

ISSN 0140-8058

Revista Brasileira de

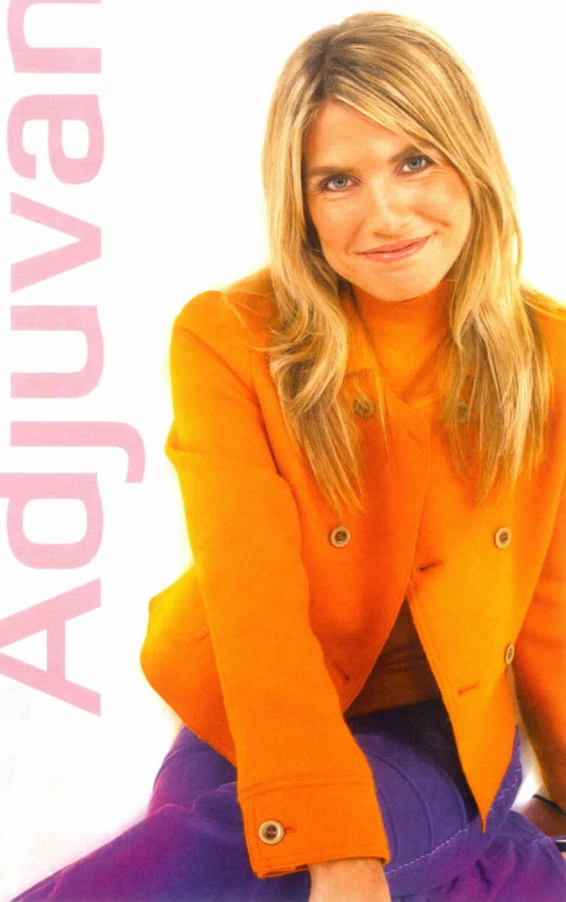
# Mastologia

VOLUME 17, NÚMERO 1, MARÇO de 2007

## O uso de trastuzumabe por 1 ano em pacientes com câncer de mama HER2 positivo em tratamento adjuvante:

- Aumenta significativamente a sobrevida global, ou seja, favorece a diminuição de 34% no risco de morte.
- Proporciona ganho na sobrevida livre de doença.
- O risco de problemas cardíacos é considerado baixo.

# Adjuvância



**Referências bibliográficas:** 1. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B e cols. N Engl J Med 2005; 353(16):1661-72. 2. Romand EH, Perez EA, Bryant J e cols. N Engl J Med 2005; 353(16):1673-84.

**HERCEPTIN® (trastuzumabe). Apresentação:** frasco multidose com 440 mg. USO ADULTO. **Composição:** trastuzumabe. **Indicações:** câncer de mama metastático que superexpresse HER2. **Contra-indicações:** hipersensibilidade. **Precauções e Advertências:** descontinuar em reações infusionais graves. tratar e monitorar. Cautela na falência cardíaca: monitorar. Gravidez: avaliar custo/benefício. Lactação: uso não recomendado. **Reações adversas:** dor abdominal, nas costas, no pescoço e torácica, astenia, calafrios, febre, síndrome gripal, cefaléia, infecção, náusea, vômitos, tremores, tontura, erupção cutânea: reações anafilatóides; casos isolados; insuficiência cardíaca; toxicidade hematológica e hepática; infrequente; diarreia; taquicardia, desidratação, edema, hipocalemia, artralgia, hipertonia, insônia, exacerbação da tosse, dispnéia, epistaxe, faringite, rinite, sinusite, acne, herpes simplex, erupção cutânea. **Posologia:** ataque: 4 mg/kg EV por 90 minutos. Interromper para controlar os sintomas (associados à infusão) e esta pode ser retomada quando houver resolução dos sintomas. Doses subsequentes: 2mg/kg EV por 30 minutos, semanalmente. Uma vez preparada a diluição, deve-se proceder imediatamente a infusão. Caso tenha sido diluída assepticamente, pode ser armazenada durante 24 horas sob refrigeração de 2°C a 8°C. Recomenda-se o uso até a progressão da doença. Não utilizar SG 5% para diluição e não misturar com outras drogas. *Testar HER2 antes de administrar.*

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. A persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado. Material para distribuição exclusiva para profissionais habilitados a prescrever e dispensar medicamentos. Registro MS-1.0100.0552. Informações adicionais disponíveis à classe médica mediante a solicitação a Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Av. Engenheiro Billings, 1.729 - Jaguaré - CEP 05321 - 900 - São Paulo - SP - Brasil. Direitos reservados - É proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.



Revista Brasileira de

# Mastologia

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Fundador: Antonio Figueira Filho

## EDITOR

Alfredo Carlos S. D. Barros

## EDITORES ASSOCIADOS

Carlos Ricardo Chagas  
Juvenal Mottola Júnior

## CORPO EDITORIAL

Diógenes L. Basegio  
**Presidente**

Ana Leide Guerra dos Santos  
Ana Lucia Rezende Gomes  
Ana Rosa Oliveira Dellagiustina  
Elizete Martins dos Santos  
Ivo Carelli  
Jacir Balen  
José Couto Oliveira Filho  
José Luiz B. Bevilacqua  
José Roberto Filassi  
Julia Y. Shinzato  
Letícia Guerra Monteiro Pinheiro

Maria Aparecida Cardoso  
Maria do Socorro Maciel  
Marianne Pinotti  
Marilana Geimba de Lima  
Rita de Cássia Dardes  
Sergio Tessaro  
Silvio Kurbet  
Teresa Cristina A. Oliveira  
Thiers Deda  
Vicente Tarricone  
Vinícius Milani Budel

## EX-PRESIDENTES

Alberto L. M. Coutinho (1959-61)  
Jorge de Marsillac (1962-63)  
Eduardo Santos Machado (1964-65)  
Carlos Zanotta (1966-67)  
Alberto L. M. Coutinho (1968-69)  
Adair Eiras de Araújo (1970-71)  
João Luiz de Campos Soares (1972-73)  
Jorge de Marsillac (1974-75)  
Alberto L. M. Coutinho (1976-77)  
João Sampaio Góes Júnior (1978-82)  
Hiram Silveira Lucas (1982-86)  
José Antonio Ribeiro Filho (1986-89)  
Antonio Figueira Filho (1989-92)  
Marconi Luna (1992-95)  
Henrique M. Salvador Silva (1995-98)  
Alfredo Carlos S. D. Barros (1998-2001)  
Ezio Novais Dias (2001-2004)

## SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Fundador: Alberto L. M. Coutinho

### Gestão 2005-2007

<b>Presidente</b>	Diógenes L. Basegio (RS)
<b>Vice-Presidente Norte</b>	Ewaldo Lúzio Fôro de Oliveira (PA)
<b>Vice-Presidente Nordeste</b>	Cláudia Studart Leal (PB)
<b>Vice-Presidente Centro-Oeste</b>	Maria de Fátima Brito Vogt (DF)
<b>Vice-Presidente Sudeste</b>	Jairo Luiz Coelho Júnior (MG)
<b>Vice-Presidente Sul</b>	Carlos Gilberto Crippa (SC)
<b>Secretário-Geral</b>	Luiz Antonio Lopes Silveira (RJ)
<b>Secretário-Adjunto</b>	Marcos Desidério Ricci (SP)
<b>Tesoureiro-Geral</b>	Rafael Henrique S. Machado (RJ)
<b>Tesoureiro-Adjunto</b>	Plínio Gasperin Júnior (PR)



**Sociedade Brasileira  
de Mastologia**

### **Sociedade Brasileira de Mastologia**

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

### **EXPEDIENTE**

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

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

**Tiragem:** 2.000 exemplares

**Produção:** Segmento Farma Editores Ltda. Av. Vereador José Diniz, 3.300, 15ª andar – 04604-007 – Campo Belo, São Paulo/SP  
Tel.: (11) 3093-3300 - E-mail: segmentofarma@segmentofarma.com.br

**Diretor geral:** Idelcio D. Patricio **Diretor executivo:** Jorge Rangel **Controller:** Antonio Carlos Alves Dias **Diretor médico:** Dr. Marcello Pedreira (CRM: 65.377-SP) **Editor de Arte:** Maurício Domingues **Coordenadora editorial:** Caline Devêze  
**Assistente editorial:** Fabiana Souza **Diagramação:** Ana Maria Totaro Delgado **Revisão:** Patrizia Zagni e Glair P. Coimbra  
**Produção gráfica:** Fabio Rangel **Cód. da publicação:** 3531.04.07



## Sumário

### EDITORIAL

- 5 **Assinaturas genéticas: a fantasia ou a realidade?**  
Carlos Ricardo Chagas

### ARTIGOS ORIGINAIS

- 7 **Inadequação no consumo de nutrientes em pacientes com neoplasia mamária**  
Bruna Mara Okano São Pedro, Sara Maria Moreira Lima Verde,  
Mário Mourão Netto, Nágila Raquel Teixeira Damasceno
- 14 **Onde está o atraso? Avaliação do tempo necessário para o diagnóstico e tratamento do câncer de mama nos serviços de oncologia da Faculdade de Medicina do ABC**  
Damila Cristina Trufelli, Carolina Games Bensi, Caio Eduardo Valada Pane, Eliete Ramos,  
Fabiana Celi Otsuka, Natalia Grandini Tannous, Sandra Frankfurt, Ricardo Mazzei, Ivo Carelli, Auro Del Giglio
- 19 **Descarga papilar: relação com o câncer de mama e estratégias para a sua abordagem**  
Roberto José S. Vieira, Patricia P. Frankel, Luiz Claudio Santos Thuler, Luís Claudio Belo Amêndola,  
Elizabeth Pinheiro, Viviane F. Esteves, Gustavo R. Soares, Alessandra B. Zanato, Elizabeth Avvad-Portari

### RELATO DE CASO

- 25 **Fibromatose mamária**  
João Bosco B. Wanderley, Nayene Gremaschi Viana Marques, Luiz Carlos Takita, Gustavo Ribeiro Falcão,  
Fernanda Milanezi, Fernando C. L. Schmitt, Thayana Maria Jorge Camargo

### ARTIGOS DE REVISÃO

- 29 **Quimioterapia no carcinoma lobular invasivo: qual a evidência?**  
Artur Katz, Carlos Henrique A. Teixeira, Everardo D. Saad
- 35 **Micrometástases no linfonodo sentinela do câncer de mama: prognóstico e manejo**  
Gabriela C. G. Martinez, Carlos H. Menke, Nilton Leite Xavier

# NORMAS EDITORIAIS

## Informações gerais

A Revista Brasileira de Mastologia é uma publicação oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia, com periodicidade trimestral. É indexada na base de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), sob o número ISSN 0140-8058. Os textos devem vir acompanhados de carta assinada pelo autor principal e por todos os co-autores para serem avaliados pelo Conselho Editorial e receberem aprovação para publicação. Os trabalhos devem ser enviados para: A/C Cátia Borges – Revista Brasileira de Mastologia – Rua Dr. Renato Paes de Barros, 750 cj. 35 – CEP 04530-001 – Itaim Bibi – São Paulo/SP.

