

ISSN 0104-8058  
volume 14  
número 2  
abr - mai - jun/2004

Revista Brasileira de

# MASTOLOGIA

1 2 3 4 2004

# Alguns benefícios na vida podem ser uma questão de escolha

## [FEMARA\*] letrozol

*Inibidor da aromatase comprovadamente superior ao tamoxifeno no tratamento de primeira linha.<sup>2</sup>*

*Femara pode ser prescrito como primeira terapia hormonal ou após a paciente ter recebido anti-estrógeno.<sup>1</sup>*

FEMARA\*  
Letrozol

**Formas farmacêuticas e apresentações:** Comprimidos revestidos contendo 2,5mg de letrozol. Embalagens com 28 comprimidos.

**Indicações:** Tratamento de primeira escolha de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa.

FEMARA é também indicado para o tratamento de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa (natural ou artificialmente induzida), que tenham sido tratadas previamente com antiestrogênicos. Terapia pré-operatória em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama localizado, positivo para receptor hormonal, para permitir subseqüente cirurgia conservadora de mama em mulheres não originalmente consideradas candidatas para este tipo de cirurgia. O tratamento pós-cirúrgico subseqüente deve estar de acordo com os padrões atuais.

**Posologia: Adultos e pacientes idosos:**

A dose recomendada de FEMARA é de 2,5 mg uma vez ao dia. O tratamento com FEMARA deve continuar até que a progressão do tumor seja evidente. Nenhum ajuste de dose é necessário para tratamento de pacientes idosos.

**Pacientes com insuficiência renal ou hepática:**

Nenhum ajuste na dosagem é necessário para pacientes com insuficiência renal ou hepática (clearance (de puração) de creatinina  $\geq$  10 mL/min). Entretanto, pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh score C) devem ser mantidos sob cuidadosa supervisão.

**Contra-indicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Pré-menopausa endócrina, gravidez e lactação.

**Precauções e advertências:** Considerar cuidadosamente o potencial de risco/benefício para pacientes com clearance (de puração) de creatinina  $<$  10 mL/min. Pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh score C) devem ser mantidos sob cuidadosa supervisão.

**Reações adversas:** As reações adversas mais comuns, possivelmente relacionadas ao fármaco em estudo são: cefaléia, náusea, edema periférico, fadiga e ondas de calor.

Nota: Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação. - Reg MS n 1.0068.0100

**Referências:**

1. Bula do produto.

2. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior Efficacy of letrozole (Femara®) versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *Journal of Clin Oncol* Vol. 19 (10) 2001 pp 2596-2606.

**SIC**  
SERVIÇO DE INFORMAÇÕES  
AO CLIENTE  
0800 888 3003  
sic.novartis@  
pharma.novartis.com

*A vida com qualidade, nosso compromisso.*

 **NOVARTIS**  
ONCOLOGIA

NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A.  
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90  
FAX 5532-4556 - São Paulo - SP - 04706-900  
Caixa Postal 21460 - <sup>TM</sup> Marca depositada  
www.novartis.com.br

# MASTOLOGIA

Fundador: Antônio S. S. Figueira Filho (PE)

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia  
Departamento Científico da Associação Médica Brasileira

volume 14

número 2

SBM – Praça Floriano, 55 – sala 801 – CEP 20031-050 – Centro – Rio de Janeiro-RJ  
Tel.: (21) 2262-7306/2220-7111 – Fax: (21) 2524-6227/e-mail: secretaria@sbmastologia.com.br

abr • mai • jun/2004

## Revista Brasileira de Mastologia

### Editor Geral

Maurício Magalhães Costa (RJ)

### Editores Adjuntos

Paulo Maurício Soares Pereira (RJ)

Luiz Gerk Quadros (SP)

### Conselho Editorial

Christina Helena de Toledo Pelizon (SP)

Roberto Arcuri (RJ)

Henrique Pasqualette (RJ)

Cláudio Kemp (SP)

Rossano Araújo (PE)

Jairo Coelho (MG)

Roberto Hegg (SP)

Ruffo de Freitas Jr. (GO)

Aroldo Braga Filho (RS)

Maciel de Oliveira Matias (RN)

Sérgio Juaçaba (CE)

Sérgio Hatschbach (PR)

Vinícius Budel (PR)

## Sociedade Brasileira de Mastologia

Fundador: Alberto L. M. Coutinho

### Gestão 2002-2004

#### Presidente

Ezio Novais Dias (BA)

#### Vice-Presidente Norte

Gerson Mourão (AM)

#### Vice-Presidente Nordeste

Antonio Fortes de Pádua Filho (PI)

#### Vice-Presidente Centro-Oeste

Carlos Inácio de Paula (GO)

#### Vice-Presidente Sudeste

Mário Mourão Netto (SP)

#### Vice-Presidente Sul

Carlos Henrique Menke (RS)

#### Secretário-Geral

José Ricardo Conte Souza (RJ)

#### Secretário Adjunto

José Roberto Moraes Piato (SP)

#### Tesoureiro Geral

Flávia Maria Souza Clímaco (RJ)

#### Tesoureiro Adjunto

Waldeir José de Almeida Jr. (MG)

#### Conselho Deliberativo

Alfredo Carlos S. D. Barros (SP)

#### Comissão Científica

Diógenes Luiz Basegio (RS)

A Revista Brasileira de Mastologia é um veículo oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia, com periodicidade trimestral, e destina-se à publicação de material científico de relevância, dentro da área de atuação que representa, na forma de artigos originais, artigos de atualização e relatos de casos.

### Programação Visual - Produção Gráfica



Diagraphic Editora

Av. Paulo de Frontin 707 – Rio Comprido  
CEP 20261-241 – Rio de Janeiro-RJ  
Telefax: (21) 2502.7405  
e-mail: editora@diagraphic.com.br  
www.diagraphic.com.br

### Comercialização e Contatos Médicos



Revista Brasileira de Mastologia / Sociedade Brasileira de  
Mastologia – vol. 1, n. 1 (ago. 1991). – Rio de Janeiro:  
Diagraphic, 1991-  
v.: il.; 28 cm

Trimestral

Órgão oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia.

Editado pela Aldeia Editora até o vol. 11, n. 4.

ISSN 0104-8058

1. Mastologia – Periódicos I. Sociedade Brasileira de Mastologia.

CDU 618.1905

CDD 618.1905

### 49 TRH e câncer de mama

Editorial

Waldeir José de Almeida Junior

### 51 Carcinoma ductal *in situ*: papel do tratamento sistêmico

Artigo de Revisão *Ductal carcinoma in situ: role of systemic treatment*

Wagner Brant Moreira

### 57 Ressecção de lesões impalpáveis de mama marcada com azul patente e ar

Artigo Original

*Non-palpable breast lesions resection for preoperative marking technique with patent blue dye and air*

Antônio Fortes de Pádua Filho  
Sabas Carlos Vieira  
Denise Kaline Oliveira Viana  
Sylvia Fernanda Antunes Almeida  
Suliane Coelho Ribeiro  
Wilson de Oliveira Sousa Júnior  
Aracy Castelo Branco

### 61 Linfonodo sentinela: novos rumos no tratamento do câncer de mama

Artigo de Revisão *Sentinel lymph node: new ways in breast cancer treatment*

Herberth Régis de Araújo  
Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa  
Hélio de Lima Ferreira Fernandes Costa  
João Esberard de Vasconcelos Beltrão Neto  
Antônio Simão dos Santos Figueira Filho  
Márcia Cristina Ramos Colares

### 67 Estudo morfológico dos fibroadenomas da mama com ênfase na análise comparativa entre as faixas etárias de 15 a 39 anos e de 40 a 79 anos

Resumo de Tese

Sandra Simon Calado

### 69 Tomografia por emissão de pósitrons no câncer de mama: indicações

Artigo de Revisão *Positron emission tomography in breast cancer: indications*

Arícia Helena Galvão Gribela  
Marcos Desidério Ricci  
Marianne Pinotti  
Luís Carlos Teixeira  
Alfredo C. S. D. Barros  
José Aristodemo Pinotti

### 74 Hipóteses sobre a evolução do carcinoma ductal *in situ* da mama com base nas expressões dos genes Bcl-2, C-erbB-2 e P53 e dos receptores de estrógeno

Resumo de Tese

Orlando José de Almeida

### 75 Tumor de células granulares da mama: relato de um caso

Relato de Caso

*Granular cells tumor of the breast: report of a case*

Carlos Sabas Vieira  
Glauce Aparecida Pinto  
Jerúsia Oliveira Ibiapina de Santana  
Ígor Clausius Carvalho Pimentel  
Robert Guimarães do Nascimento

## TRH e câncer de mama

Os estudos envolvendo as relações entre a terapia de reposição hormonal pós-menopausa (TRH) e o câncer de mama são inúmeros e têm sido publicados desde a década de 1970. Infelizmente, as conclusões da maioria desses estudos são baseadas em dados observacionais (coortes/casos-controle) e metanálises, o que limita o alcance dessas conclusões para a prática clínica. Brinton, pesquisador do National Cancer Institute, EUA, estabeleceu que os estudos epidemiológicos apresentavam várias dificuldades de condução, como falta de uniformidade metodológica, tendenciosidade dos pesquisadores, heterogeneidade das amostras e tempo de seguimento pequeno.

Em outubro de 1997, o Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer publicou um dos principais estudos sobre o tema, no qual foi feita uma reanálise dos dados relevantes da literatura utilizando-se as mesmas variáveis e definições estatísticas, envolvendo 51 estudos epidemiológicos com 52.705 mulheres com câncer de mama e 108.411 sem ele. Os resultados desse estudo revelaram um aumento do risco relativo (RR) proporcional ao tempo de uso de TRH, com RR de 1,028 para cada ano de uso ( $\uparrow$  2,3% para cada ano de uso) em usuárias atuais com menos de cinco anos de terapia de reposição estrogênica (TRE) e RR de 1,35 para usuárias por cinco ou mais anos de uso. Esse aumento é comparável ao que ocorre com o atraso da idade de menopausa sobre a incidência do câncer de mama e resulta em um excesso cumulativo de casos de câncer de mama diagnosticados entre 50 e 70 anos de dois, seis e 12 casos para mil mulheres em uso de TRE por, respectivamente, cinco, dez e 15 anos. O RR se igualou ao grupo de não-usuárias após cinco anos de parada da TRH, não ocorreram variações do RR com relação à história familiar de câncer de mama e os cânceres diagnosticados em usuárias de TRH tenderam a ser menos avançados que os em não-usuárias. Pequena parte de pacientes do estudo (12%) fez uso de TRH com progesterona associada (TRC) e os dados não foram suficientes para analisar outros tipos de esquemas de TRH.

Poucos estudos observacionais incluíram um grande número de mulheres com TRC, devendo ser citada a publicação do Instituto Nacional do Câncer dos EUA (Schairer, 2000) com dados retrospectivos, tipo coorte, da análise de 46.355 mulheres do Breast Cancer Detection Demonstration Project. Os resultados foram RR de 1,2 associado com o uso atual e por menos de quatro anos de TRE, e RR de 1,8 com TRC, com aumento de 1% do RR para cada ano de uso de TRE e de 8% para TRC. O estudo das enfermeiras (Nurse's Health Study Research Group), com dados publicados em 1995, referiu um aumento do RR de 3,3% para cada ano de uso de TRE e 9% para TRC.

Em julho de 2002, ocorreu a publicação dos dados parciais do Women's Health Initiative (WHI), esperado estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, com a comparação do uso de estrogênio equino conjugado e medroxiprogesterona diários *versus* placebo, o qual foi interrompido precocemente pelo aumento do risco de câncer de mama invasor no grupo de TRH após cinco anos de uso (RR de 1,26 com aumento no risco absoluto de oito casos para cada 10 mil usuárias/ano). Não foi observado aumento da incidência de câncer *in situ*, e os resultados são limitados a um único esquema de TRH e para uma faixa etária mais elevada (média de idade de 63,2 anos ao iniciar o estudo). No mesmo período, foram publicados os resultados não-cardiovasculares do Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) após 6,8 anos de uso de TRC com RR de 1,27 para câncer de mama.

Após uma análise seletiva dos dados do WHI, verifica-se que 42% das mulheres designadas para TRC interromperam o uso durante o estudo, e se avaliarmos somente as mulheres com adesão ao tratamento, o RR de câncer invasor aumenta para 1,49, refletindo um resultado infra-estimado por ter como base o grupo de tratamento designado, independente de haver aderência ou não ao tratamento. Em relação ao prognóstico dos cânceres, vários estudos mostraram um maior risco de tumores menores e com tipos histológicos mais favoráveis quando diagnosticados durante a TRH, mas os resultados do WHI (Chlebowski, 2003) apontaram para tumores invasores maiores (1,7cm x 1,5cm), com maior número de metástases axilares (25,9% x 15,8%) e estadiamentos mais avançados. Esses dados contraditórios podem ser decorrentes da idade elevada das participantes do WHI.

Os resultados do grupo de 11 mil mulheres hysterectomizadas do WHI em uso somente de estrogênio foram publicados há poucas semanas (*JAMA*, abril de 2004) e, contrariando os dados de vários estudos observacionais, não ocorreu aumento na incidência de câncer de mama nesse grupo de pacientes (RR = 0,77). O risco absoluto reduziu-se em sete casos para cada 10 mil usuárias/ano, mas os dados não foram estatisticamente significativos, revelando uma tendência à redução na incidência do câncer de mama. Esses resultados demonstram e confirmam as evidências do efeito deletério dos progestágenos na incidência do câncer mamário e uma piora do risco com a associação de estrogênio e progesterona.



Waldeir José de Almeida Jr.  
Professor de Mastologia do Departamento de Ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas do Estado de Minas Gerais; mastologista do Hospital Mater Dei

Outro estudo que deve ser analisado é o Million Women Study, no qual foram randomizadas 1.084.110 mulheres submetidas a questionários no programa de rastreamento de câncer mamário do Reino Unido (Beral, 2003). Em um *follow-up* médio de 2,6 anos para a incidência de câncer de mama e 4,1 anos para mortalidade por câncer de mama, o RR para usuárias atuais de todos os tipos de TRH foi de 1,66 e o risco de morte por câncer de mama aumentou em 22%. Esse aumento da mortalidade não foi significativo e pode ser questionado em relação ao intervalo de três anos utilizado para o *screening* mamográfico. Conforme o tipo de hormônio usado, o RR para usuárias atuais foi de 1,3 para TRE; 2 para TRC e 1,45 para usuárias de tibolona. O aumento do RR foi relacionado ao tempo de uso da terapia hormonal e não ocorreu em usuárias no passado, independente do tempo de descontinuação da TRH. Os resultados não variaram em relação a via de administração (oral, transdérmica e implante), dosagem do estrogênio, diferentes tipos de progestágenos e esquemas de tratamento seqüenciais ou contínuos.

Como questionamentos quanto ao estudo Million, temos a falta de concordância, em 10% dos casos, entre o tipo de produto e a dose de TRH descritos pela usuária e o prescrito pelo médico, além da troca de medicações, com o uso de mais de um tipo de TRH em um terço das usuárias. O aumento do risco encontrado com o uso de tibolona é contraditório aos achados de estudos em modelos animais com resultados de uma ação protetora semelhante ao tamoxifeno, estabilização de tumores, inibição da proliferação celular, aumento da diferenciação celular e da apoptose por efeito nas enzimas metabolizadoras dos estrogênios. A tibolona não acarreta o aumento da densidade mamográfica encontrada com uso de TRE (↑ em 10%-20% das usuárias) e TRC (↑ em 20%-35% das usuárias), com estudos descrevendo redução da sensibilidade e especificidade do *screening* mamográfico em usuárias de TRH. Helmond publicou dados prospectivos, mas não estatisticamente significativos, com redução do risco de câncer de mama em usuárias de tibolona (1,55 casos/1.000 mulheres/ano x 3,15 no grupo placebo), sendo necessários mais dados de pesquisas clínicas para o esclarecimento dessa controvérsia.

Para as mulheres tratadas de câncer de mama e que necessitam de tratamento dos sintomas da menopausa, estudos retrospectivos não demonstraram aumento de recorrência da doença ou de mortalidade (Meurer, 2002; O'Meara, 2001). Entretanto, os resultados do Hormonal Replacement Therapy After Breast Cancer – Is It Safe? (HABITS), estudo prospectivo e com a randomização de 434 mulheres pós-tratamento de cânceres Tis a estágio II, revelam um indesejado aumento do risco de recidiva. O estudo foi interrompido em 17/12/2003, com *follow-up* médio de 2,1 anos, pelo aumento de recidivas nas usuárias de TRH (28 casos/174 usuárias x 7/171 no grupo de controle).

Após a publicação desses dados, o dilema do uso de TRH em mulheres sobreviventes de câncer de mama está solucionado com a não-recomendação do uso. Em relação às mulheres sem antecedentes de câncer mamário, a última recomendação do Food and Drug Administration (FDA) é que as indicações da TRH devem ser limitadas para o uso em fogachos moderados/severos, atrofia vaginal (com preferência para uso tópico) e prevenção de osteoporose (não considerar como primeira linha de tratamento); deve ser realizada após discussão dos riscos *versus* benefícios, em baixas doses e por curto período de tempo, podendo ser reconsiderada em intervalos regulares.

## Referências bibliográficas

- BRINTON LA, HOOVER RN. Estrogen replacement therapy and cancer risk. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 265-71.
- COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
- SCHAIRER C, LUBIN J et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485-91.
- COLDITZ GA, HANKINSON SE et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-93.
- WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
- HULLEY S, FURBERG C et al. Noncardiovascular disease outcome during 6,8 years of hormone replacement therapy. *JAMA* 2002; 288:58-66.
- CHLEBOWSKI RT, HENDRIX SL et al, for the WHI investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3243-53.
- THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE STEERING COMMITTEE. Effects of conjugated estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
- BERAL V, for the Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
- SPEROF L. The Million Study and breast cancer. *Maturitas* 2003; 46: 1-6.
- HELMOND FA, KLOOSTERBOER HJ. Safety and tolerability profile of Livial. In: *Hormone Replacement Therapy and Cancer. The Current Status of Research and Practice*. Boca Raton: The Parthenon Publishing Group. 2002.
- O'MEARA ES, ROSSING MA. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Inst* 2001; 93: 754-62.
- MEURER LN et al. HRT in breast cancer survivors. *J Fam Pract* 2002.
- HOLMBERG L, ANDERSON H et al. HABITS (Hormonal Replacement Therapy After Breast Cancer – Is It Safe?), a randomized comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363: 453-5.
- FDA News Release. FDA updates hormone therapy information for postmenopausal women. February 10, 2004.

# Carcinoma ductal *in situ*: papel do tratamento sistêmico

*Ductal carcinoma in situ: role of systemic treatment*

Wagner Brant Moreira

## Resumo

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) tem sido diagnosticado com frequência crescente após disseminação da mamografia como método de rastreamento de população em risco potencial para câncer de mama. Com a maior incidência, cresceu também a polêmica acerca do melhor tratamento. O uso de cirurgia conservadora seguida de radioterapia como tratamento-padrão teve como consequência um aumento nos índices de recidiva local. O National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) publicou os resultados do seu protocolo B-24. Estes revelaram redução da incidência da recidiva com uso de tamoxifeno, porém sem aumento na sobrevida global das pacientes. (Este artigo faz uma revisão mais detalhada sobre o papel do tratamento sistêmico do CDIS, levanta questões não-resolvidas e sugere uma linha de conduta para a nossa realidade).

## Unitermos

Câncer da mama  
Carcinoma ductal *in situ*  
Tamoxifeno

## Abstract

*Ductal carcinoma in situ (DCIS) is an increasingly detected breast disease as a result of the disseminated use of mammographic screening. With this increased incidence, controversies about the best treatment are also more frequent. Conservative surgery followed by radiotherapy became the local standard treatment but was associated with increased incidence of local recurrence. The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) published the results of its B-24 protocol. Tamoxifen reduced the incidence of local recurrence without any effect in overall survival. This paper is a literature review focusing the role of systemic treatment as part of the approach to DCIS patients. Some unsolved questions are outlined e some clinical directions are suggested.*

## Key words

Breast cancer  
Ductal carcinoma in situ  
Tamoxifen

Recebido em 13/6/2003.

Aceito para publicação em 12/1/2004.

Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Belo Horizonte e Centro de Quimioterapia Antilástica do Hospital Belo Horizonte.

## Introdução

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS), definido como uma lesão composta por células epiteliais malignas confinadas no interior da membrana basal, foi descrito inicialmente por Broders em 1932<sup>(16)</sup>.

Até a década de 1980, ou seja, antes do uso generalizado da mamografia como método de rastreamento, o CDIS era diagnosticado em cerca de 3% a 8% das pacientes com câncer de mama<sup>(16)</sup>, geralmente, após o aparecimento de um nódulo ou descarga mamilar<sup>(9)</sup>.

Atualmente, o CDIS corresponde a cerca de 15% a 40% dos casos de câncer de mama diagnosticados nos EUA<sup>(16)</sup>, sendo 35% dos tumores, ou mais, detectados à mamografia<sup>(9)</sup>.

Outra característica do CDIS é que, independentemente do tratamento local, a mortalidade ocasionada por doença metastática é baixa. Em uma revisão de estudos retrospectivos, Fryberg *et al.*<sup>(10)</sup> encontraram 1,3% de óbitos em pacientes submetidas à mastectomia, 1,1% em mulheres tratadas com excisão local mais radioterapia (RT) e 0,96% naquelas que receberam excisão local apenas.

Até o início da década de 1990, o tratamento considerado padrão para o CDIS era a mastectomia simples, com taxa de recidiva local da ordem de 1,1% e sobrevida a longo prazo em cerca de 98% das pacientes.

