentagem de células coradas e somente aquelas intensamente coradas foram consideradas positivas. O ponto de corte utilizado (*cut-off*) para separar colorações positivas das negativas foi de 10% de células coradas, seguindo critérios utilizados na literatura<sup>12</sup>.

## Análise estatística

As frequências serão apresentadas como números absolutos e proporções, sendo a significância estatística entre duas diferenças verificada pelo teste do qui-quadrado. Para a medida da intensidade da associação entre os marcadores tumorais e o desfecho clínico ou patológico, foi calculada a razão de chances (*odds ratio*). A análise estatística foi realizada com o apoio do software EPI INFO (Centers for Disease Control and Prevention- USA).

## RESULTADOS

Das 25 pacientes previamente selecionadas, duas foram retiradas do estudo após abandono do tratamento. Assim, 23 pacientes foram analisadas. O tempo dos sintomas até o início do tratamento variou de 3 a 30 meses, média de 10 meses. Treze pacientes apresentavam tumor estágio IIIB, cinco, estágio IIIA e cinco, tumor inflamatório. A idade variou de 30 a 72 anos, com média de 49 anos. Todas as pacientes tinham *performance status* 0-1 na avaliação inicial. A invasão cutânea na biópsia inicial foi verificada em 9 pacientes (39%); 22 pacientes eram portadoras de carcinoma ductal infiltrante e 1, de carcinoma mucinoso. O tamanho dos tumores à avaliação inicial variou de 5 cm a 16 cm no maior diâmetro, média de 9,2 cm.

Vinte e uma pacientes receberam os quatro ciclos propostos de quimioterapia sem redução ou atraso de dose (91%). Uma paciente recebeu um 5º ciclo por atraso na realização da cirurgia, e em outra paciente a doxorubicina foi substituída pela epirrubicina por se tratar de paciente cardiopata e idosa. O tratamento foi muito bem tolerado, não tendo ocorrido nenhuma toxicidade grau 3 (segundo padrões da tabela de toxicidade da Organização Mundial da Saúde).

Vinte e uma pacientes (91%) realizaram cirurgia posterior – mastectomia à Patey e esvaziamento axilar, ficando sem evidência de doença após o procedimento.

Uma paciente apresentou progressão de doença em fossa supraclavicular imediatamente após o 4º ciclo de quimioterapia, sendo encaminhada à radioterapia exclusiva, e outra paciente não foi operada por apresentar plaquetopenia prolongada, sendo retirada da análise patológica.

A taxa de resposta objetiva clínica foi de 74%, sendo que duas pacientes obtiveram resposta clínica completa (8,7%) e 15, resposta parcial (65,3%). Cinco pacientes evoluíram com doença estável (21,7%), porém puderam ser submetidas à cirurgia.

Na análise patológica, quatro pacientes não apresentavam tumor residual na mama (19%), e dessas, duas também não apresentavam doença axilar. Outras quatro pacientes (19%) apresentavam doença residual até 2 cm no maior diâmetro, e as demais apresentavam doença residual volumosa. Foram isolados da dissecação axilar de 4 a 29 linfonodos axilares (média – 18). Sete pacientes não apresentavam doença axilar (33%), cinco pacientes apresentavam de 1 a 3 linfonodos (23%) e nove pacientes apresentavam mais de 4 linfonodos envolvidos (43%). O *follow-up* foi de 8 a 23 meses (mediana – 20 meses) e, até o momento desse relato, 21 de 23 pacientes estão vivas e sem evidência de doença.

Após a cirurgia, as pacientes foram tratadas com AC (doxorubicina e ciclofosfamida), CMF (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracil) ou tamoxifeno de acordo com a idade e a resposta à quimioterapia inicial. Todas foram submetidas à radioterapia na parede torácica.

A positividade dos marcadores na análise imuno-histoquímica está disposta na tabela 2. A alta incidência de expressão dos marcadores de alta proliferação como MIB-1 e PCNA, além da expressiva positividade do p53 e do Cerb-B2, confirmam dados da literatura em que a incidência desses marcadores se mostrou mais presente em tumores localmente avançados quando comparados

**Tabela 2**  
**Expressão dos marcadores**  
**imuno-histoquímicos analisados**

Marcador	Positividade
P53	47%
Receptor hormonal (estrogênio e/ou progesterona)	60%
Cerb-B2	48%
Catepsina D	91%
MIB-1	65%
PCNA	78%

com tumores menores<sup>17</sup>. Além disso, a expressão aumentada de fatores de mau prognóstico corrobora para considerarmos esse grupo de pacientes com prognóstico muito reservado, não só pelo volume inicial do tumor, mas também por ser neoplasia com altos índices de proliferação celular e potencial metastático. Além disso, todos os tumores apresentavam grau nuclear 2 ou 3 na análise da contagem mitótica.

Quando comparamos a expressão dos marcadores imuno-histoquímicos com a resposta clínica e a patológica (Tabelas 3 e 4), podemos observar a presença de forte associação entre a positividade do p53 e uma resposta clínica e patológica favorável. Dez de 11 pacientes com p53 positivos apresentaram resposta clínica objetiva, enquanto 7 de 12 com p53 negativo apresentaram resposta objetiva clínica. Com relação à resposta patológica, 6 de 10 com p53 positivo tiveram resposta patológica favorável e apenas 2 de 11 com p53 negativo obtiveram resposta patológica. Tal relação traduziu-se em uma razão de chances (*odds*

*ratio*) em torno de sete vezes para ambas as respostas, porém não alcançou significância estatística, provavelmente devido ao pequeno número de pacientes analisados.

A positividade do MIB-1 também mostrou forte associação com a resposta patológica. Sete de 14 pacientes com MIB-1 positivo tiveram resposta, comparadas com apenas 1 de 7 com MIB-1 negativo.

## DISCUSSÃO

O câncer de mama localmente avançado tem-se mostrado como modelo clínico interessante para investigação da expressão de marcadores celulares e sua relação com o tratamento quimioterápico. O grande volume tumoral, com fácil acesso para biópsia, e a rapidez com que obtemos dados de resposta ao tratamento estimulam tais estudos.

**Tabela 3**  
**Relação dos marcadores imuno-histoquímicos com a resposta clínica**

Marcador	Resposta clínica objetiva*	Ausência de resposta#	Razão de chances	Valor de <i>p</i>	IC 95%
Receptor hormonal -	11(64,8%)	2(33,3%)	0,2	0,1	(0,0-2,1)
Catepsina D -	16(94%)	5(83,3%)	0,3	0,46	(0,0-14,5)
P53 +	10(58,8%)	1(16,7%)	7,1	0,09	(0,5-205,8)
CerbB-2+	9(52%)	1(16,7%)	5,6	0,14	(0,4-160,6)
MIB-1 +	13(76,5%)	2(33,3%)	4,8	0,13	(0,5-58,8)
PCNA +	14(82,4%)	4(66,7%)	2,3	0,39	(0,2-30,9)

\*Resposta clínica objetiva = resposta clínica completa + resposta parcial

#Ausência de resposta = doença estável ou progressão de doença

**Tabela 4**  
**Relação dos marcadores imuno-histoquímicos com a resposta patológica**

Marcador	Resposta patológica objetiva*	Doença residual #	Razão de chances	Valor de <i>p</i>	IC 95%
Receptor hormonal +	4(50%)	5(38,5%)	0,96	0,66	(0,1 – 8,5)
Catepsina D+	1(22,5%)	1(7,7%)	1,7	0,62	(0,0 – 78,6)
P53 +	6(75%)	4(30,8%)	6,7	0,06	(0,7 – 86,0)
Cerb-B2 +	5(57,2%)	5(38,5%)	2,6	0,26	(0,3 – 25,2)
MIB <sup>1</sup> +	7(87,5%)	7(53,8%)	8,1	0,07	(0,6 – 238,9)
PCNA +	7(87,5%)	9(69,2%)	3,1	0,34	(0,2 – 93,3)

\*Resposta patológica objetiva = doença residual na cirurgia < 2 cm

#Doença residual = doença residual na cirurgia > 2 cm

Diversos estudos têm correlacionado fatores como p53 e cerbB-2 com tumores de pior sobrevida global e livre de doença. Recentemente, deu-se início à terapia genética, utilizando anticorpos anti-HER/neu (cerb-B2) em pacientes que expressam tal antígeno, obtendo-se resultados favoráveis com o uso isolado ou associado à quimioterapia desses anticorpos<sup>21</sup>. Há correlação entre a positividade desses marcadores e a ausência de resposta ao tratamento hormonal, bem como parece haver benefício com uso de quimioterapia adjuvante a base de antracíclicos nesses pacientes<sup>19</sup>.

Neste estudo preliminar, apesar do pequeno número de pacientes avaliáveis, observamos uma forte relação entre a expressão do p53 com a resposta clínica e patológica e do MIB-1 com a resposta patológica. A positividade do p53, que ocorreu em 47% dos casos, esteve associada à resposta clínica objetiva com razão de chances de 7,1 (IC95% de 0,5 a 205,8 vezes) e  $p=0,09$ , e para resposta patológica a razão de chances foi de 6,7 (IC95% de 0,7 a 86,0 vezes) com  $p=0,06$ ; enquanto o MIB esteve presente em 65% dos pacientes e sua positividade se associou com a resposta patológica com razão de chances de 8,1 (IC95% de 0,6 a 238,9) e  $p=0,07$ .

Não houve associação entre a expressão dos outros marcadores analisados e a taxa de resposta à quimioterapia, assim como não foi possível correlacionar a positividade do HER/neu com a resposta ou a falha ao tratamento quimioterápico. Também não houve associação com a negatividade dos receptores hormonais ou com a idade.

Recentemente, três estudos publicados por grupos holandeses falharam em correlacionar os fatores aqui estudados com a resposta à quimioterapia em um grupo de 40 pacientes com tumor localmente avançado<sup>10,13,17</sup>. Esses estudos diferenciam-se pelo tipo de quimioterapia empregada e pela titulação dos anticorpos utilizados para análise imuno-histoquímica. Seria possível que, com o esquema de quimioterapia neo-adjuvante mais intenso utilizado com doxorubicina 100mg/m<sup>2</sup> e com ciclofosfamida 1.000mg/m<sup>2</sup> durante 3 a 6 ciclos, sobrepujássemos tais mecanismos de resistência. Além disso, Pinedo et al. não observaram relação do MIB-1 com a resposta à quimioterapia<sup>17</sup>. Porém, um estudo anterior de Remvikos et al. demonstraram associação da positividade do MIB-1 com resposta à quimioterapia à base de doxorubicina<sup>18</sup>. Ao contrário de nosso achado, outros autores, como Berruti et al. e Koechli et al., demonstraram uma relação inversa entre a expressão do marcador p53 e a resposta à quimioterapia neo-adjuvante<sup>3,11</sup>. O grande volume dos tumores por nós analisados (média de 9 cm) e o parâmetro utilizado como resposta patológica em nosso estudo (*cut-*

*off* de 2 cm) são diferenças entre nosso estudo e o de Pinedo et al., em que o parâmetro para resposta patológica foi a presença de resposta completa ou a doença apenas microscópica na peça cirúrgica<sup>17</sup>.

Berruti et al. demonstraram relação entre a ausência de mutação do p53 e resposta clínica completa à quimioterapia neo-adjuvante com CMF (ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil) ou epirrubicina isolada; também não foi analisada a relação com a resposta patológica<sup>3</sup>.

Devemos também considerar a possibilidade de diferenças em relação às técnicas utilizadas nas diversas séries e no *cut-off* de cada estudo. Em nosso trabalho, não subdividimos os pacientes de acordo com a intensidade da positividade do marcador, apenas dividimos entre negativos e positivos (> 10% de expressão).

Todos os aspectos supracitados justificam que tenhamos extrema cautela na análise dos resultados obtidos, especialmente no que diz respeito à relação direta sugerida entre o p53 e as respostas favoráveis à quimioterapia neo-adjuvante. É fundamental que ampliemos o número de pacientes analisados para conclusões mais concretas e maior valor estatístico, principalmente quando confrontamos nossos dados com os dados dos estudos acima citados.

Devemos ressaltar que, apesar das diferenças existentes entre as avaliações clínica e patológica em nosso estudo, tais diferenças não foram estatisticamente significativas.

## CONCLUSÕES

A taxa de resposta objetiva ao esquema quimioterápico empregado foi de 74%, compatível com dados da literatura.

A presença de marcadores biológicos de mau prognóstico, como p53, cerb-B2, MIB-1, PCNA e grau nuclear, foi significativamente elevada nesse grupo de pacientes, confirmando o grande potencial de malignidade do grupo estudado e a alta expressão de marcadores ditos de mau prognóstico em tumores localmente avançados.

A associação ocorreu entre a positividade da p53 e do MIB-1 e a respostas favoráveis ao tratamento.

O emprego desses marcadores na predição da resposta à quimioterapia neo-adjuvante não deve ser indicado freqüentemente, devendo-se aguardar estudos com maior número de pacientes para conclusões definitivas.

## KEYWORDS

Locally advanced breast cancer;  
Neoadjuvant chemotherapy;  
Biological markers.

## ABSTRACT

### NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER. IMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS IS PREDICTIVE OF RESPONSE TO CHEMOTHERAPY

Neoadjuvant chemotherapy is the standard initial treatment for locally advanced breast cancer and correlation between response to chemotherapy and prognostic factors may be useful in this disease.

From September 1996 to December 1997, 25 patients with breast cancer stage IIIA, IIIB and inflammatory were submitted to 4 cycles of neoadjuvant chemotherapy consisting of doxorubicin 60mg/m<sup>2</sup> and cyclophosphamide 600mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks, Patey mastectomy and adjuvant treatment. Clinical and pathological response were related to biological markers studied by imunohistochemical analysis.

The markers analyzed were: hormonal receptors, p53, HER/neu (cerb-B2), MIB-1, nuclear grade and PCNA. Objective clinical response was 74%. Twenty one out of 23 patients (91%) were operated. Four patients had a complete response on the breast (19%), and two of them also had no axillary disease; 4 patients had residual tumor less than 2 cm (19%).

All markers were overexpressed. Overexpression of p53 and MIB on imunohistochemical analysis had no association with response to neoadjuvant chemotherapy, but it was not statistically significant.

There was a positive relation between p53 and clinical and pathological response, that was not found in previous studies. Besides p53, MIB overexpression was also related to a favorable pathological response.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALFRED DC, CLARCK GM, MOLINA R. Overexpression of HER-2/neu and its relationship with other prognostic factors change during the progression of *in situ* to invasive breast cancer. *Human Pathology* 1992; 23: 974-979.
2. AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. Manual for staging of cancer 4<sup>th</sup>. Philadelphia: WB Saunders. 1992.
3. BERRUTI A, BOTTINI A, BERSIGA M. P53 expression and reduction in kinetic cell activity in predicting clinical complete response to primary chemotherapy in breast cancer patients. *Proceedings of American Society of Clinical Oncology*. 1998.
4. BONADONNA G, VALAGUSSA P, BRAMBILLA C. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998; 16: 93-100.
5. BONADONNA G, VALAGUSSA P, ZAMBETTI M. Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer. Long-term results following primary chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 1990; 15: 137-147.
6. CARLOMANGO C, BIANCO AR, LAURENTTIS M. 20 year update of the naples gun trial of adjuvant breast cancer therapy: evidence of interaction between cerbB-2 expression and tamoxifen efficacy. *Proceedings of American Society of Clinical Oncology*. 1998.
7. FISHER B, MAMOUNAS E. Preoperative chemotherapy: a model for studying the biology and therapy of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 3: 537-540.
8. GION M, MIONE R, DITTADI R. Relationship between cathepsin D and other pathological and biological parameters in 1752 patients with primary breast cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31: 671-677.
9. HARRIS JR, MORROW M, BONADONNA G. Cancer of the breast. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg AS. *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia: WB Saunders. 1997; 1557-1616.
10. HONKOOP AH, VAN DIEST PJ, JONG JS. Prognostic role of clinical, pathological and biological characteristics in patients with locally advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1998; 77: 621-626.

11. KOECHLIO, SCHARE GN, SEIFERT B. Mutant p53 protein associated with chemosensitivity in breast cancer specimens. *Lancet* 1994; 344: 1647-1648.
12. LEONG AS, LEE AK. Biological indices in the assessment of breast cancer. *J Clin Pathol* 1995; 48: 221-238.
13. LINN C, PINEDO HM, HONKOOP AH. Expression of drug resistance proteins in relation to chemotherapy. *Int J Cancer* 1997; 71: 787-795.
14. MAIA RC, RUMJANEK VM. Importância clínica da resistência a múltiplas drogas nas leucemias agudas. *Rev Assoc Med Brasil* 1996; 42: 101-108.
15. MANSOUR EG, RAVDIN PM, DRESSLER L. Prognostic factors in early breast cancer. *Cancer* 1994; 74: 381-400.
16. OSBORN CK, YOCHMOWITZ MG, KNIHT WA. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. *Cancer* 1980; 46: 2884-2888.
17. PINEDO HM, HONKOOP AH, VAN DIES PJ, JONG JS. P53 and p-glycoprotein are often co-expressed and are associated with poor prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1996; 74: 63-68.
18. REMVIKOS Y, BEUZEBOC P, ZAJDELA A, VOILLEMOT N. Correlation of pretreatment proliferative activity of breast cancer with response to cytotoxic chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1383-1389.
19. ROSEN PP, LESSER ML, ARROYO CD. P53 in node-negative breast cancer: an immunohistochemical study of epidemiologic risk factors, histologic features, and prognosis. *J Clin Oncol* 1995; 13: 821-830.
20. SLAMON D, LEYLAND-JONES B, SHAK S. Addition of herceptin to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer markedly increases anticancer activity. A randomized controlled phase III trial. *Proceedings of American Society of Clinical Oncology*. 1998.