## Seções da revista

A Revista Brasileira de Mastologia publica os seguintes trabalhos:

1. Artigos originais, sejam prospectivos, experimentais ou retrospectivos.
2. Artigos de revisão, sob solicitação do conselho editorial.
3. Relatos de casos.

## 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.

### a) Primeira página

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

### b) Segunda página

- Resumo com, no máximo, 200 palavras
- Unitermos, no máximo cinco, formulados com base no vocabulário estruturado DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), que pode ser encontrado no endereço eletrônico HYPERLINK "http://www.bireme.br" www.bireme.br

### c) Terceira página

- Título em inglês
- Abstract
- Key words

### d) Texto

1. Os artigos originais devem obedecer à seguinte seqüência: Introdução, Método, Resultados e Discussão. Referências bibliográficas: no máximo 20.
2. Os relatos de caso devem obedecer à seguinte seqüência: Introdução, Apresentação do Caso e Comentários, 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 HYPERLINK "http://www.pcrs.br/vancouver.htm" www.pcrs.br/vancouver.htm. Exemplos:

### a) Artigos em periódicos

DUPONT W, PAGE D. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med 1985; 312: 146-11.

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. Bening disorders and diseases of the breast. Concepts and clinical management. London: Baillière-Tindall. 1989.

### d) Referência de trabalhos apresentados em eventos

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 non-palpable 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 periódicos 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.

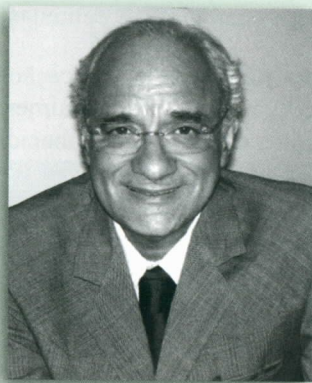
## Ilustrações

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 reprodução.

## Pontos a conferir

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

1. O resumo está de acordo com o abstract?  
 Sim  Não
2. Os unitermos estão de acordo com as key words?  
 Sim  Não
3. Na terceira página, consta o título em inglês?  
 Sim  Não
4. A carta de autorização para publicar o artigo, com a assinatura do autor e co-autores, foi enviada?  
 Sim  Não
5. A divisão de tópicos está correta?  
 Sim  Não
6. O artigo está com o número máximo de laudas?  
 Sim  Não
7. 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
8. Tabelas
  - a) As legendas são auto-explicativas?  
 Sim  Não
  - b) As tabelas apresentam autores que não estão apresentados nas referências?  
 Sim (acrescentar nas referências)  Não
9. 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
10. Os valores numéricos (principalmente porcentagens) estão calculados corretamente?  
 Sim  Não
11. 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



## ASSINATURAS GENÉTICAS: A FANTASIA OU A REALIDADE?

**A** despeito dos significativos progressos no tratamento do câncer de mama, 26% das pacientes em estágio inicial desenvolvem metástases e morrem em consequência da doença. Nenhum dos fatores prognósticos conhecidos consegue prever, adequadamente, sua evolução, o que pode levar a tratamentos inadequados, ora excessivos, muitas vezes tóxicos, ora insuficientes. O mapeamento do genoma humano e progressos na tecnologia molecular trouxeram novas perspectivas para o estudo da heterogeneidade dos tumores, de há muito citada, mas ainda por ser perfeitamente decodificada, por meio da expressão de seus genes, que formam verdadeiros retratos moleculares ou assinaturas genéticas. Foram reconhecidos com a aplicação de tecnologia denominada microarray, ou perfilamento genético, muito bem descrita por Del Giglio e Pinhal em artigo de revisão publicado, recentemente, nesta revista.

Por meio do perfilamento genético, aplicado em diferentes subtipos de câncer de mama, classificados de acordo com os tipos de células epiteliais, basal e luminal, expressão de HER-2 e presença de receptores de estrogênio (RE), temos observado que os subtipos basal e HER-2 positivo apresentam os piores prognósticos, sem que a identificação desses subtipos seja, até o momento, clinicamente utilizável.

Em relação ao status hormonal, o subtipo luminal expressa positividade para RE e, geralmente, apresenta bom prognóstico; o subtipo com predominância de HER-2 costuma apresentar negatividade para RE e possuir uma expressão gênica específica. Embora nem todos os tumores que são HER-2 positivos estejam, rigorosamente, nesta categoria, a maioria preenche esses critérios, sendo de mau prognóstico, mas a resposta ao tratamento com trastuzumab pode representar um impacto favorável na evolução das pacientes. O subtipo com expressão de células basais (tumores basal-like), que não apresentem expressão hormonal nem HER-2, seriam tumores de pior prognóstico, mas com boa resposta a tratamento quimioterápico neo-adjuvante.

Vários testes vêm sendo aplicados, com destaque para o Oncotype DX, que utiliza 21 genes, um escore próprio e seria capaz de prever os índices de recorrência a distância em pacientes com RE positivo e axila negativa. O Oncotype DX já está sendo comercializado nos Estados Unidos e apresenta a vantagem de usar blocos de parafina, diferentemente de outros métodos que requerem congelamento de tecido fresco. Na Holanda, testes com 70 genes vêm sendo testados e aplicados em tumores com receptividades hormonais positiva e negativa.

Esperamos que, em um futuro próximo, as decisões clínicas sejam orientadas pelas características genéticas dos tumores e os fatores prognósticos habituais desempenhem um papel secundário. A perspectiva de individualizar o tratamento é um sonho antigo. Em relação ao Oncotype DX, por exemplo, há uma projeção que, em uma coorte realizada em 100 pacientes, possa reduzir os custos globais em US\$ 202.828,00 e

proporcionar melhora na qualidade de vida, em média, durante 8,6 anos. No entanto, o grande número de fenótipos tumorais observados entre os carcinomas de mama sugere que ainda estamos longe de encontrar um desenho perfeito dessa heterogeneidade. Atualmente, estudamos a diversidade de dezenas de tumores, mas, provavelmente, precisemos caracterizar centenas.

Perou CM e col. chamam a atenção para a importância da identificação do carcinoma de mama receptor hormonal negativo. Além disso, principalmente, pela falta de possibilidade de tratamento com medicamentos bem conhecidos, como o trastuzumab, as pacientes classificadas como triplo-negativas (com negatividade para a expressão de HER-2, RE e receptor de progesterona) devem se preocupar mais e merecer abordagens específicas que, a nosso ver, estão por se definir.

Carlos Ricardo Chagas



Bruna Mara Okano São Pedro  
Sara Maria Moreira Lima Verde  
Mário Mourão Netto  
Nágila Raquel Teixeira Damasceno

Departamento de  
Nutrição da Faculdade  
de Saúde Pública da  
Universidade de São  
Paulo e Departamento de  
Mastologia do Hospital  
do Câncer A. C. Camargo

Rev bras Mastol 2007; 1:7-13

## INADEQUAÇÃO NO CONSUMO DE NUTRIENTES EM PACIENTES COM NEOPLASIA MAMÁRIA

### UNITERMOS

Câncer de mama;  
Nutrição.

### RESUMO

A relação entre dieta e câncer tem sido objeto de diversos estudos. Em pacientes com câncer de mama, micronutrientes são associados com menor estresse oxidativo, melhor resposta ao tratamento e menor depleção pela terapia antineoplásica. O objetivo deste estudo foi estimar a prevalência da ingestão inadequada de nutrientes em pacientes com neoplasia mamária. Participaram 21 pacientes, atendidas no Hospital do Câncer A.C. Camargo, cujos dados de consumo de zinco, folato, vitaminas C e E foram analisados. Os valores encontrados foram ajustados, para retirar a variância intrapessoal, e o modelo estatístico utilizado foi *estimated average requirement* (EAR) como ponto de corte. Os resultados mostraram consumo inadequado de zinco em 50% da população, de folato em 93%, de vitaminas C e E em 31% e 80%, respectivamente. Após o ajuste, verificou-se que 27% e 100% das pacientes apresentaram ingestão inadequada de zinco e folato, respectivamente; e o consumo das vitaminas E e C foi inadequado em 88% e 24% das pacientes, respectivamente. Portanto, os resultados reforçam a importância da intervenção dietética visando a uma melhor tolerância ao tratamento e aumento da sobrevida livre da doença.

### INTRODUÇÃO

O câncer de mama, dentre todos os subtipos existentes, constitui a mais prevalente forma de câncer entre a população feminina<sup>3</sup>. No Brasil, a neoplasia maligna de mama representa a primeira causa de morte entre as mulheres e o segundo tipo de câncer que mais atinge a população brasileira, com uma incidência estimada de mais de 40 mil novos casos para o ano de 2006<sup>5</sup>.

Vários estudos epidemiológicos sugerem que aspectos nutricionais podem ser muito importantes no prognóstico do câncer de mama, pois, após o diagnóstico de uma doença maligna, muitos pacientes alteram sua

dieta sem orientação nutricional e começam a tomar suplementos nutricionais<sup>2</sup>.

Em pacientes submetidos a tratamento quimioterápico, tem sido descrito o aparecimento de aversão alimentar adquirida<sup>15</sup>. Nessa condição, quando os alimentos não são tolerados, os pacientes com neoplasia tendem a não os ingerir.

Diante desses fatores, a inadequada ingestão alimentar pode resultar em má nutrição, geralmente associada à incapacidade de a paciente receber a terapia antineoplásica e reduzida tolerância ao tratamento, com conseqüente comprometimento de seus efeitos

benéficos<sup>13</sup>. Esses fatores podem, ainda, contribuir para a progressão ou recorrência da doença.

Para estimar a prevalência de inadequação de consumo de nutrientes de um grupo de indivíduos, é preciso comparar o consumo alimentar habitual – visto que os efeitos de uma dieta inadequada em nutrientes não surgem em curto prazo – com padrões de referência. As *dietary reference intakes* (DRIs)<sup>9-11</sup> são estimativas quantitativas de referência de nutrientes usadas para o planejamento e a avaliação de dietas. Entre as DRIs, a EAR (*Estimated Average Requirement*) é a estimativa de referência apropriada para a avaliação da inadequação do consumo de nutrientes por um indivíduo ou grupos de indivíduos<sup>19</sup>.