No entanto, após a publicação dos resultados do protocolo National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-06<sup>(5)</sup>, que demonstrou que a tumorectomia seguida de radioterapia tinha eficácia semelhante à da mastectomia radical para tratamento do câncer de mama invasivo, criou-se um desconfortável dilema: pacientes com doença mais avançada eram tratadas conservadoramente, enquanto pacientes com CDIS eram submetidas à mastectomia simples.

Em 1993, Fisher *et al.*<sup>(6)</sup> publicaram os resultados iniciais do protocolo NSABP B-17, que foram mais profundamente analisados em 1998<sup>(7)</sup>. Neste estudo, 814 pacientes com CDIS foram randomizadas entre tumorectomia isolada ou seguida de radioterapia. Após um período mediano de observação de oito anos, a radioterapia reduziu a incidência de câncer de mama ipsilateral (invasivo e não-invasivo) de 26,8% para 12,1% ( $p < 0,000005$ ). Quando apenas o tumor invasivo ipsilateral foi analisado, a redução induzida pela radioterapia foi de 13,4% para 3,9% ( $p < 0,000005$ ). A sobrevida global de oito anos foi de 94% nas pacientes submetidas à tumorectomia e de 95% naquelas tratadas com tumorectomia mais radioterapia ( $p = 0,084$ ). No entanto, quando são considerados os óbitos por câncer de mama, a incidência foi de 1% no grupo tratado com tumorectomia e de 2,4% no que recebeu radioterapia.

Numa análise após 12 anos de acompanhamento, Fisher *et al.*<sup>(9)</sup> relataram óbito por câncer de mama em 3%

das pacientes submetidas à tumorectomia isolada e em 4% daquelas tratadas com tumorectomia e radioterapia.

Levando-se em consideração que não existe estudo randomizado comparando mastectomia versus tumorectomia seguida de radioterapia, podemos tirar as seguintes conclusões dos estudos acima:

- cirurgia conservadora seguida de radioterapia é uma boa opção terapêutica para o CDIS;
- independente do tratamento local, a sobrevida global é semelhante;
- o CDIS diagnosticado clinicamente pode ter uma evolução diferente daquele cujo diagnóstico foi feito através de mamografia. Este fato é sugerido pela mortalidade de cerca de 1% nos estudos não-randomizados da década de 1980<sup>(10)</sup> e de, aproximadamente, 3% a 4% nos estudos das décadas de 1980 e 1990<sup>(9)</sup>.

Este é o cenário a partir do qual gostaríamos de analisar o papel do tratamento sistêmico do CDIS.

## Tratamento sistêmico

Após oito anos de observação das pacientes incluídos no protocolo NSABP B-17, a metástase à distância ocorreu em 6/403 (1,5%) pacientes tratadas com tumorectomia e em 9/411 (2,2%) daquelas submetidas a cirurgia e a radioterapia<sup>(7)</sup>. Devido a este baixo risco de metástase à distância, a indicação de tratamento sistêmico adjuvante é, a nosso ver, controversa.

Em junho de 1999, Fisher *et al.*<sup>(8)</sup> publicaram os resultados do protocolo NSABP B-24. Este consistia em um estudo randomizado duplo-cego que incluiu 1.804 pacientes com CDIS associado ou não a carcinoma lobular *in situ*, podendo estar presentes ou não doença multicêntrica, multifocal ou com microcalcificações esparsas, mesmo suspeitas e, também, pacientes com margens cirúrgicas livres, acometidas ou indeterminadas. Um subgrupo de 902 pacientes foi tratado com tumorectomia seguida de radioterapia e placebo; outro subgrupo, de igual tamanho, foi submetido à tumorectomia seguida de radioterapia e tamoxifeno na dose de 20mg/dia por cinco anos; em seis pacientes (três em cada grupo), a informação de seguimento foi perdida e elas foram excluídas da análise.

Alguns dos resultados podem ser visualizados na **Tabela**.

O uso do tamoxifeno (TMX) reduziu em 37% a reincidência de câncer de mama e a diferença foi estatisticamente significativa ( $p = 0,0003$ ).

No entanto, quando uma análise de subgrupos é realizada, verificamos que o TMX reduz significativamente apenas a ocorrência de câncer de mama ipsilateral invasivo ( $p = 0,01$ ) e contralateral não-invasivo ( $p = 0,03$ ). A incidência de metástases à distância, de câncer ipsilateral não-invasivo e de câncer contralateral invasivo não foi afetada pelo uso do TMX.

**Tabela – Ocorrência de câncer de mama após período mediano de observação de sete anos: resultados do protocolo NSABP B-24<sup>(9)</sup>**

Eventos (câncer de mama)	Cir + RT + Placebo (n = 899)		Cir + RT + TMX (n = 899)		Risco relativo (TMX/Plcb)	Intervalo de confiança 95%	p
	n	Razão*	n	Razão*			
Todos	153	28,2	100	17,7	0,63	0,48-0,81	0,0003
Invasivo	87	16	50	8,8	0,55	0,38-0,79	0,0009
Não-invasivo	66	12,2	50	8,8	0,73	0,49-1,07	0,11
Ipsilateral	100	18,4	72	12,8	0,69	0,5-0,95	0,02
Invasivo	49	9	27	4,8	0,53	0,32-0,86	0,01
Não-invasivo	51	9,4	45	8	0,85	0,56-1,29	0,48
Contralateral	45	8,3	25	4,4	0,53	0,31-0,89	0,01
Invasivo	30	5,5	20	3,5	0,64	0,35-1,17	0,16
Não-invasivo	15	2,8	5	0,9	0,32	0,09-0,93	0,03
Metástases à distância	8	1,5	3	0,5	0,36	0,06-1,5	0,2

\*Ocorrência por mil pacientes por ano.

Cir = cirurgia; RT = radioterapia; TMX = tamoxifeno; Plcb = placebo.

A análise de possíveis fatores prognósticos revelou que em pacientes mais jovens (< 50 anos de idade), com margem cirúrgica suspeita ou francamente acometida, e naquelas com comedonecrose, o risco da recidiva é bem maior. Os autores, no entanto, foram incapazes de detectar um subgrupo que não se beneficiaria com o TMX, mas o grau do benefício parece ser diferente entre eles. Por exemplo, nas pacientes com margem cirúrgica acometida, o tratamento sistêmico reduziu a taxa anual de recidiva ipsilateral em 45% enquanto que naquelas com margem negativa, a redução, embora estatisticamente significativa, foi de 22%.

Estes estudos concluíram que pacientes com CDIS têm risco elevado de apresentar neoplasia mamária *in situ* ou invasiva, ipsilateral ou contralateral, e que este risco é maior do que o risco médio usado para inclusão de mulheres no estudo do papel preventivo do TMX (protocolo NSABP P-01). Por este motivo, vários autores, principalmente Bernard Fisher<sup>(8, 9)</sup>, têm recomendado o uso de tamoxifeno em todas as pacientes com carcinoma ductal *in situ*, mesmo naquelas tratadas com mastectomia.

No entanto, a comparação entre estudos diferentes pode resultar em conclusões com elevado grau de incerteza. Por exemplo, no protocolo NSABP P-01 foram excluídas pacientes com diagnóstico prévio de CDIS, no protocolo B-24 não houve redução de câncer invasivo contralateral e em nenhum estudo houve ganho de sobrevida com o uso de TMX.

Tomados em conjunto, estes dados nos autorizam a não indicar o TMX em pacientes com CDIS tratadas com mastectomia.

A opinião estadunidense de indicar TMX para praticamente todas as pacientes, claramente expressa nos seus roteiros de tratamento (*guidelines*)<sup>(1, 2)</sup>, não é compartilhada por todos os autores.

Prichert *et al.*<sup>(15)</sup>, em um artigo de revisão sobre opções de conduta baseadas em evidência para pacientes com risco elevado de câncer de mama e ovário, dizem textualmente acerca de quimioprevenção que "a classe de agente mais efetiva, a duração ótima de seu uso ou a idade em que deve ser iniciada não foram ainda definidas para mulheres com alto risco para câncer de mama. Então, a quimioprevenção deveria somente ser usada dentro do contexto de um experimento clínico bem desenhado".

Esta controvérsia, que sugere atitudes situadas em extremos opostos, parece ser oriunda da maneira como os resultados são apresentados. Quando se fala em risco relativo, estamos descrevendo o risco de ocorrência de um evento em um grupo de pacientes em relação a outro. Uma redução de risco da ordem de 30%, 40% ou 50% pode ser estatisticamente significativa e dar uma falsa impressão de um benefício muito elevado. No entanto, o risco relativo não leva em consideração o risco absoluto e nem o risco básico daquela população. Sabe-se que quando a incidência de uma doença é baixa, o risco absoluto pode ser bem pequeno e o benefício de sua redução pode ser clinicamente irrelevante<sup>(3)</sup>.

Dependendo de como a informação sobre o risco é apresentada, pode haver supervalorização dos benefícios ou das desvantagens da terapêutica.

Outra questão que, a nosso ver, pode ser relevante é o papel do receptor de estrogênio (RE) como fator preditivo de resposta ao TMX em pacientes com CDIS.

No estudo NSABP B-24, esta questão não foi avaliada; a dosagem de RE não foi utilizada na estratificação das pacientes no momento da randomização e nem na análise dos resultados<sup>(8)</sup>.

Vários autores têm demonstrado<sup>(4, 13)</sup> que o CDIS é uma doença com características morfológicas e biológicas heterogêneas, havendo predominância de positividade do RE nas pacientes com doença de baixo grau de malignidade. Sugerem, também, a importância prognóstica e provavelmente preditiva dos níveis de RE na célula neoplásica do CDIS.

Um instigante estudo foi publicado por Gandhi *et al.*<sup>(12)</sup>, analisando o índice de apoptose e de proliferação celular em enxertos de CDIS humano em camundongos anérgicos antes (níveis basais) e após exposição a estrógeno<sup>(17)</sup> (17- $\beta$ -estradiol), antiestrógeno (Faslodex) e a um veículo oleoso inerte usado como placebo. Os autores concluíram que CDIS RE negativo tem alta taxa proliferativa de repouso, que não é alterada por estímulo estrogênico e nem pelo antiestrógeno. Em contraste, CDIS RE positivo possui baixa taxa proliferativa de repouso, que aumenta significativamente após estímulo estrogênico, mas que é pouco afetada pelo antiestrógeno. O índice de morte celular por apoptose não foi afetado por nenhum procedimento no CDIS RE negativo e foi significativamente aumentado pelo antiestrógeno no CDIS RE positivo. Baseados nestes achados, eles sugerem o uso do TMX apenas para as pacientes com CDIS RE positivo.

Como estes estudos foram realizados em modelos animais ou em espécies histopatológicas, não se aplicam a um contexto clínico e, a rigor, não podem ser usados na decisão terapêutica. No entanto, ilustram a complexidade do tema e corroboram a nossa opinião de que não há evidência científica sólida para o uso generalizado do TMX nas pacientes com CDIS.

Com relação aos efeitos colaterais do TMX, corrimento vaginal, ondas de calor e sudorese excessiva são freqüentes, mas isto não motivou o abandono do tratamento<sup>(17)</sup>.

O câncer de endométrio é cerca de duas a quatro vezes mais freqüente nas pacientes com mais de 50 anos de idade e que fizeram uso de tamoxifeno; este risco é ainda maior nas obesas e naquelas que usaram estrógeno previamente<sup>(3)</sup>.

O tamoxifeno aumenta significativamente a freqüência de fenômenos tromboembólicos e de acidente vascular cerebral (AVC). O seu uso está formalmente contra-indicado para redução de risco para câncer de mama em pacientes com história de trombose venosa

profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP), AVC e ataque isquêmico transitório<sup>(3)</sup>.

Outra possível consequência do uso do TMX foi relatado por Li *et al.*<sup>(14)</sup> em um estudo coorte retrospectivo. Um grupo de 8.981 pacientes com câncer de mama inicial em uma das mamas, no qual 4.654 receberam TMX adjuvante e 4.327 nenhum tratamento sistêmico, foi avaliado com relação ao risco de desenvolver câncer na mama contralateral. Os autores concluíram que o TMX reduz a incidência do câncer contralateral receptor estrogênico-positivo, mas aumenta aproximadamente cinco vezes o risco de desenvolver um tumor receptor estrogênico-negativo.

Tomados em conjunto, estes estudos mostram que o tamoxifeno pode oferecer acentuado benefício na redução de recidiva do câncer de mama, mas que não é uma droga isenta de efeitos deletérios.

## Conclusões

Após análise da evidência científica disponível, podemos concluir que a indicação de TMX como parte do tratamento do CDIS não é uma unanimidade, como parece supor a leitura dos artigos estadunidenses.

Em um assunto tão polêmico, as indicações terapêuticas devem ser estabelecidas mediante consenso entre os especialistas, em grupos de trabalho planejados e conduzidos por entidades governamentais e representativas dos médicos e dos pacientes.

Infelizmente não dispomos deste nível de mobilização e organização em nosso país. Diante desta lacuna, a nossa conduta de oncologista-clínico, frente a uma paciente com CDIS após tratamento cirúrgico primário, tem sido a seguinte:

### Após mastectomia

A indicação seria a prevenção do câncer de mama contralateral; como o resultado é controverso, a nossa conduta é não indicar o TMX e sugerir controles cuidadosos com um mastologista experiente.

### Após cirurgia conservadora mais RT

- pacientes com alto risco de recidiva do câncer (presença de comedonecrose, idade  $\leq$  49 anos e margem cirúrgica acometida) e com baixo risco de toxicidade ao TMX – discutimos com a paciente riscos e benefícios do tratamento, mas a nossa tendência é indicar o TMX por cinco anos. Pacientes com todos os fatores de risco podem ter uma incidência anual de câncer de mama maior do que 3%, que é considerada muito alta;
- pacientes com baixo risco de recidiva do câncer – discutimos com a paciente os riscos e benefícios do tratamento, mas a nossa tendência é não indicar o TMX;

- pacientes com alto risco de toxicidade ao TMX – contra-indicamos formalmente o uso do TMX, independente do risco de recidiva da neoplasia.

Esta nossa opinião de indicar o TMX apenas às pacientes de alto risco de recidiva e baixo risco de toxicidade

é amparada em estudos recentes onde análises de custo-efetividade foram realizadas<sup>(12)</sup>.

Finalizando, gostaríamos que este texto incitasse a discussão e servisse de catalisador para o desenvolvimento de estudos brasileiros cujo objetivo fosse o consenso em torno da linha mestre terapêutica.

## Referências bibliográficas

1. Breast Cancer (PDQ): Treatment (Health Professional version) in PDQ-NCI's Comprehensive Cancer Database. Disponível em: <<http://cancer.gov/cancerinfo/pdq/>>(fevereiro/2003)>.
2. CARLSON RW, ANDERSON BO, BENSINGER W *et al.* Breast Cancer (version 2.2002). In: NCCN Practice Guidelines in Oncology. Disponível em: <<http://www.nccn.org>>(fevereiro/2003)>.
3. CHLEBOWSKI RT, COL N, WINER EP *et al.* American Society of Clinical Oncology. Technology assessment of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction including tamoxifen, raloxifen, and aAromatase inhibition. J Clin Oncol 2002; 20: 3328-43.
4. CLAUS EB, CHU P, HOWE CL *et al.* Pathobiologic findings in DCIS of the breast: morphologic features, angiogenesis, HER-2/neu and hormone receptors. Exp Mol Pathol 2001; 70: 303-16.
5. FISHER B, BAUER M, MARGOLESE R *et al.* Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. N. Engl J Med 1985; 312: 665-73.
6. FISHER B, CONSTANTINO J, REDMOND C *et al.* Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. J Med 1993; 1328: 1581-6.
7. FISHER B, DIGNAN J, WOLMARK N *et al.* Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. J. Clin Oncol 1998; 16: 441-52.
8. FISHER B, DIGNAM J, WOMARK N *et al.* Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomized controlled trial. Lancet 1999; 353: 1993-2000.
9. FISHER B, LAND S, MAMOUNAS E *et al.* Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. Sem Oncol 2001; 28: 400-18.
10. FRYBERGER, BLAND KI. Current concepts on the biology and management of in situ (Tis, Stage 0) breast carcinoma. In: Bland KI, Copeland EM. The Breast. Comprehensive management of benign and malignant diseases, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders CO. 1998; 1012-43.
11. GANDHI A, HOLLAND PA, KNOX WF *et al.* Effects of a pure antiestrogen on apoptosis and proliferation within human breast ductal carcinoma in situ. Cancer Res 2000; 60: 4284-8.
12. HERSHMAN D, SUNDARARAJAN V, JACOBSON JS *et al.* Outcomes of tamoxifen chemoprevention for breast cancer in very high-risk women: a cost-effectiveness analysis. J Clin Oncol 2001; 20: 9-16.
13. LEBRECHT A, BUCHMANN J, HEFLER L *et al.* Histological category and expression of hormone receptors in ductal carcinoma in situ of the breast. Anticancer Res 2002; 22: 1909-11.
14. LI CI, MALONEKE, WEISS NS, DALING JR. Tamoxifen therapy for primary breast cancer and risk of contralateral breast cancer. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 1008-13.
15. PRICHERT G, BOLLIGER B, BUSER K, PAGANI O. Evidence-based management options for women at increased breast/ovarian cancer risk. An Oncol 2003; 14: 9-19.
16. TAVASSOLI FA. Ductal carcinoma in situ: introduction of the concept of ductal intraepithelial neoplasia. Mod Pathol 1998; 11: 140-54.
17. WICKERHAM DL, TAN-CHIU E. Breast cancer chemoprevention: current status and future directions. Sem Oncol 2001; 28: 253-9.

### Endereço para correspondência

Wagner Brant Moreira  
Rua Dr. Antonio Mourão Guimarães 30  
Cachoeirinha  
CEP 303110-130 – Belo Horizonte-MG  
Tels: (31) 3442-2200/3442-2902  
Fax: (31) 3442-0403  
e-mail: wbrant@cqai.com.br

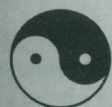
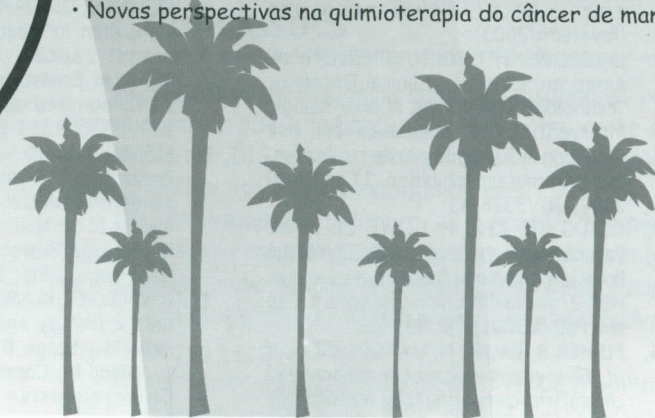
**Prazo para Envio de Temas Livres:  
30 de julho de 2004**

**Acesse o nosso site:**

**[www.eventussystem.com.br/senology2004/](http://www.eventussystem.com.br/senology2004/)**

## TEMÁRIO

- Linfonodo sentinela em câncer de mama: técnicas de localização
- Quimioprevenção do câncer de mama
- Novas drogas no tratamento do câncer de mama
- Mastectomia profilática: prós e contras
- Roll e Snoll
- Micrometástases em LS
- Importância clínica do LS na cadeia mamária interna
- Cirurgia do câncer inicial da mama
- Conduta no carcinoma in situ
- Prevenção e redução do risco de câncer de mama
- Genética e câncer de mama
- Biologia molecular
- Novos rumos na hormonoterapia do câncer de mama
- Novas perspectivas na quimioterapia do câncer de mama



S.I.S.  
SENOLOGIC  
INTERNATIONAL  
SOCIETY

# 13º Congresso Mundial de Mastologia

2º Congresso  
Brasileiro  
de Onco-Mastologia

11 a 14 de novembro de 2004  
Centro de Convenções de Pernambuco  
OLINDA - PERNAMBUCO - BRASIL

Realização



SOCIEDADE  
BRASILEIRA  
DE MASTOLOGIA

Apoio



S.I.S.  
SENOLOGIC  
INTERNATIONAL  
SOCIETY

Secretaria Executiva



TECNOLOGIA EM CONGRESSOS

Rua Oito de Dezembro, 547 - Graça  
40150-000 - Salvador - Bahia - Brasil  
Tel: 71. 264-3477 - Fax: 71.264-0508  
e-mail: [informa@eventussystem.com.br](mailto:informa@eventussystem.com.br)

# Ressecção de lesões impalpáveis de mama marcada com azul patente e ar

*Non-palpable breast lesions resection for preoperative marking technique with patent blue dye and air*

Antônio Fortes de Pádua Filho<sup>1</sup>  
 Sabas Carlos Vieira<sup>2</sup>  
 Denise Kaline Oliveira Viana<sup>3</sup>  
 Sílvia Fernanda Antunes Almeida<sup>3</sup>  
 Suilane Coelho Ribeiro<sup>3</sup>  
 Wilson de Oliveira Sousa Júnior<sup>3</sup>  
 Aracy Castelo Branco<sup>4</sup>

## Resumo

**Objetivo:** analisar a ressecção de lesões impalpáveis de mama utilizando marcação com corante azul patente e ar. **Pacientes e métodos:** trata-se de um estudo descritivo de casos consecutivos com diagnóstico mamográfico de lesões impalpáveis de mama classes BI-RADS III, IV e V com indicação para estudo histológico. As pacientes se submeteram a injeção de azul patente, orientada por estereotaxia e ultra-sonografia, ou só a ultra-sonografia para marcação da lesão impalpável. **Resultados:** foram estudadas 32 pacientes. A idade variou de 32 a 85 anos. As microcalcificações representaram 54,1% das anormalidades e os nódulos, 45,9%. Em 83,3% dos casos, as lesões eram BI-RADS IV; 11,1%, BI-RADS III; e 5,6%, BI-RADS V. Neoplasias malignas foram encontradas em 18,8%<sup>(6)</sup> dos espécimes cirúrgicos, sendo que 50% eram carcinomas intraductais; 33,3%<sup>(2)</sup>, carcinomas ductais infiltrantes; e 16,7%<sup>(1)</sup>, carcinomas lobulares *in situ*. Duas pacientes (6,2%) foram reoperadas para complementação de margens. **Conclusão:** a utilização da marcação estereotáxica com azul patente e ar apresenta vantagem de excisão única na maioria das lesões impalpáveis marcadas.