***Endereço para correspondência:***

*Daniel Herchenhorn  
Instituto Nacional do Câncer  
Praça da Cruz Vermelha, 23  
20230-130 – Rio de Janeiro, RJ*

No câncer de mama avançado pós-menopáusico

# Arimidex<sup>®</sup>

anastrozol



**Supera  
as expectativas  
de vida.**

- Arimidex proporciona sobrevida média significativamente maior (26,7 meses) quando comparado ao acetato de megestrol (22,5 meses)<sup>(1)</sup>
- As pacientes tratadas com Arimidex têm uma probabilidade 22% menor de óbito do que aquelas tratadas com o acetato de megestrol durante um determinado período<sup>(1)</sup>

(1) Buzdar, et al. Cancer 1998; 83(8): 1142-1152

Informações adicionais para prescrição encontram-se nesta publicação.

AXA .99.A.02

**ARIMIDEX®**

Anastrozol

**APRESENTAÇÃO:** ARIMIDEX é apresentado em embalagens com 28 ou 280 comprimidos revestidos contendo 1 mg de anastrozol. **INDICAÇÕES:** Tratamento do câncer de mama avançado em mulheres pós-menopáusicas. **CONTRA-INDICAÇÕES:** ARIMIDEX é contra-indicado durante a gestação ou a lactação, em mulheres pré-menopáusicas, em insuficiência renal severa (clearance de creatinina abaixo de 20 ml/min) e em pacientes com doença hepática moderada a severa. **PRECAUÇÕES:** O comprimido de ARIMIDEX não deve ser mastigado. Não se recomenda o uso de ARIMIDEX em crianças e em mulheres pré-menopáusicas porque a segurança e a eficácia não está bem estabelecida nestes grupos de pacientes. Procedimentos que exijam atenção devem ser efetuados com cautela pois pode surgir astenia e sonolência com o uso deste medicamento. **REAÇÕES ADVERSAS:** ARIMIDEX geralmente é bem tolerado. As reações adversas têm sido leves a moderadas, com poucas suspensões de tratamento por reações indesejáveis. A ação farmacológica de ARIMIDEX pode dar origem a certos efeitos esperados. Entre eles, incluem-se rubores, secura vaginal e adelgaçamento dos cabelos. ARIMIDEX também pode se associar com distúrbios gastrintestinais (anorexia, náuseas, vômitos e diarreia), astenia, sonolência, cefaléia e exantema. Após mudarem de um tratamento hormonal para tratamento com ARIMIDEX, foi relatado pouco freqüentemente e principalmente durante as primeiras semanas, sangramento vaginal em pacientes. Se o sangramento persistir, uma avaliação adicional deve ser considerada. Foram descritas alterações hepáticas (gama-GT elevado ou, mais raramente, fosfatase alcalina elevada) em pacientes com câncer de mama avançado, muitas das quais apresentavam metástases hepáticas e/ou ósseas. Não se estabeleceu uma relação causal para essas alterações. Também foram observados pequenos aumentos do colesterol total nos estudos clínicos feitos com ARIMIDEX. **POSOLOGIA:** Adultos, incluindo idosos: 1mg por via oral uma vez ao dia. Não se recomenda nenhuma alteração posológica em insuficiência renal e insuficiência hepática. **ADMINISTRAÇÃO:** Uso oral. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Antes de prescrever, consultar a bula do produto. ® Marca Registrada de Zeneca Ltd. - MS1.168.0063 - Zeneca Farmacêutica do Brasil Ltda. Para informações adicionais, consulte o Access *net* (Serviço de Informação Médica da AstraZeneca).  
CPI 12/IF/1024479



Manoel Afonso Guimarães  
 Gonçalves  
 Wagner José Gonçalves  
 Marcelo Marsillac Matias  
 Neil Ferreira Novo  
 Edmund Chada Baracat  
 Geraldo Rodrigues de Lima

Departamento de  
 Ginecologia e Obstetrícia  
 da Pontifícia Universidade  
 Católica do Rio Grande do  
 Sul e Disciplina de  
 Ginecologia da  
 Universidade Federal de  
 São Paulo – Escola Paulista  
 de Medicina.

## AVALIAÇÃO ENDOMETRIAL EM MULHERES MENOPAUSADAS COM CÂNCER DE MAMA. ESTUDO HISTEROSCÓPICO E ANATOMO-PATOLÓGICO

*Rev bras Mastol 1999; 9: 101-107*

### UNITERMOS

Câncer de mama;  
 Histeroscopia;  
 Menopausa;  
 Endométrio.

### RESUMO

Estudou-se o endométrio de mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama, comparando-as com menopausadas assintomáticas, para avaliar as diferenças na frequência de afecções endometriais.

Avaliou-se o endométrio de 168 pacientes, sendo 67 com câncer de mama e 101 mulheres normais, de janeiro a dezembro de 1996, por meio da histeroscopia ambulatorial com a biópsia do endométrio.

Nas pacientes com câncer de mama, encontraram-se 29,9% de endométrios ativos, sendo dez pólipos endometriais (15,0%), oito endométrios proliferativos (11,9%), um caso de câncer de endométrio (1,5%) e uma hiperplasia endometrial simples sem atipias (1,5%). No grupo controle, houve 8,0% de endométrios ativos, sendo quatro (4,0%) pólipos endometriais e quatro (4,0%) endométrios proliferativos.

As diferenças foram estatisticamente significativas, principalmente, em enfermas com índice de massa corpórea acima de 27,3. A sensibilidade da histeroscopia foi de 82,14%, a especificidade, de 97,16%, o valor preditivo positivo, de 85,18% e o valor preditivo negativo, de 96,48% na detecção da atividade endometrial.

Concluiu-se que a avaliação endometrial deva ser incluída na propedêutica das pacientes com câncer de mama, principalmente se obesas. A histeroscopia ambulatorial demonstrou ser o método adequado para a avaliação da mucosa uterina dessas enfermas, selecionando a área da cavidade uterina para a biópsia.

## INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas são consideradas, em seu conjunto, importantes causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo<sup>18</sup>.

Tanto o câncer de mama quanto o de endométrio possuem áreas de incidência comuns, notadamente na América do Norte e em alguns países europeus, como a Suíça e a Holanda<sup>18</sup>.

A presença de áreas geográficas e de populações similares, nas quais exista alta incidência dessas duas neoplasias, leva à hipótese de que ambas possam ocorrer simultaneamente em algumas pacientes<sup>1,14,17</sup>. Diversos autores descreveram a ocorrência dessa associação oncológica<sup>1,17</sup>.

Acredita-se que as neoplasias de mama e de endométrio possuam fatores etiológicos comuns, destacando-se os dietéticos e os hormonais<sup>14</sup>.

No entanto, inúmeros estudos demonstraram o aumento da incidência de neoplasia de endométrio em pacientes com câncer de mama que utilizaram tamoxifeno, droga com ação antiestrogênica na mama<sup>3</sup>.

Fisher et al. (1994)<sup>9</sup>, em estudo aleatorizado com tamoxifeno e placebo, revelaram ser o risco 7,5 vezes maior de desenvolver câncer endometrial no grupo tratado com essa droga. Observaram, também, que 36% das neoplasias malignas de endométrio desenvolveram-se dentro de dois anos de terapia e, em três enfermas, ocorreram em menos de nove meses após o tratamento inicial, sugerindo que alguns dos cânceres poderiam estar presentes antes do início da terapia com esse fármaco.

Esses dados permitem-nos valorizar a importância da avaliação da mucosa uterina de pacientes menopausadas com maior risco, notadamente as pacientes que apresentem o binômio câncer de mama e uso de tamoxifeno.

Nosso objetivo foi avaliar se há diferenças na prevalência de afecções endometriais em mulheres pós-menopáusicas com e sem câncer de mama por meio da histeroscopia associada à biópsia de endométrio.

## MÉTODO

Estudaram-se 168 pacientes provenientes dos Departamentos de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio

Grande do Sul e da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, no período de janeiro a dezembro de 1996. Trata-se de uma variante de um estudo transversal, denominada exposto-controle.

As pacientes foram distribuídas em dois grupos, sendo que o grupo estudo constou de 67 pacientes pós-menopáusicas com amenorréia superior a um ano, com idade superior a 40 anos, sem antecedente de reposição estrogênica ou de qualquer outro tratamento hormonal, cirurgia prévia uterina ou anexial, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mérito, hepatopatias, nefropatias, neoplasias de tireóide ou cardiopatias em uso de digitálicos e com diagnóstico do câncer de mama em período não superior a 30 dias.

O grupo controle foi constituído por 101 pacientes sem câncer de mama, nas quais se seguiram os mesmos cuidados citados anteriormente para o grupo estudo.

Para evitar que eventuais diferenças entre os fatores de risco produzissem erros de amostragem, os grupos foram comparados em relação às idades cronológicas da menarca, da primeira gestação e da menopausa; à história reprodutiva; aos ciclos menstruais; ao uso de medicações hormonais antes e após a menopausa e à obesidade.

A idade no grupo controle variou de 44 a 87 anos, com média de 61,0 anos e no grupo estudo variou de 45 a 85 anos, com média de 63 anos.

Em todas as pacientes, após a apresentação e a assinatura do termo de consentimento pós-informação, realizaram-se anamnese, exame físico geral e ginecológico, histeroscopia, biópsia endometrial orientada e estudo anátomo-patológico do material obtido da cavidade uterina.

A biópsia endometrial orientada era realizada logo após o exame histeroscópico. As áreas consideradas suspeitas ou de interesse eram anotadas. Retirado o histeroscópio, introduzia-se a cureta de Novak para a retirada de tecido endometrial nos lugares definidos como alterados.

Por sua vez, o achado histeroscópico foi descrito como normal (atrófico) ou anormal (endométrio proliferativo, pólipos, hiperplasia ou câncer de endométrio).

Definimos obesidade como sendo a presença de índice de massa corpórea superior a 27,3.

Os exames anátomo-patológicos do endométrio foram classificados, segundo Nazário et al. (1992)<sup>17</sup> e Ferenczy (1994)<sup>8</sup>, como endométrio inativo ou atrófico e endométrio ativo, o qual inclui o endométrio proliferativo, os pólipos, os estados hiperplásicos simples ou complexos, típicos ou atípicos e o adenocarcinoma.

## RESULTADOS

Houve apenas uma paciente com câncer de endométrio no grupo estudo, correspondendo a 1,5%. Todavia, esse caso não foi suficiente para determinar diferença significativa na incidência de neoplasia maligna endometrial nessa população.

Registra-se, na tabela 1, o resultado anátomo-patológico do endométrio de todos os casos. Diagnosticaram-se dez (15,0%) pólipos endometriais no grupo estudo e quatro (4,0%) no grupo controle. O endométrio foi proliferativo em oito (11,9%) casos do grupo estudo e em quatro (4,0%) no grupo controle. Ocorreu um caso de câncer endometrial (1,5%) e uma hiperplasia (1,5%) no grupo estudo. No total, houve 16,7% de endométrios ativos nos dois grupos, sendo 29,9% do grupo estudo e 8% do grupo controle.

A tabela 2 apresenta os grupos em relação ao diagnóstico anátomo-patológico endometrial. O teste do qui-quadrado mostrou haver associação significativa entre câncer de mama e presença de endométrio ativo.

O índice de massa corpórea das pacientes com câncer de mama variou de 16,2 a 42,0, com média de 27,2 e, nas pacientes do grupo controle, variou de 17,7 a 42,3, com média de 27,3. Novamente, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=0,62$ ).

Avaliou-se, ainda, a influência da obesidade no resultado anátomo-patológico da mucosa uterina. Evidenciou-se que 64,3% das pacientes com alteração endometrial eram obesas contra apenas 39,3% das pacientes com endométrio inativo, verificando-se maior atividade endometrial em obesas em ambos os grupos.

Considerando-se apenas as pacientes obesas, houve atividade endometrial em 50% das pacientes com câncer de mama, e em apenas 8,9% no grupo controle. Pelo teste do qui-quadrado anota-se a diferença significativa, com  $p = 0,0002$ , conforme demonstra a tabela 3.

A tabela 4 evidenciou nas pacientes com índice de massa corporal abaixo de 27,3 não haver diferença significativa em relação à atividade endometrial, comparando 39 enfermas do grupo estudo com 56 mulheres do grupo controle.

**Tabela 1**  
**Resultado histopatológico do endométrio de pacientes com e sem câncer de mama**

Endométrio	Câncer de mama					
	Com		Sem		Total	
	N	%	N	%	N	%
Inativo						
Atrófico	47	70,1	93	92,0	140	83,4
Ativo						
Câncer	1	1,5	0	0,0	1	0,6
Pólipo	10	15,0	4	4,0	14	8,3
Hiperplasia	1	1,5	0	0,0	1	0,6
Proliferativo	8	11,9	4	4,0	12	7,1
Total	67	100,0	101	100,0	168	100,0

**Tabela 2**  
**Pacientes com ou sem câncer de mama segundo o achado histopatológico do endométrio**

Câncer de mama	Endométrio			
	Ativo	Inativo	Total	% Ativo
Presença	20	47	67	29,9*
Ausência	8	93	101	7,9
Total	28	140	168	16,7

Teste do qui-quadrado  $p=0,0004^*$

Com o objetivo de aquilatar o valor da histeroscopia como método diagnóstico de anormalidades endometriais, compararam-se os achados histeroscópicos com os achados histopatológicos. Demonstrou-se, na tabela 5, quatro casos falso-positivos (2,4%) e cinco falso-negativos (3%). Assim, a sensibilidade da histeroscopia foi de 82,1%, a especificidade foi de 97,2%, o valor preditivo positivo foi de 85,2% e o valor preditivo negativo foi de 96,5%. O coeficiente de concordância Kw, pelo teste Kappa, foi de 0,80. Verificou-se, ainda, pelo teste de McNemar haver concordância diagonal de 94,6%, discordância acima de diagonal de 2,4% e discordância abaixo da diagonal de 3,0%.

## DISCUSSÃO

Neste estudo, envolvendo mama e endométrio, aventou-se a possibilidade de inter-relações fisiopatológicas que nos motivaram averiguar possíveis alterações morfológicas endometriais em pacientes com neoplasia mamária.

Nazário et al. (1992) avaliaram o endométrio de pacientes com câncer de mama por meio da curetagem uterina; já, nós, optamos pela utilização da histeroscopia com a biópsia de endométrio devida à sua execução em

nível ambulatorial<sup>11,16</sup>, à boa tolerabilidade<sup>11,16</sup>, à capacidade de localizar a biópsia endometrial<sup>11,15</sup> e à acurácia diagnóstica superior à curetagem uterina<sup>2,11,13</sup>.

Obtivemos maior atividade endometrial nas pacientes do grupo estudo. A razão de chances (RC) de uma paciente com câncer de mama apresentar atividade endometrial foi de 4,95 (com intervalo de confiança de 95% variando de 1,87 a 13,44). Houve diferença significativa entre os grupos ( $p = 0,004$ ) pelo teste do qui-quadrado.

Apesar disso, não houve aumento significativo de câncer de endométrio nessa população, com apenas um caso em toda a casuística. Esse dado corrobora os estudos que não encontraram aumento significativo de câncer de endométrio em pacientes com neoplasia maligna de mama<sup>7</sup>.

Essa maior atividade endometrial seria decorrente de um maior estímulo estrogênico, atual ou passado<sup>10</sup>, que a população de pacientes com câncer de mama apresentou durante algum momento da vida.

Alguns autores referem a importância do estrogênio na gênese do câncer de mama<sup>4,6,12,19</sup>. De fato, sabe-se que o endométrio permanece sensível aos esteróides sexuais durante toda a sua existência<sup>4</sup>. Portanto, parece razoável acreditar que essas pacientes apresentem esse hormônio como promotor de, pelo menos, parte das alterações ocorridas nesses órgãos.

**Tabela 3**  
**Pacientes com ou sem câncer de mama segundo o achado histopatológico do endométrio, considerando-se apenas as mulheres obesas**

Câncer de mama	Endométrio			
	Ativo	Inativo	Total	% Ativo
Presença	14	14	28	50,0*
Ausência	4	41	45	8,9
Total	18	55	73	24,7

Teste do qui-quadrado  $p = 0,0002^*$

**Tabela 4**  
**Pacientes com ou sem câncer de mama segundo o achado histopatológico do endométrio, considerando-se apenas as mulheres não obesas**

Câncer de mama	Endométrio			
	Ativo	Inativo	Total	% Ativo
Presença	6	33	39	15,4
Ausência	4	52	56	7,1
Total	10	85	95	10,5

Teste exato de Fisher  $p = 0,3083$

**Tabela 5**  
**Resultados da histeroscopia e da histopatologia**  
**do endométrio em mulheres com ou sem**  
**câncer de mama**

Histeroscopia	Histopatologia endometrial		
	Ativo	Inativo	Total
Anormal	23	4	27
Normal	5	136	141
Total	28	140	168

Sensibilidade = 82,1% (62,4 – 93,2)

Especificidade = 97,2% (92,4 – 99,1)

Valor preditivo positivo = 85,2% (65,4 – 95,1)

Valor preditivo negativo = 96,5% (91,6 – 98,7)

#### Teste Kappa

Coefficiente de concordância Kw = 0,80

z calculado = 10,43\*

z crítico = 1,96

Teste de McNemar

$\chi^2$  calculado = 0,44

$\chi^2$  crítico = 3,84

Concordância diagonal = 94,6%

Discordância acima da diagonal = 2,4%

Discordância abaixo da diagonal = 3,0%

Prevalência = 16,7%

Procuramos averiguar se essa diferença entre os grupos ocorreu uniformemente ou se houve algum subgrupo mais suscetível à presença de atividade endometrial.

Verificamos que existe diferença significativa na atividade endometrial das pacientes obesas em relação às mulheres sem esse fator. Evidenciou-se que 64,3% das pacientes com endométrio ativo eram obesas e, inversamente, 60,7% das pacientes com endométrio inativo não eram obesas. A RC da paciente obesa que apresentava endométrio ativo em relação a pacientes sem esse fator foi de 2,78 (intervalo de confiança de 95% de 1,11 a 7,11).