Neste sentido, a avaliação da ingestão alimentar é realizada com a utilização dos inquéritos alimentares e, entre eles, o Recordatório de 24 horas (R24h) é considerado um método de referência. Esse método baseia-se na memória recente dos indivíduos e permite a obtenção de um perfil mais detalhado da ingestão alimentar<sup>19</sup>.

Portanto, visando a dar subsídios para uma correta orientação nutricional, o objetivo deste estudo foi verificar o percentual de inadequação no consumo de nutrientes em uma amostra de mulheres com câncer de mama, utilizando a EAR como ponto de corte.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal realizado com 21 pacientes, sexo feminino, com diagnóstico de câncer de mama, atendidas no Departamento de Mastologia do Hospital do Câncer A. C. Camargo (São Paulo, Brasil), no período de agosto a setembro de 2005. Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética da Faculdade de Saúde Pública – USP (Nº 140/05) e do Hospital do Câncer A. C. Camargo – Fundação Antônio Prudente (Nº 687/05).

Participaram do estudo, por meio de amostragem não probabilística consecutiva, pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico de neoplasia invasiva mamária. Foram consideradas excluídas aquelas que estavam em tratamento quimioterápico ou radioterápico, pois seu hábito alimentar poderia estar alterado em função da terapia. As pacientes selecionadas foram esclarecidas sobre o objetivo do estudo e assinaram o termo de consentimento, conforme preconiza o Conselho Nacional de Saúde.

A coleta dos dados socioeconômicos, culturais e clínicos foi realizada por pesquisa direta nos prontuários no Serviço de Arquivos Médico e Estatístico (SAME) do referido hospital, e as informações não encontradas foram obtidas por entrevista feita por telefone com as pacientes.

Os dados socioeconômicos, culturais e clínicos foram tabulados por meio do programa Epidata®, versão 3.1.

Os dados de consumo alimentar foram obtidos por meio da aplicação de dois Recordatórios de 24 horas (R24h), em intervalos de 15 dias, realizada por entrevistadores treinados. Após a coleta de dados, o consumo alimentar foi transformado em energia e nutrientes utilizando-se o programa NutWin® versão 1.5, sendo o banco de dados alimentado com informações de tabelas de composição nutricional e informações nutricionais obtidas dos rótulos de alimentos, quando se tratava de marcas específicas. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa SPSS®, versão 13.0. Foi realizado o teste de Komogorov-Smirnov para verificar a aderência das variáveis à curva de distribuição normal. Aquelas que apresentaram distribuição não paramétrica foram logaritimizadas. A análise de variância (ANOVA) foi utilizada para o cálculo da variância intra ( $S_w^2$ ) e interpessoal ( $S_b^2$ ) no consumo de cada nutriente.

Os nutrientes foram ajustados com o objetivo de retirar o efeito da variabilidade de consumo intrapessoal. Para isso, utilizou-se a equação proposta pela US National Academy of Science Subcommittee on Criteria of Dietary Evaluation<sup>8</sup>.

$$\text{Valor ajustado de nutriente} = \text{média} + (X_i - \text{média}) * S_b/S_{obs}$$

Onde:

Média = Valor médio do grupo

$X_i$  = Valor observado para cada indivíduo

$S_b/S_{obs}$  = É o inverso da equação a seguir

$$S_{obs}/S_b = ((1+S_w^2/K(S_b^2))^{1/2})$$

Onde:

$S_w^2$  = Variância intrapessoal

$S_b^2$  = Variância interpessoal

K = Número de repetições (R24h)

Para o cálculo da prevalência de inadequação de consumo no grupo estudado, avaliou-se a proporção de indivíduos cujo consumo habitual estava abaixo da EAR estabelecida para o nutriente e estimada pela fórmula:

$$Z = \frac{\text{EAR} - \text{média}}{dp}$$

Onde:

Z = Área da curva que corresponde à proporção de indivíduos com inadequação de consumo

EAR = *Estimated average requirement* do nutriente

Média = Média de consumo ajustada do grupo

dp = Desvio-padrão da distribuição ajustada do grupo

## RESULTADOS

A descrição das pacientes segundo variáveis de idade, estado civil, etnia, religião, escolaridade, renda familiar e forma de atendimento hospitalar é apresentada na tabela 1. A maioria das pacientes estava na faixa etária de 51 a 70 anos de idade, com média de  $58 \pm 8$  anos. Sessenta e dois por cento (62%) eram casadas e 90% delas se classificaram como de etnia branca. A religião católica foi a predominante entre as pacientes (86%). Com relação à escolaridade, 33% das pacientes tinham curso superior completo, porém 33% não haviam completado o ensino fundamental. A renda familiar entre 52% das pacientes foi de 2 a 6 salários mínimos (SM) e 19% das entrevistadas tinham renda familiar superior a 10 SM. Quanto ao atendimento, a maioria das pacientes (62%) tinha o convênio como forma de atendimento hospitalar, seguida por 33% atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

De acordo com a localização do tumor, 81% das mulheres incluídas apresentavam carcinoma ductal. Segundo o estadiamento clínico (EC), mais de 50% apresentavam EC I ou II (tabela 1).

Como se pode observar, o consumo de zinco encontra-se inadequado para 27% dessa população, valor este superestimado pelos dados brutos, que desconsideram a variabilidade intrapessoal (figuras 1A e 1B). O inverso ocorre para o consumo de vitamina E, cuja inadequação real (89%) foi subestimada pelos dados não-ajustados (80%) (figuras 1C e 1D).

Perfil semelhante ao do zinco ocorre com a vitamina C, cujos dados brutos de ingestão superestimam (31%) a porcentagem real de inadequação, de 24% (figuras 1E e 1F). Nas figuras 1G e 1H, pode-se observar a subestimação para o consumo de folato após o ajuste pela variabilidade intrapessoal, cuja inadequação de consumo na população é de quase 100%.

## DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi verificar o percentual de inadequação no consumo de nutrientes em uma amostra de mulheres com câncer de mama, utilizando a EAR como ponto de corte.

O estadiamento clínico (EC) caracteriza o nível de gravidade da neoplasia. Os ECs I e II apresentam manifestações clínicas mais amenas e sem comprometimento ou modificação de hábitos alimentares, quando comparados aos estadiamentos III e IV. Oitenta e um por cento (81%) das pacientes apresentaram localização ductal do tumor de mama. Mais de 50% das pacientes foram clinicamente classificadas como em