## Abstract

**Objective:** our aim was to study the resection of nonpalpable breast lesions using combined patent blue dye and air. **Methods:** descriptive study of consecutive patients with diagnostic of BI-RADS III, IV and V nonpalpable breast lesions with indication of biopsy. The patients underwent patent blue dye and air injection into the nonpalpable breast lesions using stereotaxic and ultrasonography or ultrasonography only. **Results:** thirty-two patients were studied. The age ranged from 32 to 85 years old. The calcification represented 54.1% of the nonpalpable breast lesions. BI-RADS III, IV and V were 11.1%, 83.3% and 5.6% respectively. Breast carcinomas were found in six patients. Two patients were diagnosed with intraductal carcinoma and two with ductal invasive carcinoma. One case of lobular *in situ* carcinoma was diagnosed. Two women underwent additional excision to obtain clear margins. **Conclusion:** the resection of nonpalpable breast lesion using combined patent blue dye and air was possible and low rate additional excision was necessary.

Recebido em 21/5/2003.

Aceito para publicação em 19/1/2004.

## Unitermos

Neoplasias mamárias  
 Mamografia  
 Biópsia

## Key words

Breast neoplasms  
 Mammography  
 Biopsy

1. Clínica de Ginecologia e Mastologia do Hospital São Marcos; Universidade Federal do Piauí (UFPI).

2. UFPI; Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

3. UFPI.

4. Clínica UDI.

Estudo realizado na Clínica de Ginecologia e Mastologia do Hospital São Marcos, no Departamento de Clínica Geral da UFPI e na Clínica UDI.

## Introdução

A utilização da mamografia no rastreamento do câncer de mama tem resultado em significativo aumento do número de pacientes que apresentam achados radiológicos impalpáveis que, para melhor orientação terapêutica, necessitam de estudo histopatológico.

A abordagem das lesões impalpáveis de mama pode ser realizada através de punção aspirativa com agulha fina (PAAF); *core biopsy*; mamotomia/advanced breast biopsy instrumentation system (ABBI); cirurgia a céu aberto após marcação estereotóxica da lesão com agulha, corantes, radioguided occult lesion localization (ROLL) ou com ultra-sonografia (US)<sup>(5)</sup>.

Os procedimentos acima não são perfeitos. Todos têm aspectos positivos e negativos. A equação *custo x benefício x experiência* da equipe é fundamental nesta escolha. A PAAF, embora simples e barata, peca pela quantidade de material inadequado, inexperiência dos citopatologistas nesse tipo de análise, impossibilidade de evidenciar invasão e terminar necessitando, na maioria das vezes, de outro procedimento para retirada de tecido, e não apenas de células ou grupos celulares. A *core biopsy*, provavelmente o método mais usado neste momento no Brasil, tem como vantagens o custo relativamente baixo, a retirada do tecido facilitando a análise pelos patologistas e a possibilidade de permitir o diagnóstico de lesão infiltrante. As desvantagens da *core biopsy* são um certo desconforto relatado pelas clientes, o tamanho da amostra e a permanência de lesão residual após a biópsia, causando, nos futuros controles, dificuldades na interpretação de eventual evolução. A mamotomia e o ABBI na verdade são evoluções da *core biopsy*. As vantagens são a possibilidade de retirar toda a lesão, quando não muito grande; fornecer maior espécime para o estudo histopatológico; e deixar um clipe marcando a área. As desvantagens da mamotomia são o alto custo, o desconforto referido pelas pacientes e a existência de complicações como hematomas e eventuais mudanças de posição do clipe marcador. A cirurgia a céu aberto, quer seja com marcação estereotóxica e/ou US, permite o uso de várias estratégias: tatuagem da projeção da lesão na pele, fio metálico, ROLL e corantes. A maioria destes procedimentos pode ser feita com anestesia local e em regime ambulatorial, entretanto a cirurgia a céu aberto algumas vezes necessita de sedação e internação hospitalar. Não pode ser relacionada como um procedimento barato, mas se percebermos que, em muitos casos, será uma abordagem diagnóstica e terapêutica mamária definitiva, o custo passa a ser aceitável. A *tatuagem*, feita com US através de uma marcação na pele, na projeção da lesão orienta o cirurgião na ressecção. É um bom método, mas limitado às lesões circunscritas vistas pela US. A marcação com fios metálicos é outra alternativa de abordagem. O fio metálico pode ser colocado por US e/ou estereotaxia.

Todas as lesões são passíveis de agulhamento. O principal problema é o risco de cortar ou deslocar a agulha, com conseqüentes problemas, inclusive médico-legais. O ROLL se caracteriza por usar um radiomarcador injetado por US e/ou estereotaxia, sendo a lesão localizada por cintilografia e, durante a cirurgia, por um probe<sup>(3)</sup>. A utilização de corantes para marcação de tais lesões tem sido pouco estudada na literatura. O corante é injetado por US e/ou estereotaxia. A cirurgia é feita sob visão direta da área suspeita marcada pelo corante.

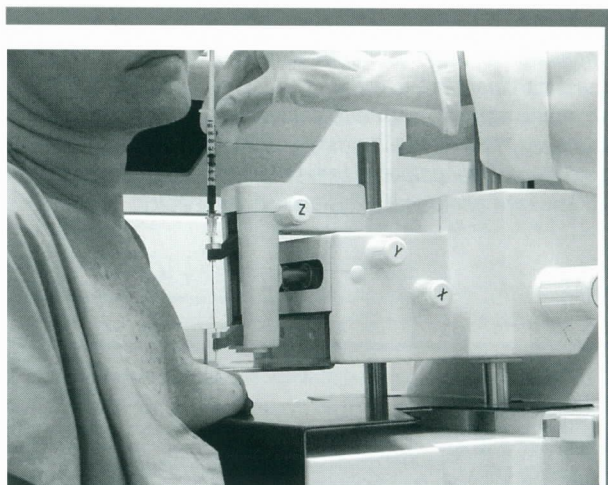
O objetivo do presente trabalho é a análise da ressecção de lesões impalpáveis de mama utilizando marcação com corante azul patente e ar.

## Pacientes e métodos

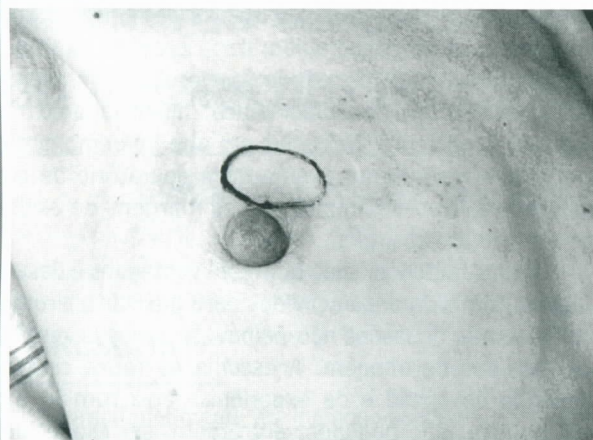
Estudo descritivo de casos consecutivos no período de maio/2000 a julho/2001 de pacientes atendidas na Clínica de Ginecologia e Mastologia de um hospital de tratamento oncológico, com diagnóstico mamográfico de lesões impalpáveis de mama (microcalcificações e/ou nódulos) classes BI-RADS III, IV e V que apresentaram indicação para estudo histológico.

Todas as pacientes, após esclarecimento verbal do procedimento (consentimento informado), submeteram-se à injeção, orientada por estereotaxia, de 0,2ml de azul patente e 0,4ml de ar entre o êmbolo da seringa e o corante (**Figura 1**). Imediatamente após a injeção realizou-se ultra-sonografia para marcação, na pele, da projeção da área marcada (**Figura 2**). O objetivo do ar injetado é facilitar a identificação da área pela US (**Figura 3**).

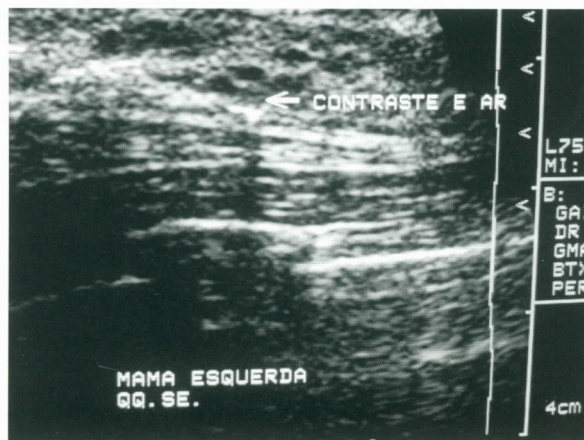
Todas as pacientes foram submetidas ao procedimento cirúrgico sob anestesia local e sedação, bloqueio intercostal e sedação ou geral, na dependência das caracte-



**Figura 1:** Injeção do corante azul patente por estereotaxia



**Figura 2:** Marcação na pele da projeção da lesão para orientar a incisão



**Figura 3:** Ultra-sonografia com visualização do ar injetado e do corante



**Figura 4:** Área azul ressecada na forma de nódulo

terísticas da cliente, da mama e da localização da lesão. A incisão cutânea é decidida a partir da projeção da lesão marcada na pele. Aspectos oncológicos e estéticos são levados em consideração; entretanto, a escolha do local em nada difere das outras formas de abordagem sem uso de corante. Incisão perpendicular do subcutâneo e do parênquima mamário até localização da área azulada, quando procuramos confeccionar um nódulo azul que será ressecado (Figura 4). É fundamental rigorosa hemostasia durante todo o procedimento. Na grande maioria dos casos não usamos drenos. Sutura delicada da pele. Curativo compressivo. No pós-operatório, às vezes é necessário punção aspirativa do sítio cirúrgico para controle de eventuais coleções serossanguinolentas.

Peças com microcalcificações foram radiografadas para confirmação da retirada destas. Os nódulos foram submetidos a exame histológico de congelação. Após confirmação da exérese completa da lesão, realizaram-

se hemostasia e sutura da ferida operatória. Nenhuma paciente recebeu antibiótico. O exame histológico de parafina foi realizado em todos os casos e as pacientes com diagnóstico de câncer e margens comprometidas foram reoperadas. Casos de lesões infiltrantes com margens livres foram submetidos à linfadenectomia axilar.

## Resultados

Trinta e duas pacientes submeteram-se a biópsia de lesões impalpáveis de mama detectadas através de mamografias rotineiras. As pacientes estavam na faixa etária de 32 a 85 anos. Cerca de 54,1% das anormalidades mamográficas eram constituídas por microcalcificações isoladas e o restante, por nódulos (destes, 37,5% apresentavam microcalcificações).

Das alterações mamográficas, 11,1% pertencem à classe BI-RADS III; 83,3%, à classe IV; e 5,6%, à classe V (Tabela 1). Malignidade foi encontrada em 18,8%<sup>(6)</sup> dos casos (Tabela 2), sendo que todas correspondiam a BI-RADS IV, exceto uma, que era BI-RADS V. Dois dos carcinomas encontrados eram do tipo histológico intraductal; dois, ductal invasivo; um, intraductal com focos de microinvasão; e um, lobular *in situ*.

Apenas duas pacientes foram submetidas à biópsia de congelação, tendo uma delas carcinoma com as margens comprometidas, que foram ampliadas durante o mesmo procedimento cirúrgico. Duas pacientes foram reoperadas para complementar a ressecção do carcinoma e a obtenção de margens livres, sendo que uma submeteu-se à mastectomia e outra, à ressecção segmentar. O tamanho das peças excisadas variou de 1,4 x 0,2cm a 7 x 5cm, com média de 5,3 x 3,9cm. Não ocorreu nenhuma reação alérgica ao azul patente.

**Tabela 1 – Distribuição das pacientes de acordo com o BI-RADS**

BI-RADS	n	%
III	4	11,1
IV	24	83,3
V	1	5,6
Total	32	100

**Tabela 2 – Histologia das 32 lesões ressecadas**

Histologia	n	%
Carcinoma ductal invasivo	2	6,3
Carcinoma intraductal	2	6,3
Carcinoma lobular <i>in situ</i>	1	3,1
Carcinoma intraductal com microinvasão	1	3,1
Hiperplasia atípica	1	3,1
Hiperplasia típica	1	3,1
Benigno	24	75
Total	32	100

## Discussão

Neste estudo, 93,8% das anormalidades mamográficas localizadas através de marcação com injeção

estereotática de corante azul patente e ar foram removidas na primeira excisão, o que foi demonstrado pela sua presença na peça radiografada e/ou no exame de congelação. Desta forma não foi necessária ressecção adicional de tecido para diagnóstico, minimizando o trauma para a paciente. Naquelas em que foi demonstrado carcinoma residual no exame intra-operatório de congelação realizou-se ampliação das margens de excisão no mesmo ato cirúrgico.

Vários métodos, cada qual com vantagens e desvantagens, têm sido desenvolvidos para auxiliar o cirurgião na ressecção de lesões não-palpáveis. Todos necessitam de métodos de imagem. A escolha da tática cirúrgica depende da opção e da experiência do cirurgião e do radiologista, não podendo, entretanto, ser esquecido o custo do procedimento imposto à comunidade em que atua a equipe médica<sup>(1-6)</sup>.

A marcação estereotática com corante azul patente e ar de lesões impalpáveis de mama pode implicar menor ressecção de tecido mamário por possibilitar visualização intra-operatória das três dimensões marcadas. Uma importante vantagem do azul patente é sua pequena difusão nos tecidos vizinhos, diferentemente do azul de metileno, que se difunde muito, ou do carvão, que não se difunde. A margem de ressecção cirúrgica é visível, o que determina segurança na ressecção da lesão. O não-uso da medicina nuclear e de fios metálicos especiais diminui o custo do procedimento. A manipulação cirúrgica não implica risco de cortar ou deslocar a agulha durante o procedimento, o que torna o método menos sujeito a problemas médico-legais.

## Conclusão

A utilização da marcação estereotática com azul patente e ar apresenta vantagem de excisão única na maioria das lesões impalpáveis marcadas. Estudos randomizados com outras técnicas devem ser realizados para que conclusões definitivas possam ser obtidas.

## Referências bibliográficas

1. ARMAN A, KILICOGLU G, GUNER HH et al. Marking of nonpalpable breast lesions using a custom carbon suspension. *Acta Radiol* 2001; 42(6): 599-601.
2. BESIC N, ZGAJNAR J, HOCEVAR M et al. Breast biopsy with wire localization: factors influencing complete excision of nonpalpable carcinoma. *Eur Radiol* 2002; 12(11): 2684-9.
3. GRAY RJ, SALUD C, NGUYEN K et al. Randomized prospective evaluation of a novel technique for biopsy or lumpectomy of nonpalpable breast lesions: radiotative seed versus wire localization. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(9): 711-5.
4. WEYANT M, CARROCIO A, TARTTER PI et al. Determinants of success with spto localization biopsy of breast. *J Am Coll Surg* 1995; 181(6): 521-4.
5. WONG AY, SALISBURY E, BILOUS M. Recent developments in stereotactic breast biopsy methodologies: an update for the surgical pathologist. *Adv Anat Pathol* 2000; 7(1): 6-35.
6. ZOGRAFOS GC, DOUMITRIOU C, LAPPAS D et al. Localization of nonpalpable breast lesions using hook-wire combined with isosulfan blue dye. *J Surg Oncol* 2003; 82(1): 73-4.

### Endereço para correspondência

Sabas Carlos Vieira  
Rua Seis 2.106 – Condomínio Tropical  
Park – Santa Lia  
CEP 64055-150 – Teresina-PI  
Tels: (86) 9981-1804/226-1555  
e-mail: sabasmarcia@uol.com.br

# Linfonodo sentinela: novos rumos no tratamento do câncer de mama

*Sentinel lymph node: new ways in breast cancer treatment*

Herberth Régis de Araújo  
 Laura Olinda Bregieiro  
 Fernandes Costa  
 Hélio de Lima Ferreira  
 Fernandes Costa  
 João Esberard de  
 Vasconcelos Beltrão Neto  
 Antônio Simão dos Santos  
 Figueira Filho  
 Márcia Cristina Ramos Colares

## Resumo

O comprometimento do linfonodo sentinela no câncer de mama pode predizer, em 95% dos casos, o *status* da cadeia linfonodal, caracterizando alto valor preditivo negativo, o que possibilitaria a indicação seletiva de esvaziamento axilar. Assim, o linfonodo sentinela negativo corresponderia à ausência de metástases axilares, dispensando a linfadenectomia da axila. Neste trabalho, os autores realizam uma revisão sobre as particularidades das técnicas disponíveis para a detecção do linfonodo sentinela com o uso dos corantes vitais e dos radiofármacos, enfatizando sua contribuição no esclarecimento de alguns pontos polêmicos e não bem esclarecidos em mastologia, como o carcinoma ductal *in situ*, a quimioterapia neo-adjuvante, os tumores que previamente sofreram excisão e a mastectomia profilática.

## Abstract

*The affected sentinel lymph node, in breast cancer, can predict, in 95% of the cases, the axillary lymphnodal chain status. A significant negative predictive value allows a selective indication to axillary lymphadenectomy. In this paper, the authors made a review of the available techniques for sentinel lymph node detection with vital dye use and gamma-probe-guided resection, emphasizing their contribution to controversial issues in mastology as ductal carcinoma in situ (DCIS), neoadjuvant chemotherapy, previously excised tumors and prophylactic mastectomy.*

## Histórico

O interesse pelo sistema linfático, segundo Thomas Bartholim, iniciou-se em 1622, com Gasparo Aselli, professor de anatomia em Párvia, Itália, que, ao dissecar um cão, constatou a presença de vasos que carregavam um líquido cremoso em seu interior assemelhando-se ao leite e que seguiam trajeto comum em direção ao fígado. Paulo Mascagni, em 1781, estudando o sistema linfático com a injeção de mercúrio em vasos de cadáveres, observou todo o seu trajeto no corpo. Deveu-se, no entanto, ao eminente anatomista e professor parisiense Sappey, a publicação de um atlas do sistema linfático em 1875.

O termo *gânglio sentinela* foi cunhado inicialmente em 1914, por Braitwaite, que primeiro utilizou, empiricamente, a injeção de um *corante negro* em seu paciente, *in vivo*, na sala de cirurgia, identificando a comunicação existente entre os linfáticos do ceco e o duodeno e pequena curvatura gástrica<sup>(1)</sup>.

A associação dos vasos linfáticos com a disseminação do câncer foi constatada pela primeira vez pelo anatomista J. H. Gray, em 1938, quando utilizou dióxido de tório coloidal em espécimes cirúrgicas<sup>(17)</sup>. Assim, o interesse pelo sistema linfático aumentou com a necessidade do conhecimento das vias de disseminação em cancerologia<sup>(18)</sup>.

## Unitermos

Linfonodo sentinela  
 Câncer de mama

## Key words

*Sentinel lymph node  
 Breast cancer*

Recebido em 11/6/2003.

Aceito para publicação em 19/1/2004.

Universidade Federal da Paraíba (UFPB); Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco (UPE); Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).

## Linfadenectomia axilar: importância e seqüelas

A mastectomia radical com ampla ressecção dos linfonodos axilares, na tentativa de se controlar a evolução do câncer de mama, postulada por William Stewart Halsted (1890), tornou-se a mais famosa cirurgia oncológica do século passado<sup>(18)</sup>. Naquela época, o professor Halsted considerava pequeno um tumor de 8cm, o qual, muito provavelmente, apresentava-se associado a linfonodos clinicamente comprometidos. Nesse caso, a importância da linfadenectomia axilar era incontestável e vários estudos anatômicos foram realizados recomendando-se que ela fosse realizada da forma mais completa possível.

Como o grau de comprometimento dos linfonodos axilares permanece o fator prognóstico mais importante no câncer de mama<sup>(35)</sup>, e aquele no qual a terapia adjuvante é baseada<sup>(35)</sup>, é inegável que a linfadenectomia axilar, dos três níveis anatômicos de Berg, constitui o padrão-ouro no diagnóstico de metástase da axila<sup>(32)</sup>. Entretanto, apesar de diminuir a taxa de recorrência regional e a necessidade de radioterapia, a dissecação dos linfonodos axilares está associada a um aumento da morbidade cirúrgica<sup>(35, 39)</sup>. Um grande número de pacientes pode apresentar os efeitos da linfadenectomia axilar, que incluem linfedema, parestesia e limitação da mobilidade e da força do braço, complicações encontradas em cirurgias de mama acrescidas de esvaziamento axilar<sup>(39)</sup>. Segundo Casley *et al.*<sup>(5)</sup>, um terço das pacientes tratadas por tumor de mama desenvolve linfedema. Essa principal complicação da linfadenectomia axilar representa incômodo para a paciente em suas atividades diárias e reduz a auto-estima pela distorção da imagem corporal, interferindo no relacionamento pessoal. Conduz, ainda, a um desconforto no convívio social, pois a sua aparência torna evidente e pública a doença. Desse modo, desencadeia reações emocionais graves, fantasias de recorrência da doença, medo de que este transtorno seja permanente<sup>(30)</sup>. Além disso, existem relatos de linfangiossarcoma pós-linfedema cirúrgico-actínico do braço em pacientes mastectomizadas.