No entanto, selecionando-se apenas as pacientes obesas, há RC de 10,25 de paciente com câncer de mama apresentar endométrio ativo em relação aos controles.

Em pacientes com índice de massa corpórea abaixo de 27,3, não houve maior atividade endometrial em paciente com câncer de mama (Tabela 4).

A obesidade é assinalada como fator de risco para câncer de mama por alguns autores<sup>19</sup>. Outros referem

que há proteção na pré-menopausa e aumento do risco de câncer de mama na pós-menopausa<sup>6</sup>, apesar de alguns autores referirem resultados contraditórios<sup>12, 20</sup>.

Sabe-se, além disso, haver aumento de câncer de endométrio em pacientes obesas<sup>5</sup>, notadamente relacionado a estímulo hormonal endometrial<sup>6</sup>.

Assim, a possibilidade de câncer múltiplo encontra-se aumentada em pacientes obesas.

Em contrapartida, Tulinius et al. (1992)<sup>20</sup> não verificaram relação entre o índice de massa corpórea tanto no câncer de endométrio quanto no de mama.

Como vimos, em nossa casuística, a obesidade constituiu fator de maior importância no risco, não de câncer de endométrio, mas de atividade endometrial.

Um dos objetivos deste estudo foi o de avaliar a histeroscopia com a biópsia endometrial como método diagnóstico. Verificaram-se sensibilidade da histeroscopia de 82,1%, especificidade de 97,2%, valor preditivo positivo de 85,2% e valor preditivo negativo de 96,5% em detectar anormalidades da mucosa uterina, conforme mostrou a tabela 5; valor comparável a outros autores como Loffer (1989)<sup>13</sup> e Altaras et al. (1993)<sup>2</sup>.

Assim, ao comprovar que o endométrio de pacientes com câncer de mama apresenta maior atividade que nas pacientes sem essa afecção, especialmente nas obesas, selecionou-se um grupo de pacientes cujo endométrio, se exposto a agentes estrogênicos, apresentará maior possibilidade de lesões atípicas e, eventualmente, de neoplasia maligna.

Contudo, inúmeros estudos demonstraram o aumento da incidência de neoplasia de endométrio em pacientes com câncer de mama que utilizaram tamoxifeno, conforme descrito previamente.

Esses dados permitem-nos valorizar a importância da avaliação da mucosa uterina de pacientes menopausadas com maior risco, notadamente as pacientes que apresentem o binômio câncer de mama e obesidade.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Prof. Dr. Afonso Celso Pinto Nazário, Professor Adjunto e Chefe de Clínica da Disciplina de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo, pelas valiosas sugestões.

## KEYWORDS

Breast cancer; Histeroscopy;  
Menopause; Endometrium.

## ABSTRACT

### ENDOMETRIAL EVALUATION IN POST-MENOPAUSAL WOMEN WITH BREAST CANCER

The endometrium of menopausal women, with and without breast cancer and without use of hormones was studied. It was aimed to evaluate if there were differences in the frequency of endometrial affections.

The endometrium of 168 patients, 67 with breast cancer and 101 normal was surveyed through histeroscopy and endometrial biopsy in an out-patient basis, from January to December 1996.

In the patients with breast cancer, we found 29.9% of abnormal biopsies distributed as follows: 10 endometrial polyps (15.0%), 8 with proliferative changes (11.9%), 1 case of endometrial cancer (1.5%) and 1 case of endometrial hyperplasia (1.5%). In the control group, we found 8.0% of abnormal morfological findings, distributed as follows: 4 (4.0%) patients with endometrial polyps and 4 (4.0%) with proliferative changes. The difference in abnormal biopsies were statistically significant.

The sensibility of histeroscopy was 82.1%, it's specificity 97.2%, it's predictive positive value 85.2%, and it's predictive negative value 96.5%, in detecting endometrial activity, for a prevalence of 16.7%.

It was concluded that histeroscopy and endometrial biopsies must be included in the initial evaluation of patients with breast cancer. Histeroscopy, performed in out-patient basis demonstrated to be an adequate method to evaluate the uterine mucous, helping to select the area of this cavity for biopsy.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAMI HO, KRUSEMO UB, BERGKVIST L et al. On the age-dependent association between cancer of the breast and the endometrium: a nationwide cohort study. *Br J Cancer* 1986; 55: 77-80.
2. ALTARAS MM, AVIRAM R, COHEN I et al. Microhisteroscopy and endometrial biopsy results following failed diagnostic dilatation and curettage in women with postmenopausal bleeding. *Int J Gynecol Obstet* 1993; 42: 255-60.
3. BARAKAT RR. Tamoxifen and endometrial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39: 629-40.
4. DALLENBACH-HELLWEG G. L'endometrio nel climaterio e dopo la menopausa. In: \_\_\_\_\_ *Istopatologia dell'endometrio*. 3.ed. Berlin: Springer Verlag. 1986; 98-103.
5. DESLYPERE JP. Obesity and cancer. *Metabolism* 1995; 44: 24-7.
6. DISAIA PJ, CREASMAN WT. Adenocarcinoma of the uterus. In: \_\_\_\_\_ *Clinical gynecologic oncology*. 4.ed. St.Louis: Mosby-Year Book. 1993; 156-93.
7. DONNEGAN WL, SPRATT JS. Cancer of the breast: multiple primary in mammary and extramammary sites, and cancer metastatic to the breast. In: \_\_\_\_\_ *Cancer of the breast*. 4.ed. Philadelphia: WB Saunders. 1995; 652-65.
8. FERENCZY A. Anatomy and histology of uterine corpus. In: Kurman RJ. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 4.ed. New York: Springer-Verlag. 1994; 327-66.
9. FISHER B, CONSTANTINO JP, REDMOND CK et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 527-37.
10. GAMBRELL RD, Jr. Sex steroids and cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987; 14: 191-206.
11. HAMOU J. *Histeroscopia e microcolpohisteroscopia: atlas et traité*. Palermo: Cofese. 1984.
12. HENDERSON BE, BERNSTEIN L. The role of endogenous and exogenous hormones in the

- etiology of breast cancer. In: \_\_\_\_\_ Breast diseases. 2.ed. Philadelphia: Lippincott. 1991; 126-35.
13. LOFFER FD. Hysteroscopy with selective endometrial sampling compared with D & C for abnormal uterine bleeding: the value of a negative hysteroscopic view. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 16-20.
  14. MACMAHON B, AUSTIN JH. Association of carcinomas of the breast and corpus uteri. *Cancer* 1969; 23: 275-80.
  15. MENCARELLI R, MAINENTIM, OTTAVIANI A. et al. L'isteroscopia nella diagnosi precoce delle neoplasie endometriali: esperienza personale su 200 casi consecutivi. *Minerva Ginecol* 1992; 44: 429-32.
  16. NAGELE F, O'CONNOR H, DAVIES A et al. 2500 outpatient diagnostic hysteroscopies. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 87-92.
  17. NAZÁRIO ACP, LIMA GR, ALVES AC et al. Histological study of the endometrium in menopausal women with breast carcinoma. *Rev Paul Med* 1992; 110: 218-21.
  18. PARKIN DM, MUIR CS, WHELAN SL et al. Cancer incidence in five continents. *IARC Sci Publ* 1992; 6.
  19. THIJSEN JHH, BLANKENSTEIN MA. Endogenous oestrogen and androgens in normal and malignant endometrium and mammary tissues. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 1953-9.
  20. TULINIUS H, EGILSSON V, ÓLAFSDÓTTIR GH et al. Risk of prostate, ovarian, and endometrial cancer among relatives of women with breast cancer. *Br Med J* 1992; 305: 855-7.

**Endereço para correspondência:**

Manoel A. G. Gonçalves  
Rua Ulisses Cabral, 566  
91330-520 – Porto Alegre, RS



Janice Magalhães Lamas  
Maurício G. Pereira

Faculdade de Ciências da Saúde  
da Universidade de Brasília

## FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA E PARA LESÕES PRÉ-MALIGNAS EM MULHERES ASSINTOMÁTICAS NO DISTRITO FEDERAL

Rev bras Mastol 1999; 9: 108-114

### UNITERMOS

Câncer de mama;  
Fatores de risco;  
Epidemiologia.

### RESUMO

**Objetivo:** Investigar associação entre câncer de mama e dez fatores de risco.

**Método:** Foi feito estudo transversal, de dezembro de 93 a julho de 96, em serviço privado de mamografia no Distrito Federal. Foram identificadas 3.209 mulheres assintomáticas dentre 5.684 mulheres atendidas. Todas preencheram um questionário padrão e foram submetidas a exames clínico e mamográfico. Critérios para elegibilidade e seleção, características do instrumento e dos procedimentos técnicos estão de acordo com padrões recomendados internacionalmente. Estimativas brutas, por ponto e por intervalo, e da razão de chances – RC (“odds ratio”) foram obtidas para as variáveis. A análise conjunta dos fatores foi realizada, utilizando-se a técnica de regressão logística e o programa estatístico SAS.

**Resultados:** Ter tido câncer de mama anteriormente (RC = 17,4; intervalo de confiança – IC – de 95%: 3,8 - 80,4) e fazer uso de anticoncepcional (RC = 3,7; IC de 95%: 1,6-8,5) foram os fatores de risco que mostraram associação. Não foi encontrada relação estatística entre câncer de mama e menopausa tardia, nuliparidade, não-amamentação, gravidez tardia, menarca precoce, terapia de reposição hormonal e idade. O antecedente familiar apresentou níveis de significância estatística próximos da rejeição (RC = 2,0; IC de 95%: 0,9-4,5).

**Conclusão:** A existência de múltiplos fatores de risco limita a prevenção primária do câncer de mama. A secundária, por meio da detecção de lesões subclínicas, constitui-se em alternativa para reduzir a mortalidade pela doença.

Aceito para publicação em junho de 1999

### INTRODUÇÃO

A identificação de fatores de risco e das características das mulheres que mais se beneficiariam com o rastreamento de lesões subclínicas poderia muito ajudar na formulação de propostas viáveis para diminuir a incidência do câncer de mama na população. Todavia, a doença está relacionada a múltiplas causas, consideradas de risco em potencial<sup>10,18</sup>.

Em trabalho anterior<sup>11</sup>, foram evidenciados os resultados de uma investigação transversal em mulheres assintomáticas, ou seja, sem sinal ou queixa de alguma patologia mamária, para estimativas da prevalência de câncer de mama e de lesão pré-maligna. As taxas foram, respectivamente, de 8,7 e 4,0 casos por mil, não se verificando diferenças estatisticamente significativas da prevalência dessas lesões subclínicas quando comparadas às mulheres com menos de 50 anos e as com 50 anos e

NÃO É SÓ A PAIXÃO  
QUE FAZ BEM  
PARA O CORAÇÃO.



Salles/DM&B

**Ephynal (Vitamina E). Um antioxidante que combate os radicais livres responsáveis pela oxidação do LDL - colesterol<sup>1</sup>, reduzindo o risco das doenças coronarianas<sup>2</sup>.**

Conseqüências do LDL - colesterol oxidado:

- Altera a função das células de revestimento arterial, podendo conduzir à lesão vascular<sup>3</sup>.
- Satura de colesterol as células de defesa, propiciando a formação de placas de gordura, as quais marcam o início da aterosclerose<sup>4</sup>.

Referências:

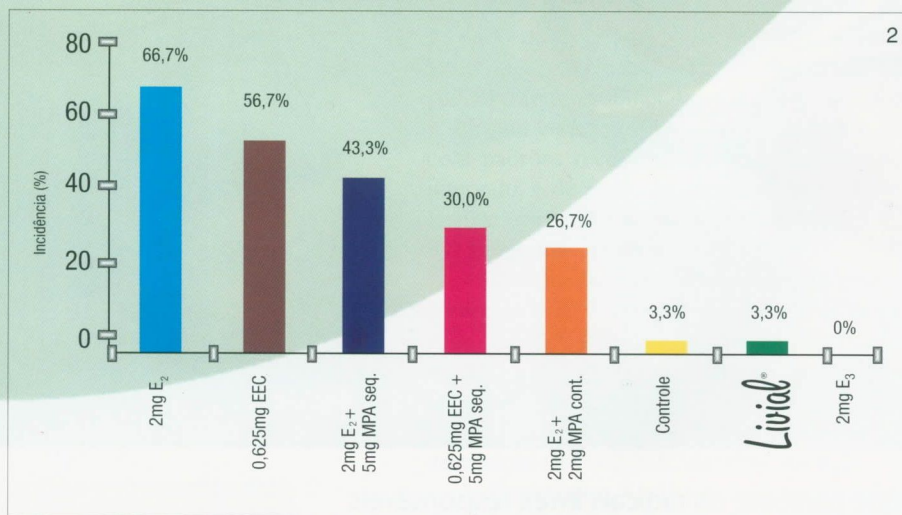
1. Stocker R. et Bowry V.W.: Tocopherol - Mediated Peroxidation of Lipoprotein Lipids and its Inhibition by Co-Antioxidants. In Cadenas E. et Packer L.: Handbook of Antioxidants. ed. New York, Marcel Dekker, Inc, 1996, pp 27-41.
2. Stephens N. G. et al.: Randomised Controlled Trial of Vitamin E in Patients with Coronary Disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS), Lancet, 1996, 347 (9004): 781-6.
3. Steinberg D. et al.: Beyond Cholesterol. Modification of Low-Density Lipoprotein that Increases Atherogenicity. N. Engl. J. Med. 1989, 320 (14): 915-924.
4. Killion, S. L. et al.: Vitamin E Levels in Human Atherosclerotic Plaque, Atherosclerosis 1996, 126 (2): 289-97.



Consumer Health

# Não deixe a TRH interferir no seu diagnóstico

## Aumento na densidade mamária - 1 ano de tratamento.



### Referências bibliográficas:

1. Erel CT, Elter K, Akaman C et al. Mammographic changes in women receiving tibolone therapy. *Fertil Steril* 1998; 69(5): 870-75.
2. Valdivia I, Ortega D. A one year evaluation of mammary radiographic density (Mx Dx) changes with different HRTs regimens in climacteric women. *Acta Obstet et Gynaecol Scand* 1997; 76 (176 suppl) (Abstract P 48.8).
3. Gompel A, Kandouz M, Siromachkova M et al. The effect of tibolone on proliferation, differentiation and apoptosis in normal breast cell. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11 (Suppl 1): 77-79.
4. Chetrite G, Kloosterboer HJ, Pasqualini JR. Effect of Tibolone (Org OD 14) and its metabolites on Estrogene Sulphatase activity in MCF-7 and T-47 Mammary Carver Cells. *Anticancer Research* 1997; 17: 135-40.
5. Kloosterboer HJ, Schoonen WGEJ, Deckers GH et al. Effects of Progestagens and Org OD14 in In Vitro and Vivo Tumor models. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1994; 49, 4-6: 311-318.

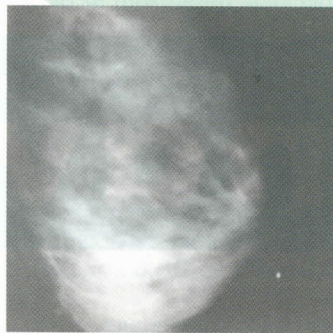


**Livial**<sup>®</sup> NÃO AUMENTA A DENSIDADE MAMOGRÁFICA.<sup>1,2</sup>

**Livial**<sup>®</sup> não interfere com os  
procedimentos de diagnóstico.



Mulher recebendo  
E<sub>2</sub>/NETA transdérmico.



Mesma mulher 1 ano após  
a mudança para Livial.

2

Livial não age como um estrogênio no tecido mamário.\*<sup>3,4,5</sup>

\* Estudos pré-clínicos.

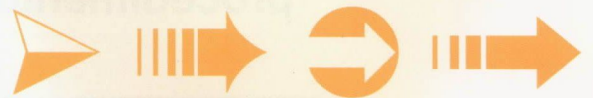


Akzo Nobel Ltda  
Divisão **ORGANON**  
R. João Alfredo, 353 - São Paulo - SP  
CGC 60.561.719/0007-19



ATENDENDO ÀS NECESSIDADES ESPECÍFICAS DA MULHER

M  
a  
m  
a



VINO RELBINA

# navelbine®

Estabelecendo as  
novas coordenadas  
em Câncer de Mama  
e Pulmão

P  
u  
l  
m  
ã  
o

F.D.A.  
approved

ou mais. Agora relatamos achados adicionais, entre esse mesmo grupo de mulheres, em que procuramos aprofundar a questão da causalidade e investigar outros fatores de risco de desenvolver câncer de mama e lesão pré-maligna. Os resultados concernentes à idade das clientes, apesar de terem sido apresentados no trabalho anterior, foram também aqui relatados para ter-se uma visão de conjunto sobre os dez fatores de risco investigados.

## MÉTODO

A metodologia utilizada nesta investigação foi descrita em trabalho anterior<sup>11</sup>. As 3.209 mulheres assintomáticas atendidas em uma clínica privada, entre dezembro de 1993 e julho de 1996, preencheram um questionário e foram examinadas clinicamente e submetidas à mamografia. Foram diagnosticadas e confirmadas por exame histopatológico 28 lesões malignas e 13 pré-malignas.

Os dez fatores potencialmente de risco para câncer de mama aqui investigados foram analisados de forma dicotômica, nos seguintes termos:

1. Idade (em anos): mulheres com 50 anos de idade ou mais (sim/não).
2. História familiar: mulheres com parentes de primeiro e segundo grau com câncer de mama (sim/não).
3. Menarca precoce: mulheres cuja primeira menstruação ocorreu aos 11 anos de idade ou menos (sim/não).
4. Nuliparidade: mulheres que não tiveram filho (sim/não).
5. Uso de anticoncepcional oral: mulheres que usaram anticoncepcional oral por algum período (sim/não).
6. Não-amamentação: mulheres que não amamentaram tempo algum (sim/não).
7. Gravidez tardia: mulheres cuja primeira gravidez a termo foi após os 35 anos de idade (sim/não).
8. Menopausa tardia: mulheres cujo último período menstrual fisiológico foi após os 55 anos de idade (sim/não).
9. Terapia de reposição hormonal: mulheres que usaram estrogênio ou estrogênio associado a progestogênio por algum período como terapia para sintomas da menopausa (sim/não).
10. Antecedente pessoal de câncer de mama: mulheres assintomáticas que foram mastectomizadas por câncer de mama (sim/não).