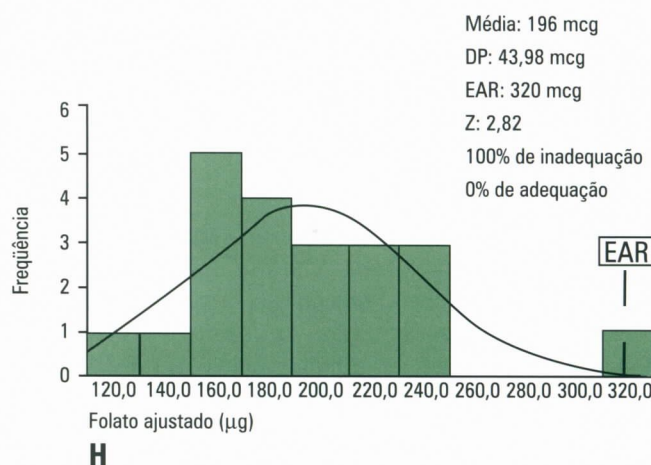
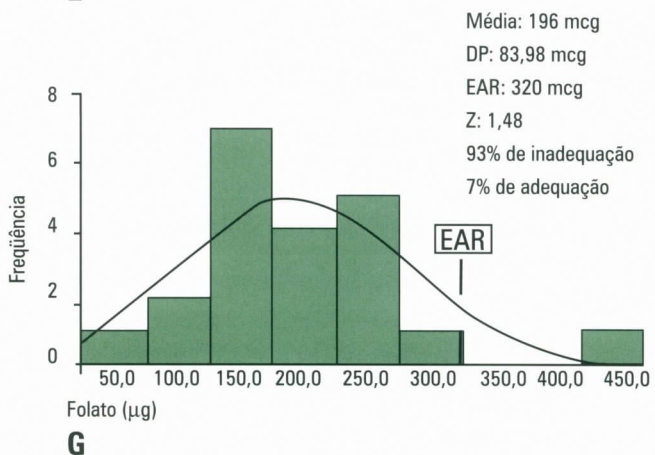
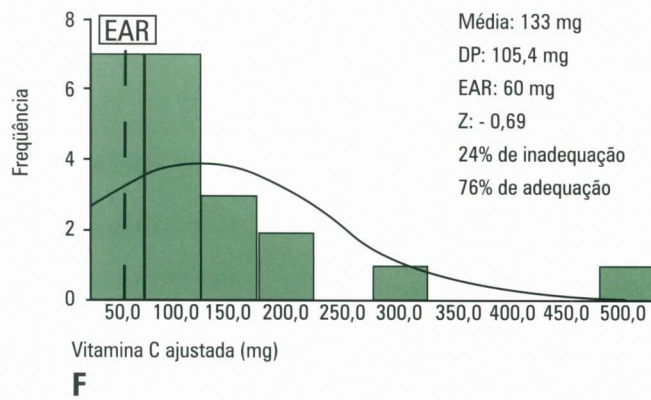
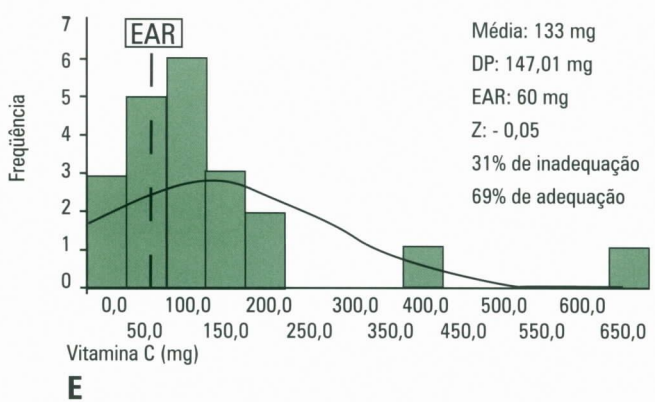
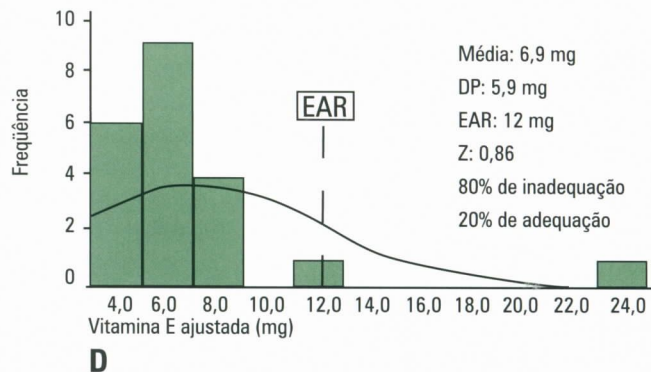
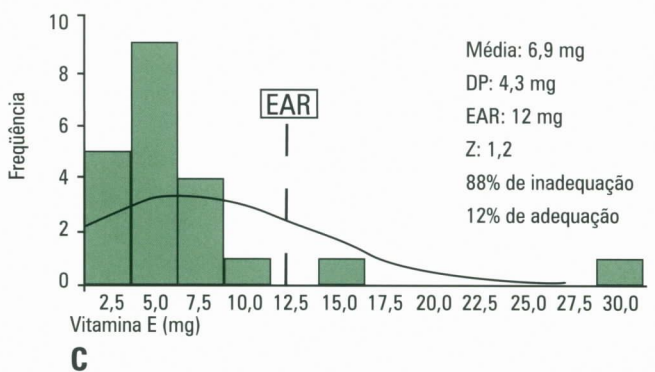
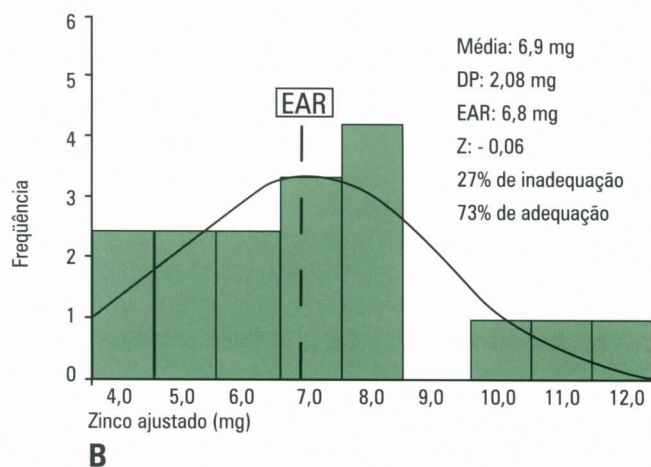
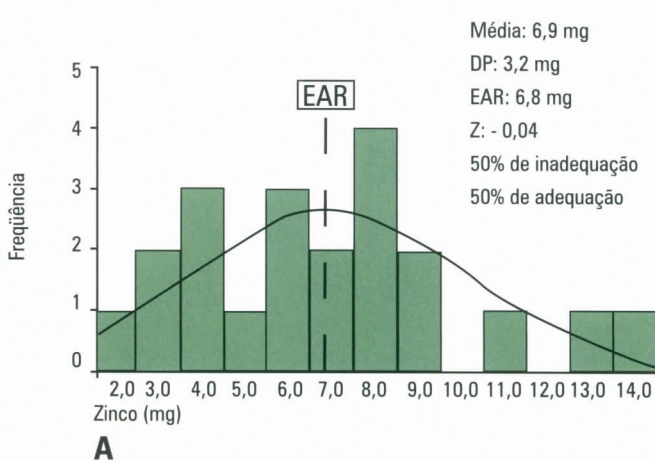
Tabela 1. Distribuição das pacientes de acordo com perfis socioeconômico, cultural e clínico. Hospital do Câncer A. C. Camargo. São Paulo, 2006

Variáveis	%
Idade (anos)	
31 - 50	14
51 - 70	81
> 70	5
Estado civil	
Casada	67
Viúva	14
Divorciada	19
Etnia	
Branca	90
Parda	10
Religião	
Católica	85
Evangélica	10
Espírita	5
Escolaridade	
Ensino fundamental incompleto	33
Ensino fundamental completo	10
Ensino médio completo	19
Ensino superior incompleto	5
Ensino superior completo	33
Renda	
< 1 SM	10
2 - 6 SM	52
7 - 10 SM	19
> 10 SM	19
Atendimento	
Convênio	62
SUS	33
Não determinado	5
Subtipo	
Ductal	81
Lobular	14
Não determinado	5
Estadiamento clínico	
EC 0	15
EC I	51
EC II	29
EC III	5

ECs I e II e nenhuma delas encontrava-se em tratamento quimioterápico e/ou radioterápico. Portanto, verifica-se que tais pacientes não apresentavam perfil clínico que compromettesse seus hábitos alimentares.

Fatores como idade, sexo e nível educacional podem interferir no processo cognitivo de recuperar e recordar a informação da dieta<sup>20</sup>. As pacientes participantes do estudo apresentaram idade média de  $58 \pm 8$  anos e eram alfabetizadas, e 67% tinham concluído o ensino fundamental, o ensino médio ou curso superior. Essas

Figura 1. Distribuição da inadequação do consumo de zinco (A e B), vitamina E (C e D), vitamina C (E e F) e folato (G e H), tendo a EAR como ponto de corte, antes e após o ajuste pela variabilidade intrapessoal. Hospital do Câncer A. C. Camargo. São Paulo, 2006



características facilitaram a adesão ao estudo e a fidedignidade nas respostas ao R24h.

A EAR é definida como o valor de ingestão do nutriente que corresponde à necessidade média estimada para determinado estágio de vida e gênero, sendo esse valor específico para cada nutriente considerado.

O método EAR como ponto de corte minimiza os erros, pois considera as características aleatórias da dieta, que correspondem à diversificação e à flutuação diária da alimentação em virtude da sazonalidade, dias da semana e características intrínsecas de cada indivíduo, como a preferência. Neste método, a prevalência de inadequação do consumo de determinado nutriente corresponde à proporção de indivíduos cujo consumo está abaixo da EAR<sup>19</sup>.

A quimioterapia tem sido associada ao estresse oxidativo, à depleção dos níveis de micronutrientes, à presença de ingestão alimentar inadequada e também pode ser apontada como uma das causas da desnutrição freqüentemente encontrada nos pacientes oncológicos. Além dos efeitos colaterais comumente observados, tais como náuseas, vômitos e inapetência durante a administração, alguns tipos de drogas bloqueiam a absorção de certos tipos de vitaminas e oligoelementos que podem agravar ainda mais o estado nutricional dessas pacientes. Dentre eles, pode-se destacar o zinco, cuja excreção na urina encontra-se aumentada em pacientes com câncer, essencialmente naqueles sob tratamento com agentes quimioterápicos que levam a mucosites ou à toxicidade renal, como a cisplatina<sup>16</sup>.

Neste estudo, constatou-se prevalência de 27% de inadequação no consumo de zinco, mas é preciso destacar que, embora nenhuma das pacientes estivesse em tratamento rádio e/ou quimioterápico no momento da entrevista, todas elas já haviam sido submetidas a pelo menos um deles anteriormente. Assim, é possível que a inadequação no consumo associada às perdas decorrentes do tratamento antineoplásico leve à depleção desse nutriente nas pacientes com câncer de mama.

A utilização de alguns micronutrientes, dentre eles o zinco, pode prevenir ou diminuir a toxicidade da quimioterapia. Porém, é contraditório se a suplementação poderia prover efeitos benéficos, sendo aconselhável maior controle em sua ingestão alimentar para a prevenção de deficiências e suas conseqüências por meio da manutenção de um aporte adequado ao organismo<sup>7</sup>.

A administração de determinados agentes anti-neoplásicos pode resultar na produção de espécies reativas de oxigênio. Dentre algumas das vitaminas de grande interesse em casos de neoplasia, pode-se destacar o folato e as vitaminas C e E, sendo as duas últimas populares antioxidantes.

Porém, há a preocupação de uma possível interferência desses antioxidantes nas ações oxidativas desejáveis nos tratamentos antineoplásicos<sup>18</sup>.

Existem prós e contras na utilização de suplementos dietéticos combinados às terapias convencionais contra o câncer. Porém, agentes antioxidantes dietéticos, como as vitaminas C e E, por exemplo, podem ajudar a manter um balanço apropriado entre mecanismos celulares desejáveis e indesejáveis das espécies reativas de oxigênio e contribuir para um melhor prognóstico da doença<sup>12</sup>.

A suplementação com vitamina E pode reverter a contagem de neutrófilos reduzida, um dos efeitos colaterais da quimioterapia. O mesmo resultado não foi obtido com a utilização de vitamina C<sup>1</sup>. Em contraste, altas ingestões de vitamina E não possuem efeitos benéficos nas características do tumor nem no risco de morte por câncer de mama, risco este diminuído pela utilização de vitamina C<sup>6</sup>. Porém, alguns estudos se opõem a essa afirmação, negando o efeito benéfico da vitamina C em relação à sobrevivência e à recidiva do câncer de mama<sup>7</sup>.

É necessário, no entanto, avaliar as diversas interações possíveis neste tipo de tratamento: suplemento-suplemento, suplemento-tratamento convencional, suplemento-antioxidantes dietéticos, para assim poder avaliar se a recomendação de antioxidantes é necessária ou não<sup>18</sup>.

Em nosso estudo, 24% das pacientes apresentaram ingestão inadequada de vitamina C e a maioria (89%), inadequação de vitamina E. Ainda que os efeitos da suplementação não sejam conhecidos, os efeitos benéficos desses nutrientes, sobretudo sobre o perfil oxidativo, suportam a contribuição que uma orientação nutricional adequada poderia resultar na melhoria do prognóstico e na qualidade de vida dos pacientes oncológicos, a partir do aumento do consumo de alimentos ricos nesses nutrientes.

A mesma conduta poderia ser realizada para o folato, cuja inadequação encontrada no presente estudo foi de quase 100% e cujo papel no organismo é importante, sobretudo em casos de neoplasia.

O nutriente folato é essencial para o normal crescimento e desenvolvimento das células. As drogas análogas do folato, os antifolatos, têm assumido papel-chave no tratamento do câncer por meio século<sup>14</sup>.