Diferente da realidade vivida por Halsted, atualmente o câncer de mama tem sido diagnosticado em diâmetros cada vez menores, possivelmente pela conscientização da eficácia da mamografia como método de *screening*, através de estudo conduzido pelo plano de seguro de saúde da cidade de Nova York, conhecido como Health Insurance Plan of New York<sup>(38)</sup> (HIP), que constatou, após cinco anos de acompanhamento, uma redução de 50% na mortalidade em mulheres com 50 anos ou mais.

Recentemente, a necessidade de esvaziamento axilar em pacientes com câncer de mama precoce (estádio I, tumor até 2cm) tem sido questionada, pois 75% a 90% dos linfonodos axilares nesses casos são livres de doença. Em tumores com até 0,5cm de diâmetro, o comprometimento

linfonodal axilar varia de 3% a 10%; entre 0,5 e 1cm, de 4% a 17% e entre 1 e 2cm de diâmetro, varia de 23% a 40%<sup>(34)</sup>.

Fisher *et al.* demonstraram o mesmo índice de sobrevivência ao comparar a mastectomia simples com a radical nesses tumores de até 2cm. Nesse estudo, o autor acompanhou durante dez anos um grupo de 720 pacientes, concluindo que apenas 7% poderiam se beneficiar com a linfadenectomia axilar<sup>(19)</sup>. Portanto o esvaziamento axilar de rotina parece deixar exposta uma grande porcentagem de mulheres com linfonodos negativos a um risco perioperatório e a um incremento da morbidade desnecessários.

## Linfonodo sentinela

O processo de metástase tumoral não se faz raramente. Um padrão comum aos tumores epiteliais é a metastatização aos linfonodos regionais. O linfonodo sentinela é o primeiro a receber, de forma permanente, as células metastáticas, que dele seguem para outros linfonodos. Esse conhecimento deveu-se ao cirurgião paraguaio Ramon Cabanas, em 1978, quando apresentou, na Sociedade de Cirurgia Oncológica, em Nova York, a continuação dos seus estudos iniciados em 1969, em Assunção, no Paraguai, com a pesquisa do linfonodo sentinela em câncer de mama, melanoma, ânus, reto, testículo e pênis<sup>(4)</sup>. O comprometimento do linfonodo sentinela no câncer de mama pode prever, em 95% dos casos, o *status* da cadeia linfonodal, caracterizando um alto valor preditivo negativo, o que possibilitaria a indicação seletiva de esvaziamento axilar<sup>(15)</sup>. Assim, o linfonodo sentinela negativo corresponderia à ausência de metástases axilares, dispensando a linfadenectomia da axila. Ao contrário, sua positividade indicaria formalmente o esvaziamento axilar, pela possibilidade de haver outros linfonodos comprometidos<sup>(14)</sup>.

A pesquisa do linfonodo sentinela faz-se de duas formas: visualização direta, quando este se apresenta tingido com corantes vitais, e através da administração de agentes radioativos, os quais são detectados por meio de um *gamma probe* (radiocirurgia).

### Técnica com uso dos corantes vitais

A técnica de visualização direta do linfonodo sentinela tingido com corante vital baseia-se no conhecimento de que a injeção de substâncias intradérmicas determina, em algum grau, a sua extensão aos líquidos intralinfáticos. Desde o início dos anos 1950, uma série de estudos observacionais tem utilizado corantes vitais como o *blue dye*, o índigo *carmine*, o *sky blue* e o azul patente violeta no tratamento cirúrgico do câncer gástrico e de pulmão com a intenção de orientar a extensão da ressecção<sup>(13)</sup>.

Recentemente, Lingham *et al.* (1997)<sup>(24)</sup>, estudando melanomas, utilizaram o azul patente com boa perfusão nos canalículos linfáticos, com mínima difusão entre os tecidos e facilmente detectável, visualmente, no linfonodo

sentinela. Giuliano *et al.*<sup>(16)</sup> iniciaram a pesquisa do linfonodo sentinela com azul patente no câncer de mama em 1994, sendo seus maiores defensores e autores de maior experiência.

Num estudo desenvolvido na Filadélfia com 99 cirurgias (Lowsville Study – EUA), McMasters *et al.* (2000) demonstraram que o uso do azul patente, isoladamente, foi a única variável independente preditiva de identificação de um linfonodo. A taxa de falso negativo é maior nas pacientes que têm apenas um linfonodo retirado, quando em comparação com o grupo com três linfonodos sentinelas retirados (14% e 3%, respectivamente)<sup>(27)</sup>.

O corante pode ser injetado na região subdérmica ou peritumoral em uma quantidade de 2 a 4ml, esperando-se 15 minutos em média, se o tumor for de quadrante lateral, e 20 minutos, se medial. Deve-se massagear o local da injeção por cerca de três minutos, tempo necessário para a difusão do corante através das vias aferentes de fluxo rápido para o linfonodo sentinela. O corante concentra-se no espaço subcapsular por cerca de 30 minutos, quando então segue para outros linfonodos secundários. Em seguida efetua-se a incisão abaixo da prega axilar, estando a paciente sob efeito de anestesia geral ou locorregional, com a identificação do canalículo corado em azul seguindo-se em direção ao linfonodo sentinela, que, uma vez visualizado, não deve ser manuseado em excesso, para não danificar a sua cápsula, que pode levar a um falso positivo na análise histopatológica.

O uso de um simples agente (azul patente) mostra-se seguro, econômico (uma ampola custa em média oito dólares), não necessita de medicina nuclear e permite a localização visual do linfonodo. Como desvantagens apresenta necessidade de maior experiência do cirurgião; ausência de localização pré-operatória com linfocintilografia; curva de aprendizado maior quando em comparação com a técnica da pesquisa com cirurgia radioguiada; o corante pode passar pelo linfonodo se o intervalo entre o tempo de injeção e a cirurgia for longo; pode determinar tatuagem da mama e não detecta a mamária interna<sup>(9)</sup>.

Entre as reações alérgicas apresentadas pelo azul patente incluem-se reações de hipersensibilidade, como urticárias, edema angioneurótico, laringoespasma e colapso vasomotor. Determina coloração azulada na pele, tingimento da urina, podendo alterar transitoriamente a oximetria<sup>(24)</sup>.

### Técnica com uso dos agentes radioativos

A utilização de agentes radiopacos na visualização da cadeia linfonodal iniciou-se em 1930 com a injeção de dióxido de tório coloidal em tecidos vivos. Na mama foi utilizada pela primeira vez em 1965, sendo usada até os dias atuais. A linfocintilografia utilizada pré-operatoriamente um ou dois dias aumenta a taxa de identificação do linfonodo sentinela de 66% para 83%, pela orientação fornecida ao cirurgião. É utilizada, preferencialmente, por grandes serviços<sup>(28)</sup> que a usam como rotina, antecedendo a técnica com o emprego do *gamma probe* (radiocirurgia)<sup>(7, 27)</sup>.

O princípio da radiocirurgia baseia-se na manipulação de substâncias radioativas que possam interagir com te-

cidos vivos e de um aparelho detector de radioatividade. Krag *et al.* iniciaram, em 1993, estudos de pesquisa do linfonodo sentinela utilizando substâncias radiocolóides e um *hand held gamma probe* no mapeamento do linfonodo sentinela em dez pacientes com melanoma cutâneo. Os autores obtiveram 100% de sucesso, sugerindo a associação entre o uso do radiocolóide no mapeamento linfático e uma alta taxa de sucesso<sup>(22)</sup>.

Os canalículos linfáticos caracterizam-se pela capacidade de permitir a passagem de substâncias de baixo peso molecular, variando de 10nm, quando suas válvulas encontram-se fechadas, a 500nm, quando abertas<sup>(6)</sup>. Essa variação de diâmetro encontra-se relacionada com o volume do líquido intravascular. O radiocolóide ideal a ser utilizado na pesquisa do linfonodo sentinela deve ter elevada capacidade de difusão através dos canalículos linfáticos, capacidade de absorção pelos linfonodos, capacidade de se depositar em seu interior, meia-vida curta, simplicidade no manuseio e não contaminar o meio ambiente. Nesse aspecto, o agente de escaneamento hepático <sup>99m</sup>tecnécio, em um meio coloidal, preenche essas exigências por emitir partículas gama e possuir uma meia-vida relativamente curta, sendo transportado rapidamente para os linfonodos regionais após sua injeção intersticial<sup>(20)</sup>. A dose do radiofármaco varia de 0,5 a 2mCi diluídos em cerca de 4ml e injetados na região peritumoral. Veronesi<sup>(40)</sup>, em grande número de casos, realizou injeção subdérmica sobre o tumor. Os índices de identificação do linfonodo sentinela obtidos com esse método são maiores que os obtidos com corantes, porém os valores preditivos negativos são semelhantes nos dois métodos<sup>(22)</sup>. Alguns autores<sup>(33)</sup> utilizam a injeção subdérmica ou peritumoral do corante para facilitar a localização do linfonodo sentinela com o *probe*, obtendo resultados semelhantes.

O tamanho das partículas tem sido relatado como o principal fator que afeta a entrada no sistema linfático, a velocidade do trânsito e o grau de retenção no linfonodo. Partículas de pequeno tamanho podem ultrapassar o linfonodo sentinela (primário), depositando-se em outros linfonodos, resultando no encontro de mais de um linfonodo sentinela<sup>(26)</sup>. Ao contrário, partículas de tamanho muito grande apresentam dificuldade de perfusão no sítio de injeção. O diâmetro celular da maioria das células do câncer de mama é maior que 8.000nm. Em geral, partículas como a albumina humana (4nm), a albumina coloidal (150-200nm) e o fitato coloidal (> 200nm) são usadas como veículo no transporte da substância radioativa. O tamanho das partículas do sulfato coloidal varia de um amplo espectro, de 100 a 1.000nm, e tem alta perfusão, sendo bem aprisionado pelo linfonodo sentinela. É o colóide escolhido por muitos investigadores<sup>(21)</sup>.

As reações alérgicas a substâncias radioativas encontram-se descritas entre um e seis por cem mil, variando de reações de média a forte intensidade, como apnéia e bradicardia. A estimativa americana é de 300 reações alérgicas por cem mil administrações realizadas em 40 instituições. O <sup>99m</sup>tecnécio apresenta um tempo livre de seis horas e não emite radiação beta. Um cirurgião recebe doses irradiantes

de  $9,6 \pm 3,6$  milirrem; para exceder a dosagem permitida pela comissão de regulamentação nuclear seriam necessários 5 mil procedimentos por ano<sup>(29)</sup>. Posicionando-se a uma distância de um metro, a dose recebida é reduzida para 5% quando em comparação com o contato direto.

O *hand held gamma probe* é um cristal de iodeto de sódio acoplado a um tubo *fotomultiplicador* aproximadamente do tamanho de uma caneta. Este elemento detector é conectado a um amplificador sonoro e a um processador digital de sinal radioativo que acusa o nível de radioatividade detectada.

Como vantagens a cirurgia radioguiada permite: localização pré-operatória; medir quantitativamente qual linfonodo é mais captante; orientar a ressecção para áreas mais captantes; curva de aprendizado menor; identificação da cadeia mamária interna. Como desvantagens: é um processo interdisciplinar; obedece a regulamentos de segurança com manuseio de substâncias radioativas; preparação dos radiocolóides; ausência de localização visual; custo financeiro elevado. Os dois métodos, injeção de corantes vitais mais a radiocirurgia, quando associados, iniciando-se com a injeção do corante azul com procura do linfático, e confirmando sua captação com o *probe*, alcançam altos índices de identificação e valor preditivo negativo<sup>(11)</sup>. A cirurgia radioguiada, quando isolada ou associada com o uso de corantes vitais, excede o número de linfonodos com média de 2,6 por procedimento<sup>(28)</sup>.

Um ganho advindo da radiocirurgia no câncer de mama diz respeito, em particular, aos linfonodos da cadeia mamária interna. Investigações demonstraram que mulheres que morreram por câncer de mama apresentavam envolvimento da mamária interna em 90% dos casos<sup>(3)</sup>. Tumores localizados em quadrantes internos apresentam maior comprometimento da mamária interna. A taxa de sobrevida global para pacientes com linfonodos positivos da mamária interna é aproximadamente equivalente à daqueles com axila positiva<sup>(3)</sup>. Uma combinação do comprometimento da mamária interna com o da axila relaciona-se a um prognóstico menos favorável<sup>(8)</sup>.

O posicionamento adotado pela comunidade cirúrgica é a não-realização da linfadenectomia da mamária interna como procedimento de rotina, por não ser um método terapêutico e pelas complicações advindas, como hematomas, pneumotórax e condrite costal. Por outro lado, a comunidade radioterápica encontra-se dividida com relação à radioterapia da mamária interna com acelerador linear de 4 a 8MeV. As escolas inglesa e italiana, o Memorial Sloan Kettering Cancer Center e o Harvard Joint Center, nos Estados Unidos, se posicionam contra seu uso como rotina. As escolas francesa e escandinava e alguns centros americanos, como o MD Anderson, e a Universidade de Michigan, adotam-na como rotina. No entanto 10% a 13% das pacientes podem receber tratamento ionizante desnecessário em sua cadeia mamária interna.

Nesse mister, a pesquisa do linfonodo sentinela com o *gamma probe* rastreando o linfonodo envolvido com o <sup>99m</sup>Tc, após injeção subdérmica na mama, oferece

alta precisão na determinação do linfonodo comprometido, diminuindo a extensão da cirurgia, com redução da morbidade<sup>(3)</sup>, e identificando as pacientes que realmente apresentam metástase linfonodal. A pesquisa do linfonodo sentinela deverá esclarecer a situação da mamária interna no estadiamento do câncer de mama.

## Estudo histopatológico do linfonodo sentinela

A retirada do linfonodo sentinela permite um estudo mais apurado do linfonodo isolado, pela realização de um maior número de cortes e pelo emprego de técnicas diagnósticas mais sofisticadas, como a imunistoquímica com citoqueratina, mais factíveis em um único linfonodo do que em mais de 20, número retirado em média quando se faz o esvaziamento axilar completo.

Uma importante questão no estudo histológico do linfonodo sentinela é a taxa de falso negativo nos espécimes submetidos a coloração pela hematoxilina-eosina, a qual chega a 17% com índices de conversão de 10,3% quando técnicas mais sofisticadas são utilizadas<sup>(36)</sup>. A imunistoquímica foi incorporada à análise histológica do linfonodo sentinela a fim de reduzir esses falsos negativos na axila, tendo-se constatado aumento de 40% na identificação de pacientes com micrometástase no linfonodo sentinela.

## Questões indefinidas do linfonodo sentinela

O conhecimento do linfonodo sentinela pode elucidar alguns pontos polêmicos e não bem esclarecidos na mastologia, como o carcinoma ductal *in situ*, a quimioterapia neo-adjuvante, os tumores que previamente sofreram excisão e a mastectomia profilática.

### Quimioterapia neo-adjuvante

É importante salientar que, em pacientes submetidas previamente à excisão do tumor, constata-se um aumento no número de linfonodos sentinela encontrados; talvez isso se deva às vias aferentes canaliculares desenvolvidas em face da cirurgia prévia. Da mesma forma, nos casos previamente submetidos à quimioterapia neo-adjuvante, estudos<sup>(2, 31)</sup> constataram aumento significativo nos índices de falso negativo (90%), possivelmente devido à ação destrutiva do quimioterápico nas células metastáticas no linfonodo sentinela, com conseqüente destruição de sua histoarquitetura, determinando um subestadiamento no restante da cadeia linfonodal. Alguns autores identificaram casos falsos positivos em tumores acima de 1,5cm de diâmetro. Recomenda-se que pacientes que irão submeter-se à quimioterapia neo-adjuvante tenham a pesquisa do linfonodo sentinela realizada antes do início da quimioterapia<sup>(2)</sup>.

## Carcinoma ductal *in situ*

Nessa entidade o esvaziamento axilar é geralmente dispensado e o seu tratamento é embasado em observações retrospectivas inerentes ao tumor, como tamanho, margens, histologia, grau e presença de necrose. Cox *et al.*, analisando 341 pacientes com diagnóstico de carcinoma ductal *in situ*, encontraram 13% de linfonodo sentinela positivo e 17% nos casos de carcinoma ductal *in situ* com focos de microinvasão<sup>(10)</sup>. Parece que a pesquisa do linfonodo sentinela auxiliará na identificação dos casos de carcinoma ductal *in situ* com focos de microinvasão.

## Mastectomia profilática

O conhecimento dos oncogenes BRCA 1 e BRCA 2 permite identificar grupos de mulheres que desenvolverão câncer de mama e que, portanto, necessitam de uma intervenção secundária, como a mastectomia profilática. Em um interessante estudo desenvolvido pelo grupo de Tampa nos EUA, Dupont, analisando 97 pacientes contempladas com a mastectomia profilática e submetidas à pesquisa do linfonodo sentinela, encontrou 4,1% de pacientes com linfonodo sentinela positivo sem câncer invasor na mama homolateral e um outro grupo com câncer invasor na mama e com linfonodo axilar negativo. A pesquisa do linfonodo sentinela, com injeção subdérmica na região periareolar, parece identificar melhor pacientes que apresentam doença em atividade sem evidência clínica<sup>(12)</sup>.

## Micrometástases no linfonodo sentinela

Entenda-se por micrometástase a presença de depósitos de células neoplásicas com diâmetro maior que 0,2nm e menor que 2nm sem evidência de reação estromal. A presença de micrometástase no linfonodo sentinela levanta a questão de se este dado reflete apenas o *status* do restante da cadeia linfonodal, que soma aproximadamente 22% em muitas séries<sup>(31)</sup>, ou se é um fator preditivo de decisões terapêuticas.

Surgiram alguns trabalhos<sup>(31)</sup> tentando aferir o impacto das micrometástases no câncer de mama. Em alguns estudos, apesar de retrospectivos, a análise histológica realizada mediante espécimes em bloco de parafina, processados pelo método imunoistoquímico, mostra uma taxa de conversão de 14,5%.

Aumenta o interesse da comunidade científica em se conhecer o verdadeiro significado das micrometástases no linfonodo sentinela. Veronesi<sup>(40)</sup>, no Instituto Europeu de Oncologia, correlacionou alguns parâmetros histopatológicos do tumor, constatando que diâmetros de 1 micrometro encontravam-se presentes em 14%, saltando para 46% em diâmetros de 2cm. O tipo histológico ductal infiltrante apresenta 36% de micrometástase quando comparado ao mucinoso, com 12%, e ao medular, com 1% apenas. Quanto ao grau nuclear, tumores G1 e G3 apresentavam 23,4% e 33,4% de micrometástases, respectivamente. A invasão peritumoral vascular, quando presente, associava-se a micrometástase em 69,7%.

O intervalo no diâmetro de corte do linfonodo sentinela também foi avaliado, constatando-se que, quando este se fazia a intervalos de 110 milimicra (m $\mu$ ), a possibilidade em se identificar micrometástase decaía para 5,3%, saltando para 17,7% quando o intervalo de corte no linfonodo era de 290m $\mu$ .

O patologista deve estar atento para situações que podem mimetizar micrometástase, como depósito de hemossiderina em pacientes previamente submetidas a *core biopsy*, linfadenite granulomatosa e estruturas neurológicas.

O comprometimento linfonodal axilar é categorizado como um fator prognóstico de comprovada importância biológica. No entanto, com respeito às micrometástases, deve-se tomar cuidado em aceitá-lo como fator prognóstico. Preditivo talvez, assim como os receptores hormonais na indicação da terapia hormonal ou a presença do her2-neu na resposta ao uso de drogas como o trastuzumab. A micrometástase presente no linfonodo sentinela da axila de uma paciente portadora de câncer de mama pode individualizar ou personalizar seu tratamento por uma melhor categorização de sua resposta, como definido pelo consenso de Sant. Gallem<sup>(37)</sup>, que iniciará um protocolo com hormonoterapia para os grupos de pré ou pós-menopausadas.

## Curva de aprendizado

Um estudo realizado nos EUA, a fim de se identificar a situação do emprego do linfonodo sentinela naquele país, foi efetuado mediante o envio de um questionário a mil cirurgiões, onde constatou-se que: 41% das pesquisas do linfonodo sentinela se fazem em instituições públicas; 44% em instituições privadas; 60% dos cirurgiões preferem a linfocintigrafia pré-operatória; 90% associam o uso de corantes vitais e radiocolóides; e 80% recorrem à imunoistoquímica de rotina.

O cirurgião americano desenvolveu seu aprendizado através de cursos em 35%, *fellowships* em oncologia em 26%; observando outros cirurgiões em 31%; e 26% foram autodidatas. Dos cirurgiões entrevistados<sup>(25)</sup>, 38% abandonaram a linfadenectomia axilar após uma curva de aprendizado de dez casos. Esse dado é preocupante, pois é consenso que a pesquisa do linfonodo sentinela não pode ser executada pelo método que Carter<sup>(26)</sup> denominou de ver, perceber e fazer. Requer um tempo de treinamento com uma curva de no mínimo 30 casos, segundo recomenda Giuliano. No Brasil, a Sociedade Brasileira de Mastologia (SMB), em reunião de consenso, em setembro de 2001 na cidade do Recife, determinou normas a serem seguidas na pesquisa do linfonodo sentinela em nosso país, com a criação do Grupo Colaborativo Brasileiro para Estudo do Linfonodo Sentinela (Linfosent.BR)<sup>(23)</sup>, a fim de analisar, no menor tempo possível, significativa casuística de diversos centros do país, para consolidar e difundir a metodologia do linfonodo sentinela em nosso país e contribuir para aclarar pontos ainda controversos.