A existência de associação entre câncer de mama e cada um dos fatores de risco foi investigada, sendo obtidas

estimativas das RCs, por ponto e por intervalo. Em uma segunda etapa, foram selecionadas somente as variáveis cujo nível crítico do teste (valor de P) foi menor que 0,05 para entrarem em uma equação de regressão logística. O objetivo foi a análise conjunta das variáveis estatisticamente relacionadas com a presença de câncer de mama. Para esta análise, foi utilizado o programa estatístico SAS<sup>17</sup>.

## RESULTADOS

A análise inicial, univariada, indicou existir associação entre câncer e apenas dois fatores de risco: o uso de anticoncepcional oral e o fato de ter tido câncer de mama anteriormente (Tabela 1): as mulheres que fizeram uso de anticoncepcional oral apresentaram risco de desenvolver câncer de mama pelo menos 1,6 vezes maior (RC = 3,7; IC de 95%: 1,6-8,5). O risco de desenvolver essa neoplasia em mulheres que já tiveram câncer de mama e foram mastectomizadas é pelo menos 3,8 vezes maior (RC = 17,4; IC de 95%: 3,8-80,4). Os demais fatores de risco não se mostraram associados de maneira estatisticamente significativa ao câncer de mama. Ressalta-se que não foi encontrada a associação entre idade e câncer de mama (RC= 1,0; IC de 95%: 0,5-2,0). A presença de câncer de mama em parentes de primeiro e segundo grau, o que traduziria um fator familiar na etiologia da neoplasia, não esteve associada ao câncer de mama, mas os níveis de significância ficaram próximos à região de rejeição do teste (RC = 2,0; IC de 95%: 0,9-4,5).

Analisando o efeito conjunto dos fatores significativos, por meio da técnica de regressão logística, houve pouca modificação dessas estimativas de risco para desenvolver a doença.

A tabela 2 sumariza os resultados da análise dos fatores de risco associados ao desenvolvimento tanto de câncer como de lesões pré-malignas. A análise mostrou resultados semelhantes aos da tabela 1, ou seja, apenas duas variáveis estavam estatisticamente relacionadas a lesões malignas e pré-malignas: o uso de anticoncepcional (próximo da significância) e o fato de ter tido câncer de mama anteriormente (estatisticamente significativo).

Investigou-se o efeito combinado desses dois fatores de risco e um outro marginal (terapia de reposição hormonal) e a presença de câncer de mama (Tabela 3). A magnitude da associação entre o antecedente pessoal de câncer de mama e o desenvolvimento desta neoplasia na mama contralateral à mastectomizada foi alterada na presença do uso de anticoncepcional e da terapia de reposição hormonal. Esse sinergismo foi identificado

**Tabela 1 – Fatores de risco para câncer de mama em 3.209 mulheres assintomáticas examinadas em clínica privada de mamografia, no período de dezembro de 1993 a julho de 1996: análise univariada com as variáveis expressas sob forma dicotômica e com o modelo de regressão logística**

Fatores de risco	Prevalência (%)	Análise univariada			Regressão logística	
		RC	IC 95%	P <sup>1</sup>	RC	IC 95% <sup>2</sup>
Idade (≥ 50 anos)	40,0	1,0	0,5-2,0	1,00	–	–
História familiar	19,0	2,0	0,9-4,5	0,08	–	–
Menarca precoce	29,3	0,7	0,3-1,6	0,41	–	–
Nuliparidade	15,0	0,7	0,2-2,3	0,78	–	–
Anticoncepcional oral	9,9	3,7	1,6-8,5	0,005*	3,9	1,7-8,9
Não-amamentação	31,9	1,2	0,5-2,6	0,68	–	–
Gravidez tardia	17,1	0,8	0,3-2,3	1,00	–	–
Menopausa tardia	3,0	2,4	0,6-10,5	0,21	–	–
Terapia de reposição hormonal	16,9	2,0	0,9-4,5	0,12	–	–
Antecedente pessoal de câncer de mama	0,5	17,4	3,8-80,4	0,008*	19,6	4,1 - 92,7

RC = razão de chances; IC = intervalo de confiança; P = probabilidade

<sup>1</sup> Teste Exato de Fisher

<sup>2</sup> Foram relacionadas para a análise de regressão logística as variáveis cujo nível crítico do teste de Fisher (valor de P) foi menor que 0,05.

**Tabela 2 – Fatores de risco para câncer de mama e lesões pré-malignas em 3.209 mulheres assintomáticas examinadas em clínica privada de mamografia, no período de dezembro de 1993 a julho de 1996: análise univariada com as variáveis expressas sob a forma dicotômica**

Fatores de risco	RC	IC 95%	P <sup>1</sup>
Idade (≥ 50 anos)	1,1	0,6-2,0	0,87
História familiar	1,4	0,7-2,8	0,42
Menarca precoce	0,8	0,4-1,6	0,60
Nuliparidade	0,4	0,1-1,4	0,19
Anticoncepcional oral	2,2	1,0-4,9	0,06
Não-amamentação	1,2	0,6-2,3	0,50
Gravidez tardia	0,7	0,3-1,7	0,53
Menopausa tardia	1,6	0,4-6,8	0,36
Terapia de reposição hormonal	1,6	0,8-3,3	0,20
Antecedente pessoal de câncer de mama	11,6	2,5-52,6	0,01

RC = razão de chances; IC = intervalo de confiança; P = probabilidade

<sup>1</sup> Teste Exato de Fischer

**Tabela 3 – Interação dos fatores de risco na ocorrência de câncer de mama e lesões pré-malignas, em 3.209 mulheres assintomáticas atendidas em clínica privada de mamografia, no período de dezembro de 1993 a julho de 1996, utilizando o modelo de regressão logística**

Fatores de risco	Regressão logística	
	RC	IC 95%
Câncer de mama		
Antecedente pessoal de câncer de mama	23,9	4,9-115,9
Anticoncepcional oral	4,0	1,7-9,3
Terapia de reposição hormonal	2,3	1,0-5,3
Câncer de mama e lesões pré-malignas		
Antecedente pessoal de câncer de mama	12,1	2,6-55,6
Anticoncepcional oral	2,9	1,0-5,0

RC = razão de chances; IC = intervalo de confiança

utilizando a técnica de regressão logística: a RC aumentou de 17,4 para 23,9. Não houve interação do efeito biológico do uso de anticoncepcional oral e da terapia de reposição. Por outro lado, se considerarmos conjuntamente os casos de câncer e de lesões pré-malignas, o efeito combinado dos fatores de risco não alterou significativamente o risco de desenvolver essas condições. Tais fatos talvez possam ser explicados pelo pequeno número de mulheres que apresentaram mais de um fator de risco, o que dificulta a identificação e a avaliação do efeito conjunto.

A tabela 4 mostra que mulheres mastectomizadas têm 11% de probabilidade de desenvolver um segundo tumor na mama contralateral. Essa chance é menor (2%) quando a mulher fez uso de anticoncepcional oral e menor ainda no caso de ter sido submetida à terapia de reposição hormonal (1%).

## DISCUSSÃO

Na presente investigação, a análise da associação entre dez fatores considerados de risco potencial e lesões

subclínicas da mama, malignas e pré-malignas, em mulheres assintomáticas, atendidas em uma clínica de mamografia, indicou que apenas dois deles estavam estatisticamente associados à presença da doença: o uso de anticoncepcional oral e o fato de já ter tido câncer de mama anteriormente.

O primeiro desses fatores de risco é altamente prevalente na população feminina. Pela Pesquisa Nacional sobre Demografia e Saúde, realizada no país em 1996, 20,7% das mulheres brasileiras em união, entre 15 e 49 anos, usam anticoncepcionais orais<sup>15</sup>. Em nosso estudo, 10% das mulheres usaram anticoncepcional oral e o risco de ter câncer de mama foi maior, pelo menos, 1,6 vezes nesse grupo de mulheres. O achado é consistente com outros estudos. Muitas são as evidências de que os hormônios têm influência sobre o crescimento de tumores mamários<sup>19</sup> e há indícios de que a indução carcinogênica por hormônios ocorra durante a fase de crescimento ativo da mama, na adolescência e no início da vida adulta. Para alguns estudiosos, um efeito adverso é possível quando anticoncepcionais orais são administrados por

**Tabela 4 – Probabilidade de ocorrência de câncer, segundo determinados fatores de risco, em 3.209 mulheres assintomáticas, examinadas em clínica privada de mamografia, no período de dezembro de 1993 a julho de 1996**

Fatores de risco	Probabilidade de ocorrência de câncer (%)
Antecedente pessoal de câncer de mama	11
Anticoncepcional oral	2
Terapia de reposição hormonal	1

longos períodos em mulheres jovens<sup>12</sup>. É relatado também que anticoncepcionais orais administrados antes da primeira gravidez a termo podem ter leve efeito no risco de desenvolver câncer<sup>13</sup>. No entanto, permanece incerto em muitas investigações se tais contraceptivos aumentam realmente o risco de câncer de mama porque, sendo as estimativas de risco pequenas, elas podem ser facilmente descartadas como resultantes do acaso ou de um viés.

O outro fator de risco, estatisticamente relacionado a câncer em nosso estudo, foi o antecedente pessoal de câncer de mama. Há que se considerar que a prevalência de mulheres mastectomizadas é muito baixa na população. Em nosso trabalho, 0,5% haviam sido operadas por câncer de mama. No entanto, o aumento da prevalência de lesões malignas e pré-malignas nessas mulheres é fato relatado em muitos estudos<sup>16</sup>. Em nosso caso, particularmente, o risco de as mulheres desenvolverem um segundo tumor é alto, pelo menos 3,8 vezes maior. Destaca-se, porém, que a amplitude do intervalo de confiança obtido para essa variável sugere instabilidade do efeito encontrado (RC = 17,4; IC de 95%: 3,8-80,4), devido ao pequeno número de mulheres nessa situação. Estima-se que 11% dessas mulheres possam desenvolver um segundo tumor na mama contralateral residual. Esses resultados são consistentes com outros já publicados. Estudos têm verificado que o risco de uma mulher tratada por câncer desenvolver um segundo tumor primário de mama é, pelo menos, 5 vezes maior<sup>3</sup>. O antecedente pessoal de câncer de mama tem sido considerado o mais importante fator de risco para desenvolver câncer de mama<sup>5</sup>. Contudo, essa associação é controversa, uma vez que não se pode afirmar em qual situação o tratamento cirúrgico eliminou o risco de um segundo tumor na mama residual ou a possibilidade de metástase<sup>9</sup>. Além disso, a inclusão de mulheres mastectomizadas no grupo de assintomáticas, aparentemente normais<sup>1</sup>, pode ser contestada por alguns<sup>6</sup>. Para tais estudiosos, todo processo ou doença tratável com melhoria do prognóstico constitui-se numa forma de anormalidade. Mulheres mastectomizadas foram tratadas do câncer de mama cirurgicamente, e esse tratamento implicou melhor prognóstico.

A presença de câncer de mama em parentes de primeiro grau tem sido consistentemente relacionada a um aumento de duas ou três vezes no risco de desenvolver câncer de mama<sup>14,18</sup>. Alterações genéticas como translocações, recombinações ou deleções de genes estão relacionadas à carcinogênese. A distinção entre câncer, especificamente de natureza familiar, daqueles relacionados à ação do meio ambiente sobre os genes

pode ser muito difícil, embora importante. Em nosso estudo, os resultados mostraram níveis de significância no limite do teste, o que pode ser explicado pelo pequeno número de casos de câncer assintomático e deixa o assunto ainda em aberto. Não foi significativa a associação entre câncer e terapia de reposição hormonal. É pouco provável que o uso de estrogênios exógenos como terapia de reposição seja um fator de risco para câncer de mama<sup>4,7</sup>, mas alguns investigadores acreditam que o uso prolongado possa estar associado a um aumento do risco<sup>2,8</sup>. Em uma investigação, utilizando-se a técnica de metanálise sobre o efeito da terapia de reposição hormonal e o risco de desenvolver câncer de mama, a associação esteve presente nas mulheres com história familiar de câncer de mama, havendo uma relação de dependência com o tempo de administração dos hormônios<sup>14</sup>. Não houve interação do efeito biológico da terapia de reposição hormonal na presença dos fatores de risco mais fortemente associados a câncer de mama na presente investigação.

Acredita-se que fatores de risco fracamente preditivos de câncer de mama, ou seja, associados a um risco relativo menor que 2,0, sejam de pouco uso para serem utilizados em rastreamentos, porque discriminam mal as portadoras de câncer das mulheres saudáveis<sup>14</sup>. Em relação a essa quantificação do risco, muitos estudos têm verificado que nenhum fator é isoladamente forte nem suficientemente prevalente na população, de modo a caracterizar grupos de mulheres de maior risco para desenvolver câncer de mama<sup>6</sup>, situação em que seria recomendado um acompanhamento mais cuidadoso ou o uso de testes para rastreamento de câncer<sup>18,20</sup>.

Como conclusão, embora sejam apontadas múltiplas condições relacionadas com o desenvolvimento de câncer de mama, o estudo apontou dois fatores como de risco para essa neoplasia. O antecedente pessoal de câncer de mama, apesar de estar mais fortemente associado à doença, tem baixa prevalência e, portanto, um risco atribuível desprezível. Porém, na presença desse risco, é importante que a mulher tenha um seguimento clínico com avaliação mamográfica cuidadosa da mama residual para detectar sinais de malignidade precocemente. O uso do anticoncepcional oral, por sua vez, tem prevalência alta na população feminina e merece estudos adicionais, de modo a esclarecer a relação do risco de desenvolver câncer de mama com outros aspectos, tais como: dosagem de estrogênio na composição do anticoncepcional administrado, tempo de uso, idade em que a mulher iniciou a medicação e a duração em relação à primeira gravidez a termo.

## KEYWORDS

Breast cancer;  
Risk factors;  
Epidemiology

## ABSTRACT

### RISK FACTORS IN BREAST CANCER AND PRE-MALIGNANT LESIONS AMONG ASYMPTOMATIC WOMEN IN THE FEDERAL DISTRICT

**Objective:** To study the association among breast cancer and ten risk factors.

**Method:** A cross sectional study was carried out from December 1993 to July 1996, in a private mammography clinic in the Federal District. A total of 3,209 women with no breast complaints or symptoms were identified among 5,684 women. All women completed a standard questionnaire and were submitted to clinical breast examination and a mammography. The eligibility and selection criteria, characteristics of the instrument and technical procedures are in agreement with recommended international standards. Gross estimates per point and per interval of odds ratios (OR) were obtained for the variables. The logistic regression technique and SAS statistical software were used in the joint analysis of the factors.

**Results:** Previous history of breast cancer (OR = 17.4; IC 95%: 3.8-80.4) and use of oral contraceptives (OR = 3.7; IC 95%: 1.6-8.5) were the risk factors shown to be associated with breast cancer. No statistical relation was found between breast cancer and the other factors in the study: late age at menopause, nulliparity, not breast feeding, age of first pregnancy, early age at menarche, hormone replacement therapy, age, and family history of breast cancer. The latter showed statistical significance levels close to rejection (OR = 2.0; IC 95%: 0.9-4.5).

**Conclusion:** The secondary prevention, through the detection of sub-clinical lesions, is the better alternative to reduce breast cancer mortality, because there are many risk factors involved.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BASSET LW, HENDRICK RE, BASSFORD TL et al. Quality determinants of mammography. Clinical practice guideline No 13. AHCPR Publication No 95 - 0632. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. 1994.
2. BRINTON LA, SHAIRER C. ESTROGEN replacement therapy and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 66-79.
3. CHAUDARY MA, MILLS RR, HOSKINS EO et al. Bilateral primary breast cancer: a prospective study of disease incidence. *Br J Surg* 1984; 71: 711-714.
4. COLDITZ GA, STAMPFER MJ, WILLET WC et al. Family history, age and risk of breast cancer. *JAMA* 1993; 270: 338-43.
5. FISHER ER, FISHER B, SASS R et al. Pathologic finding from the national surgical adjuvant breast project (protocol 4). XI. Bilateral breast cancer. *Cancer* 1984; 54: 3002-3011.
6. FLETCHER RH, FLETCHER SW, WAGNER EH. Anormalidade. In: *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. 3 (ed.) Porto Alegre: Artes Médicas. 1996; 29-51
7. GRADY D, RUBIN SM, PETITTI DB et al. Hormonal therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-1037
8. HISLOP TG, ELWOOD JM, COLDMAN AJ et al. Second primary cancers of the breast: incidence and risk factors. *Br J Cancer* 1984; 49: 79-85.
9. HULKA BS, LIU ET, LININGER RA. Steroid hormones and risk of breast cancer. *Cancer* 1994; 74: 1111-1124.