A associação da forma medicamentosa reduzida do ácido fólico ao tratamento com altas doses de antifolatos reduz a toxicidade no trato gastrointestinal, intensifica a ação da droga e há evidências de que há redução desses efeitos tóxicos com administração de folato dietético, sem afetar a eficácia da droga. Essa redução da toxicidade associada ao tratamento foi confirmada,

contudo suscitou a preocupação de que o folato possa interferir na efetividade do tratamento antifolato e, possivelmente, permita o crescimento do tumor<sup>14</sup>.

Neste sentido, ainda são limitadas as recomendações clínicas disponíveis a respeito de ótimos níveis de folato ou ingestão de suplementos desse nutriente durante quimio-terapias antifolato para atingir o objetivo de minimizar os efeitos tóxicos do tratamento, preservando sua efetividade. Entretanto, ao menos as recomendações para indivíduos normais deveriam ser alcançadas, a fim de garantir um aporte adequado e a otimização do prognóstico.

Portanto, apesar de ser comprovado que a deficiência de nutrientes compromete o tratamento do câncer, a dose diária ótima de vitaminas, minerais e elementos-traço que preservem a massa magra corpórea sem aumentar o crescimento do tumor não é conhecida<sup>4</sup>.

Neste sentido, sem a presença de estudos conclusivos que avaliem o impacto dos suplementos nutricionais nos pacientes oncológicos, não se pode recomendá-los como forma de melhoria do prognóstico, prevenção de efeitos colaterais dos tratamentos ou implemento da qualidade de vida.

Ademais, raramente a dieta normal requer suplementação de micronutrientes e quantidades adicionais de algumas vitaminas são sintetizadas pela flora intestinal. A deficiência ocorrerá naquele paciente sem habilidade em manter a ingestão oral adequada ou com incapacidade absorviva do trato gastrointestinal.

É importante destacar que a ausência de dados sobre a participação dos micronutrientes na composição centesimal de muitos alimentos, tanto nos rótulos como nas tabelas nutricionais, dificulta a mensuração do consumo real, subestimando o que é de fato ingerido pelos indivíduos. Portanto, a utilização de tabelas eventualmente incompletas pode ser apontada como um viés do estudo. Porém, por serem, na maioria dos casos, a única fonte de consulta disponível, sua utilização tornou-se indispensável.

O desconhecimento amplamente disseminado das pacientes sobre a importância dos nutrientes em sua alimentação exige uma conduta de aconselhamento nutricional<sup>17</sup>. Portanto, são necessários estudos mais amplos focando esse tema. Isso inclui a ampliação de amostras e, sobretudo, o aprimoramento dos instrumentos utilizados para quantificar o consumo (tabelas e rótulos de alimentos), visando a confirmar com maior fidedignidade se é característica comum da maioria das pacientes com câncer de mama a prevalência de inadequação no consumo de micronutrientes essenciais. Entretanto, dada a gravidade da desnutrição associada ao câncer, o potencial benéfico da ingestão adequada desses elementos e a predisposição das pacientes às orientações sobre sua alimentação, suportes nutricionais, abordando as necessidades específicas deste grupo de pacientes, são indicados para melhorar o prognóstico e reduzir as conseqüências do declínio nutricional nessa população.

---

## KEY WORDS

Breast cancer;  
Nutrition.

---

## ABSTRACT

### INADEQUATE NUTRIENTS INTAKE IN BREAST CANCER PATIENTS

Relationship between diet and cancer has been studied in several researches. In breast cancer patients different nutrients are linked with lower oxidative stress, better answer to treatment and lesser depletion by therapy. The aim of this study was to estimate the inadequate intake of nutrients in breast cancer patients. Were included 21 patients of Hospital do Cancer A. C. Camargo. The zinc, folate, vitamins C and E data intake were taking by two 24-hour recall. These values were adjusted, to remove the intra-personal variance and the statistical model used was estimated average requirement (EAR) with as cut off. The results showed inadequate zinc intake to 50% of population, folate to 93%, vitamins C and E to 31% and 80%, respectively. After adjust, the results showed that 27% and 100% patients presented inadequate intake of zinc and folate, respectively. To vitamins E and C, 88% and 24% of the patients, respectively, showed inadequate intake. Therefore, these results indicate the importance of dietetic counseling to patients aiming better response to treatment and higher survival without disease.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRANDA RF, NAUD SJ, BROOKS EM, CHEN Z, MUSS H. Effect of vitamin B12, folate, and dietary supplements on breast carcinoma chemotherapy – Induced mucositis and neutropenia. *Cancer* 2004; 101(5): 1058-64.
2. GOODWIN PJ, PRITCHARD KI, KOO J, TRUDEAU ME, HOOD N. Diet and breast cancer: evidence that extremes in diet are associated with poor survival. *J Clin Oncol* 2003; 13(1): 2500-7.
3. GUARNERI V, CONTE PF. The curability of breast cancer and treatment of advanced disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(1): 149-61.
4. HAMILTON KK. Antioxidant supplements during cancer treatments: where do we stand? *Clin J Oncol Nurs* 2001; 5(4): 181-2.
5. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Estimativa 2006: incidência de câncer no Brasil. [homepage na internet] Rio de Janeiro, c2006. [acesso: 19 set 2006]. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>.
6. JAIN M, MILLER AB. Tumor characteristics and survival of breast cancer patients in relation to premorbid diet and body size. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 42(1): 43-55.
7. LESPERANCE ML, OLIVOTTO IA, FORDE N et al. Mega-dose vitamins and minerals in treatment of non-metastatic breast cancer: an historical cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76: 137-43.
8. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES. Dietary reference intake: application in dietary assesment. Washington (DC): National Academic Press, 2000.
9. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Washington (DC): National Academic Press, 2000.
10. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington (DC): National Academic Press, 2000.
11. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington (DC): National Academic Press, 1998.
12. Navarro Silva SA, Rohan TE. Trace elements and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer causer control* 2007; 18:17-27.
13. NIELSEN SS, THEOLOGIDES A, VICKERS ZM. Influence of food odors on food aversions and preferences in patients with cancer. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2253-61.
14. ROBIEN K. Folate during antifolate chemotherapy: what we know... and do not know. *Nutr Clin Pract* 2005; 20(4): 411-22.
15. ROCK CL. Diet and breast cancer: can dietary factors influence survival? *J Mam Gland Biol Neoplasia* 2003; 8:119-32.
16. ROCK E, DEMICHELEA. Nutritional approaches to late toxicities of adjuvant chemotherapy in breast cancer survivors. *J Nutr* 2003; 133(1): 3785-93.
17. SALMINEN EK, LAGSTROM HK, HEIKKILA S, SALMINEN S. Does breast cancer change patients' dietary habits? *Eur J Clin Nutr* 2000; 54(11): 844-8.
18. SEIFRIED HE, MCDONALD SS, ANDERSON DE, GREENWALD P, MILNER JA. The antioxidant conundrum in cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 4295-8.
19. SLATER B, MARCHIONI DL, FISBERG RM. Estimando a prevalência da ingestão inadequada de nutrientes. *Rev Saúde Pública* 2004; 38(4): 599-605.
20. SLATTERY ML. Low-energy reporters: evaluation of potential differential reporting incase-controls studies. *Nut Cancer* 2002; 42(2): 173-9.

### Endereço para correspondência:

Nágila Raquel Teixeira Damasceno  
Av. Dr. Arnaldo, 715, Cerqueira César  
01246-904 – São Paulo/SP  
E-mail: [nagila@usp.br](mailto:nagila@usp.br)



Damila Cristina Trufelli  
 Carolina Games Bensi  
 Caio Eduardo Valada Pane  
 Eliete Ramos  
 Fabiana Celi Otsuka  
 Natalia Grandini Tannous  
 Sandra Frankfurt  
 Ricardo Mazzei  
 Ivo Carelli  
 Auro Del Giglio

Disciplina de  
 Hematologia e Oncologia  
 da Faculdade de  
 Medicina do ABC

## ONDE ESTÁ O ATRASO? AVALIAÇÃO DO TEMPO NECESSÁRIO PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA NOS SERVIÇOS DE ONCOLOGIA DA FACULDADE DE MEDICINA DO ABC

Rev bras Mastol 2007; 1:14-18

### UNITERMOS

Diagnóstico;  
 Cancer de mama.

### RESUMO

No Brasil, o câncer de mama é o mais prevalente, sendo diagnosticado frequentemente em estádios avançados. É essencial identificar o tempo para o diagnóstico do câncer de mama desde a detecção do primeiro sintoma até o início do tratamento, assim como analisar outros fatores associados a eventuais atrasos. Realizou-se estudo transversal mediante a aplicação de questionários em pacientes portadoras de câncer de mama já diagnosticado, com perguntas de caráter demográfico e referentes aos intervalos entre o aparecimento do primeiro sintoma, avaliação médica, biópsia e tratamento. Foram entrevistadas 91 pacientes não consecutivas (média de idade: 53,3 anos), e 49,5% tinham escolaridade inferior ao ensino fundamental completo. O maior intervalo de tempo ocorreu entre a detecção do primeiro sintoma e a marcação da primeira consulta médica. Foi estatisticamente significativa a associação entre a realização do auto-exame e o menor intervalo de tempo entre o primeiro sintoma e o agendamento da consulta ( $p = 0,042$ ). Não se encontraram outras relações estatisticamente significativas. O principal fator responsável pelo atraso no diagnóstico e tratamento do câncer de mama em nosso meio é a busca de atenção médica após a descoberta da anormalidade mamária, que é significativamente menor em pacientes que praticam o auto-exame.

### INTRODUÇÃO

O câncer, atualmente, é uma das doenças de maior mortalidade e morbidade no mundo, com mais de 10 milhões de novos casos e mais de 6 milhões de mortes por ano. Estima-se que em 2005 haverá 15 milhões de novos casos de câncer e 10 milhões de mortes por ele causadas<sup>9</sup>. De todos os tipos de neoplasias, o câncer de mama é o mais freqüente e o que mais acomete as mulheres no

mundo (cerca de 1 milhão de casos estimados por ano). No Brasil, o câncer de mama ocupa o segundo lugar em incidência entre as neoplasias malignas na população feminina (49.470 casos por ano) segundo os dados do Inca<sup>8</sup>. Estima-se ainda o diagnóstico de 467.440 novos casos de câncer previstos para o ano de 2005<sup>9</sup>.