## Referências bibliográficas

1. BRAITHWAITE LR. The flow of lymph from the ileocecal angle, and its possible bearing on the cause of duodenal and gastric ulcer. *Br J Surg* 1923; 11: 7-26.
2. BRESLIN TM, COHEN L, SALIM A *et al.* Sentinel lymph node biopsy is accurate following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3480-6.
3. BYRD DR, DUNN WALD LK, MANKOFF DA *et al.* (Univ. of Washington Seattle). Internal mammary lymph node drainage patterns in patients with breast cancer. Documented by breast lymphoscintigraphy. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 234-40.
4. CABANAS RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-66.
5. CASLEY SJ, BORIS M, WEINDOSF S *et al.* Treatment for lymphedema of the arm. The Casley Smith Method. *Cancer* 1998; 12: 2843-60.
6. CASLEY-SMITH JR. An electron microscopic study of injured and abnormally permeable lymphatics. *Ann NY Acad Sci* 1964; 116: 803-30.
7. CODY HS III, FEY J, AKHURST T *et al.* (Memorial Sloan Kettering Cancer Center NY). Complementary of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 13-9.
8. CODY HS III, URBAN J.A. Internal mammary node status: a major prognosticator in axillary node-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 32-7.
9. COX C, BASS S, REINTGEN D. Techniques for lymphatic mapping in breast carcinoma. *Surgical Oncology Clinics of North America* 1999; 8(3): 447-68.
10. COX CE, NGUYEN K, GRAY RJ *et al.* (Univ. of South Florida, Tampa). Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): Why map DCIS? *Am Surg* 2001; 67: 513-21.
11. COX CE, PENDAS S, COX JM, JOSEPH E, SHONS AR, YEATMAN T. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998; 227(5): 645-53.
12. DUPONT EL, KUHN MA, MCCANN C *et al.* (Univ. of South Florida, Tampa). The role of sentinel lymph node biopsy in women undergoing prophylactic mastectomy. *Am J Surg* 2000; 180: 274-7.
13. EICHNER E, GOLDBERG I, BOVER ER. *In vivo* studies with direct sky blue of the lymphatic drainage of the internal genitals of women. *Am J Obstet Gynecol* 1954; 67: 1277-87.
14. FLETT MM, GOING JJ, STATON PD *et al.* Sentinel node localization in patients with breast cancer. *Br J Surg* 1998; 85(7): 991-3.
15. GIULIANO AE, JONES RC, BRENNAM M. *et al.* Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15(6): 2345-50.
16. GIULIANO AE, KIRGAM DM, GUENTHER JM, MORTON DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-401.
17. GRAY JH. The relation of lymphatic vessels to the spread of cancer. *Br J Surg* 1938; 26: 462-95.
18. HAAGENSEN CD. General anatomy of the lymphatic system. In: HAAGENSEN CD, FEIND CR, HERTER FP *et al.* *The Lymphatic Cancers*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1972. p. 1-21.
19. HARRIS JR, OSTEN RT. Patients with early breast cancer. Benefit from effective axillary treatment. *Breast Cancer Res Treat* 1985; 5: 17-21.
20. HAUSER W, ATKING HL, RICHARDS P. Lymph node scanning with 99mTc-sulfur colloid. *Radiology* 1969; 92: 1369.
21. KRAG DN, MEIJER SJ, WEAVER DL *et al.* Minimal access surgery for staging of malignant melanoma. *Ann Surg* 1996; 223: 217-24.
22. KRAG DN, WEAVER DL, ALEX JC, FAIRBANK JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-9.
23. LINFOSENT. BR (GRUPO BRASILEIRO PARA ESTUDO DO LINFONODO SENTINELA). Departamento de estudos multicêntricos da SBM. *Experiência com linfonodo sentinela no tratamento do carcinoma invasor inicial da mama*. Recife, Set. 2001.
24. LINGHAM MK, MACKIE RM, MCKAY AJ. Intraoperative identification of sentinel lymph node in patients with malignant melanoma. *Br J Cancer* 1997; 75: 1505-8.
25. LUCCI AJR, KELEMEN PR, MILLER CIII *et al.* (Baylor College of Medicine, St. Louis Univ.). National practice patterns of sentinel lymph node dissection for breast carcinoma. *J Am Coll Surg*, Houston 2001; 192: 453-8.
26. McCARTER MD, YEUNG H, FEY J *et al.* (MSKCC). The breast cancer patient with multiple sentinel nodes. When to stop? *J Am Coll Surg* 2001; 192: 692-7.
27. McMASTERS KM, TUTTLE TM, CARLSOM DJ *et al.* Sentinel lymph node biopsy for breast cancer. A suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2560-6.
28. McMASTERS KM, WONG SL, TUTTLE TM *et al.* Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. *Ann Surg* 2000; 231: 724-31.
29. MINER T, SHRIVER CD, MANISCALCOTHEBERGE M, JACQUES DP, KRAG D. Ultrasound guided injection improves localization of the radiolabeled sentinel lymph node in breast cancer (abstract). Poster in: Society of Surgical Oncology Annual Meeting, Mar. 1998, San Diego, California.
30. MORTINES PS. The pathophysiology of lymphedema. *Cancer Sup* 1998; (12): 2798-802.
31. NASON KS, ANDERSON BO, BYRD PR *et al.* (Univ. Washington, Seattle). Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 2187-94.
32. NOGUCHI M, KAVET N, MIYAZAKI I. Diagnosis of axillary lymph node metastases in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 40(3): 283-93.
33. NWARIAKU FE, EUHUS DM, BEITSCH PD, *et al.* Sentinel lymph node biopsy: an alternative to elective axillary dissection for breast cancer. *Am J Surg* 1998; 176: 529-31.
34. OLIVOTTO IA, JACKSON JSH, MATES D, *et al.* Prediction of axillary lymph node involvement of women with invasive breast carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 948-55.
35. PIJPERS R, MEISSER S, HOEKSTRA OS *et al.* Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium 99m colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997; 38(3): 366-8.
36. RUBIO IT, KOROURIAN S, COWAN C. Recommendation for processing and reporting of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. *Am J Clin Pathol* 2001; 115: 799-801.
37. SANT. GALLEN CONSENSUS. *J Natl Cancer Inst* 1995; 8(19): 1441-5.
38. SEIDMAN H, GELB SK, SILVEBERG E *et al.* Survival experience in the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *CA* 1987; 37: 258-90.
39. SZUBA A, ROCKSON SG. Lymphedema: anatomy, physiology and pathogenesis. *Vasc Med* 1997; 2(4): 321-6.
40. VERONESI U, PAGANELLI G, VIALE G, *et al.* Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer. Results of a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 368-73.

### Endereço para correspondência

Herbert Regis de Araújo  
Metropolitan Shopping Empresarial  
Avenida Julia Freire 245- Sala 903  
Expedicionários  
CEP 58040-000 - João Pessoa-PB  
e-mail: dhregisaraujo@yahoo.com.br

# Estudo morfológico dos fibroadenomas da mama com ênfase na análise comparativa entre as faixas etárias de 15 a 39 anos e de 40 a 79 anos

Sandra Simon Calado

## Unitermos

Fibroadenoma mamário  
Estudo morfológico  
Tumor benigno de mama

## Key words

*Fibroadenoma*  
*Morphologic study*  
*Benign breast tumor*

A descoberta do maior risco relativo para o câncer mamário nas pacientes portadoras de fibroadenomas complexos renovou o interesse pelo estudo morfológico desses tumores. A riqueza de achados epiteliais e estromais dentro desta neoplasia é tão grande quanto na mama não-fibroadenomatosa, normalmente sendo omitidos nos laudos anatomopatológicos pela designação genérica de fibroadenoma. O objetivo deste estudo é determinar o diâmetro do tumor e a distribuição dos achados morfológicos epiteliais e estromais dentro dos fibroadenomas, identificando possíveis diferenças entre lesões de mulheres jovens (15 a 39 anos, grupo 1) e de mulheres mais velhas (40 a 79 anos, grupo 2). Foram estudados 316 casos, selecionados pelas faixas etárias especificadas (163 no grupo 1 e 153 no grupo 2) e diagnosticados no Departamento de Patologia do Hospital de Câncer de Pernambuco entre 1997 e 2000. Verificou-se que o diâmetro lesional médio foi maior nas mais jovens em relação às mais velhas (2,4 e 1,8cm) e maior nos fibroadenomas pericanaliculares em relação aos intracaniculares (2,3 e 1,9cm). Outro dado estatisticamente significativo foi a prevalência, no grupo das mulheres jovens, dos elementos morfológicos indicativos de atividade da lesão (epitélio normotrófico, adenose comum, metaplasia apócrina, hiperplasia típica do epitélio ductal e estromas normocelular e hiper celular) e, no grupo das mais velhas, dos achados involutivos, como atrofia epitelial, calcificação intraductal, estroma hialinizado e calcificações estromais. Os dados encontrados sugerem uma continuidade de alterações regressivas nos fibroadenomas com o passar do tempo, ocorrendo hialinização estromal e atrofia epitelial, com redução do diâmetro da lesão e progressão do padrão pericanalicular para o intracanicular. Há amplo registro fotográfico das alterações encontradas, com mais de 80 ilustrações.

Recebido em 14/11/2003.

Aceito para publicação em 26/1/2004.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia, mestrado em Medicina (Anatomia Patológica), do Departamento de Patologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), e aprovada em 27 de maio de 2003.

Orientadora: Maria do Carmo Carvalho de Abreu e Lima.

Banca examinadora: Roberto José Vieira de Mello, Norma Jucá, Norma M. Maranhão.

# ARIMIDEX®

ANASTROZOL

1 mg

## FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos. Embalagem com 28.

## USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

Anastrozol ..... 1 mg

Excipientes q.s.p. .... 1 comprimido

Excipientes: amido glicolato de sódio, dióxido de titânio, estearato de magnésio, lactose monoidratada, macrogol 300, hipromelose e polividona.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### CARACTERÍSTICAS

**Propriedades Farmacodinâmicas:** ARIMIDEX é um potente inibidor não-hormonal da aromatase e altamente seletivo. Em mulheres na pós-menopausa, o estradiol é produzido primariamente a partir da conversão da androstenediona em estrona através do complexo enzimático aromatase nos tecidos periféricos. Subseqüentemente, a estrona é convertida em estradiol. Foi demonstrado que a redução dos níveis de estradiol circulante produz um efeito benéfico em mulheres com câncer de mama. Nas mulheres na pós-menopausa, ARIMIDEX em dose diária de 1 mg produziu supressão do estradiol superior a 80%, usando-se um método altamente sensível. ARIMIDEX não possui atividade progestagênica, androgênica ou estrogênica. Doses diárias de ARIMIDEX de até 10 mg não possuem nenhum efeito na secreção de cortisol ou de aldosterona medida antes ou depois do teste de provocação com ACTH padronizado. Por essa razão, não é necessário administrar suplementos corticóides. Um programa extenso de estudos clínicos de Fase III mostrou que ARIMIDEX é um tratamento eficaz do câncer de mama inicial e do câncer de mama avançado, adequado para terapia endócrina, em mulheres na pós-menopausa. Em um estudo amplo de Fase III, conduzido em 9366 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama operável, foi demonstrado que ARIMIDEX é estatisticamente superior ao tamoxifeno quanto à sobrevida livre de doença. A incidência de câncer de mama contralateral apresentou redução estatisticamente significativa para o ARIMIDEX comparado ao tamoxifeno. O tempo para recidiva à distância também foi numericamente superior para o ARIMIDEX. A combinação de ARIMIDEX e tamoxifeno não demonstrou quaisquer benefícios relacionados à eficácia em comparação ao tamoxifeno sozinho. Para a população com receptor hormonal positivo, definida de forma prospectiva, foi observada superioridade estatística para a sobrevida livre de doença a favor do ARIMIDEX versus tamoxifeno. Novamente, a combinação de ARIMIDEX e tamoxifeno não demonstrou quaisquer benefícios relacionados à eficácia em comparação ao tamoxifeno isolado neste grupo de pacientes.

**Propriedades Farmacocinéticas:** A absorção de anastrozol é rápida e as concentrações plasmáticas máximas ocorrem tipicamente dentro de 2 horas a partir da administração (em condições de jejum). O anastrozol é eliminado lentamente, com uma meia-vida de eliminação plasmática de 40 a 50 horas. Os alimentos reduzem levemente a taxa de absorção, mas não a extensão da absorção. Não se espera que uma pequena alteração na taxa de absorção resulte em um efeito clinicamente significativo nas concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio dinâmico durante a administração de uma dose diária de ARIMIDEX. Depois de 7 doses (dose de 1 mg/dia), são obtidos aproximadamente 90% a 95% das concentrações plasmáticas de anastrozol no estado de equilíbrio dinâmico. Não existem evidências de que os parâmetros farmacocinéticos de anastrozol dependam do tempo ou da dose. A farmacocinética do anastrozol é independente da idade em mulheres na pós-menopausa. A farmacocinética não foi estudada em crianças. O anastrozol apresenta somente 40% de ligação às proteínas plasmáticas. O anastrozol é metabolizado extensivamente por mulheres na pós-menopausa, sendo que menos de 10% da dose é excretada na urina sob forma inalterada em até 72 horas da administração. O metabolismo do anastrozol ocorre por N-desalquilação, hidroxilação e glicuronidação. Os metabólitos são excretados primariamente através da urina. O triazol, o principal metabólito no plasma e na urina, não inibe a aromatase. A depuração oral aparente de anastrozol em voluntários com cirrose hepática ou insuficiência renal estável situou-se dentro do intervalo observado em voluntários normais. **Dados de segurança pré-clínicos relevantes para o médico que prescreve:** **Toxicidade aguda:** Nos estudos de toxicidade aguda em roedores, a dose letal mediana do anastrozol foi superior a 100 mg/kg/dia por via oral e superior a 50 mg/kg/dia por via intraperitoneal. No estudo de toxicidade aguda oral em cães, a dose letal mediana foi superior a 45 mg/kg/dia. **Toxicidade crônica:** Os estudos de toxicidade de doses múltiplas utilizaram ratos e cães. Não foram estabelecidos níveis sem efeito para o anastrozol nos estudos de toxicidade, mas os efeitos que foram observados com a dose baixa (1 mg/kg/dia) e com doses médias (cães: 3 mg/kg/dia; ratos: 5 mg/kg/dia) relacionaram-se com as propriedades farmacológicas ou indutoras enzimáticas do anastrozol e não foram acompanhadas por alterações tóxicas ou degenerativas. **Mutagenicidade:** Os estudos de toxicologia genética com o anastrozol demonstram que ele não é mutagênico ou clastogênico. **Toxicologia reprodutiva:** A administração oral de anastrozol a ratas e coelhas grávidas não produziu efeitos teratogênicos em doses de até 1,0 e 0,2 mg/kg/dia, respectivamente. Os efeitos que foram observados (aumento da placenta em ratas e falha da gravidez em coelhas) estavam relacionados com a farmacologia do composto. A administração oral de anastrozol a ratas levou a alta incidência de infertilidade na dose de 1 mg/kg/dia e aumentou a perda pré-implantação na dose de 0,02 mg/kg/dia. Estes efeitos estavam relacionados com a farmacologia do composto e foram completamente revertidos após um período de 5 semanas sem o tratamento. A sobrevida das ninhadas das ratas que receberam anastrozol em doses de 0,02 mg/kg/dia (a partir do 17º dia de gestação ao 22º dia após o parto) foi comprometida. Esses efeitos foram relacionados com os efeitos farmacológicos do composto no parto. Não houve reações adversas no comportamento ou desempenho reprodutivo da ninhada de primeira geração atribuível ao tratamento materno com anastrozol. **Carcinogenicidade:** Um estudo de dois anos sobre oncogenicidade em ratos resultou em um aumento na incidência de neoplasias hepáticas e pólipos estromais uterinos nas fêmeas e adenomas da tireóide nos machos com a dose elevada (25 mg/kg/dia) somente. Essas alterações ocorreram com uma dose que representa uma exposição 100 vezes superior ao que ocorre com as doses terapêuticas em humanas, e não são consideradas de relevância clínica. Um estudo de dois anos sobre oncogenicidade em camundongos resultou na indução de tumores benignos de ovário e modificações na incidência de neoplasias linforeticulares (menos sarcomas histiocíticos nas fêmeas e mais mortes resultantes dos linfomas). Essas alterações são consideradas conseqüentes à da inibição específica da aromatase em camundongo, sem relevância clínica no tratamento.

## INDICAÇÃO

Tratamento do câncer de mama inicial em mulheres na pós-menopausa. Redução da incidência de câncer de mama contralateral em pacientes recebendo ARIMIDEX como tratamento adjuvante para câncer de mama inicial. Tratamento do câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa.

## CONTRA-INDICAÇÕES

ARIMIDEX é contra-indicado: durante a gestação ou lactação; pacientes com hipersensibilidade ao anastrozol ou aos outros componentes da fórmula.

## PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Não se recomenda o uso de ARIMIDEX em crianças porque a segurança e a eficácia não estão bem estabelecidas neste grupo de pacientes. ARIMIDEX não foi investigado em pacientes com insuficiência renal ou hepática severa. O risco/benefício potencial para tais pacientes deve ser cuidadosamente avaliado antes da administração de ARIMIDEX. **Uso durante a gravidez e lactação:** ARIMIDEX é contra-indicado durante a gravidez e lactação.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os estudos de interação clínica com antipirina e cimetidina indicam que é improvável que a administração concomitante de ARIMIDEX e outras drogas resulte em interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas pelo citocromo P450. Uma revisão da base de dados dos estudos clínicos sobre segurança não revelou evidências de interações clinicamente significativas em pacientes tratados com ARIMIDEX que também receberam outras drogas geralmente prescritas. Não ocorreram interações clinicamente significativas com bifosfonatos. Tamoxifeno e/ou outros tratamentos com estrogênio não devem ser administrados concomitantemente com ARIMIDEX, porque eles podem diminuir sua ação farmacológica.

## REAÇÕES ADVERSAS

ARIMIDEX geralmente é bem tolerado. As reações adversas têm sido leves a moderadas, com poucas suspensões de tratamento por reações indesejáveis. As reações observadas são:

<i>Incidência</i>	<i>Sistema</i>	<i>Reação adversa</i>
Muito comuns (≥ 10%)	Vascular	rubores**
Comuns (≥ 1% e < 10%)	Geral	astenia**
	Músculoquelética, tecido conjuntivo e osso	dor nas articulações/ enrijecimento**
	Sistema reprodutor e mama	secura vaginal**
	Pele e tecido subcutâneo	adelgaçamento do cabelo** rash**
	Gastrointestinal	náusea, diarreia**
	Sistema nervoso	cefaléia**
Raras (≥ 0,1% e < 1%)	Sistema reprodutor e mama	sangramento vaginal*
	Metabolismo e nutrição	anorexia** hipercolesterolemia**
	Gastrointestinal	vômito**
	Sistema nervoso	sonolência**
Muito raras (< 0,01%)	Pele e tecido subcutâneo	eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson

\*\*As reações adversas foram principalmente leves ou moderadas, exceto a anorexia que foi leve.

\*Após mudarem de um tratamento hormonal para tratamento com ARIMIDEX, foi relatado, pouco frequentemente e durante as primeiras semanas, sangramento vaginal principalmente nas pacientes com câncer de mama avançado. Se o sangramento persistir, uma avaliação adicional deve ser considerada.

**Raramente foi relatada elevação de gama-GT e de fosfatase alcalina (≥ 0,1% e < 1%) . Não se estabeleceu uma relação causal para essas alterações.**

## POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Adultos (incluindo idosos):** 1 mg por via oral uma vez ao dia. **Crianças:** O uso de ARIMIDEX em crianças não é recomendado. **Insuficiência renal:** Não se recomenda nenhuma alteração posológica (Vide item Precauções e Advertências). **Insuficiência hepática:** Não se recomenda nenhuma alteração posológica (Vide item Precauções e Advertências).

## SUPERDOSAGEM

A experiência clínica com a superdosagem acidental de ARIMIDEX é limitada. Não existem relatos onde o paciente tenha tomado dose superior a 60 mg. Não foram observados efeitos tóxicos nem efeitos adversos clinicamente relevantes. Toxicidade aguda foi observada em animais com dose superior a 45 mg/kg (equivalente a 2,7 g). Foram realizados estudos clínicos com várias doses de ARIMIDEX: até 60 mg em dose única, administrada a voluntários normais do sexo masculino, e até 10 mg por dia, administrados a mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado. Essas doses foram bem toleradas. Não foi estabelecida uma dose única de ARIMIDEX que resulte em sintomas que ponham a vida em risco. Não existe nenhum antídoto específico contra a superdosagem e o tratamento deve ser sintomático. No tratamento de uma superdosagem, deve-se considerar a possibilidade de que múltiplos agentes possam ter sido tomados. Pode-se induzir o vômito, se o paciente estiver desperto. A diálise pode ser útil, porque ARIMIDEX não apresenta uma elevada ligação às proteínas. Estão indicadas medidas gerais de suporte, incluindo a monitorização freqüente dos sinais vitais e a observação estreita do paciente.

## PACIENTES IDOSAS

Vide Posologia.

**PRODUTO NOVO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA, QUANDO CORRETAMENTE INDICADO E UTILIZADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS, AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.**

MS - 1.1618.0063

Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097

Produzido por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP - EUA

Embalado por: AstraZeneca UK Limited - Reino Unido

para AstraZeneca do Brasil Ltda.

Rod. Raposo Tavares, Km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Indústria Brasileira

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo AstraZeneca.