10. KELSEY JL. Breast cancer epidemiology: summary and future directions. *Epidemiologic Reviews* 1993; 15: 256-263.
11. LAMAS JM, PEREIRA MG. Prevalência de lesões malignas e pré-malignas subclínicas da mama em mulheres assintomáticas no Distrito Federal. Tese de Mestrado, Universidade de Brasília, 1998.
12. LIPNICK, SPEIZER FE, BAIN C et al. Case-control study of risk indicators women with premenopausal and early past menopausal breast cancer. *Cancer* 1984; 53: 1020-1024.
13. MACPHERSON K, NEIL A, VESSEY MP, DOLL R. Oral contraceptives and breast cancer. *Lancet* 1983; 2: 1414-1415.
14. MANT D, VESSEY MP. Epidemiology of breast cancer. In: BLAND KI, COPELAND EM, III, (eds.) *The breast comprehensive management of benign and malignant diseases*. Florida: WB Saunders. 1991; 235-246.
15. Pesquisa nacional sobre demografia e saúde. Rio de Janeiro, BEMFAM, 1996.
16. ROUBIDOUX MA, HELVIE MA, WILSON TE et al. Women with breast cancer: histologic finding in the contralateral breast. *Radiology* 1997; 203: 691-694.
17. SAS/STAT. User's guide version 6, Fourth edition, volume 1. Cary, NC: USA, 1990.
18. SMITH RA. The epidemiology of breast cancer. In: KOPANS DB, MENDELSON EB (eds.) *Syllabus: a categorical course in breast imaging*. Radiological Society of North America 1995; 3: 7-20.
19. STEINBERG KK, THAKER SB, SMITH SJ et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 1985-1990.
26. VESSEY MP. Exogenous hormones in the etiology of cancer in women. *J Roy Soc Med* 1984; 77: 542-549.

***Endereço para correspondência***

*Janice Magalhães Lamas*

*Centro Clínico Oswaldo Cruz, SHL Sul – Quadra 716*

*Bloco F – sala 510*

*70390-903 – Brasília, DF*



Luiz Alberto Barcellos Marinho  
Ana Neuza Vieira-Matos  
Ovídio Rettori

Departamento de  
Tocoginecologia – Caism/  
Unicamp

## ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES TRATADAS DE CÂNCER DE MAMA: IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO DO PESO CORPORAL E DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR

*Rev bras Mastol 1999; 9: 115-119*

### UNITERMOS

Acompanhamento do câncer  
de mama;  
Perda de peso;  
Aversão alimentar.

### RESUMO

Não existe unanimidade entre os oncologistas quanto ao melhor protocolo de acompanhamento das pacientes tratadas de câncer de mama. Na prática, observa-se, em geral, uma tendência favorecendo o modelo intensivo de acompanhamento que, além da história clínica e do exame físico, inclui vários exames complementares periódicos, dentre os quais perfil bioquímico, marcadores tumorais, mamografia, Raio X de tórax, ecografia e cintilografia. Vários estudos recentes, entretanto, questionam a eficácia desse modelo de acompanhamento, e protocolos chamados “clínicos”, que utilizam história clínica e exame físico cuidadosos, complementados por mamografia anual, vêm sendo recomendados. Os autores revisam esses e outros trabalhos que destacam, ademais, o valor da avaliação do peso corporal como parte da história e do exame físico dessas pacientes. Observações dos próprios autores reforçam a importância da perda de peso como indicadora da retomada do crescimento tumoral nessas pacientes e sugerem o desenvolvimento de aversão alimentar como outro parâmetro que poderia ser de ajuda adicional como indicador clínico de recidiva de câncer de mama. A avaliação cuidadosa desses parâmetros, como parte da história e do exame físico da paciente, poderia melhorar a qualidade do acompanhamento sem onerar os serviços de saúde.

Aceito para publicação em junho de 1999

### INTRODUÇÃO

Apesar de todo o progresso registrado na área de diagnóstico precoce e tratamento de câncer de mama, o problema da recidiva tem permanecido como um desafio. Toda mulher que teve alguma vez câncer de mama enfrenta o fantasma permanente de uma possível recorrência. Por essa razão, terminado o tratamento do tumor primário, as pacientes são rotineiramente submetidas a diversos protocolos de acompanhamento, visando diagnosticar e tratar precocemente a recidiva.

### PROTOCOLOS DE ACOMPANHAMENTO

Os diversos protocolos atuais de acompanhamento são basicamente de dois tipos: o seguimento chamado “intensivo”, que inclui, além da história clínica e do exame físico, vários exames complementares periódicos, dentre os quais: perfil bioquímico, marcadores tumorais, mamografia, ecografia e cintilografia, e o seguimento chamado “clínico”, que utiliza a história clínica e o exame físico da mesma maneira que o seguimento intensivo, associados à mamografia anual, sendo, porém, os outros

exames complementares indicados apenas quando há suspeita clínica de recidiva.

Os exames instrumentais e laboratoriais propostos para o modelo intensivo de seguimento são muito caros. Nos Estados Unidos, o custo dessa forma de seguimento, no primeiro ano, para pacientes nos estádios I e II, foi calculado em 1.417 dólares<sup>23</sup>. A eficácia do modelo intensivo de acompanhamento tem sido também questionada. Estudos atuais mostram que o acompanhamento tipo intensivo não tem maior impacto na sobrevida e na qualidade de vida das pacientes quando comparado com o seguimento tipo clínico, que, ademais, é muito menos dispendioso<sup>10,21</sup>. Vários trabalhos anteriores e outros mais recentes também lançaram dúvidas sobre a eficácia de alguns dos mais sofisticados exames utilizados rotineiramente no acompanhamento tipo intensivo<sup>2,17,18,22,27,30</sup>. Provavelmente, por essa razão, observa-se, atualmente, uma tendência mais favorável ao modelo de acompanhamento clínico que ao de acompanhamento intensivo.

Seguindo essa tendência, em publicação recente<sup>1</sup>, a *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), após revisão cuidadosa da literatura, considerou que não há evidências suficientes para recomendar a realização rotineira da maioria dos exames complementares incluídos nos protocolos de seguimento intensivo. De acordo com painel de especialistas da ASCO, o acompanhamento dessas pacientes deveria basear-se no auto-exame mensal, na mamografia anual, na história clínica e no exame físico cuidadosos a cada três ou seis meses, durante três anos, a cada seis ou doze meses nos dois anos seguintes e anualmente, a partir de cinco anos de acompanhamento, portanto, um protocolo de acompanhamento clínico.

## PERDA DE PESO COMO INDICADOR DE RECIDIVA

Na publicação recente da ASCO citada anteriormente<sup>1</sup>, a perda de peso está incluída entre os sintomas que podem sugerir a presença de doença metastática durante o seguimento de pacientes tratadas por câncer de mama. A avaliação do peso corporal, embora seja um dado clínico extremamente fácil de ser aferido com precisão, não tem merecido suficiente interesse da classe médica, como possível sinalizador de um processo neoplásico em andamento.

Vários grupos de pesquisadores, entretanto, têm encontrado uma relação irrefutável entre perda de peso e crescimento tumoral e demonstrado o valor prognóstico da perda de peso na evolução de vários tipos de câncer, inclusive câncer de mama<sup>7,19,28</sup>.

O trabalho desenvolvido pelo *Eastern Cooperative Oncology Group*<sup>7</sup> mostrou que pacientes com vários tipos de câncer, inclusive de mama, tidas como de bom prognóstico, apresentavam sobrevida menor quando referiam perda de peso corporal, mesmo quando a perda de peso era menor que 5%. Uma publicação posterior do mesmo grupo de estudo<sup>8</sup>, particularizando pacientes com câncer de mama, mostrou que qualquer grau de perda de peso nessas pacientes reduzia a sobrevivência em 2/3 em relação ao grupo que não tinha perda de peso. Na realidade, ficou evidente nesse último trabalho que perdas menores que 5% tiveram um impacto negativo tão importante na sobrevida dessas pacientes quanto perdas maiores ou severas (entre 5% e 10% e superiores a 10%).

Em uma pesquisa recente, realizada na Dinamarca com 2.445 pacientes portadoras de câncer de mama, evidenciou-se, também, que o baixo peso corporal ou a perda de peso prévia ao diagnóstico indicava um prognóstico pior, independentemente da característica clínica do tumor<sup>9</sup>.

Também existe, entre os oncologistas, o conceito de que o câncer de mama não é um tumor caquetizante. Realmente, apesar de que no passado correlações anátomo-patológicas demonstravam que 33% das mulheres com câncer de mama morriam caquéticas<sup>29</sup>, atualmente são raros os casos em que se observa o estado de caquexia, mesmo em pacientes com câncer de mama terminal. A evolução dos métodos de tratamento certamente mudou a história natural do câncer mamário.

Atualmente, com o tratamento do tumor primário, as pacientes apresentam longos períodos livres de doença. Uma vez que a recorrência se manifesta, é tratada com nova cirurgia, quimio ou hormonioterapia. O crescimento tumoral multifocal fulminante, que leva à morte, instala-se tardiamente, não havendo, provavelmente, tempo para o desenvolvimento da caquexia propriamente dita. Vale a pena lembrar que caquexia é a etapa final de um processo que começa com perda discreta do peso corporal. As pesquisas publicadas, principalmente por Dewys et al.<sup>7,8</sup>, não deixam dúvidas sobre a importância de pequenas perdas de peso como fator prognóstico em câncer de mama. Perdas de peso dentro dos limites encontrados por esses autores (até 5% nos últimos 6 meses) passariam facilmente despercebidas pelo médico, principalmente em pacientes bem nutridas e até obesas, como costuma ser o caso das pacientes com câncer de mama.

Com a inclusão da perda de peso entre os parâmetros recomendados recentemente pela ASCO<sup>1</sup> para o acompanhamento das pacientes com câncer de mama, espera-se maior atenção dos oncologistas para a relação entre perda de peso e recidiva.

Em trabalho prospectivo recente, acompanhamos 118 mulheres tratadas de câncer de mama, estágio II B axila positiva e III, com aferições bimensais do peso corporal<sup>13,14</sup>. Constatou-se, após um período de 14 meses, que, enquanto o subgrupo de mulheres que se mantiveram livres de recidiva não apresentou perda significativa do peso corporal, a maioria das mulheres que recidivaram durante o estudo teve perda significativa e inexplicada de peso, e uma paciente ganhou peso excessivamente. Em 70% das pacientes, o início das alterações de peso antecedeu em vários meses o diagnóstico de recidiva, sugerindo que poderia ser um indicador precoce de recorrência. O grau de perda de peso, entretanto, variou muito entre as mulheres, chegando a ser muito pequeno para algumas, principalmente no início.

Essas observações reforçam a conclusão dos trabalhos citados anteriormente<sup>7,8</sup> de que qualquer grau de perda de peso, mesmo pequeno, associa-se com mau prognóstico em pacientes com câncer de mama. O limite além do qual uma queda de peso deveria ser considerada como um sinal de alerta para recidiva vai, provavelmente, depender dos mecanismos homeostáticos de cada indivíduo: para pacientes que normalmente oscilam muito pouco seu peso, ao redor da própria média, uma perda de peso pequena já poderia levantar a suspeita, enquanto para outras, com grandes oscilações, o limite de segurança ou alerta poderia ser muito maior.

O acompanhamento cuidadoso e freqüente do peso corporal, durante o intervalo livre de doença, permitiria definir os limites fisiológicos de variação de peso de cada paciente e, portanto, identificar o início de uma alteração (perda ou ganho anômalo) que, na ausência de outras causas clínicas, poderia estar indicando retomada do crescimento tumoral.

Os trabalhos revisados enfatizam a importância da monitorização do peso corporal durante o acompanhamento das pacientes tratadas de câncer de mama, indicando que poderia ser um meio simples e econômico de ajuda na identificação das pacientes com suspeita de recidiva, nas quais um protocolo mais intensivo de acompanhamento estaria indicado.

## **AVERSÃO ALIMENTAR**

A relação da aversão alimentar e do câncer tem sido objeto de várias pesquisas em animais de laboratório. Trabalhos utilizando o sarcoma PW-739 e o tumor de Leydig mostraram uma firme correlação entre o crescimento tumoral e o aparecimento de aversão alimentar<sup>3,4,5</sup>.

Em pacientes com câncer, vários autores têm demonstrado uma freqüência maior de aversão alimentar associada ao tratamento quimio e radioterápico<sup>11,15,24</sup>. A aversão alimentar associada diretamente ao crescimento tumoral tem sido menos estudada em humanos, mas os dados publicados<sup>6</sup> sugerem que a correlação entre crescimento tumoral e aversão alimentar, encontrada em modelos experimentais, pode também ser uma realidade em pacientes com câncer.

Dewys et al. constataram que 32% das pacientes com vários tipos de câncer, inclusive de mama, desenvolveram aversão a carnes, correlacionada com a alteração do limiar de percepção ao sabor amargo, que, por sua vez, aumentou em freqüência com a extensão da doença<sup>6</sup>. Outros autores confirmaram o aumento da freqüência de alterações na percepção dos sabores em pacientes e em animais de laboratório com câncer e sua associação com o desenvolvimento de aversão alimentar<sup>16, 25</sup>. Se o desenvolvimento de aversão alimentar guarda uma relação com crescimento tumoral seria de esperar que se manifestasse em pacientes com recidiva e, dependendo da freqüência e da precocidade com que a alteração estivesse presente, poderia ser outro parâmetro clínico de utilidade no acompanhamento da paciente tratada de câncer.

No trabalho anteriormente mencionado<sup>13</sup>, constatamos que a freqüência de aversão alimentar foi maior nas pacientes com recidiva, principalmente nas pacientes com metástases disseminadas, que nas pacientes que se mantiveram no intervalo livre de doença. Em algumas pacientes a alteração foi tardia, mas na maioria antecedeu o diagnóstico de recorrência em vários meses, sugerindo que poderia ser um parâmetro clínico adicional que valeria a pena monitorizar durante o acompanhamento dessas pacientes.

Provavelmente, perda de peso e aversão alimentar em pacientes com câncer apresentam um mecanismo comum. Uma das hipóteses seria a produção de substâncias por parte das células tumorais que alterariam o metabolismo de nutrientes e atuariam, direta ou indiretamente, sobre o sistema nervoso central, onde estão localizados os centros da fome e da saciedade, alterando o comportamento alimentar.

Atualmente, há consenso de que isso poderia acontecer por ação de fatores secretados pelas próprias células tumorais ou em resposta a elas, que se encontrariam no sangue em concentrações muito pequenas para serem identificados pelos métodos usuais, porém suficientes para produzirem efeitos devastadores na homeostase<sup>4,12,20,26</sup>. A natureza química desses fatores continua sendo matéria de controvérsias. A confirmação dessa hipótese e a identificação dos fatores envolvidos

poderiam levar a um marcador muito mais sensível e confiável para o acompanhamento das pacientes tratadas de câncer de mama que os disponíveis na atualidade.

## CONCLUSÕES

A avaliação do peso corporal é um dos parâmetros clínicos recomendados, atualmente, como parte do protocolo de acompanhamento das pacientes tratadas de câncer de mama. Perda de peso contínua, sem causa aparente, ainda que de pequeno grau, freqüentemente sinaliza retomada do crescimento tumoral nessas pacientes. Aversão alimentar pode também anteceder o diagnóstico de recidiva.

A inclusão desses parâmetros na monitorização das pacientes assintomáticas tratadas de câncer de mama

poderia contribuir para a racionalização dos recursos disponíveis para o acompanhamento dessas pacientes no contexto mais amplo dos serviços de saúde.

A aferição desses parâmetros não exige tecnologia complexa, podendo ser feita pela própria paciente como parte do auto-exame ou em unidades básicas de saúde, próximas ao local de moradia das mesmas, nos intervalos dos exames de rotina recomendados pela ASCO<sup>1</sup>. Uma vez constatadas alterações sugestivas de recidiva, as pacientes seriam encaminhadas para serviços de referência com a finalidade de realizarem os exames complementares de maior complexidade e custo, necessários para a confirmação da suspeita de recorrência. Protocolos experimentais deveriam testar essa hipótese que, se confirmada, permitiria um atendimento de melhor qualidade, extensivo a um número maior de pacientes.

## KEYWORDS

Breast cancer follow-up;  
Weight loss;  
Food aversion.

## ABSTRACT

### FOLLOW-UP AFTER TREATMENT OF PRIMARY BREAST CANCER: VALUE OF THE ASSESSMENT OF BODY WEIGHT AND FOOD BEHAVIOR

Oncologists are not unanimous regarding the best protocol for postoperative surveillance of breast cancer patients. In clinical practice, a tendency is observed favoring intensive surveillance programs which, besides patient history and physical examinations, include periodical biochemical profile, tumor markers, mammography, chest roentgenography, echography and bone scans. Recently, however, several studies have questioned the efficacy of such follow-up programs. Clinical "minimalist" protocols including careful patient history and physical examinations, complemented by annual mammography, have been recommended instead. The authors review these studies and others emphasizing the value of body weight assessment as part of the patient history and physical examination. Observations by the authors are described, supporting body weight loss as an indicator of tumor growth reinitiation and suggesting food aversion development as another symptom which could be of additional help as clinical indicator of breast cancer recurrence. Careful assessment of these parameters, as part of patient history and physical examination, could contribute to improve the quality of the surveillance, at a low cost for the Health Service.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2149-2156.
2. BARROS ACS, MOTA EV, MELO NR, PINOTTI JA. O papel do CA 15.3 como marcador tumoral no câncer de mama. *Femina* 1995; 23: 523-527.
3. BERNSTEIN IL. Learned food aversion: heterogeneity of animal models of tumor-induced anorexia. *J Int Res* 1983; 4: 79-86.
4. BERNSTEIN IL. Etiology of anorexia in cancer. *Cancer* 1986; 58: 1881-1886.
5. BERNSTEIN IL, BORSON S. Learned food aversion: a component of anorexia syndromes. *Psychol Rev* 1986; 93: 462-472.