No Brasil, o câncer de mama é o mais prevalente no sexo feminino entre 40 e 69 anos. Sua taxa de mor-

talidade corresponde a 15% e seus índices apresentam-se crescentes e elevados provavelmente porque a doença é diagnosticada em estádios avançados<sup>7</sup>. Informações de registros hospitalares do Inca de 2000 a 2001 comprovam que 50% dos tumores de mama são diagnosticados nos estádios 3 e 4<sup>9</sup>. O tamanho do tumor, assim como a presença de linfonodos axilares e metástases, são os mais consistentes indicadores prognósticos para mulheres com carcinoma mamário precoce<sup>12</sup>. Além disso, segundo Olivoto, atrasos de 6 a 12 meses na detecção podem aumentar as taxas de recorrência e morte em até 10%<sup>12</sup>.

No momento, o diagnóstico e o tratamento precoce oferecem as melhores chances de redução da mortalidade para o câncer de mama. A extensão da doença, assim como seu estágio de detecção, é aceita por muitos como o fator de melhor prognóstico em pacientes acometidas por esse tumor<sup>3</sup>.

Caplan e col. também afirmam que, para garantir a melhor sobrevida às mulheres com câncer de mama, é importante minimizar ao máximo qualquer atraso no diagnóstico e tratamento deste<sup>2</sup>. Porém, dados de um estudo do National Cancer Institute indicam que aproximadamente 40% das mulheres relataram atraso no diagnóstico de 4 semanas ou mais desde o primeiro sintoma e outros 25% queixaram-se de retardo superior a 8 semanas. A maioria delas atribuiu o fato ao sistema de saúde cuja média de atraso foi de 11 a 13 semanas<sup>2</sup>.

Vários autores demonstraram dificuldade em identificar as principais causas da detecção tardia do câncer de mama. Poucos estudos puderam apontar as fontes desse atraso em se obter o tratamento, incluindo oportunidades perdidas pelos médicos e pacientes em detectar a doença quando assintomática e dificuldades como horário e data<sup>13</sup>.

Perante as limitações práticas para a implementação em meio à população de estratégias efetivas para a prevenção do câncer de mama, as intervenções, do ponto de vista da Saúde Pública, passam a ser direcionadas a sua detecção precoce, com a garantia de recursos diagnósticos adequados e tratamento oportuno<sup>10</sup>.

No Brasil, os serviços vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS) que realizam tratamento oncológico são cadastrados pelo Ministério da Saúde como Cacon (Centro de Alta Complexidade em Oncologia) e Serviços Isolados de Quimioterapia ou Radioterapia, compondo uma rede de atendimento em oncologia. Tanto os Cacons como os Serviços Isolados de Quimioterapia ou Radioterapia devem atender somente pessoas com encaminhamento médico de outras

unidades assistenciais, com diagnóstico confirmado ou forte suspeita de câncer<sup>10</sup>.

Dentro desse mesmo padrão de serviço público, o Serviço de Oncologia da Faculdade de Medicina do ABC atende, por meio do Sistema Único de Saúde, nos Hospitais de São Bernardo do Campo (Hospital de Ensino Padre Anchieta – Cacon) e de Santo André (Instituto de Oncologia da Faculdade de Medicina do ABC e Hospital Estadual Mário Covas). Sendo esse serviço um ponto de referência no atendimento oncológico da região do Grande ABC, a avaliação dele é de extrema importância, a fim de estudarmos o atraso do diagnóstico do câncer de mama nas pacientes por ele atendidas.

Assim, o presente estudo tem por objetivo identificar o tempo para o diagnóstico do câncer de mama desde a detecção do primeiro sintoma até o início do tratamento no Serviço de Oncologia da Faculdade de Medicina do ABC, assim como analisar outros fatores associados a eventuais atrasos.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa, com pacientes atendidas pelos serviços de saúde do Grande ABC ligados à Faculdade de Medicina do ABC.

Foram incluídas aquelas pacientes que preencheram os seguintes critérios:

- diagnóstico prévio de câncer de mama confirmado pelo exame anatomopatológico;
- em regime de internação hospitalar nos hospitais ligados à FMABC ou em acompanhamento ambulatorial no Hospital Mário Covas, Instituto de Oncologia da FMABC ou Hospital de Ensino Padre Anchieta;
- idade superior ou igual a 18 anos;
- orientadas e contactantes;
- assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Para cada paciente foi aplicado um questionário que continha perguntas sobre dados demográficos, tais como sexo, idade e escolaridade, e dados clínico-patológicos, como datas de consultas, diagnóstico, tratamento realizado, entre outros.

## RESULTADOS

Foram entrevistadas 91 pacientes, diagnosticadas com câncer de mama, em tratamento oncológico no Hospital Estadual Mário Covas, no Hospital de Ensino Padre Anchieta e no Serviço de Oncologia da Faculdade de Medicina do ABC.

A média de idade das entrevistadas foi de 53,33 anos. Das 91 mulheres, 49,5% delas referiram ter um parceiro, 89% residem no Grande ABC e 75,8% não trabalham com remuneração. Com relação à escolaridade, grande parte das pacientes (49,5%) tem ensino fundamental incompleto. As demais características podem ser observadas na tabela 1.

Quando questionadas a respeito da prevenção do câncer de mama, 68,1% responderam que realizavam o auto-exame, 46,4% realizavam mamografia anualmente (considerando apenas as mulheres maiores de 40 anos) e 65,9% das pacientes marcavam consultas regulares no ginecologista. Com relação ao diagnóstico da doença, a maioria (81,3%) descobriu a partir do aparecimento dos primeiros sintomas, não necessariamente pelo auto-exame, 20,9% descobriram a partir do exame de mamografia de rotina e apenas 9 (9,9%) descobriram por meio do médico. Durante a entrevista, 93,4% das pacientes não estavam internadas e sabe-se que, do total de pacientes, 73,6% delas não têm história familiar de câncer de mama. Em relação ao estadiamento da doença, a maioria (76%) se encontrava nos estádios II e III.

Tabela 1. Características demográficas das pacientes incluídas no estudo

Características	n (%)
Média de idade	53,33 anos ± 13,047
Presença de companheiro	
Sim	45 (49,5%)
Não	46 (50,5%)
Escolaridade	
Analfabeta	11 (12,1%)
1º grau incompleto	34 (37,4%)
1º grau completo	13 (14,3%)
2º grau incompleto	2 (2,2%)
2º grau completo	20 (22%)
3º grau incompleto	4 (4,4%)
3º grau completo	7 (7,7%)
Residente no ABCD	
Sim	81 (89%)
Não	10 (11%)
Residente em área rural	
Sim	3 (3,3%)
Não	88 (96,7%)
Trabalha com remuneração	
Sim	22 (24,2%)
Não	69 (75,8%)

Tabela 2. Intervalos de tempo entre as etapas do diagnóstico do câncer de mama

Intervalos (meses)	Média (Desvio-padrão)	Mediana (Mín-Máx)
Primeiro sintoma – Agendamento da consulta	20,57 (82,86)	2 (0-582)
Agendamento da consulta – Consulta	0,83 (1,40)	0,5 (0-9)
Consulta – Agendamento da biópsia	6,06 (11,50)	1 (0-59)
Agendamento da biópsia – Resultado da biópsia	0,77 (1,11)	0,5 (0-6)
Resultado da biópsia – Primeiro tratamento	1,78 (2,34)	1 (0-12)

A partir do primeiro sintoma, a média de tempo para agendar a primeira consulta foi de 20,5 meses. Do dia da primeira consulta até o agendamento da biópsia, a média foi de 6 meses. Esses foram os maiores intervalos encontrados e estão relacionados com os demais intervalos na tabela 2.

Observamos uma associação estatisticamente significativa entre realizar o auto-exame e ter menor intervalo de tempo entre o primeiro sintoma e o agendamento da primeira consulta (teste “U” de Mann-Whitney;  $p = 0,041$ ). Não foi encontrada relação estatisticamente significativa entre os intervalos de tempo e o estadiamento da doença.

## DISCUSSÃO

O câncer de mama é comumente diagnosticado em estádios avançados em países com recursos limitados<sup>1</sup>. Existem algumas etapas que podem estar envolvidas nesse atraso da abordagem do câncer de mama. Em nosso estudo, pudemos observar duas etapas envolvidas na demora do diagnóstico da neoplasia mamária. A primeira é dependente da paciente, ou seja, a partir da descoberta do primeiro sintoma, ela demora a procurar os serviços de saúde. É de fundamental importância ressaltar que o desenho do estudo não nos permite avaliar o tempo que a paciente demorou a perceber o primeiro sintoma. A segunda causa está diretamente ligada ao próprio sistema de saúde e corresponde à demora entre a primeira consulta e a realização da biópsia.

Ao analisar os resultados, nota-se que o principal atraso está relacionado à primeira etapa. Segundo Caplan e col.<sup>2</sup> e Smith e col.<sup>14</sup>, diversas são as explicações dadas pelas próprias pacientes, tais como: considerar que o problema não era urgente ou importante, ter outros problemas de saúde, estar ocupada, priorizar outros problemas em detrimento da saúde, medo do diagnóstico, medo de ser discriminada, entre outras.

Montella e col.<sup>11</sup> demonstraram uma relação entre o atraso da paciente e o seu nível educacional. No presente estudo, não se constatou essa relação provavelmente

porque a amostra é composta homogeneamente por mulheres com baixo nível de escolaridade.

A relação estatisticamente significativa encontrada neste estudo foi que mulheres praticantes do auto-exame procuraram mais rapidamente o serviço de saúde após o aparecimento do primeiro sintoma. Uma explicação plausível para esse dado é que mulheres que praticam auto-exame possuem maior conscientização sobre sua saúde e, por isso, são mais ágeis ao procurarem atendimento médico. Entretanto, apesar desses dados, segundo diversos autores<sup>1,4,6</sup>, não há efeitos benéficos do auto-exame como método de rastreamento, uma vez que este não diminui a morbidade nem a mortalidade, podendo ainda deixar a paciente ansiosa e aumentar os custos na investigação do sintoma. Apesar disso, outro estudo<sup>5</sup> defende a eficácia do auto-exame principalmente em países que não oferecem acesso da população aos métodos padrão-ouro de rastreamento do câncer de mama. Adicionalmente, de acordo com Smith e col.<sup>14</sup>,

o incentivo e a realização do auto-exame, assim como seu treinamento pela mulher visando à interpretação dos sintomas, podem torná-la mais consciente no que diz respeito à sua saúde.