CR8049e2a9(Fev02)

Fev/03

SAC: 0800-145578

# Tomografia por emissão de pósitrons no câncer de mama: indicações

## *Positron emission tomography in breast cancer: indications*

Árcia Helena Galvão  
Giribela  
Marcos Desidério Ricci  
Marianne Pinotti  
Luis Carlos Teixeira  
Alfredo C. S. D. Barros  
José Aristodemo Pinotti

### Resumo

A imagem da tomografia por emissão de pósitrons (PET) com fluordesoxiglicose ( $^{18}\text{F}$ FDG) é uma modalidade que detecta alterações nas células tumorais, que são comuns nas células neoplásicas. A avaliação da PET no câncer de mama é importante não somente para a detecção inicial da doença, mas para o estadiamento, a avaliação de certos fatores prognósticos e a monitorização da resposta terapêutica. As indicações clínicas são diagnóstico de recidiva local, distância de linfonodos axilares isolados e avaliação de quimioterapia pré-operatória e próteses mamárias. Os autores discutem as aplicações clínicas futuras desta nova modalidade.

### Unitermos

Tomografia por emissão de pósitrons  
Câncer de mama  
Indicações

### Abstract

*The positron emission tomography (PET) imaging with F deoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ FDG) is a imaging modality that detects metabolic alterations in tumor cells that are common to neoplastic cells. The evaluation of PET in breast cancer is important not only for early detection of this disease, but also for staging, assessing certain prognostic factors and monitoring response to treatment. Clinical indications are the diagnosis of local recurrence and the distance of isolated axillary nodes, the evaluation of pre-operative chemotherapy and breast prosthesis. The authors discuss future clinical applications of this imaging modality.*

### Key words

*Positron emission tomography  
Breast cancer  
Indications*

### Introdução

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) é uma técnica de imagem que tem como princípio a análise do metabolismo *in vivo* das células mediante a utilização de moléculas marcadas com radioisótopos emissores de pósitrons<sup>(8)</sup>. Diversos métodos que utilizam a medicina nuclear têm sido testados no diagnóstico e no seguimento de pacientes com câncer de mama. Dentre esses, têm-se a linfocintilografia para detecção de linfonodo

sentinela, a cintimamografia com tecnécio-99 ( $^{99}\text{Tc}$ ) sestamibi e a PET<sup>(1)</sup>.

A PET, em relação aos demais, é interessante pela capacidade em avaliar algumas características tumorais, como fluxo sanguíneo, metabolismo de glicose e perfil dos receptores<sup>(9)</sup>. A PET é capaz de fornecer imagens quantitativas *in vivo* da biodistribuição de alguns marcadores radioativos. Outra característica importante do método é a possibilidade de marcar radioisótopos de meia-vida curta, que são capazes de captar e quantificar processos fisiológicos em recepto-

Recebido em 3/10/2003.

Aceito para publicação em 26/1/2004.

Serviço de Mastologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo e Núcleo de Oncologia Genital e Mamária do Centro de Referência da Saúde da Mulher.

res do corpo, o que não é possível por qualquer outra técnica de imagem<sup>(9, 10)</sup>.

A mamografia fornece informações sobre as lesões do parênquima mamário, mas é pouco sensível para lesões axilares e nas mamas densas e com implantes<sup>(1)</sup>. A tomografia computadorizada (TC) das mamas tem capacidade de diagnosticar metástase em linfonodos axilares com acurácia de 85%, mas a possui baixa na detecção de micrometástase. A ultra-sonografia (US) distingue bem lesões císticas de sólidas, e serve como complemento da mamografia em mamas densas, permitindo aumentar a taxa de diagnóstico de tumores não-palpáveis nestes casos. A ressonância magnética (RM) também se presta a melhorar a sensibilidade diagnóstica de tumores em mamas densas, sendo o método de escolha nas mulheres com implantes de silicone. As limitações são as baixas taxas de detecção de metástase axilar e microcalcificações.

O fluorodesoxiglicose (<sup>18</sup>FDG) é um emissor de pósitrons comumente utilizado na PET, particularmente importante em casos de malignidade, sendo o único disponível em nosso meio até o momento, embora outros se encontrem em investigação<sup>(8)</sup>. O metabolismo de glicose no tecido maligno é maior do que no tecido normal, permitindo captar com facilidade a <sup>18</sup>FDG<sup>(10)</sup>. A razão pela qual ocorre um aumento no consumo de glicose nos tecidos malignos não foi completamente elucidada. Nestes tecidos há um aumento da atividade celular da hexoquinase, reduzindo a ação da glicose 6-fosfatase e aumentando a concentração de proteínas transportadoras de glicose. A FDG, assim com a glicose, é um substrato para a hexoquinase – a primeira enzima utilizada na glicólise –, sendo fosforilado intracelularmente para FDG-6 fosfato. A falta do grupo hidroxila, entretanto, não permite que o FDG-6 fosfato seja substrato para a glicose 6-fosfato isomerase – a segunda enzima da glicólise. O FDG-6 fosfato é uma molécula carregada eletricamente que não se difunde para fora da célula por causa da baixa atividade da glicose 6-fosfatase em células malignas. Portanto o nível celular de radioatividade do F<sup>18</sup> está relacionado à taxa de captação e ao uso da glicose pela célula<sup>(10, 16, 18)</sup>.

## Princípio de funcionamento

Um pósitron é uma partícula carregada positivamente com a mesma massa de um elétron<sup>(10)</sup>. Após ser emitido do núcleo de um átomo, ele percorre uma curta distância no tecido circunjacente. O pósitron se combina com o elétron e a massa das duas partículas se converte em energia, processo denominado aniquilação. A energia resultante é liberada na forma de dois raios de alta energia (fótons) que percorrem direções opostas. A PET detecta esses eventos por meio de vários anéis – detectores de raios gama – dispostos ao redor do paciente. Quando o detector reconhece um dos fótons, o

outro procura identificar o fóton coincidente. Se os dois forem reconhecidos, com alguns nanossegundos um do outro, forma-se um registro interpretado por meio de uma linha entre os detectores. As linhas de resposta da PET são desenhadas a partir dos pares de detectores, registrando, ao final do exame, aqueles coincidentes. Terminado o exame, existirão zonas de sobreposição entre as linhas, indicando áreas de maior concentração de radioatividade. Quanto maior o número de coincidências detectadas, mais preciso é o cálculo. O sistema usa esta informação para construir uma imagem usando algoritmos similares àqueles utilizados na TC, na RM e na tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT)<sup>(10, 12)</sup>. Atualmente existem aparelhos que, além da detecção via PET, visando a melhorar o registro da imagem, associam recursos da TC.

## Indicações

A PET com <sup>18</sup>FDG pode detectar tumores primários e metástases regionais e à distância. Particularmente, em relação ao parênquima mamário, as lesões não ficam obscurecidas pelos tecidos densos ou implantes<sup>(13)</sup>.

Os estudos acerca do uso da 18PDG-PET no manejo do câncer de mama versam sobre a detecção de tumores subclínicos, o estadiamento da doença e o controle da resposta às terapias adjuvantes.

**1)** Detecção de tumores – a sensibilidade e a especificidade na detecção de tumores subclínicos de mama foram calculadas como sendo de 92% e 97%, respectivamente. Em relação ao envolvimento metastático axilar, a sensibilidade oscila entre 57% e 100%, e a especificidade, de 66% a 100%<sup>(8)</sup>. Adler *et al.*, avaliando retrospectivamente 35 nódulos sólidos suspeitos, registraram sensibilidade de 96% e especificidade de 100% para lesões maiores que 10mm<sup>(2)</sup>. A sensibilidade da PET para malignidade é dependente do tamanho da lesão. A PET é capaz de detectar tumores a partir de 5mm, porém a maioria tem mais que 10mm no momento do diagnóstico. As taxas de falsos negativos ocorrem predominantemente naqueles com diâmetro de 5 a 10mm. Avril *et al.* registraram variações nas taxas de sensibilidade de 92% a 97%, de acordo com o volume dos nódulos mamários<sup>(4)</sup>.

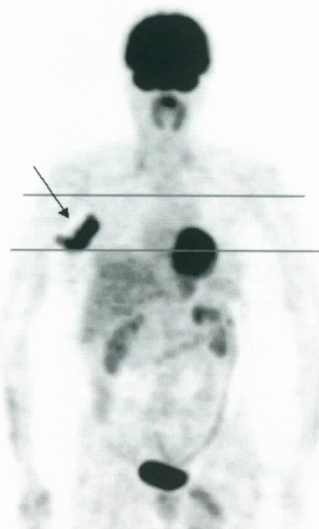
Os tumores de crescimento lento, ou bem diferenciados, e os carcinomas tubulares e ductais *in situ* têm menor captação de FDG que o carcinoma ductal invasivo<sup>(2, 4, 8)</sup>. A taxa glicolítica destes tumores não permite a diferenciação confiável do restante do parênquima mamário normal.

Os falsos positivos ocorrem quando há associação com processo inflamatório. Isso é observado nos abscessos, na mastite e quando o tempo transcorrido entre biópsia percutânea, cirurgia, radioterapia e realização do exame é menor que três meses.

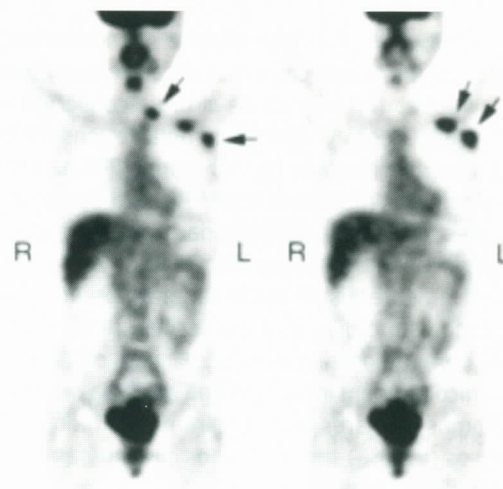
2) Estadiamento de doença corpórea – mais uma vantagem da PET é a possibilidade de se pesquisar metástase em sítios extramamários<sup>(10)</sup>. Portanto, a FDG-PET pode detectar não apenas tumores primários e metástases axilares, mas também metástases esqueléticas e viscerais num só exame (**Figura 1**). A sensibilidade geral para detecção de tumores é maior que 85%, com valor preditivo positivo de 94%. É possível se adicionarem métodos tridimensionais acoplados à TC e à RM, permitindo assim o fornecimento de imagens adicionais que unam anatomia e fisiologia<sup>(9, 12)</sup>.

Um campo potencial de aplicação da <sup>18</sup>FDG-PET é no estadiamento corpóreo da doença metastática, em que a acurácia se mostra mais alta que nas técnicas convencionais. Em relação ao uso da <sup>18</sup>FDG-PET na resposta tumoral à quimioterapia adjuvante, seu papel aguarda o resultado de ensaios clínicos prospectivos<sup>(15)</sup>.

3) Recidiva local – um estudo de Bender *et al.* avaliou o papel da PET na detecção de recorrência local em 75 pacientes submetidas à cirurgia conservadora de mama (**Figura 2**). Os autores registraram taxa de sensibilidade, especificidade e acurácia de 97%, 91% e 93%, respectivamente<sup>(7)</sup>. O valor preditivo positivo foi de 88%. Em estudo semelhante, Moon *et al.* demonstraram valores preditivos positivos de 82% no diagnóstico de recidiva local e doença metastática, numa análise de 57 pacientes<sup>(15)</sup>. Recentemente, Hubner *et al.* compararam a capacidade de detecção de recidiva local em 57 pacientes submetidas a PET,



**Figura 1:** Estadiamento pré-cirúrgico. Paciente com câncer de mama direita, axila negativa ao exame clínico, revelando, na PET, tumoração em axila direita (fotos gentilmente cedidas por Dr. Valentin Ugarte, Escuela de Medicina Nuclear, Mendoza, Argentina)



**Figura 2:** Detecção de recidiva tumoral em área de cicatriz cirúrgica. Paciente submetida a cirurgia conservadora por câncer de mama, com esvaziamento axilar, apresentando queixa de braquialgia. A RM é consistente com fibrose cirúrgica. A PET revela áreas sugestivas de metástases axilar (seta) e supraclavicular

TC e mamografia<sup>(13)</sup>. A taxa de sensibilidade e especificidade foi de 85% e 73% com a PET; 71% e 54% com a TC; e 2% e 100% com a mamografia.

4) Mamas densas ou implantes – nas pacientes jovens ou usuárias de reposição hormonal, a densidade acentuada do parênquima mamário representa uma das limitações da mamografia na detecção de lesões subclínicas<sup>(19)</sup>. Na presença de densidades assimétricas, o ultra-som ou as incidências mamográficas complementares são utilizadas com a finalidade de elucidação diagnóstica, embora na maioria das vezes esta ocorra por verificação histológica. Nestes casos, e também na presença de próteses, a FDG-PET tem papel importante.

5) Avaliação axilar – Wahl *et al.* observaram que a captação de FDG em linfonodos acometidos por metástase foi maior do que nos linfonodos normais<sup>(19)</sup>. Desde então, a PET tem sido investigada com esta finalidade<sup>(11)</sup>. Os resultados iniciais de um estudo multicêntrico publicado em 1993 demonstraram altas sensibilidade (96%) e especificidade (96%) para detecção de metástase axilar com o uso do <sup>18</sup>FDG-PET<sup>(2)</sup>.

Avril *et al.* registraram taxas de sensibilidade e especificidade de 79% e 96% para metástase linfonodal axilar<sup>(5)</sup>. A sensibilidade foi maior, de 79%, para as metástases linfonodais maiores que 20mm, comparativamente com as menores que 20mm, de 33%. Adler *et al.* reportaram taxas de sensibilidade e especificidade, com a mesma finalidade, de 95% e 66%, respectivamente. Os dados relacionados à detecção de

metástase em linfonodos da cadeia mamária interna são promissores.

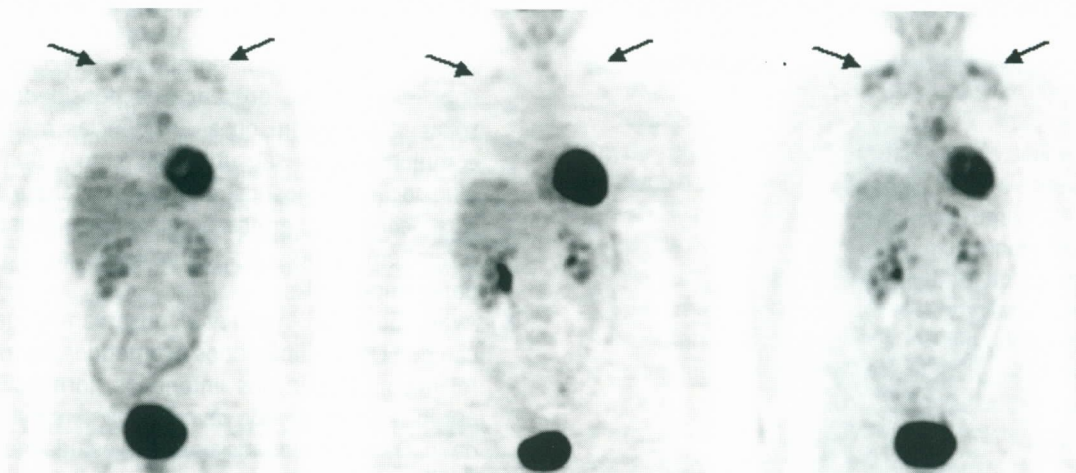
- 6) Multicentricidade e multifocalidade – a identificação de tumores multicêntricos e multifocais tem importância na decisão terapêutica de cirurgia conservadora. Schirrmeyer *et al.* encontraram taxa de sensibilidade de 63% e especificidade de 95% com a PET na detecção de tumores multicêntricos<sup>(17)</sup>. A taxa de sensibilidade e especificidade encontrada com a mamografia associada da ultra-sonografia foi de 32% e 93%, respectivamente. Estas taxas variaram grandemente de acordo com o diâmetro das lesões, tendo sido de 68,2% para tumores T1 e de 91,9% para os T2. O tipo histológico também influenciou na acurácia da PET. Os carcinomas lobulares apresentaram resultados falsos negativos (65,2%) superiores aos carcinomas ductais invasivos (23,7%)<sup>(17)</sup>.
- 7) Monitorização da resposta terapêutica adjuvante – a PET pode servir para avaliação do comportamento tumoral após quimioterapia ou hormonoterapia neoadjuvante (**Figura 3**). Min *et al* demonstraram aumento da captação do FDG relacionado à progressão da doença<sup>(14)</sup>. Bassa *et al.* compararam a mamografia e a ultra-sonografia, em relação à PET, na avaliação da resposta quimioterápica neoadjuvante nos tumores

de mama localmente avançados<sup>(6)</sup>. A FDG-PET foi superior às técnicas anatômicas na análise da resposta terapêutica, avaliada pelo tamanho da lesão<sup>(6)</sup>. A sensibilidade diminui nos tumores menores que 10mm. Mas, apesar de os resultados iniciais serem promissores, não justificam o uso da FDG-PET com este fim.

## Considerações finais

A PET é um importante método, que associa dados anatômicos e fisiológicos, com vantagens sobre os estruturais, na avaliação de tumores de mama primários, bem como de extensão regional ou à distância. Os fatores limitantes são o alto custo e o número reduzido de centros com disponibilidade de tal tecnologia.

A Sociedade Americana de Medicina Nuclear e o Colégio Americano de Radiologia não recomendam seu uso no diagnóstico de lesões subclínicas da mama, tendo em vista as poucas publicações a respeito. Entretanto, a PET tem suporte da literatura para sua utilização em câncer de mama, detecção de doença residual, recorrência local ou metástase à distância.



**Figura 3:** Avaliação terapêutica. Paciente com câncer de mama esquerda em follow-up. Da esquerda para a direita: 1) recidiva esternal e supraclavicular (seta) detectada pela PET; 2) imagem da PET um mês após a quimioterapia; 3) recorrência tumoral em oito meses de seguimento após o término da quimioterapia

## Referências bibliográficas

1. ADLER DD, WAHL RL. New methods for imaging the breast: techniques, findings, and potential. *AJR* 1995; 164(1): 19-30.
2. ADLER LP, CROWE JP, AL-KAISI NK, SUNSHINE JL. Evaluation of breast masses and axillary lymph nodes with [F-18] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET. *Radiol* 1993; 187: 743-50.
3. ADLER LP, FAULHABER PF, SCHNUR KC, AL-KASI NL, SHENK RR. Axillary lymph node metastases: screening with [F-18] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) PET. *Radiol* 1997; 203: 323-7.
4. AVRIL N, BENSE S, ZIEGLER SI et al. Breast imaging with fluorine-16-FDG PET: quantitative image analysis. *J Nucl Med* 1997; 38: 1186-91.
5. AVRIL N, DOSE J, JANICKE F et al. Assessment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using radio-labeled 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *JNCI* 1996; 88: 1204-9.
6. BASSAP, KIMEE, INOUE T et al. Evaluation of preoperative chemotherapy using PET with fluorine-18-fluodeoxyglucose in breast cancer. *J Nucl Med* 1996; 37: 931-8.
7. BENDER H, DIRST J, PALMEDO H et al. Value of 18-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in the staging of recurrent breast carcinoma. *Anticancer Res* 1997; 17: 1687-92.
8. CONTI PS, LILIE DL, HAWLEY K, KEPPLER J, GRAFTON ST, BADING JR. PET and 18-FDG in oncology: a clinical update. *Nucl Med Biol* 1996; 23: 717-35.
9. FLANAGAN FL, DEHDASHTI F, SIEGEL BA. PET in breast cancer. *Seminars in Nuclear Medicina* 1998; 28(4): 290-302.
10. GILLES R. Magnetic resonance imaging and PET of the breast. *J Radiol* 2002; 83(4): 567-74.
11. HATA Y, OGAWA Y, NISHIOKA A, INOMATA T, YOSHIDA S. Thin section computed tomography in the prone position for detection of axillary lymph node metastase in breast cancer. *Oncol Rep* 1998; 5: 1403-6.
12. HOH K, HAWKINS RA, GLASPY JA et al. Cancer detection with whole body PET using [18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 582-9.
13. HUBNER KF, SMITH GT, THIE JA et al. The potential of F-18-FDG PET in breast cancer: detection of primary lesions, axillary lymph node metastases or distant metastases. *Clin Pos Imag* 2000; 3: 197-205.
14. MINN H, SOINI I. [18F] fluodeoxyglucose scintigraphy in diagnosis and follow up of treatment in advanced breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1989; 15: 61-6.
15. MOON DH, MADDAHI J, SILVERMAN DH, GLASPY JA, PHELPS ME, HOH CK. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG-PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 39: 431-5.
16. SCHEIDHAUER K, SCHARL A, PIETRZYK U. Qualitative 18-FDG positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1996; 6: 618-23.
17. SCHIRRMESTER H, KUHN T, GUHNLIMANN A et al. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 351-8.
18. TSE NY, HOH CK, HAWKINS RA et al. The application of positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose to the evaluation of breast disease. *Ann Surg* 1992; 216: 27-34.
19. WAHL RL, ZASADNY K, HELVIE M, HUTCHINS GD, WEBER B, CODY R. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: initial evaluation. *J Clin Oncol* 1993; 2101-11.