6. DeWYS WD, WALTERS K. Abnormalities of taste sensation in cancer patients. *Cancer* 1975; 36: 1888-1896.
7. DeWYS WD, BEGG C, LAVIN PT et al. Prognostic effect of weight loss to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 1980; 69: 491-497.
8. DeWYS WD, BEGG C, BAND P, TORNEY D. The impact of malnutrition on treatment results in breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1981; 65: 87-91.
9. EWERTZ M, GILLANDERS S, MEYER L, ZEDELER K. Survival of breast cancer patients in relation to factors which affect the risk of developing breast cancer. *Int J Cancer* 1991; 49: 526-530.
10. GIOVIO INVESTIGATORS Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 1994; 271: 1587-1592.
11. HOLMES S. Food avoidance in patients undergoing cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 1993; 1: 326-330.
12. LOWRY SF. Cancer cachexia revisited: old problems and new perspectives. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1-3.
13. MARINHO LAB, RETTORIO, VIEIRA-MATOS AN. Peso corporal, aversão alimentar e anemia e sua relação com recidiva de câncer de mama. In: Anais XI Congresso Brasileiro de Mastologia, Foz do Iguaçu, Paraná, 1998.
14. MARINHO LAB, RETTORIO, VIEIRA-MATOS AN. Variação do peso corporal como sinalizador de recidiva de câncer de mama. Limites de segurança. In: Anais XI Congresso Brasileiro de Mastologia, Foz do Iguaçu, Paraná 1998.
15. MATTES RD, CURRAN JR WJ, ALAVI J, POWLIS W, WHITTINGTON R. Clinical implications of learned food aversions in patients with cancer treated with chemotherapy or radiation therapy. *Cancer* 1992; 70: 192-200.
16. NIELSEN SS, THEOLOGIDES A, VICKERS ZM. Influence of food odors on food aversions and preferences in patients with cancer. *Am J Clin Nutri* 1980; 33: 2253-2261.
17. O'CONNELL MJ, WAHNER HW, AHMANN DL, EDIS AJ, SILVERS A. Value of preoperative radionuclide bone scan in suspected primary breast carcinoma. *Mayo Clin Proc* 1978; 53: 221-226.
18. PANDYA KJ, McFADDEN ET, KALISH LA et al. A retrospective study of earliest indicators of recurrence in patients on Eastern Cooperative Oncology Group adjuvant chemotherapy trials for breast cancer. *Cancer* 1985; 55: 202-205.
19. PEDERSEN H, HANSEN HS, CEDERQUIST C, LOBER J. The prognostic significance of weight loss and its integration in stage-grouping of oesophageal cancer. *Acta Chir Scand* 1982; 148: 363-366.
20. RETTORI O, VIEIRA-MATOS AN, TAHIN, QS. Variability and discontinuity of pathognomonic systemic effect caused by Walker 256 tumor progression in rats. *Tumori* 1995; 81: 370-377.
21. ROSSELLI DEL TURCO M, PALLI D, CARIDDI A, CIATTO S, PACINI P, DISTANTE V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. *J Am Med Assoc* 1994; 271: 1593-1597.
22. RUTGERS EJTh, VAN SLOOTEN EA, KLUCK HM. Follow-up after treatment of primary breast cancer. *Br J Surg* 1989; 76: 187-190.
23. SCHAPIRA DV, URBAN N. A minimalist policy of breast cancer surveillance. *J Am Med Assoc* 1991; 265: 380-382.
24. SMITH JC, BLUMSACK J. Learned taste aversion as a factor in cancer therapy. *Cancer Treat Rep* 1981; 65: 37-47.
25. SMITH BK, BARKER KM, SCHORK MA, KLUGER MJ. Development of altered taste preferences in tumor-bearing rats. *Appetite* 1994; 23: 219-230.
26. THEOLOGIDES AT. Anorexins, asthenins and cachectins in cancer. *Am J Med* 1986; 81: 696-698.
27. TORRES JCC, SANTOS CC, KALAFI A, MARINHO LAB. Value of follow-up in breast cancer. In: Anais II Convenção Latino-Americana da ESO, São Paulo, 1997. p.12
28. TUBIANA M, ATTIE E, FLAMANT R, GERADE-MARCHANT R, HAYAT M. Prognostic factors in 454 cases of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1971; 31:1801-1810.
29. WARREN S. The immediate causes of death in cancer. *Am J Med Sci* 1932; 184: 610-615.
30. WINCHESTER DP, SENER SF, KHANDERKAR JD et al. Symptomatology as an indicator of recurrent or metastatic breast cancer. *Cancer* 1979; 45: 956-960.

**Endereço para correspondência:**  
 Rua Berlin 180 – P. São Quirino  
 13089-030 – Campinas – São Paulo



*Gil Facina  
Flávio Amorim Machado  
Eliane Pereira Ribeiro Dib  
Mary Miyazawa Simomoto  
Wilson Fry Júnior  
Afonso Celso Pinto Nazário*

*Setor de Mastologia da Clínica  
Obstétrica e Ginecológica do  
Hospital Ipiranga – SP*

## CÂNCER DE MAMA NO HOMEM. ASPECTOS ATUAIS

*Rev bras Mastol 1999; 9: 120-123*

### UNITERMOS

Câncer de mama masculino;  
Tratamento.

Aceito para publicação em agosto de 1999

### RESUMO

O câncer de mama no homem acomete menos de 1% de todos os casos de carcinomas mamários e é responsável por alta morbi-mortalidade. Ocorre mais freqüentemente na 7ª década de vida e, geralmente, apresenta prognóstico reservado devido, principalmente, a estágio avançado no momento do diagnóstico. Devemos complementar o diagnóstico clínico com mamografia, ultra-sonografia e citologia. O tratamento consiste em mastectomia radical modificada, radioterapia e, freqüentemente, quimioterapia. A hormonioterapia, geralmente, apresenta bons resultados. Atualmente, utilizamos o tamoxifeno na dose de 20mg/dia.

### INTRODUÇÃO

O câncer de mama no homem constitui afecção pouco freqüente. Representa cerca de 1% de todos os carcinomas de mama e menos de 1% de todas as neoplasias malignas do homem. É responsável por 0,1% da mortalidade masculina por neoplasia maligna. A proporção homem/mulher é de aproximadamente 1/100<sup>3,9,10</sup>.

A incidência aumenta com a idade, é rara antes dos 30 anos e apresenta pico na sexta década da vida, portanto, cerca de 10 anos mais tardiamente que na mulher<sup>3,16,17</sup>. Vários autores encontraram maior incidência nos EUA e no Reino Unido quando comparada à da Finlândia e a do Japão. Alguns países da África apresentam incidência superior à mundial, o que poderia estar correlacionado com hepatopatias endêmicas, tais como cirrose hepática,

hepatites e esquistossomose, que levariam a hiperestrogenismo dessa população<sup>7</sup>.

No Brasil, durante os anos de 1976 a 1985, o percentual de câncer de mama no homem em relação ao da mulher foi de 0,89%<sup>14</sup>.

### FATORES ETIOLÓGICOS

A etiologia do câncer de mama masculino permanece obscura, porém vários autores acreditam que o desequilíbrio entre as taxas de testosterona e de estrôgenios poderia estar envolvido<sup>18</sup>. Dos casos de câncer de mama no homem, 3% ocorrem em pacientes portadores da síndrome de Klinefelter, que é caracterizada por ginecomastia, hipoplasia testicular, azospermia, aumento

dos níveis de FSH, mamas hipertróficas e cariótipo 47 XXY<sup>5</sup>. Homens que apresentam orquite por caxumba ou lesões testiculares após traumas, possivelmente, teriam alterações hormonais que levariam à deficiência de androgênios e/ou ao aumento relativo das taxas de estrogênios, o que seria considerado fator de risco para a doença<sup>20</sup>. Há relatos isolados de câncer mamário em homossexuais que realizaram orquiectomia ou utilizaram estrogênios exógenos, porém Scheike et al. não encontraram diferenças nas taxas de excreção de estrogênios entre 19 casos de carcinoma de mama masculino e 24 controles<sup>19</sup>. Vários trabalhos ressaltam a importância da hereditariedade como fator de risco para câncer mamário em ambos os sexos<sup>4,6</sup>. Homens expostos a temperaturas elevadas, que alterariam a função testicular, e a radiações teriam maior risco para essa entidade. Mutações nos genes BRCA-1 e BRCA-2, drogas estrogênicas, trauma encefálico (por causarem aumento da prolactina) e na mama, tabagismo e ganho de peso em curto período de tempo também estão associados<sup>6,13</sup>.

A ginecomastia, feminização da mama masculina, é comum, apresenta aumento da frequência com a idade e pode ser considerada como fator de baixo risco para o câncer de mama no homem. É detectada clinicamente em 57% da população masculina acima de 47 anos<sup>12</sup>.

Sasco et al., em estudo metanalítico de sete estudos caso-controles, associaram maior risco para câncer de mama em homens com as seguintes características: solteiros, portadores de ginecomastia e/ou doenças benignas da mama, ancestrais judeus e história de câncer de mama em parentes de primeiro grau. Não foi encontrada associação com o tabagismo<sup>18</sup>.

## ASPECTOS CLÍNICOS

O câncer de mama no homem pode ser encontrado desde a segunda década até o final da vida, porém sua maior incidência ocorre entre a sexta e sétima décadas, ou seja, ocorre em média 10 anos mais tarde que na mulher. Em 75% a 98% dos casos, observamos nódulo indolor retroareolar que pode variar desde 0,5 a 12,5 centímetros. Fluxo papilar hemorrágico aparece em até 15% dos casos. Linfonodos axilares comprometidos são detectados em 40% a 45% dos pacientes no momento do diagnóstico. A bilateralidade, sincrônica ou metacrônica, foi relatada em, aproximadamente, 5% dos casos<sup>1</sup>. De um modo geral, o tumor manifesta-se como nódulo retroareolar, de superfície irregular e limites imprecisos. Frequentemente, há acometimento da pele e tardiamente podemos observar infiltração da

musculatura e gradeado costal (Figura 1). Esse acometimento precoce deve-se à proximidade da lesão a planos superficiais e profundos.

## ASPECTOS PROPEDÊUTICOS E PROGNÓSTICOS

Na maioria das vezes, a detecção é feita pelo próprio paciente, confirmada pelo exame físico, em que se evidencia tumor retroareolar, retração, fluxo papilar e ulceração<sup>1</sup>. As características mamográficas incluem nódulo hiperdenso bem delimitado com bordas espiculadas e, menos frequentemente, microcalcificações. Secundariamente, podemos observar distorção arquitetural, retrações de pele e/ou mamilo e linfadenomegalia axilar. A mamografia, especialmente nos obesos e nos portadores de ginecomastia, auxilia no diagnóstico diferencial, pois esse exame irá demonstrar área triangular ou circular de aumento de densidade, com margens definidas e posicionadas simetricamente na região retroareolar<sup>18</sup>. A ultra-sonografia pode ser utilizada como exame complementar à mamografia<sup>1</sup>.

A punção aspirativa por agulha fina impõe-se na presença de nódulo e pode confirmar a suspeita de carcinoma mamário, porém o tratamento radical será iniciado após a confirmação histológica da neoplasia.

O paciente deve ser estadiado segundo o sistema TNM. À semelhança da mulher, o prognóstico é dado pelo tamanho do tumor, pelo tipo histológico, pelo comprometimento axilar e sistêmico. A sobrevida, em cinco anos, varia de 7,7% a 83%<sup>1,11,15</sup>. Haagensen demonstrou sobrevida de 62,5% em 10 anos para pacientes com linfonodos axilares negativos e de 10,0 % para aqueles com acometimento linfonodal<sup>8</sup>.

Ao estudar o câncer mamário do homem, há uma tendência comum de considerá-lo como de pior



Figura 1 - Tumor retroareolar com destruição do complexo aréolo-papilar

prognóstico quando comparado ao da mulher. Isso decorre essencialmente do estágio mais avançado e da maior incidência de metástase linfática no momento do diagnóstico, pois o maior intervalo entre os sintomas e a busca do tratamento médico, além de escassez de tecido mamário e proximidade do tumor à pele e ao mamilo, facilitariam a invasão precoce dos planos superficiais e profundos, além de disseminação para os linfáticos subdérmicos.

Quando corrigimos os dados por meio de faixa etária e estádios, a evolução é semelhante em ambos os sexos<sup>18</sup>.

## ASPECTOS ANÁTOMO-PATOLÓGICOS

O carcinoma ductal infiltrante é o subtipo predominante, compreendendo, aproximadamente, 84% a 93% dos casos<sup>2</sup>. Cerca de 17% dos pacientes com doença localizada apresentam carcinoma ductal *in situ* e o restante está distribuído em doença de Paget, carcinomas medular, tubular, papilífero, de células pequenas e mucinoso<sup>1</sup>. Os sarcomas também podem acometer os homens, dentre os mais frequentes destacamos os cistossarcoma *phyllodes*, fibrossarcoma, hemangiossarcoma, linfossarcoma, sarcoma neurogênico, lipossarcoma e leiomiossarcoma<sup>1,13</sup>. Tumores metastáticos podem ocorrer na mama, sendo mais frequentemente secundários ao carcinoma da próstata<sup>11,13</sup>.

Receptores de estrogênios ocorrem em 65% a 85%. A grande positividade dos receptores de estrogênios no carcinoma de mama masculino, possivelmente, decorre dos baixos níveis de estrogênios circulantes. Metade dos tumores possui receptores para androgênios e glicocorticóides<sup>11,13</sup>.

## KEYWORDS

Male breast cancer;  
Treatment.

## ABSTRACT

### MALE BREAST CANCER. CURRENTS ASPECTS

Male breast cancer accounts for less than 1% of all cases of breast cancer. It occurs most frequently in 7<sup>th</sup> decade and the prognosis is reserved due to advanced stage at the right time of the diagnosis. We must complementary the clinical diagnosis with mammography, sonography and cytology. The treatment is modified radical mastectomy, radiotherapy and frequently chemotherapy. Hormone therapy usually demonstred good results. At present, we have been used the tamoxifen in the dose of 20 mg daily.

## CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS

Atualmente, nos carcinomas mamários, realizamos mastectomia total com esvaziamento axilar. A irradiação no pós-operatório tem-se mostrado eficaz para diminuir o índice de recidiva local, no entanto não aumenta a sobrevida<sup>1,13</sup>. Assim como no câncer de mama feminino, a quimioterapia adjuvante deve ser realizada em pacientes com tumores maiores de dois centímetros (T2, T3 e T4) e/ou linfonodos comprometidos. As drogas mais utilizadas na quimioterapia são ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluoracil e adriamicina<sup>1</sup>.

Após completar o esquema quimioterápico, daremos início a hormonioterapia naqueles pacientes que apresentam positividade para receptores de estrogênios e/ou progesterona. Os elevados índices de receptores de estrogênios e progesterona aumentam a probabilidade de resposta à hormonioterapia. Atualmente, utilizamos o tamoxifeno na dose de 20 mg ao dia, durante cinco anos. Em casos avançados, devemos discutir a hipótese de associarmos a orquiectomia. Os efeitos colaterais mais frequentemente encontrados durante a hormonioterapia incluem queda de cabelo, rush cutâneo, diminuição da libido, ganho ponderal, impotência, ondas de calor, insônia, alterações do humor e trombose venosa profunda<sup>1</sup>.

Aproximadamente 4% a 17% dos homens com câncer de mama apresentam metástase no momento do diagnóstico e 18% a 54% dos pacientes que recebem tratamento para doença local acabam desenvolvendo metástases sistêmicas. Os principais sítios são ossos, pulmões, fígado e cérebro. Cerca de 39% dos pacientes tratados desenvolvem recidiva local<sup>1,13</sup>. O tempo médio de sobrevida após a recorrência é de, aproximadamente, 22 meses<sup>1</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BASEGIO DL, TESSER AP, PORTELA SN. Câncer de mama no homem. In: Basegio DL. Câncer de mama. Abordagem multidisciplinar. Rio de Janeiro: Revinter. 1999; 307-316.
2. CLASSEN JN, MONTAGUE AC, WILGIS S. Cancer in the male breast. Arch Surg 1970; 100: 66.
3. CUTULI B, LACROZE M, DILHUYDY JM et al. Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. Eur J Cancer 1995; 31: 1960-1964.
4. DONEGAN WL, PEREZ-MESA CM. Carcinoma of the male breast. A 30 years review of 30 cases. Arch Surg 1973; 106: 273.
5. EVANS DB, CRICHLLOW RH. Carcinoma of the male breast and Klinefelter's syndrome: is there an association? Cancer 1987; 37: 246-251.
6. FRIEDMAN LS, GAYTER AS, KUROSAKI T, GORDOND, NOBLE B, CASEY G. Mutation analysis of BRCA-1 and BRCA-2 in the male breast cancer population. Am J Hum Genet 1997; 60: 313-319.
7. GIL FR, ARAUJO GS, MEDEIROS N et al. Câncer de mama no homem. Rev Bras Mastol 1998; 8: 129-133.
8. HAAGENSEN CD. Carcinoma de la mama masculina. In: Enfermedades de la mama. 3<sup>rd</sup>. Ed. Buenos Aires: Panamericana. 1991; 1020-1034.
9. LANDIS SH, MURRAY T, BOLDEN S. Cancer statistics 1998. CA Cancer J Clin 1998; 48: 6-29.
10. MEMON MA, DONOHUE JH. Male breast cancer. Br J Surg 1997; 84: 433-5.
11. MOORE MP. Male breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M. Diseases of the breast. New York: Lippincott-Raven. 1996; 859-863.
12. NUTTAL GQ. Gynecomastia as a physical finding in normal men. J Clin Endocrinol Metab 1979; 48: 338-340.
13. RAVANDI-KASHANI F, HAYES TG. Male breast cancer: a review of the literature. Eur J Cancer 1998; 34: 1341-1347.
14. REGISTRO NACIONAL DE PATOLOGIA TUMORAL. DIAGNÓSTICOS DE CÂNCER. BRASIL. 1981-1985. MS Inca. Pro-Onco, Rio de Janeiro, 1991.
15. RIBEIRO G. Male breast cancer: review of 301 cases of Christie Hospital and Holt Radium Institute Manchester. Brit J Cancer 1985; 51: 115-119.
16. ROBINSON R, MONTAGUE ED. Treatment results in males with breast cancer. Cancer 1982; 49: 403-406.
17. SANDLER B, CARMAN C, PERRY RR. Cancer of the male breast. Am Surg 1994; 60: 816-820.
18. SASCO AJ, LOWENFELS AB, PASKER-DE JONC O. Epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected etiologic factors. Int J Cancer 1993; 53: 538-549.
19. SCHEIKE O, SVENSTRUP B, FRAUDSEN VA. Male breast cancer. II. Metabolism of oestradiol - 17 beta in men with breast cancer. J Steroid Biochem 1973; 4: 489-501.
20. THOMAS DB, JIMENEZ LM, MCTIERNAN A et al. Breast cancer in men: risk factors with hormonal implications. Am J Epidemiol 1992; 135: 734-748.