Concluimos, portanto, que o principal fator responsável pelo atraso no diagnóstico e tratamento do câncer de mama em nosso meio é a busca de atenção médica após a descoberta de uma anormalidade mamária. Pacientes que praticam o auto-exame parecem ter maior grau de conscientização que lhes permite ter acesso mais rápido ao tratamento. Desta forma, acreditamos que um programa de educação populacional mais efetivo deva ser implementado acerca da importância da mamografia e dos perigos envolvidos no atraso do diagnóstico de nódulos mamários. O menor tempo para busca de atenção médica pelas mulheres que faziam auto-exame (mais conscientizadas) parece corroborar essa hipótese.

---

## KEY WORDS

Diagnosis;  
Breast cancer.

---

## ABSTRACT

### **WHERE IS THE DELAY? EVALUATION OF THE NECESSARY TIME FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BREAST CANCER AT THE ONCOLOGY SERVICES FROM ABC'S MEDICAL SCHOOL**

In Brazil breast cancer is a prevalent disease that is unfortunately often diagnosed in advanced stages. Identify the time intervals involved on the diagnosis of breast cancer since the detection of the first abnormality until the beginning of treatment, as well as the determinant factors involved in these delays. Transversal survey of breast cancer patients already diagnosed with breast cancer. We employed two questionnaires aiming at describing their demographic characteristics as well as detailing each time interval from the first symptom to the medical evaluation, biopsy and treatment. We surveyed 91 non-consecutive patients (mean age: 53.3 years) and 49.5% have not completed primary school. The largest time interval was recorded from the first noted abnormality by the patient and scheduling the first medical appointment. We observed a statistically significant relation between doing periodic self breast exam and a smaller time interval from the first symptom notice to scheduling of her first evaluation ( $P = .042$ ). We have found no other significant correlations. The largest delay in the time from the first symptom to treatment was related to the scheduling of the first medical appointment which is significantly smaller in patients who do periodic self breast examination.

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. ANDERSON BO, BRAUN S, LIM S et al. Early of breast cancer in countries with limited resources. *Breast J* 2003;9(2S):51-59.
2. CAPLAN LS, EDWARDS BK, HELZLSOUER KJ, SHAPIRO S, WESLEY MN. Reasons for delay in breast cancer diagnosis. *Prev Med* 1996;25:218-224.
3. FENTMAN IS, KOTHARI A. Diagnostic delays in breast cancer and impact on survival. *Int J Clin Pract* 2003;57(3):200-203.
4. HACKSHAW AK, PAUL EA. Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88(7):1047-1053.
5. HARVEY BJ, MILLER AB, BAINES CJ, COREY PN. Effect of breast self-examination techniques on the risk of death from breast cancer. *Can Med Assoc J* 1997;157:1205-1212.
6. MCCREADY T, LITTLEWOOD D, JENKINSON J. Breast self-examination and breast awareness: a literature review. *L Clin Nurs* 2005;14:570-8.
7. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional do Câncer. Atlas de mortalidade por câncer. [3 telas]. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/atlas/docs/distrib\\_prop\\_BR.pdf](http://www.inca.gov.br/atlas/docs/distrib_prop_BR.pdf)>. Acesso em: 6 outubro 2005.
8. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional do Câncer. Câncer de mama [1 tela]. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=336](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=336)> Acesso em: 6 outubro 2005.
9. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional do Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 2003 [6 telas]. Disponível em: <[http://www.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB114/B114\\_3-en.pdf](http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB114/B114_3-en.pdf)>. Acesso em: 6 outubro 2005.
10. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional do Câncer. Onde se tratar de câncer pelo SUS [1 tela]. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/tratamento/ondetratar\\_sus.asp](http://www.inca.gov.br/tratamento/ondetratar_sus.asp)>. Acesso em: 6 outubro 2005.
11. MONTELLA M, CRISPO A, D'AIUTO G et al. Determinant factors for diagnostic delay in operable breast cancer patients. *Eur J Cancer Prev* 2001;10:53-59.
12. OLIVOTTO IA, GOMI A, BANCEJ C et al. Influence of delay to diagnosis on prognostic indicators of screen-detected breast carcinoma. *Cancer* 2002; 94:2143-2150.
13. RICHARDS MA, WESTCOMBE AM, LOVE SB et al. Influence on delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. *Lancet* 1999; 353:1119-1126.
14. SMITH RA, CALEFFI M, ALBERT US. Breast cancer in limited-resource countries: early detection and access to care. *Breast J* 2006;12(1S):16-26.

### Endereço para correspondência:

Damila C. Trufelli  
Rua Rio Grande do Sul, 770, ap. 42  
09510-021 – São Caetano do Sul/SP  
E-mail: damilatrufelli@yahoo.com.br



Roberto José S. Vieira  
 Patricia P. Frankel  
 Luiz Claudio Santos Thuler  
 Luís Claudio Belo Amêndola  
 Elizabeth Pinheiro  
 Viviane F. Esteves  
 Gustavo R. Soares  
 Alessandra B. Zanato  
 Elizabeth Avvad-Portari

## DESCARGA PAPILAR: RELAÇÃO COM O CÂNCER DE MAMA E ESTRATÉGIAS PARA A SUA ABORDAGEM

Rev bras Mastol 2007; 1:19-24

Instituto Fernandes  
 Figueira/Fiocruz,  
 Rio de Janeiro

### UNITERMOS

Descarga papilar;  
 Lesões benignas da mama;  
 Câncer de mama.

### RESUMO

A descarga papilar está presente em 5% das mulheres e ocorre em razão de causas fisiológicas, doenças benignas da mama e câncer de mama. Algumas das lesões benignas da mama estão relacionadas a um maior risco de desenvolvimento de patologia maligna mamária. A importância da descarga papilar está na possibilidade de essa condição associar-se a câncer de mama. Uma avaliação clínica detalhada é fundamental para a determinação da abordagem terapêutica da paciente com descarga papilar. Foram avaliadas 23 pacientes do Serviço de Mastologia do Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz submetidas à exérese de árvore ductal em virtude de descarga papilar para a avaliação desse sintoma mamário e sua relação com as lesões benignas e com o câncer de mama. Das 23 pacientes analisadas, o resultado histopatológico foi de lesão benigna não proliferativa em 26,1%, lesão proliferativa sem atipias em 60,8%, hiperplasia ductal com atipias em 8,7% e câncer em 4,4%. Os resultados demonstraram que em 69,5% dos casos a histopatologia foi de lesão proliferativa de mama, que, apesar de benigna, apresenta maior risco de desenvolvimento do câncer de mama. Apesar de a descarga papilar estar na maioria dos casos relacionada à doença mamária benigna, em alguns casos esta se associa a um risco aumentado de câncer de mama. É fundamental ressaltar que pode haver uma relação entre a descarga papilar e o câncer de mama, embora este não seja a correspondência histopatológica mais freqüente da descarga papilar.

### INTRODUÇÃO

A descarga papilar (DP) está presente em aproximadamente 5% das mulheres com sintomas mamários<sup>1</sup> e pode ser fisiológica ou estar associada a uma variedade de patologias da mama. Embora seja um sintoma relativamente incomum, gera grande ansiedade nas pacientes<sup>2</sup>. As etiologias envolvidas na gênese da DP incluem as lesões benignas, como hiperplasias ductais e papilomas intraductais, e as lesões malignas, isto é, o câncer de mama, seja *in situ*, seja invasivo. Usualmente a DP está associada à patologia mamária benigna, en-

tretanto se apresenta como sintoma principal em 1% a 5% dos casos de câncer de mama<sup>3</sup>. A DP pode estar relacionada ao uso de medicamentos (antidepressivos, anti-hipertensivos etc.), ao hipotireoidismo e ao adenoma hipofisário<sup>2</sup>. Aproximadamente 20% a 50% das DPs correspondem à secreção mamilar denominada fisiológica, que se caracteriza clinicamente por ser multiductal, de coloração variável, geralmente esverdeada ou amarelada, bilateral, não espontânea e por vezes relacionada à manipulação mamária, não havendo tratamento específico<sup>4</sup>.

A DP considerada patológica, relacionada à lesão neoplásica, é aquela que, geralmente, se apresenta com as seguintes características clínicas: unilateral, uniductal, espontânea, persistente, de coloração variável, que ocorre em mulheres com idade superior a 55 anos e está associada à massa palpável ou a alterações detectáveis pelos métodos de imagem<sup>4</sup>. Por isso, a avaliação clínica detalhada das pacientes portadoras de DP é fundamental para auxiliar na determinação da patogênese, estimar o risco de malignidade e estabelecer a melhor abordagem terapêutica para cada paciente.

O avanço das técnicas diagnósticas vem permitindo uma abordagem mais racional das pacientes que possuem DP, reduzindo sobremaneira o índice de procedimentos invasivos<sup>4</sup>, já que na maior parte dos casos a DP é de origem benigna.

Ainda não há consenso no que concerne à propedêutica diagnóstica, nem tampouco à terapêutica a ser realizada quando a DP é o sintoma principal<sup>1</sup>. Contudo, a associação da DP com o diagnóstico de câncer de mama<sup>3</sup> traz à tona uma outra possibilidade, ou seja, a associação da DP a uma fase precursora do câncer, na gênese da doença maligna mamária, já que pode haver lesões benignas associadas à DP que estejam relacionadas a aumento do risco de desenvolvimento do câncer de mama como é o caso das hiperplasias ductais floridas e atípicas e dos papilomas intraductais.

O objetivo deste estudo foi identificar uma possível relação entre a DP e as lesões intermediárias na gênese do câncer de mama, avaliando os resultados histopatológicos provenientes da exérese dos ductos mamários terminais em pacientes em que a DP foi considerada clinicamente patológica.

## MÉTODO

Foram avaliadas, retrospectivamente, 23 pacientes do Serviço de Mastologia do Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz submetidas à exérese de árvore ductal, no período de agosto de 1996 a junho de 2003, que apresentavam descarga papilar patológica. Foram excluídos os casos de DP relacionados a abscesso subareolar recidivante.

A idade das pacientes variou de 27 a 70 anos, com média de 49 anos. A abordagem pré-operatória das pacientes constou de anamnese detalhada, exame físico e exames complementares, tais como: ultra-sonografia (USG), mamografia de alta resolução (MMG) e citologia da secreção papilar.

A técnica operatória utilizada foi a exérese dos ductos mamários terminais, ou seja, da árvore ductal com incisão periareolar abrangendo 50% da aréola. Foi

realizada dissecação do sistema ductal desde a base da papila até a profundidade necessária para a exposição dos ductos em toda a sua extensão, em média 4 cm. A abordagem cirúrgica foi feita sob anestesia geral.