### Endereço para correspondência

Arícia Helena G. Giribela  
Rua Matilde Paizer 36  
CEP 06020-030 – Osasco-SP  
Telefax: (011) 3682-0805  
e-mail: agiribela@uol.com.br

Orlando José de Almeida

# Hipóteses sobre a evolução do carcinoma ductal *in situ* da mama com base nas expressões dos genes Bcl-2, C-erbB-2 e P53 e dos receptores de estrógeno

## Unitermos

Câncer de mama  
Carcinoma ductal  
*in situ* da mama  
bcl-2  
c-erbB-2  
p53  
Receptores de estrógeno

## Key words

Breast cancer  
Intraductal carcinoma  
bcl-2  
c-erb-2  
p53  
Estrogens receptors

O objetivo deste estudo foi analisar o potencial evolutivo do carcinoma ductal *in situ* (CDIS) da mama para carcinoma invasivo em função da expressão das proteínas dos genes Bcl-2, C-erbB-2 e P53, da presença de receptores de estrógeno (RE), de características morfológicas e do estado de menopausa. O estudo foi do tipo descritivo analítico, com 109 mulheres, baseando-se em erro tipo I de 0,05 e tipo II de 0,2. Formaram-se dois grupos de mulheres selecionadas consecutivamente, um com 53 CDIS e outro com 56 carcinomas invasivos estágio I. Para avaliar as associações entre as expressões das proteínas e entre estas e RE, grau nuclear, grau de diferenciação, tipo comedocarcinoma e estado de menopausa, utilizou-se o *odds ratio*. No grupo de CDIS houve associação da expressão da proteína bcl-2 com positividade para RE, graus nucleares 1 e 2 e tipos não-comedocarcinomas. Nesse mesmo grupo observou-se associação entre a expressão da proteína c-erbB-2 com negatividade para RE, grau nuclear 3 e tipo comedocarcinoma. No grupo de carcinoma invasivo, a expressão da proteína bcl-2 associou-se com RE positivo, graus nucleares 1 e 2 e graus de diferenciação I e II. Nesse grupo, a expressão da c-erbB-2 associou-se a RE negativo, grau nuclear 3 e grau de diferenciação III. Somente houve associação entre a expressão da proteína p53, grau nuclear 3 e grau de diferenciação III no grupo de carcinoma invasivo. Além disso, 38 dos carcinomas invasivos possuíam componente *in situ* associado. O componente *in situ* desses casos foi mais bcl-2 positivo e do tipo não-comedocarcinoma do que os CDIS puros. O componente invasivo foi mais c-erbB-2 positivo do que os carcinomas invasivos puros. Observou-se, ainda, concordância quase perfeita, ou perfeita, entre as expressões das proteínas bcl-2, c-erbB-2 e p53, dos RE e do grau nuclear nos dois componentes do mesmo tumor. Esses resultados sugerem que os CDIS com maior potencial para invasão seriam os RE e bcl-2 positivos e os do tipo não-comedocarcinoma.

Recebido em 1/12/2003.

Aceito para publicação em 26/1/2004.

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de doutor em Tocoginecologia e aprovada em 25 de julho de 2003.

Orientador: Luiz Carlos Zeferino.

Banca examinadora: Geraldo Rodrigues de Lima, Jurandyr Moreira de Andrade, Jessé de Paula Neves Jorge, Marcelo Alvarenga.

# Tumor de células granulares da mama: relato de um caso

*Granular cells tumor of the breast: report of a case*

Carlos Sabas Vieira<sup>1,2</sup>  
 Glauce Aparecida Pinto<sup>1</sup>  
 Jerúsia Oliveira Ibiapina  
 de Santana<sup>2</sup>  
 Ígor Clausius Carvalho  
 Pimentel<sup>3</sup>  
 Robert Guimarães do  
 Nascimento<sup>3</sup>

## Resumo

Relatamos um raro caso de tumor de células granulares da mama, que pode simular um carcinoma tanto clinicamente quanto radiologicamente. Trata-se de uma paciente de 57 anos de idade, sem antecedentes familiares, apresentando nódulo palpável no quadrante inferior externo da mama direita, de consistência endurecida e contorno espiculado, de tamanho mamográfico de 14mm, BI-RADS V. Realizou-se biópsia excisional que diagnosticou tumor de células granulares. Microscopicamente, evidenciaram-se típicas células de citoplasma granular positivas para proteína S-100. Tal tumor é freqüentemente localizado na língua, podendo ocorrer em diversos órgãos. Na mama, aparece sobretudo em mulheres de idade mediana, pré-menopáusicas, localizando-se preferencialmente no quadrante superior interno. Geralmente apresenta bordas mal definidas com características infiltrativas.

## Unitermos

Tumor  
 Célula  
 Granular  
 Benigno  
 Mama

## Abstract

*We reported a rare case of granular cell tumor of the breast that can mimic a carcinoma, both clinically and radiologically: a 57 year-old woman, presenting tangible nodule in lower outer quadrant of the right breast, with hardened consistence, ill defined margins, mammographic size of 14mm and classified as BI-RADS V. Excision biopsy diagnosed tumor of granular cells. Microscopically, typical cells of granular cytoplasm, positive for protein S-100, were evidenced. Such tumor, that is frequently located in the tongue, may happen in several organs. In the mamma, it appears, above all, in middle-aged premenopausal women, and is located preferably in the inner superior quadrant. It usually presents badly defined borders with infiltrative characteristics.*

## Key words

Tumor  
 Cell  
 Granular  
 Benign  
 Breast

## Introdução

O tumor de células granulares de mama é uma doença rara. Sua apresentação clínica e mamográfica assemelha-se à do carcinoma de mama. O diagnóstico definitivo é estabelecido pelos estudos anatomopatológico e imunoistoquímico. O tratamento é a ressecção cirúrgica. Neste relato os autores apresentam um caso de tumor de células granulares de mama.

## Apresentação do caso

Paciente do sexo feminino, brasileira, parda, 57 anos de idade apresentou-se com história de nódulo na mama direita. Antecedentes de 11 gestações e sem história familiar de câncer de mama. Ao exame físico apresentou tumoração de consistência endurecida medindo 1,4 x 1,2cm no quadrante inferior externo da mama direita. O estudo mamográfico demonstrou nódulo de contorno

Recebido em 2/4/2003.

Aceito para publicação em 26/1/2004.

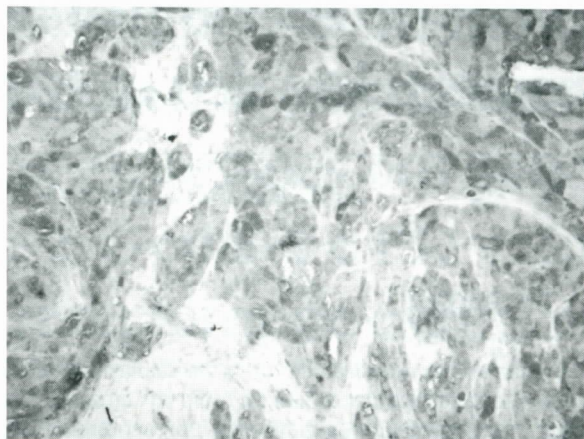
1. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

2. Hospital São Marcos, Teresina, Piauí.

3. Universidade Federal do Piauí (UFPI).

irregular espiculado e com estrias radiais, classificado como BI-RADS V (**Figura 1**).

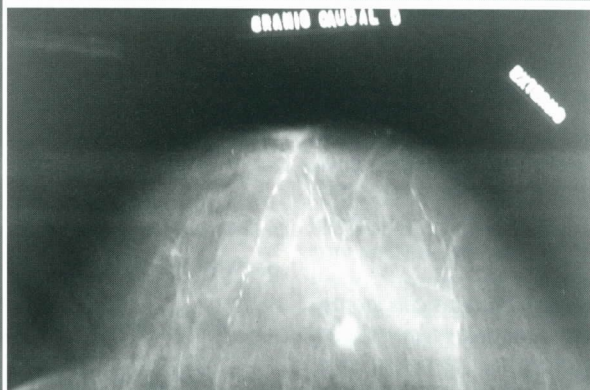
Foi realizada a biópsia excisional do nódulo. O exame macroscópico revelou lesão estrelada de aspecto infiltrativo, medindo 1,2 x 1cm. O exame histológico revelou neoplasia composta por agrupamentos de células com citoplasma grosseiramente granular e núcleos redondos e pequenos localizados centralmente (**Figura 2**). Foi positivo para proteína S-100 na avaliação imunohistoquímica (**Figura 3**). Os demais anticorpos utilizados, 35BH11, CEA, EMA, 34BE12 e cromogranina foram negativos. Concluiu-se tratar de tumor de células granulares da mama.



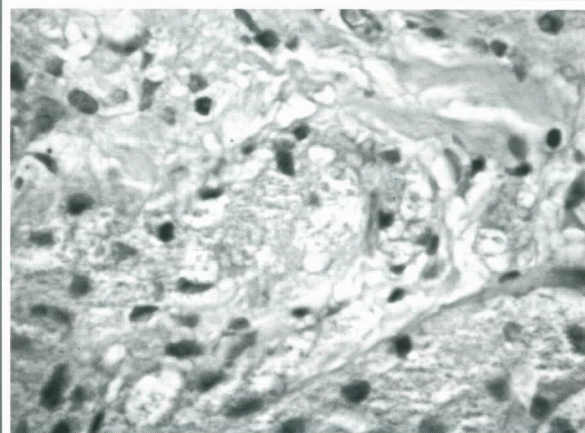
**Figura 3:** Tumor de células granulares. Positividade à proteína S-100 (200x)

## Discussão

Inicialmente descrito e nomeado mioblastoma de células granulares por Abrikossoff, em 1926, o tumor de células granulares possui na língua a sua localização clássica, que corresponde a 30% dos casos<sup>(4)</sup>. Cerca de 6% de tais tumores foram relatados na mama, não chegando a 200 o número de casos citados na literatura. O tumor de células granulares é mais freqüente em mulheres na pré-menopausa entre a quarta e a sexta década de vida. Predomina no sexo feminino, sendo o sexo masculino responsável por cerca de 9,8% dos casos relatados<sup>(3,4)</sup>. Nas apresentações mamárias é geralmente pequeno (menor que 3cm), sendo encontrados principalmente no quadrante superior medial da mama, em contraste com os carcinomas, achados com maior freqüência no quadrante superior lateral. Raramente está localizado no quadrante inferior, como aconteceu neste caso<sup>(5)</sup>. Geralmente possui consistência dura e margens mal definidas, o que levanta suspeita de malignidade, simulando, clínica e radiologicamente, um carcinoma de mama<sup>(4)</sup>. Estudos ultra-estruturais mostram células granulares empacotadas com vacúolos lisossomais contendo organelas, bem como figuras mielínicas, mostrando características de células de Schwann<sup>(1)</sup>. Estudos imunohistoquímicos revelam positividade para proteína S-100, NSE, vimentina e PGP. Os tumores de células granulares seguem um curso clínico benigno na maioria dos casos, e uma excisão cirúrgica com margens livres é normalmente curativa. É importante enfatizar as margens geralmente infiltrativas do tumor, sendo que uma excisão incompleta pode resultar em recorrência local<sup>(2, 5)</sup>.



**Figura 1:** Mamografia com nódulo classificado como BI-RADS V



**Figura 2:** Aspecto histológico de tumor de células granulares (HE 400x)

## Referências bibliográficas

1. GIBBONS D, LEITCH M, COSCIA J et al. Fine needle aspiration cytology and histologic findings of granular cell tumor of the breast: review of 19 cases with clinical/radiologic correlation. *Breast J* 2000; 6(1): 27-30.
2. GOGAS J, MARKOPOULOS C, KOUSKOS E et al. Granular cell tumor of the breast: a rare lesion resembling breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23(4): 333-4.
3. KIM EK, LEE MK, OH KK. Granular cell tumor of the breast. *Yonsei Med J* 2000; 41(5): 673-5.
4. MUZAFAR S, SIDDIQUI MS, KAYANI N et al. Granular cell tumor of the breast: an uncommon lesion that mimics carcinoma. *Journal of Pakistan Medical Association (JPMA)* 2000; 50(12).
5. ORDONEZ NG, MACKAY B. Granular cell tumor: a review of the pathology and histogenesis. *Ultrastructural Pathology* 1999; 23: 207-22.

### Endereço para correspondência

Ígor Clausius Carvalho Pimentel  
Rua Dr. Francisco Almeida 1.641 - Ininga  
CEP 64049-800 - Teresina-PI  
Tel: (86) 233-5591  
Fax: (86) 233-2640  
e-mail: igor@webone.com.br

## A melhor opção em cirurgia mamária

### Silimed Comércio

Rua General Polidoro, 158  
Botafogo - RJ - Brasil - 22280-001  
Tel/Fax (21) 2295-1601

# SILIMED



I Latin American Convention of  
**Gynaecological Oncology**

XI International Symposium of  
**Senology**

Symposium of the  
**European Institute of Oncology**

**25-27th November, 2004 - São Paulo, Brazil**

PRE-CONGRESS COURSE:  
**SENTINEL LYMPH NODE, ROLL &  
GYNAECOLOGICAL AND MAMMARY ECOGRAPHY TUTORIAL**

AUDIENCE:  
**ONCOLOGISTS  
MASTOLOGISTS  
GYNECOLOGISTS  
PLASTIC SURGEONS**



**DISCIPLINA DE GINECOLOGIA**  
DOG-FMUSP-Serviço do Prof. J.A. Pinotti



ROUND TABLES, CONFERENCES, "MEETING WITH THE PROFESSOR"



# FASLODEX<sup>®</sup>

## FULVESTRANTO

***O primeiro supressor do receptor de estrogênio.***  
***Nova alternativa para o tratamento de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa após hormonioterapia prévia.***

- ***Tão eficaz quanto anastrozol<sup>1,2</sup>***
- ***Administração injetável IM mensal***

FXA.04.A.004



**AstraZeneca**   
**ONCOLOGIA**

Inovando pela vida.

AstraZeneca do Brasil Ltda. • Rod. Raposo Tavares, km 26,9  
06707 - 000 • Cotia • SPACCESSnet/SAC 0800 14 55 78

[www.faslodex.com.br](http://www.faslodex.com.br)

1. Howell A, Robertson JFR, Quaresima Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. J Clin Oncol 2002; 20 (16): 3396-3403

2. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. J Clin Oncol 2002; 20 (16): 3386-3395.

# FASLODEX® FULVESTRANTO

250 mg/ 5 ml

## FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução injetável (líquido viscoso) para uso intramuscular. Embalagem com uma seringa preenchida, contendo 5 ml da solução injetável, acompanhada de uma agulha estéril descartável.

## USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada 5 ml contém:

Fulvestranto ..... 250 mg

Excipientes q.s.p. .... 5 ml

Excipientes: álcool etílico, álcool benzílico, benzoato de benzila e óleo de ricínio.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### CARACTERÍSTICAS

**Propriedades Farmacodinâmicas:** Fulvestranto é um agente antineoplásico e é o primeiro de uma nova classe de antiestrogênicos que tem um novo modo de ação, que leva à supressão da proteína dos receptores de estrogênio, sendo descrito como supressor do receptor de estrogênio (supressor de RE). Fulvestranto é um antiestrogênio não-agonista (puro), que bloqueia completamente a ação trófica do estrogênio sem ter qualquer atividade agonista parcial (estrogênio-*like*). Fulvestranto tem alta afinidade de ligação ao receptor de estrogênio, e a ligação ocorre de maneira competitiva, comparavelmente ao estradiol. Fulvestranto é um inibidor potente e reversível do crescimento *in vitro* das células de câncer de mama humano sensível ao estrogênio e tem maior potência e eficácia do que o tamoxifeno. Fulvestranto inibe o crescimento de xenograftos de câncer de mama humano sensível ao estrogênio no camundongo nu, é mais efetivo que o tamoxifeno na prevenção do surgimento de tumores das células de câncer de mama humano do xenografto e suprime o crescimento de tumores de mama por até duas vezes mais do que o tamoxifeno. Fulvestranto inibe o crescimento *in vitro* de células de câncer de mama resistentes ao tamoxifeno e de tumores de mama resistentes ao tamoxifeno *in vivo*. **Efeitos no tecido de câncer de mama *in vivo*:** Estudos clínicos em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama primário e com RE positivo mostraram que fulvestranto significativamente suprimiu a expressão dos RE, comparativamente a placebo e tamoxifeno. Houve também diminuição significativa da expressão dos receptores de progesterona (RP), consistente com os dados pré-clínicos, que demonstraram que fulvestranto não tem atividade estrogênica agonista intrínseca. **Efeitos no câncer de mama avançado:** Dois estudos clínicos de fase III foram finalizados, com 851 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado que houve recorrência da doença ou após terapia endócrina adjuvante ou progrediu após terapia endócrina para doença avançada. Estes estudos compararam fulvestranto a um inibidor da aromatase de terceira geração, o anastrozol, em relação à segurança e à eficácia. **FASLODEX** mostrou taxa de resposta objetiva de 20,7% em um dos estudos e de 17,5% no outro, com benefício clínico a longo prazo. **FASLODEX** foi pelo menos tão eficaz quanto o anastrozol em termos de resposta objetiva, benefício clínico, tempo para progressão, tempo para falta de tratamento e qualidade de vida. **FASLODEX** mostrou maior duração de resposta em ambos os estudos. No estudo norte-americano, a duração média da resposta foi de 19,3 meses para **FASLODEX** e de 10,5 meses para o anastrozol. No outro estudo (no resto do mundo), a duração média da resposta foi de 14,3 e 14,0 meses para **FASLODEX** e anastrozol, respectivamente. Este dado somente é representativo da população estudada, e não pode ser assumido para pacientes de outras populações. Não há dados de eficácia que suportam o uso de **FASLODEX** em pacientes na pré-menopausa com câncer de mama avançado. **Efeitos no endométrio na pós-menopausa:** Os dados pré-clínicos de fulvestranto sugerem que ele não vai ter efeito estimulador do endométrio na pós-menopausa. Um estudo em voluntárias saudáveis na pós-menopausa mostrou que, em comparação ao placebo, fulvestranto 250 mg levou a significativa redução da estimulação do endométrio em pacientes previamente tratadas com 20 mg por dia de etinil estradiol. Isso demonstra o potente efeito antiestrogênico no endométrio na pós-menopausa. **Propriedades Farmacocinéticas:** Após administração intravenosa ou intramuscular, fulvestranto é rapidamente depurado a uma taxa aproximadamente igual à do fluxo sanguíneo hepático (10,5 ml de plasma/min/kg). Entretanto, a injeção intramuscular de longa ação de **FASLODEX** mantém as concentrações plasmáticas de fulvestranto dentro de uma faixa estreita (de 2 a 3 vezes) em um período de pelo menos 28 dias após administrado. A administração de 250 mg de fulvestranto 1 vez ao mês (28 dias ± 3 dias) resulta em acúmulo limitado, atingindo-se o estado de equilíbrio depois de aproximadamente 3 a 6 doses. No estado de equilíbrio há uma diferença aproximada de 2 vezes entre os valores de  $C_{max}$  e  $C_{min}$  ( $C_{max}$  15,8 ± 2,4 ng/ml,  $C_{min}$  7,4 ± 1,7 ng/ml, AUC 328 ± 48 mg.dias/ml). Os resultados dos estudos de fulvestranto em dose única são preditivos da farmacocinética com múltiplas doses. Nenhuma diferença no perfil farmacocinético de fulvestranto foi detectada com relação à idade (faixa de 33 a 89 anos). **Absorção:** Fulvestranto não é administrado por via oral. **Distribuição:** Fulvestranto mostrou distribuição rápida e extensa e o volume aparente de distribuição no estado de equilíbrio foi extenso (de aproximadamente 3 a 5 l/kg), o que sugere que a distribuição do composto é em sua maior parte extravascular. Fulvestranto teve alta ligação a proteínas plasmáticas (99%) quando em concentrações maiores do que aquelas para uso clínico. Frações lipoprotéicas de VLDL, LDL e HDL parecem ser os principais componentes ligantes. O papel da globulina de ligação do hormônio sexual, se existente, não pôde ser determinado. Nenhum estudo foi conduzido para determinar a ligação proteica competitiva droga a droga, como já relatado com interações deste tipo, envolvendo a ligação de albumina e alfa-1-glicoproteína ácida. **Metabolismo:** A biotransformação e a disponibilidade de fulvestranto em humanos foi determinada após administração intramuscular e intravenosa de fulvestranto marcado com  $^{14}C$ . O metabolismo de fulvestranto parece envolver combinações de várias vias análogas de biotransformação dos esteróides endógenos, incluindo oxidação, hidroxilação aromática e conjugação com ácido glicurônico e/ou sulfato nas posições 2-, 3- e 17- dos núcleos esteroidais e oxidação da cadeia sulfóxido. O metabolismo de fulvestranto em humanos apresenta um perfil similar de metabólitos em relação a outras espécies. Os metabólitos identificados são menos ativos ou exibem atividade similar à de fulvestranto em modelos antiestrogênicos. Estudos usando preparações hepáticas humanas e enzimas humanas recombinadas indicam que a CYP 3A4 é a única isoenzima P450 envolvida na oxidação de fulvestranto; entretanto, as vias não-P450 parecem ser mais predominantes *in vivo*. **Excreção:** Fulvestranto foi rapidamente depurado pelas vias hepatobiliares, sendo a taxa global determinada pelo modo de administração. A excreção foi por via fecal e a eliminação renal dos metabólitos da droga foi desprezível (menor que 1%). **Dados de segurança pré-clínica:** **Toxicidade aguda:** A toxicidade aguda de **FASLODEX** é baixa. Em roedores, a dose letal mediana foi maior que 70 mg/kg após administração intramuscular (mais que 400 vezes a dose clínica), maior que 50 mg/kg após administração intravenosa e maior que 2000 mg/kg após administração oral. **Toxicidade crônica:** **FASLODEX** foi bem tolerado em todas as espécies animais nas quais foi testado. Nos estudos de toxicidade com doses intramusculares múltiplas em ratos e cachorros, a atividade antiestrogênica de **FASLODEX** foi responsável pela maioria dos efeitos vistos, particularmente no sistema reprodutor feminino, mas também em outros órgãos sensíveis a hormônios em ambos os sexos. Não houve evidência de outra toxicidade sistêmica em ratos com doses de até 10 mg/rato a cada 15 dias por 6 meses ou em cachorros com doses de até 40 mg/kg a cada 28 dias por 12 meses. Em estudos com cachorros, após administração oral e intravenosa, foram vistos efeitos no sistema cardiovascular (alterações discretas do segmento S-T no ECG com dose oral e parada sinusal em um cachorro com a dose intravenosa), mas esses efeitos ocorreram em animais expostos a doses bem mais altas de **FASLODEX** que aquelas administradas em pacientes ( $C_{max}$  > 40 vezes) e foram, então, considerados insignificantes para a segurança da dose clínica em humanos. **Mutagenicidade:** **FASLODEX** não mostrou potencial genotóxico. **Toxicologia reprodutiva:** **FASLODEX** mostrou efeitos sobre a reprodução e o desenvolvimento embrionário/fetal consistentes com sua atividade antiestrogênica, em doses similares à dose clínica. Em ratos, **FASLODEX** causou redução reversível da fertilidade das fêmeas e da sobrevivência do embrião (em doses de 0,01 mg/kg/dia e acima), distócia e incidência aumentada de anormalidades fetais, incluindo curvatura do tarso. As coelhas que receberam **FASLODEX** em dose ≥ 1 mg/kg/dia não mantiveram a gravidez e, em doses de até 0,25 mg/kg/dia, houve aumento do peso placentário e perda pós-implantação, mas sem efeito no desenvolvimento fetal. **Carcinogenicidade:** Um estudo de carcinogenicidade em ratos, por dois anos (administração intramuscular), mostrou aumento da incidência de células tumorais granulosa benignas de ovário em fêmeas que receberam altas doses, 10 mg/rato/15 dias. A indução nestes tumores é consistente com as alterações do mecanismo regulador (*feedback*) relacionada farmacologicamente em níveis gonadotrópicos causados por antiestrogênio nos ciclos dos animais. Entretanto, este achado não é considerado clinicamente relevante para o uso de fulvestranto em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado.