### *Endereço para correspondência:*

*Gil Facina*

*Rua Pedro de Toledo, 108 - Cj. 14 – Vila Clementino  
04039-000 – São Paulo – SP*

*e-mail: facina.toco@epm.br*



Maria do Carmo Carvalho de  
Abreu e Lima  
Roberto José Vieira de Mello  
Ana Paula Dourado  
Dirceu Seixas  
Luciano Montenegro

Departamento de Patologia  
do Hospital de Câncer de  
Pernambuco e Universidade  
Federal de Pernambuco

## SARCOMA DA MAMA COM ÁREAS DE DIFERENCIAÇÃO OSTEOSSARCOMATOSA E CÉLULAS GIGANTES DE TIPO OSTEOCLASTO

*Rev bras Mastol 1999; 9: 124-127*

### UNITERMOS

Sarcoma da mama;  
Osteoclasto;  
Células gigantes;  
Osteossarcoma.

Aceito para publicação em junho de 1999

### RESUMO

Um caso raro de sarcoma da mama com diferenciação osteossarcomatosa e células gigantes de tipo osteoclasto é relatado. O aspecto morfológico, imunofenótipo e o comportamento clínico do tumor são consistentes com o diagnóstico de sarcoma primário da mama, excluindo a possibilidade de carcinoma com metaplasia sarcomatosa.

### INTRODUÇÃO

Os sarcomas da mama são tumores raros, responsáveis por menos de 1% das neoplasias malignas da mama, constituindo cerca de 5% de todos os sarcomas de partes moles<sup>2</sup>. Pertencem a um grupo heterogêneo de neoplasias malignas que incluem aquelas originadas do estroma próprio da mama (sarcoma estromal)<sup>3</sup> ou de quaisquer outros tecidos mesenquimais que compõem a mama, de maneira análoga aos demais sarcomas de partes moles extramamários.

O termo sarcoma estromal, usado por muitos para sarcomas mamários puramente fusocelulares, é considerado inadequado por vários autores. Estes

consideram que a maioria dos sarcomas podem ser subclassificados histogeneticamente de acordo com o tipo de crescimento dominante e advogam o uso do termo sarcoma fusocelular de tipo comum (NOS) para aqueles que não podem ser subclassificados<sup>3,5</sup>.

Dentre os sarcomas mamários, o fibrohistiocitoma maligno aparece como o mais freqüente em várias casuísticas<sup>2,4</sup>; também, em termos de freqüência relativa, o angiossarcoma (em geral secundário à radioterapia para tratamento de carcinoma) é mais comum na mama que em outras localizações.

Um subgrupo de sarcomas da mama caracteriza-se por apresentar, além do componente fusocelular, células gigantes multinucleadas e osteóide. Em revisão da literatura, Mufarrij e Feiner<sup>1</sup> encontraram até 1963, referência a essa possibilidade diagnóstica em 116 casos. Todavia, os casos mais antigos possuem documentação escassa e carecem de confirmação imuno-histoquímica. Esses mesmos autores só puderam encontrar dez casos (incluindo um de sua própria casuística) com documentação detalhada.

Os sarcomas mamários são usualmente fatais com tendência a recidiva local e a metástase por via hematogênica, principalmente pulmonar. A mastectomia total é a cirurgia mais indicada, sendo a dissecação axilar discutida, dada a raridade das metástases axilares<sup>3</sup>.

A maioria dos casos de sarcoma fusocelular com células gigantes e osteóide foi diagnosticada como massa móvel, de aumento recente e evolução fatal, particularmente naqueles com mais de 3 cm de diâmetro (dentro de 18 meses). Em geral, o diagnóstico foi retardado pela dificuldade clínica e radiológica de distinguir esse tumor de um fibroadenoma gigante.

Relatamos um caso semelhante ao descrito por Mufarrij e Feiner<sup>1</sup> com informações clínicas, mamográficas e ultra-sonográficas, além de documentação macroscópica, histológica e imuno-histoquímica.

## RELATO DO CASO

LRF, 70 anos, sexo feminino, apresentava dor e tumor na mama direita (quadrante súpero-lateral) há 8 meses, massa essa detectada pela própria paciente em auto-exame. Com antecedentes pessoais de apenas uma gestação, tendo amamentado por período não determinado, negava etilismo ou tabagismo. Apresentava como antecedentes familiares uma irmã com câncer de mama.

O exame da mama mostrava tumoração palpável ocupando o quadrante súpero-lateral da mama direita com cerca de 3 cm em seu maior diâmetro.

A mamografia evidenciou opacidade nodular de contornos bocelados medindo, aproximadamente, 3 cm, sem calcificações (Figura 1). A ultra-sonografia correspondia à área de ecotextura mista e heterogênea de contornos irregulares, medindo aproximadamente 4,3 x 3,2 x 3 cm, com volume de 21 cm<sup>3</sup>.

Foi submetida à intervenção cirúrgica e, durante o ato operatório, a biópsia por congelação sugeriu carcinoma invasivo com esclerose acentuada. A

cirurgia consistiu em mastectomia radical direita com linfadenectomia axilar. Ao exame macroscópico, a mama direita e o conteúdo axilar, em monobloco, pesavam, no conjunto, 600 g e mediam 22,5 x 16 x 3 cm. Aos cortes seriados notava-se tumoração firme-elástica, brancacenta, com setores hemorrágicos medindo 6,2 x 3,5 x 2 cm, distando 4 cm da menor margem e 0,7 cm da base de ressecção (Figura 2). Foram enviadas várias secções para estudo histológico. À microscopia, o tecido neoplásico era formado predominantemente por células alongadas, fusiformes, arranjadas em feixes, com citoplasma fracamente acidófilo. Os núcleos eram ovais, de extremidades delgadas, com pleomorfismo moderado e cromatina disposta em grumos (Figura 3). Foram identificadas cerca de quatro mitoses em dez campos de 400X. Registraram-se extensos focos de necrose. Não se identificou componente epitelial. Notaram-se áreas de hiperplasticidade com formação de osteóide e

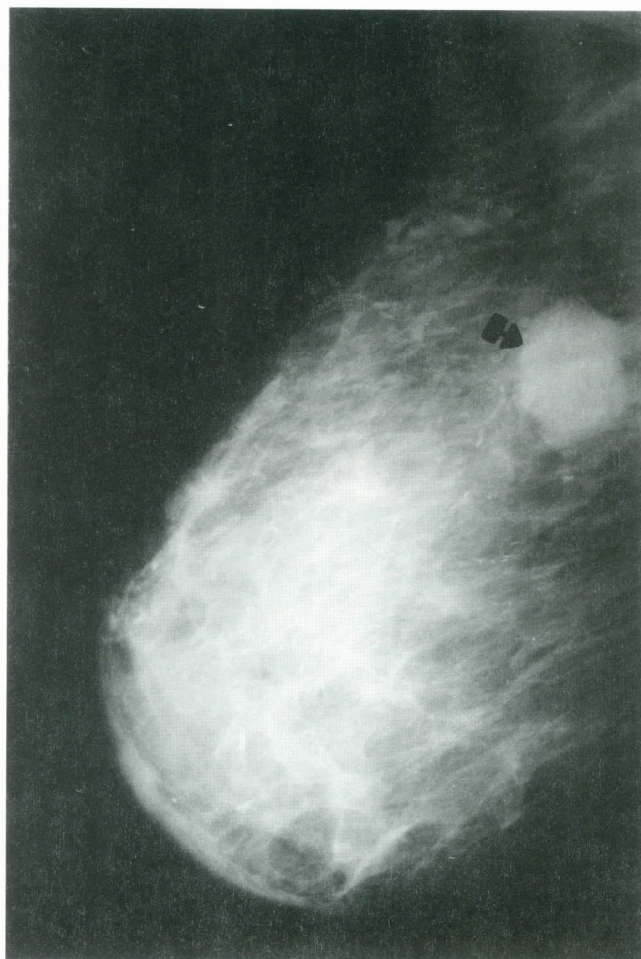


Figura 1 – Mamografia: opacidade nodular (seta) de contornos bocelados, medindo aproximadamente 3 cm, sem calcificação no quadrante súpero-lateral direito.

constituídas por células semelhantes às acima descritas e por células gigantes multinucleadas de tipo osteoclasto (Figura 4). As margens e a base do espécime eram livres. Do conteúdo axilar foram dissecados onze linfonodos acinzentados, o maior com 2 x 0,8 cm. Não se identificaram metástases nos onze linfonodos examinados. O exame imuno-histoquímico foi positivo para vimentina e negativo para citoqueratina, tanto nas áreas fusocelulares como nas osteossarcomatosas. A conclusão foi de sarcoma estromal com focos de diferenciação osteossarcomatosa e células gigantes de tipo osteoclasto, grau II, com extensos focos necróticos. O remanescente da congelação mostrou o mesmo aspecto histológico da peça operatória.



Figura 2 – Mama direita e conteúdo axilar (exame macroscópico): tumoração firme-elástica, branca, com setores hemorrágicos, medindo 6,2 x 3,5 x 2 cm, distando 4 cm da menor margem e 0,7 cm da base.

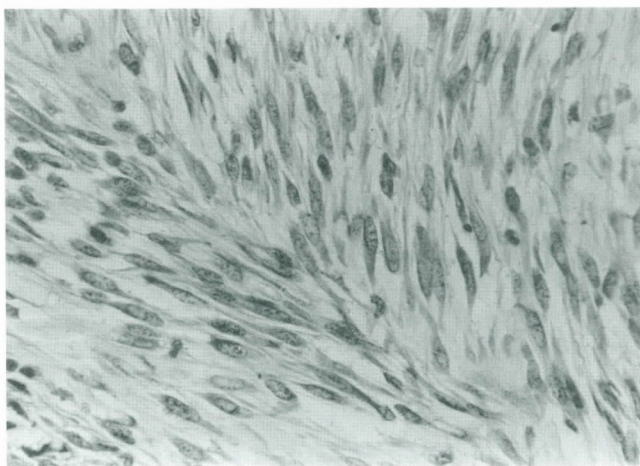


Figura 3 – Área de padrão fusocelular, sarcomatoso (HE ± 400 X).

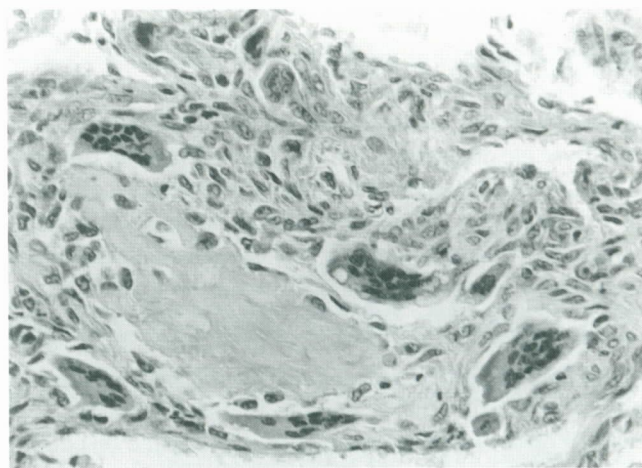


Figura 4 – Área de padrão osteossarcomatoso; notar formação de osteóide e células gigantes de tipo osteoclasto (HE ±400 X).

## DISCUSSÃO

Um diagnóstico de sarcoma mamário só pode ser estabelecido após a exclusão da possibilidade, bem mais freqüente, de carcinoma metaplásico ou tumor *phyllodes* maligno. Pollard et al.<sup>2</sup>, revisando 114 casos diagnosticados, inicialmente como sarcomas mamários, verificaram que em 77 casos (67,5%) e em 4 (3,5%) se tratavam, respectivamente, de tumores *phyllodes* malignos e carcinomas com metaplasia óssea e não sarcomas mamários verdadeiros.

Em nosso caso, não foram identificadas áreas de carcinoma invasivo ou *in situ* em amostra abrangente da neoplasia. Embora a positividade para vimentina associada à ausência de marcação para citoqueratina tenha reafirmado o diagnóstico, a positividade para citoqueratina não é considerada critério absoluto da existência de carcinoma, pois há relatos de sarcoma com positividade focal para esse antígeno. Além disso, a positividade para vimentina é observada em carcinomas com metaplasia de tipo mesenquimal<sup>3</sup>.

Nosso caso enquadra-se no perfil dos sarcomas fusocelulares de tipo comum (NOS) ou sarcoma estromal, pois não se identificou padrão morfológico característico de outros subtipos de sarcomas.

Além disso, observaram-se os requisitos considerados fundamentais para esse diagnóstico<sup>1</sup>: a) ausência de diferenciação epitelial; b) presença de áreas de fibrosarcoma; c) inexistência de metástase em linfonodo.

.....

## KEYWORDS

Breast sarcoma;  
Osteoclasts;  
Giant cells;  
Osteosarcoma.

.....

## ABSTRACT

### BREAST SARCOMA WITH AREAS OF OSTEOSARCOMATOUS DIFFERENTIATION AND OSTEOCLAST-LIKE GIANT CELLS

A rare case of breast sarcoma with osteosarcomatous differentiation and osteoclast-like giant cells is related. The morphology, immunophenotype and clinical behaviour of the tumor support the diagnosis of primary mammary sarcoma and exclude a carcinoma with sarcomatous metaplasia.

.....

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. MUFFARIJ AA, FEINER HD. Breast sarcoma with giant cells and osteoid. A case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 225-230.
2. POLLARD SG, MARKS PV, TEMPLE LN, THOMPSON HH. Breast sarcoma. A clinocopathologic review of 25 cases. *Cancer* 1990; 66: 941-944.
3. ROSEN PP. Rosen's breast pathology. Philadelphia: Lipincott - Raven. 1997; 709-756.
4. SARAIVA JLN, FIOD NJ, DO CAMO PAO, FREIRE LJS, LIMA CFF. Sarcoma da mama. *Rev Bras Mastol* 1997; 7: 103-106.
5. TERRIER PH, TERRIER-LACOMBE MJ, MOURIESSE H, FRIENDMAN S, SPIELMANN M, CONTESSO G. Primary breast sarcoma: a review of 33 cases with immunohistochemistry and prognostic factors. *Breast Cancer Res Treat* 1989; 13: 39-48.

*Endereço para correspondência:*  
*Maria do Carmo Carvalho de Abreu e Lima*  
*Rua Pacífico dos Santos, 63 conj. 101*  
*52010-030 – Recife – PE*



Horácio M. Scigliano  
Romeu F. Daroda  
Marco A. da Silva Pereira  
Marisa I. Suarez

Departamento de Ciências  
Morfobiológicas.  
Curso de Medicina, Fundação  
Universidade do Rio Grande  
(DCMB-FURG).

## CARCINOMA EPIDERMÓIDE PRIMÁRIO DA GLÂNDULA MAMÁRIA

*Rev bras Mastol 1999; 9: 128-131*

### UNITERMOS

Glândula mamária;  
Carcinoma espinocelular;  
Papiloma intraductal;  
Mastite.

Aceito para publicação em agosto de 1999

### RESUMO

Os autores apresentam um caso extremamente raro de carcinoma espinocelular primário da glândula mamária direita. Tratava-se de uma paciente de 41 anos, com antecedentes cirúrgicos há 1 ano e meio de papiloma intraductal e mastite crônica, que referia lesão tipo abscesso, que drenava material hemopurulento. O processo piorou, e palpou-se nódulo profundo, cujo diagnóstico anátomo-patológico após cirurgia foi carcinoma epidermóide bem diferenciado. Apesar do tratamento agressivo, a evolução foi rapidamente mortal. A histogênese, assim como os diagnósticos diferenciais, é discutida.

### INTRODUÇÃO

Descrito há quase um século, o carcinoma espinocelular, epidermóide ou de células escamosas, primitivo de glândula mamária, é uma entidade anátomo-patológica extremamente rara<sup>4,5</sup>. A classificação histológica dos tumores de mama, segundo a Organização Mundial da Saúde (1981) considera essa neoplasia como uma forma especial ou uma subvariante histológica de carcinoma ductal invasivo mamário.

Originada a partir de metaplasia escamosa benigna, aparece em doenças como fibroadenoma, tumor filóide ou ginecomastia. A associação com processos inflamatórios, papiloma, papilomatose ductal ou mastite é infreqüente, sendo reconhecida há muito pouco tempo<sup>5</sup>.

O presente trabalho visa relatar o caso de uma paciente jovem que, após biópsia mamária com diagnóstico de papiloma e mastite, apresentou tumoração na

mesma glândula, sendo interpretada como abscesso. A má evolução e a citologia confirmaram a natureza neoplásica. O exame anátomo-patológico demonstrou carcinoma de células escamosas invasivo e, apesar do tratamento agressivo, a paciente foi ao óbito em curto período.

### RELATO DE CASO

EM, 41 anos, branca, diabética e hipertensa. Em seus antecedentes, a paciente tinha estudo mamográfico normal dois anos antes. Há um ano e meio foi realizada biópsia da glândula mamária direita, diagnosticando-se mastite crônica e papiloma ductal (Figura 1). Há 9 meses consultou-se por lesão de pequeno tamanho, coloração purpúrea, consistência intermediária e dor de baixa intensidade tipo facada. Foi orientada a colocar compressas

de água quente; no entanto, após seguir corretamente o procedimento, a lesão não drenou e tornou-se cada vez maior. Numa segunda consulta, foi realizada drenagem local de material que parecia sangue. Após quatro semanas da drenagem, o local começou a edemaciarse, eliminando material hemopurulento e apresentando extensas áreas necróticas subcutâneas na região mamária que atingiam a axila. O estudo ultra-sonográfico (Figura 2) revelou coleção líquida organizada, de paredes espessas e irregulares, com ecos e septações intensas, medindo 2,3 x 1,6 cm., localizada no quadro súpero-lateral, e pequeno trajeto fistuloso em direção à região subcutânea. O controle ultra-sonográfico (Figura 3), dois meses depois, demonstrou área hipocogênica de contornos irregulares, medindo 3,7 x 2,4 cm, presença de área líquida central de 0,7x 0,5 cm, com extensão para os planos subcutâneos.

A punção aspirativa com agulha fina revelou células malignas epiteliais. Praticou-se mastectomia radical modificada tipo Madden. No estudo anátomo-patológico macroscópico, a pele aparecia com extensa ulceração de bordas planas, medindo 4,5 cm em seu eixo maior.

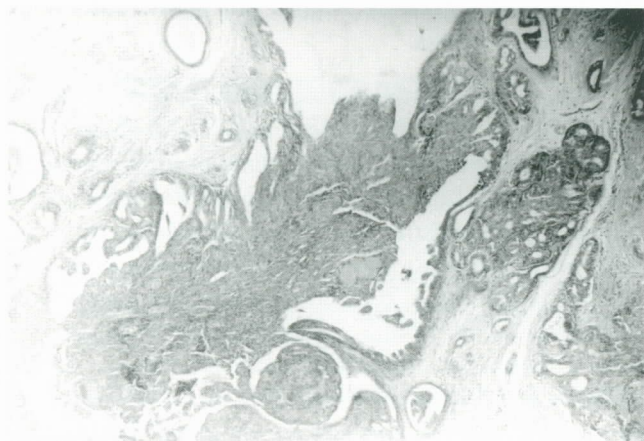


Figura 1 – Papiloma ductal (HE ± 400x)



Figura 2 – Primeira ultra-sonografia que mostra abscesso e trajeto fistuloso



Figura 3 – Ultra-sonografia de controle dois meses após. A massa tumoral aumentou de tamanho

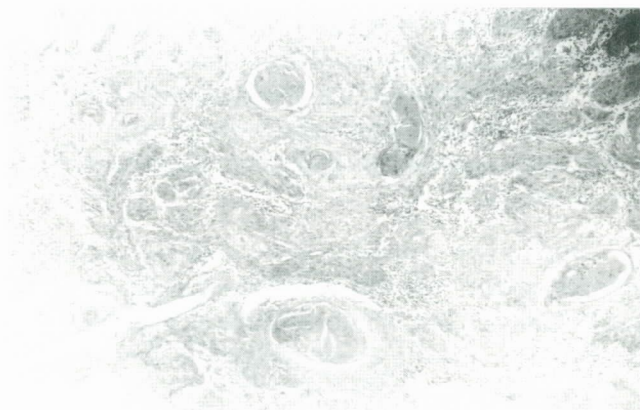


Figura 4 – Fotomicrografia do carcinoma epidermóide bem diferenciado, com pérolas córneas (HE; ± 400x)

A superfície de corte apresentava dois nódulos no meio da glândula: o maior de 8,0 x 5,0 cm, pardo esbranquiçado, sólido, microcístico, com trajeto fistuloso de paredes irregulares, necróticas e hemorrágicas. O nódulo menor, separado do anterior por um espaço de 22 mm, comprometia a margem profunda; tratava-se de uma massa sólida, branco-amarelada, com 5 cm de eixo maior e bordas infiltrativas. Histopatologicamente (Figura 4), apreciava-se tumor maligno epitelial infiltrativo com células pleomórficas, núcleos volumosos e citoplasmas eosinófilos, e mínima presença de pérolas córneas espalhadas através da neoplasia. O tumor contactava com a margem cirúrgica profunda, mas não com a epiderme. Não havia comprometimento metastático nos 18 linfonodos axilares dissecados.

Citologia cérvico-vaginal, retossigmoidoscopia, cistoscopia, endoscopia digestiva alta, broncoscopia e tomografia computadorizada do tórax foram normais. Com diagnóstico de carcinoma epidermóide primário de glândula mamária no estágio III, a paciente foi encaminhada para rádio e quimioterapia. No entanto, não apresentou nenhuma

melhora do quadro clínico, com complicação da ferida operatória, apresentando muita dor no local, acompanhada de anemia, inapetência, emagrecimento e alterações do humor. Nova biópsia da área cirúrgica demonstrou recidiva tumoral. A paciente foi ao óbito quatro meses após a cirurgia. Não houve consentimento para a necrópsia.

## DISCUSSÃO

Considerado como uma subvariante de carcinoma ductal infiltrativo pela Organização Mundial da Saúde, o carcinoma epidermóide ou de células escamosas primário da glândula mamária é uma entidade clínico-patológica muito rara<sup>1,4,5</sup>. Sua existência ainda é controversa, pois o maior problema é reconhecer o critério diagnóstico. Mastologistas clássicos como Haagensen só o referiam como “carcinoma ductal com metaplasia escamosa”. Na atualidade, o diagnóstico baseia-se na presença de componente escamoso queratinizante maior que 90 % no total da neoplasia<sup>4,5</sup>.

Outro problema é diferenciar o carcinoma primitivo do epidermóide originado na epiderme da região mamária que, secundariamente, infiltra a glândula. Vários critérios devem ser levados em conta: quando o nódulo tumoral está dentro da glândula e a história clínica indica que foi prévio à ulceração cutânea, assim como a fixação da massa tumoral à parede torácica (componente tardio dos grandes tumores mamários), a neoplasia deve ser considerada como mamária. A evolução desfavorável e o óbito em pouco tempo são característicos de neoplasia primária<sup>4,5</sup>. Na histopatologia, a forma primitiva não contém elementos ductais nem mesenquimais. Esses fatos aconteceram em nossa paciente.

Clinicamente, não existem elementos específicos. A idade média é de 57 anos (31 – 83 anos), apresentando mais da metade dos casos em mulheres acima de 60 anos<sup>4,5</sup>. O primeiro sinal foi caracterizado por pequeno abscesso. O pseudoabscesso é também característico do carcinoma epidermóide mamário, pois trata-se de tumores de grande tamanho (média acima de 5 cm) com extensas áreas císticas centrais, conteúdo sanguinolento com restos escamosos necróticos<sup>4,5</sup>.

Quanto à mamografia, as imagens são inespecíficas. Chama especialmente atenção nossa paciente, pois teve mamografia normal dois anos antes. A ultra-sonografia pode ser útil, principalmente quando diagnostica abscesso e fístula que evoluem mal, mas não exhibe sinais patognomônicos.

Sob o ponto de vista da histogênese, a metaplasia escamosa benigna é considerada a precursora do carcinoma epidermóide<sup>1,4,5</sup>. Com frequência acontece em fibroadenomas e em tumores filóides. Áreas focais são observadas nos ductos com hiperplasia papilar, ginecomastia típica, papilomatose ductal, papilomas intraductais e adenomas lactacionais inflamatórios<sup>4,5</sup>. A transformação maligna do epitélio da cápsula de cisto epidermóide na região mamária, embora publicada, parece pouco provável. As mastites crônicas e as áreas de biópsia também estimulam o processo de metaplasia<sup>4,5</sup>. Em nossa paciente foi realizada a biópsia mamária com diagnóstico de papiloma e mastite crônica, ou seja, três causas que simultaneamente podem originar metaplasia escamosa. A única publicação dessa associação (papiloma, mastite crônica e metaplasia escamosa) estabeleceu que a metaplasia se originava das células mioepiteliais<sup>5</sup>. Tendo em conta a presença de metaplasia, Azzopardi<sup>1</sup> classificou as neoplasias escamosas mamárias em quatro grupos: a) adenocarcinoma com vários graus de metaplasia escamosa; b) carcinoma de células escamosas com metaplasia de células fusiformes e desmoplasia; c) carcinoma epidermóide em cistossarcoma filóide; d) carcinoma de células escamosas puro, sem transformação prévia.

Sendo uma neoplasia excepcional, o diagnóstico primário só deve ser feito após excluir as metástases de primário extramamário, notadamente pulmão, esôfago, colo uterino e bexiga<sup>1,4,5</sup>, fatos negativos em nossa paciente. O diagnóstico diferencial histológico inclui: o carcinoma medular que pode apresentar áreas de metaplasia escamosa, o carcinoma apócrino parcial e o carcinoma ductal tubular com metaplasia escamosa<sup>1,4,5</sup>. Duas variantes histológicas de valor prognóstico foram descritas: a de células fusiformes (conhecida por pseudosarcomatosa), sendo necessários estudos imuno-histoquímicos e, às vezes, a microscopia eletrônica para diferenciá-la do fibrossarcoma<sup>2</sup>; e a variante acantolítica, que se assemelha à neoplasia vascular<sup>3</sup>.

O prognóstico parece mais agressivo quando comparado com outros tipos histológicos mamários. Na maioria das pacientes não foram comprovadas metástases axilares. Dentre 16 mulheres com linfonodos negativos, oito ainda viviam sem doença de 1 a 12 anos após a cirurgia; duas haviam morrido de outras causas e seis morreram de doença metastática de 4 a 30 meses após o tratamento<sup>5</sup>. A maioria dos casos fatais associou-se aos padrões de crescimento acantolítico e fusocelular, ou com extensas áreas necróticas<sup>2,3,4,5</sup>. A sobrevivência em nossa paciente foi apenas de quatro meses, embora os linfonodos não tiveram metástases. Acreditamos que o grande tamanho tumoral, assim como o comprometimento da parede do tórax, é também um elemento a ser considerado.

O tratamento recomendado é a cirurgia (mastectomia radical modificada). São indicadas, como conduta adjuvante, a rádio e a quimioterapia pós-operatórias, sempre que exista doença locorregional ou margens

cirúrgicas comprometidas. A hormonioterapia não deve ser considerada, pois a maioria dos tumores são negativos para receptores de estrógenos e progesterona<sup>5</sup>.

---

## KEYWORDS

Breast;  
Squamous cell carcinoma;  
Ductal papilloma;  
Mastitis.

## ABSTRACT

### PRIMARY SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE BREAST

The authors report an extremely rare case of primary squamous cell carcinoma of the right breast. A 41-year-old woman, surgically treated one and a half year ago by ductal papilloma and chronic mastitis, consulted by a mammary abscess. Purulent and hemorrhagic material was discharged. The process worsed and soon after, a deeply located mass was palpated. After surgery pathological report revealed a well differentiated squamous cell carcinoma. In spite of the treatment, a fatal, rapid and aggressive course occurred. Histogenetic considerations as well as differential diagnosis are also discussed.

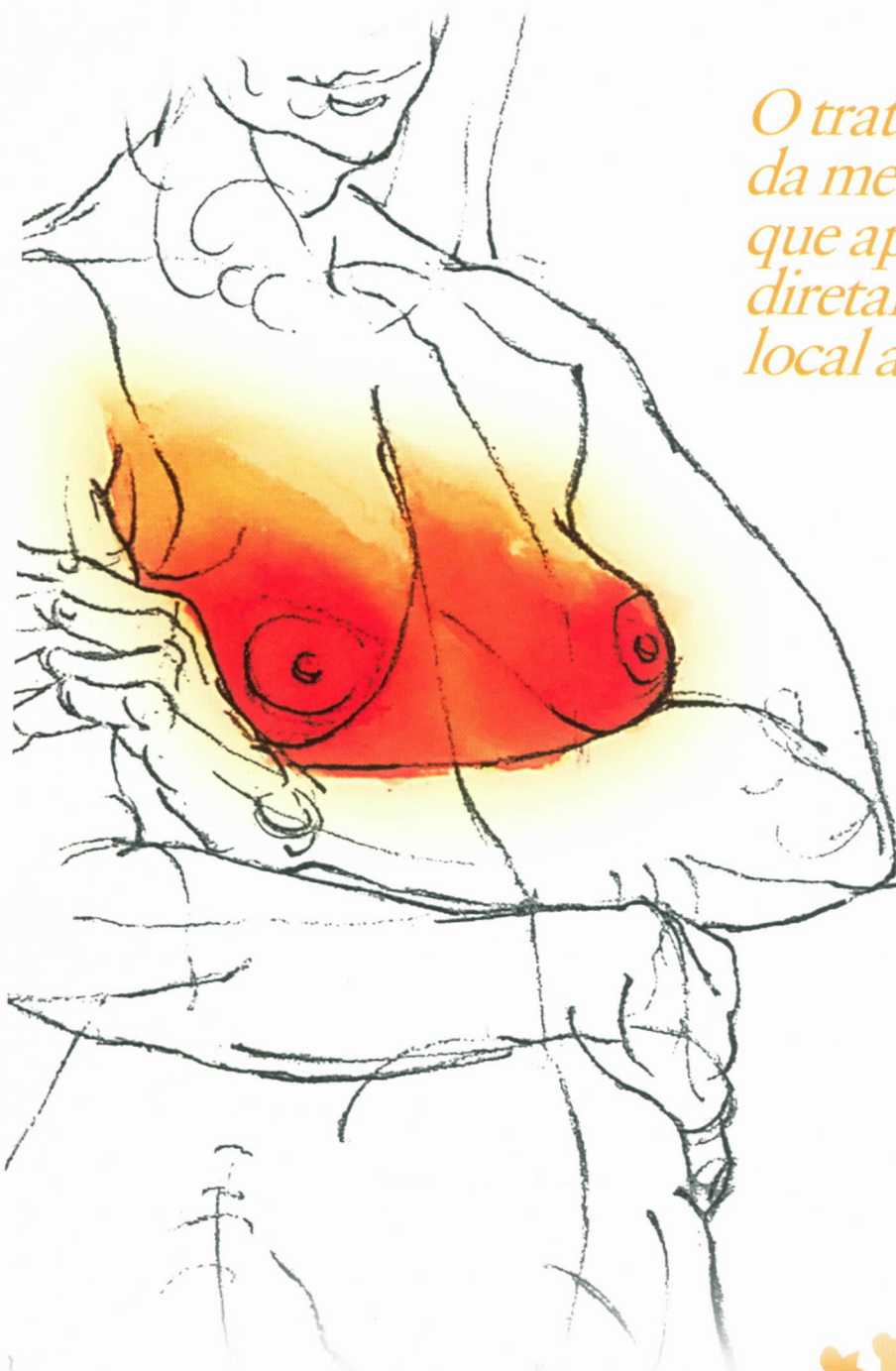
## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AZZOPARDI JG. Problems in breast pathology. Vol. 11. Filadelfia: WB Saunders. 1979; 297-300.
2. BAUER TW, ROSTOCK RA, EGGLESTON JC, BARD E. Spindle cell carcinoma of the breast: a clinicopathologic and ultrastructural study. Human Pathol 1981; 12: 550-561.
3. EUSEBI V, LAMOVEC J, CATTANI MG, FEOLLI F, MILLIR R. Acantholytic variant of squamous cell carcinoma of the breast. Am J Surg Pathol 1986; 10: 855-861.
4. ROSEN PP, OBERMAN HA. Atlas of tumor pathology. Tumors of the mammary gland. 2 ed. Washington: Armed Force Institute of Pathology. 1993; 203-206.
5. ROSEN PP. Breast pathology. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1997; 297-300.

### *Endereço para correspondência:*

*Horácio M. Scigliano  
Rua Duque de Caxias, 470, apt. 301.  
96200-020 – Rio Grande – RS*





*O tratamento  
da metástase cutânea  
que aplica eficácia  
diretamente no  
local afetado*



**miltex**®

*Solução citostática para miltefosina  
o tratamento tópico da metástase cutânea*

## **EDITORIAL**

---

### **HORMONIOTERAPIA ADJUVANTE PARA CÂNCER DE MAMA: ADMINISTRAÇÃO SEQUENCIAL OU SIMULTÂNEA À QUIMIOTERAPIA?**

*Auro del Giglio*

## **ARTIGOS ORIGINAIS**

---

### **QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE EM CÂNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO: A ANÁLISE IMUNO-HISTOQUÍMICA É PREDITIVA DA RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA**

*Daniel Herchenhorn, Lídia Magalhães Rezende, Luiz Claudio Thuler, Raquel C. Maia, Morvan Medina, Mário Alberto Dantas da Costa*

### **AVALIAÇÃO ENDOMETRIAL EM MULHERES MENOPAUSADAS COM CÂNCER DE MAMA. ESTUDO HISTEROSCÓPICO E ANATOMO-PATOLÓGICO**

*Manoel Afonso Guimarães Gonçalves, Wagner José Gonçalves, Marcelo Marsillac Matias, Neil Ferreira Novo, Edmund Chada Baracat, Geraldo Rodrigues de Lima*

### **FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA E PARA LESÕES PRÉ-MALIGNAS EM MULHERES ASSINTOMÁTICAS NO DISTRITO FEDERAL**

*Janice Magalhães Lamas e Maurício G. Pereira*

## **ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO**

---

### **ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES TRATADAS DE CÂNCER DE MAMA: IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO DO PESO CORPORAL E DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR**

*Luiz Alberto Barcellos Marinho, Ana Neuza Vieira-Matos, Ovídio Rettori*

### **CÂNCER DE MAMA NO HOMEM. ASPECTOS ATUAIS**

*Gil Facina, Flávio Amorim Machado, Eliane Pereira Ribeiro Dib, Mary Miyazawa Simomoto, Wilson Fry Júnior, Afonso Celso Pinto Nazário*

## **RELATOS DE CASOS**

---

### **SARCOMA DA MAMA COM ÁREAS DE DIFERENCIAÇÃO OSTEOSSARCOMATOSA E CÉLULAS GIGANTES DE TIPO OSTEOCLASTO**

*Maria do Carmo Carvalho de Abreu e Lima, Roberto José Vieira de Mello, Ana Paula Dourado, Dirceu Seixas, Luciano Montenegro*

### **CARCINOMA EPIDERMÓIDE PRIMÁRIO DA GLÂNDULA MAMÁRIA**

*Horácio M. Scigliano, Romeu F. Daroda, Marco A. da Silva Pereira, Marisa I. Suarez*