## INDICAÇÃO

**FASLODEX** é indicado para o tratamento de mulheres de qualquer idade e que estejam na pós-menopausa, portadoras de câncer de mama localmente avançado ou metastático, previamente tratadas com terapia endócrina, independente se a pós-menopausa ocorreu naturalmente ou foi induzida.

## CONTRA-INDICAÇÕES

**FASLODEX** é contra-indicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade à droga ou a qualquer componente da fórmula.

## PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Fulvestranto é metabolizado primariamente no fígado. Em estudos clínicos em pacientes com câncer de mama avançado, **FASLODEX** foi administrado a pacientes com insuficiência hepática leve (concentração de alanina aminotransferase maior que o limite superior de normalidade mas menor que duas vezes este limite superior) e não houve relação definida entre o *clearance* de fulvestranto e a insuficiência hepática. O perfil de segurança em pacientes com insuficiência hepática leve foi similar ao visto em pacientes sem insuficiência hepática. Deve-se ter cuidado com o uso de **FASLODEX** em pacientes com insuficiência hepática de moderada a severa, nos quais o *clearance* pode estar alterado. Deve-se ter cuidado antes de tratar os pacientes que tenham *clearance* de creatinina menor do que 30 ml/min (ver item Propriedades Farmacocinéticas). Deve-se ter cuidado antes de tratar os pacientes com sangramento, trombocitopenia ou em uso de anticoagulante. **Uso durante a gravidez e a lactação:** Como esperado com um antiestrogênio potente, estudos em animais têm mostrado toxicidade reprodutiva (ver item Dados de segurança pré-clínica). Fulvestranto é encontrado no leite de ratas em níveis significativamente maiores do que os níveis plasmáticos. O risco potencial para humanos é desconhecido. Além disso, o uso de **FASLODEX** deve ser evitado em gestantes ou lactantes.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Fulvestranto não inibe significativamente nenhuma das isoenzimas principais do citocromo P450 (CYP) *in vitro*, e resultados de um estudo de farmacocinética clínica envolvendo co-administração de fulvestranto com midazolam também sugerem que as doses terapêuticas de fulvestranto não terão efeito inibitório na CYP3A4. Em adição, apesar de o fulvestranto ser metabolizado pela CYP3A4 *in vitro*, o estudo clínico com rifampicina não mostrou alterações do *clearance* de fulvestranto quando induzido pela CYP3A4 e indiretamente sugere que o *clearance* do fulvestranto não será afetado pelo inibidor CYP3A4.

## REAÇÕES ADVERSAS

Aproximadamente 47% dos pacientes apresentaram reações adversas. Entretanto, somente em 0,9% dos pacientes a terapia foi suspensa devido a eventos adversos. Os eventos adversos mais comumente relatados foram ondas de calor, náuseas e reações no local da injeção e foram geralmente leves. As reações adversas observadas nos estudos clínicos são apresentadas a seguir: **Muito comum (> 10%):** **Cardiovasculares:** Ondas de calor, que foram predominantemente leves. **Comum (> 1 a 10):** **Gravidade:** Reações no local da injeção incluíram dor leve e transitoria e inflamação em 7% dos pacientes (1% das injeções), quando administradas injeções únicas de 5 ml; Cefaléia, geralmente leve; Astenia, normalmente leve ou moderada. **Gastrointestinais:** Distúrbios gastrointestinais incluindo náusea, vômito, diarreia e anorexia, que foram geralmente leves. **Pele:** Rash, geralmente leve. **Urogenital:** Infecções do trato urinário, geralmente leves.

## POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Adultas (Incluindo Idosas):** A dose recomendada é de 250 mg, a ser administrada por via intramuscular na nádega, com intervalos de 1 mês, em injeção única de 5 ml. É recomendado que a injeção seja administrada lentamente. **Crianças:** Não é recomendado o uso em crianças ou adolescentes, já que a segurança e a eficácia não foram estabelecidas nestes grupos etários. **Pacientes com Insuficiência Renal:** Não é recomendado ajuste de dose para pacientes com *clearance* de creatinina maior do que 30 ml/min. A segurança e a eficácia não foram avaliadas em pacientes com *clearance* de creatinina menor do que 30 ml/min (ver item Precauções e Advertências). **Pacientes com Insuficiência Hepática:** Não é recomendado ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática leve. A segurança e a eficácia não foram avaliadas em pacientes com insuficiência hepática de moderada a severa (ver item Precauções e Advertências). **Idosas:** Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos. **Interações Que Necessitam Ajuste de Dose:** Não existem interações droga/droga conhecidas que necessitem ajuste de dose. **Instruções de Uso:** • Remova a seringa de vidro da embalagem e verifique se não está danificada. • Retire a agulha (SafetyGlide™) da embalagem. • Quebre o selo de plástico branco que cobre o conector da seringa para remover a borracha de proteção (ver Figura 1). Coloque a agulha (SafetyGlide™) e gire-a para fixá-la ao conector. • Remova o envoltório da agulha. • Retire o excesso de ar da seringa (uma pequena bolha de ar pode permanecer). • Para uso conveniente, o bisel deve ser orientado para cima, como mostra a Figura 2. • Administre na nádega. Ative imediatamente o sistema de proteção da agulha após a aplicação, empurrando a alavanca até que a agulha esteja completamente coberta (ver Figura 3). • Confirme visualmente que o dispositivo esteja protegendo completamente a agulha. Se isso não acontecer, descarte imediatamente a agulha em um recipiente adequado. • A agulha SafetyGlide™ não necessita ser esterilizada antes do uso (agulha estéril), portanto, não deve ser manuseada antes do uso. A Becton Dickinson garante que o conteúdo de sua embalagem, fechada ou não danificada, é estéril, não-tóxico e não-pirogênico.

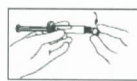


Figura 1



Figura 2  
Manter o bisel  
voltado para cima



Figura 3  
Ativação do dispositivo de  
proteção da agulha após o uso

## SUPERDOSAGEM

Não há experiência em humanos com superdosagem. Estudos em animais não mostram outros efeitos além daqueles relacionados direta ou indiretamente à atividade antiestrogênica, que foram evidentes com doses altas de fulvestranto. Caso ocorra superdosagem, as pacientes devem ser tratadas sintomaticamente.

## PACIENTES IDOSAS

Vide Posologia e modo de usar.

**PRODUTO NOVO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO SUA EFICÁCIA E SUA SEGURANÇA, QUANDO CORRETAMENTE INDICADO E UTILIZADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS, AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.**

MS - 1.1618.0114

Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097

Produzido por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG – Alemanha para AstraZeneca do Brasil Ltda.

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo AstraZeneca, com exceção da marca SafetyGlide™, de propriedade de Becton Dickinson and Company.

SafetyGlide™

Reorder number 305917

Representação autorizada por Becton Dickinson, Laagstraat 57, B-9140 Temse - Bélgica

CDS maio/02

Mai/03

SAC: 0800-145578



# Normas Editoriais

Informações Gerais  
Seções da Revista  
Apresentação dos Trabalhos  
Referências Bibliográficas  
Ilustrações  
Pontos a Conferir

## Informações gerais

A Revista Brasileira de Mastologia é uma publicação oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia, com periodicidade trimestral. Aceita matérias inéditas para publicação na forma de artigos originais, artigos de atualização e relatos de casos. É indexada na base de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), sob o número ISSN 0104-8058.

Os trabalhos devem ser enviados para: Maurício Magalhães Costa – Editor da Revista Brasileira de Mastologia – Praça Floriano, 55 – sala 801 – CEP 20031-050 – Centro – Rio de Janeiro-RJ – Tel.: (21) 2262-7306/2220-7111 – Fax: (21) 2524-6227 – e-mail: secretaria@sbrmastologia.com.br.

## Seções da revista

A Revista Brasileira de Mastologia publica os seguintes trabalhos:

1. Artigos originais, sejam prospectivos, experimentais ou retrospectivos.
2. Artigos de revisão, inclusive metanálises e comentários editoriais, quando solicitados a membros do conselho editorial.
3. Relatos de casos de grande interesse e bem documentados clínica e laboratorialmente.
4. Resumo de teses apresentadas e aprovadas nos últimos 12 meses. O mesmo deverá ter, no máximo, 2 laudas (de 2.100 caracteres, com espaço), incluindo, no mínimo, três palavras ou expressões-chave. O resumo deverá ser enviado em disquete. Em arquivo separado, apresentar o nome completo do autor e do orientador, membros da banca, data de apresentação e a identificação do serviço ou departamento onde a tese foi desenvolvida e apresentada.

## Apresentação dos trabalhos

É necessário que os trabalhos sejam apresentados em três vias, em páginas separadas e numeradas no ângulo superior direito. Os artigos deverão ser enviados com no máximo 10 laudas (de 2.100 caracteres, com espaço), sem contar as referências. Para os artigos que contenham gráficos ou fotos, o número de laudas deverá ser menor, dependendo da quantidade de imagens. Devem ser também gravados e apresentados em disquete, mencionando-se o nome do arquivo e do software utilizado e a versão.

Os trabalhos devem vir acompanhados de carta assinada pelo autor principal e co-autores autorizando a publicação e de uma declaração atestando que não há conflito de interesses, ou seja, que não existe acordo de nenhum tipo entre os autores e partes porventura interessadas na matéria abordada no artigo. 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) e titulação(ões)
- Nome da instituição onde foi realizado o trabalho

• Endereço, número de telefone, fax e e-mail do autor principal.

### b) Segunda página

- Resumo com, no máximo, 200 palavras. O resumo deve ser estruturado, contendo os mesmos intertítulos que o corpo do artigo (ver Apresentação dos trabalhos, letra e)
- Unitermos, no máximo cinco, formulados com base no vocabulário estruturado DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), que pode ser encontrado no endereço eletrônico [www.bireme.br](http://www.bireme.br)

### c) Terceira página

- Título em inglês
- Abstract
- Keywords

### d) Quarta página

Carta do autor principal, autorizando a sua publicação e com sua assinatura e a de todos os co-autores.

### e) Texto

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

Obs.: O tópico Método deve conter informação sobre aprovação do trabalho pela comissão de ética da instituição responsável.

2. Os artigos de revisão podem ou não ter intertítulos. 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.

## 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 sobrescritas. Para apresentação das referências, devem ser adotados os critérios do International Committee of Medical Journal Editors, os quais podem ser consultados no endereço eletrônico [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Exemplos:

### a) Artigo em periódicos

Dupont W, Page D. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 146-51.

Obs.: Quando houver mais de seis autores, devem-se mencionar os três 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: WB Saunders. 1991; 843-62.

### c) Livros

Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT. *Benign disorders and diseases of the breast. Concepts and clinical management*. London: Baillière-Tindall. 1989.

### d) Referência de trabalho apresentado em evento

Tarricone V, Novaes SP, Pinto RC, Petti DA. Tratamento conservador do câncer de mama. XI Congresso Brasileiro de Mastologia. Foz do Iguaçu; 1998.

### e) Referência de trabalho de autoria da entidade

American Medical Association. *Mammographic criteria for surgical biopsy of nonpalpable breast lesions*. Report of the AMA Council on Scientific

Affairs. Chicago: American Medical Association. 1989; 9-20.

### f) Referência de tese

Narvaiza DG. Expressão do antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) no epitélio da mama de usuárias e não-usuárias de anticoncepcional hormonal combinado oral. São Paulo: 1998. Tese de Mestrado, Unifesp-EPM.

### g) Artigo de periódico em formato eletrônico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1):[24 screens]. Available from: URL:<http://www.ede.gov/neidod/EID/eid.htm>.

## Ilustrações

Solicita-se que tabelas, gráficos, figuras e fotografias sejam apresentados em folhas separadas, com legendas individualizadas, ao final do trabalho. Preferencialmente as fotografias devem ser em preto-e-branco, em *slide* ou papel, e as despesas com eventual reprodução de fotografias coloridas correrão por conta dos autores. Fotos eletrônicas só serão aceitas em formato JPG com 300dpi de resolução. Os desenhos em traço precisam ter qualidade profissional para permitir sua reprodução.

## Pontos a conferir

Antes de enviar seu artigo para publicação, verifique os seguintes pontos:


1. O resumo está de acordo com o abstract?  sim  não
2. Os unitermos estão de acordo com as keywords?  sim  não
3. Na terceira página, consta o título em inglês?  sim  não
4. Foram anexadas a carta assinada autorizando a publicação e a declaração de que não há conflito de interesses?  sim  não
5. A divisão de tópicos está correta?  sim  não
6. A seção Método contém informação sobre aprovação por comissão de ética?  sim  não
7. O artigo está com o número máximo de laudas?  sim  não
8. Referências
  - a) O número de referências está correto?  sim  não
  - b) Todos os artigos citados no texto estão presentes nas referências?  sim  não
  - c) Todos os artigos presentes nas referências estão citados no texto?  sim  não
  - d) Os artigos estão digitados de acordo com as normas da RBM?  sim  não
  - e) Os artigos estão em ordem alfabética?  sim  não
9. Tabelas
  - a) As legendas são auto-explicativas?  sim  não
  - b) As tabelas apresentam autores que não estão presentes nas referências?  sim (acrescentar nas referências)  não
10. Figuras e fotos
  - a) As legendas são auto-explicativas?  sim  não
  - b) Todas as figuras/fotos estão citadas no texto e vice-versa?  sim  não
11. Os valores numéricos (principalmente porcentagens) estão calculados corretamente?  sim  não
12. O disquete a ser enviado contém todo o texto do artigo em Word?  sim  não
12. As fotos eletrônicas estão em formato JPG com 300dpi?  sim  não





# Valeriane®


NIKKHO

## Extrato Seco de Valeriana officinalis

 **Reduz o estresse e restitui o sono fisiológico**<sup>1,2,3,5</sup>

 **Restabelece o equilíbrio nos distúrbios neurovegetativos**<sup>1,2,5</sup>

 **Não causa dependência**<sup>4,5</sup>

 **Mantém a capacidade de concentração e não possui efeito residual ("hangover")**<sup>3,4,5</sup>

  
*Prescrito em  
receituário comum.*



**50mg - Permite adequação posológica, de acordo com a necessidade de cada paciente.**

**PADRONIZADO COM 0,8% DE ÁCIDOS VALERÊNICOS**

### Posologia

**Adultos:** 1 a 2 drágeas, três vezes ao dia. **Crianças acima de 10 anos:** 1 drágea, duas vezes ao dia. **Crianças até 10 anos:** 1 drágea ao dia.



**Referências Bibliográficas:** 1- Valeriana officinalis L. (Valeriana sylvestris Blak. Dod.) - Indena S.p.A. - Scientific Documentation. 2- Morazzoni, P., Bombardelli, E. - Valeriana officinalis: traditional use and recent evaluation of activity. *Fitoterapia* LXVI(2), 1995. 3- Cropley, M., Cave, Z., Ellis, J. and Middleton, R.W. - Effect of Kava and Valerian on Human Physiological and Psychological Responses to Mental Stress Assessed under Laboratory Conditions. *Phytotherapy Research* (16) 23-27, 2002. 4- Houghton, P.J. - Valerian. *The Genus Valeriana*. Harwood Academic Publishers. Medicinal and Aromatic Plants - Industrial Profiles. 1997. 5- Informações internas e extraídas da bula do produto VALERIANE®.

**APRESENTAÇÃO** - Embalagem contendo 20 drágeas. **USO ADULTO E PEDIÁTRICO. COMPOSIÇÃO** - Cada drágea contém: Extrato Seco de Valeriana officinalis 50 mg (\*). (\*) Padronizado com 0,4 mg (0,8%) de ácidos valerênicos. Nomenclatura Botânica, Família e Parte Utilizada da Planta: *Valeriana officinalis* L., *Valerianaceae*, raiz. **INFORMAÇÃO TÉCNICA** - VALERIANE® é um medicamento fitoterápico, sem efeitos hepatotóxicos ou nefrotóxicos, à base de extrato seco de Valeriana officinalis, que contém sesquiterpenos (ácido valerênico e seus derivados - valerenal, ácido acetoxivalerênico e ácido hidroxivalerênico) e valepotriatos (diidrovaltrato, valtrato e acevaltrato), estandarizados e estabilizados. Os valepotriatos possuem uma ação a nível do corpo amigdalóide e sobre o hipocampo, demonstrando uma certa semelhança com os timolépticos e com os benzodiazepínicos. Possuem, ainda, uma ação espasmolítica, provavelmente por influenciarem na entrada de cálcio nas células musculares. Os sesquiterpenos, cujo principal constituinte é o ácido valerênico - encontrado na Valeriana officinalis -, agem, a nível bioquímico, inibindo o sistema enzimático responsável pela degradação do ácido gama-aminobutírico cerebral, resultando numa redução da atividade do Sistema Nervoso Central e num efeito estabilizante sobre o Sistema Nervoso Autônomo, desta forma, restaurando seu equilíbrio. Não potencializa os efeitos depressores do álcool, nem os efeitos dos hipnóticos. Não causa fadiga e não interfere com atividades laborativas. **INDICAÇÕES** - VALERIANE® está indicado para o tratamento das alterações provocadas pelo desequilíbrio do Sistema Nervoso Autônomo, estados de tensão, estresse e nos distúrbios do sono. **CONTRA-INDICAÇÕES** - VALERIANE® está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS** - Durante a gravidez e lactação, o produto deve ser utilizado sob estrita orientação médica. Como qualquer outro medicamento, não se recomenda sua utilização no primeiro trimestre da gravidez. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS** - Até o momento, não foram observadas interações com outros medicamentos. **REAÇÕES ADVERSAS** - Em geral, VALERIANE® é bem tolerado. Entretanto, raramente, podem ocorrer sensações de queimação retroesternal, dispepsia, diarreia ou reações alérgicas cutâneas. Em indivíduos suscetíveis, raramente podem ocorrer efeitos semelhantes aos da cafeína, como taquicardia e insônia. Tais efeitos desaparecem com a interrupção do medicamento. **POSOLOGIA E MODO DE USAR** - Adultos: 1 a 2 drágeas, três vezes ao dia, por 21 dias. Após esse período, 1 drágea, duas vezes ao dia, a critério médico. Crianças acima de 10 anos: 1 drágea, duas vezes ao dia, a critério médico. Crianças até 10 anos: 1 drágea ao dia, a critério médico. **SUPERDOSAGEM** - Até o momento, não existem relatos de casos de superdosagem. **PACIENTES IDOSOS** - Não há advertências ou recomendações especiais, sobre o uso do produto em pacientes idosos. Reg. MS nº 1.0014.0070 - **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA** - Química e Farmacêutica Nikkho do Brasil Ltda. Rua Jaime Perdigão, 431/445 - Ilha do Governador - Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 21.920-240 - SAC: 0800 282 9911 e (9-021-21) 3393-4266.

AV - PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVE SER CONSULTADO.

VEICULAÇÃO DIRIGIDA EXCLUSIVAMENTE À CLASSE MÉDICA

O maior risco de recorrência do câncer de mama ocorre durante os 5 primeiros anos após o diagnóstico.<sup>1</sup> A decisão inicial do tratamento pode proporcionar maiores benefícios para a paciente.<sup>2</sup>

Arimidex®.

Eficácia e melhor tolerabilidade no tratamento adjuvante do câncer de mama inicial para pacientes\* recém-diagnosticadas ou em tratamento com tamoxifeno.<sup>3, 4</sup>

Arimide  
Anastrozol



O único Inibidor da Aromatase  
aprovado em adjuvância.

1- Saphner T *et al.* Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14 (10): 2738-46. 2 - Aapro MS *et al.* Three years' follow-up from the ATAC trial is sufficient to change clinical practice: a debate. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 80 Suppl 1 : S3-11; discussion S13-8. 3 - The ATAC trialists' group/ Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002; 359 (9324):2131-9. 4 - Boccardo F *et al.* Anastrozole appears to be superior to tamoxifen in women already receiving adjuvant tamoxifen treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82 Suppl 1: S6-S7.

\* Pós-menopausa com receptor hormonal positivo.

AstraZeneca   
ONCOLOGIA

Inovando pela vida.

AstraZeneca do Brasil Ltda. • Rodovia Raposo Tavares, km 26,9 • CEP 06707-000 • Cotia/SP  
ACCESS net/SAC 0800 145578 - [www.oncologia-az.com.br](http://www.oncologia-az.com.br)