Os achados da USG foram classificados como normais ou anormais. Os achados anormais foram subclassificados em benignos ou malignos. Os exames benignos compreenderam os cistos simples, os nódulos com características de benignidade e as ectasias ductais e os exames malignos, ou seja, com lesões suspeitas de câncer de mama, tais como os nódulos com características de malignidade e os cistos complexos.

As MMGs foram consideradas segundo a classificação de BI-RADS, isto é, classes 1, 2 e 3 como achados benignos e classes 4 e 5 como suspeitos para lesão maligna da mama.

A citologia da DP foi realizada por meio da coleta direta da secreção mamilar em lâmina. Foram colhidas em média três amostras por paciente. O material foi fixado com álcool a 70% e posteriormente corado pela hematoxilina-eosina para a análise citológica final. A citologia da DP foi classificada em negativa para malignidade, sugestiva de alteração fibrocística benigna da mama, hiperplasia ductal, papiloma ou com presença de células atípicas.

As peças cirúrgicas foram classificadas pela histopatologia como: lesão benigna não proliferativa, lesão benigna proliferativa sem atipias, hiperplasia ductal com atipias e câncer.

Das 23 pacientes incluídas no estudo, 7 não foram submetidas à USG, pois apresentavam idade superior a 50 anos, descarga papilar e MMG com presença de lesões nodulares ou com distorções arquiteturais do parênquima mamário. Nesses casos, foi considerada a alta sensibilidade da MMG como propedêutica de imagem de escolha.

A MMG não foi realizada em 1 paciente por ela ter idade inferior a 35 anos, uma vez que a sensibilidade do método é muito baixa nessa faixa etária, em razão de maior densidade do parênquima mamário.

A citologia da DP não foi realizada em 4 pacientes, pois não apresentavam descarga papilar no momento do exame clínico ambulatorial, mas tinham história de DP patológica e exames de imagem sugerindo doença papilar.

## RESULTADOS

Das 16 pacientes que realizaram USG, 11 (68,7%) apresentaram achados anormais ao exame. Dos exames considerados anormais à USG (figura 1), em 5 pacientes

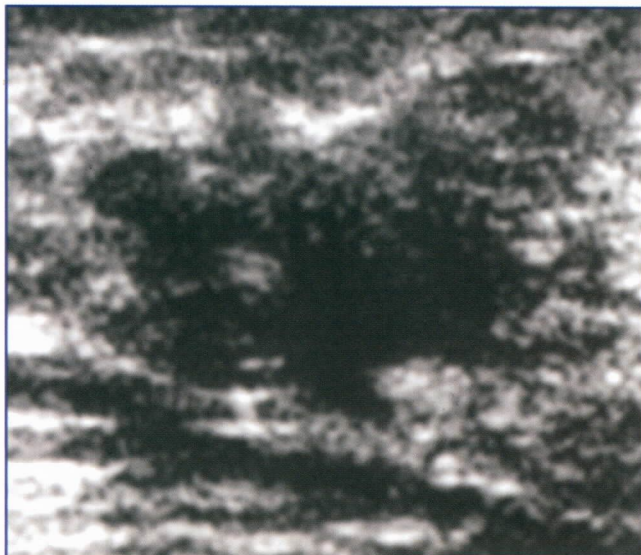


Figura 1. Ultra-sonografia anormal.

(31,2%) o resultado histopatológico foi lesão benigna não proliferativa, em outras 5 pacientes (31,2%), lesão proliferativa sem atipias e em 1 paciente (6,2%), câncer. Das USGs consideradas normais, em 4 casos (25%) o resultado histopatológico foi de lesão benigna proliferativa e em 1 (6,2%), hiperplasia ductal com atipias. A tabela 1 apresenta os achados ultra-sonográficos e os resultados histopatológicos, considerados padrão-ouro para o diagnóstico das doenças de mama.

A tabela 2 apresenta os achados das MMGs pré-operatórias em relação aos resultados histopatológicos das peças cirúrgicas. Das 22 pacientes submetidas à MMG, em 21 (95,2%) foram encontrados padrões equivalentes às categorias 1, 2 e 3 de BI-RADS. Em 5 pacientes (22,6%), a histopatologia resultou em alterações benignas não proliferativas da mama. Em outras 14 (63,6%), havia lesões proliferativas sem atipias, enquanto em 2 pacientes (9%) o laudo histopatológico foi hiperplasia ductal com atipias. Em 1 caso (4,5%), a MMG foi classificada como classe 4 de BI-RADS (figura 2) e o resultado da patologia da peça cirúrgica confirmou o diagnóstico de câncer de mama. Não houve MMG classificada como classe 5 de BI-RADS nas pacientes estudadas.

A citologia da secreção papilar foi realizada em 19 pacientes. Os resultados da citologia da secreção comparados à histopatologia da peça cirúrgica estão apresentados na tabela 3. Em 12 (63,1%) casos, os

Tabela 1. Achados na ultra-sonografia pré-operatória e resultados histopatológicos

Histopatologia	Lesão benigna não proliferativa	Lesão proliferativa sem atipias	Hiperplasia ductal com atipias	Câncer
USG				
Normal	4 (25,0%)	0 (0%)	1 (6,2%)	0 (0%)
Anormal	5 (31,2%)	5 (31,2%)	0 (0%)	1 (6,2%)
Total	9 (56,2%)	5 (31,2%)	1 (6,2%)	1 (6,2%)

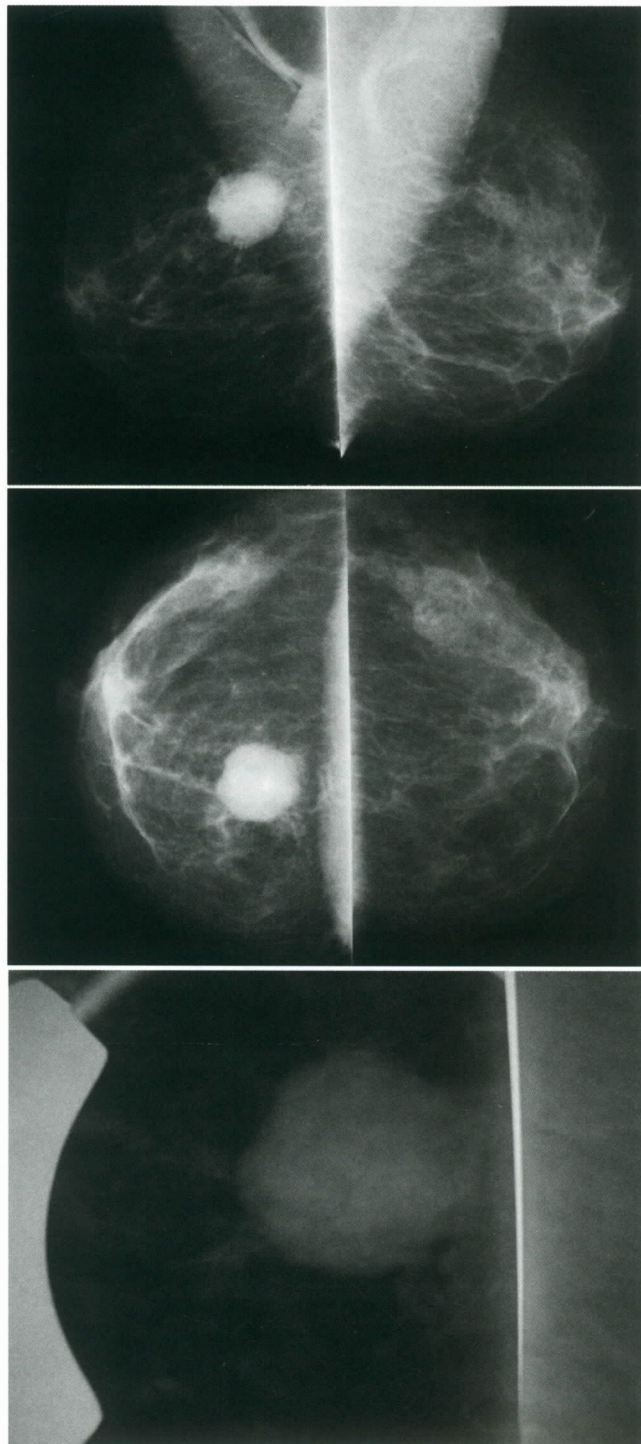


Figura 2. Mamografia categoria 4 (BI-RADS).

Tabela 2. Achados na mamografia de alta resolução pré-operatória e resultados histopatológicos da peça cirúrgica

Histopatologia	Lesão benigna não proliferativa	Lesão proliferativa sem atipias	Hiperplasia ductal com atipias	Câncer
MMG				
Classe 1	3 (13,6%)	9 (49,9%)	0 (0%)	0 (0%)
Classe 2	2 (9%)	5 (22,7%)	1 (4,5%)	0 (0%)
Classe 3	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,5%)	0 (0%)
Classe 4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,5%)
Classe 5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Total	5 (22,6%)	14 (72,6%)	2 (9%)	1 (4,5%)

Tabela 3. Achados na citologia pré-operatória e resultados histopatológicos da peça cirúrgica

	Lesão benigna não proliferativa	Lesão proliferativa sem atipias	Câncer
Negativa para malignidade	3 (15,7%)	9 (47,3%)	0 (0%)
Hiperplasia ductal	1 (5,2%)	0 (0%)	0 (0%)
Papiloma	2 (10,5%)	3 (15,7%)	0 (0%)
Presença de células atípicas	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,2%)
Total	6 (31,4%)	10 (63%)	1 (5,2%)

resultados citológicos e histológicos foram negativos para malignidade, compreendendo 3 casos (15,7%) de lesões benignas não proliferativas e 9 (47,3%) de lesões proliferativas sem atipias. Contudo, em 1 caso (5,2%) havia hiperplasia ductal, em 5 (26,3%), papiloma (figura 3) e em 1 (5,2%), presença de células atípicas. Neste último, o resultado histopatológico revelou carcinoma ductal infiltrante (figura 4), demonstrando uma possível correlação cito-histológica. Não houve nenhum caso de citologia em que o resultado histopatológico tenha sido hiperplasia ductal com atipias.

Das pacientes submetidas à exérese de árvore ductal (n = 23), evidenciou-se associação da DP e das lesões benignas não proliferativas em 6 (26,1%). Em 14 (60,8%), o resultado histopatológico evidenciou lesão proliferativa sem atipias, em 2 (8,7%) foi caracterizada hiperplasia ductal com atipias e em 1 (4,4%) o exame

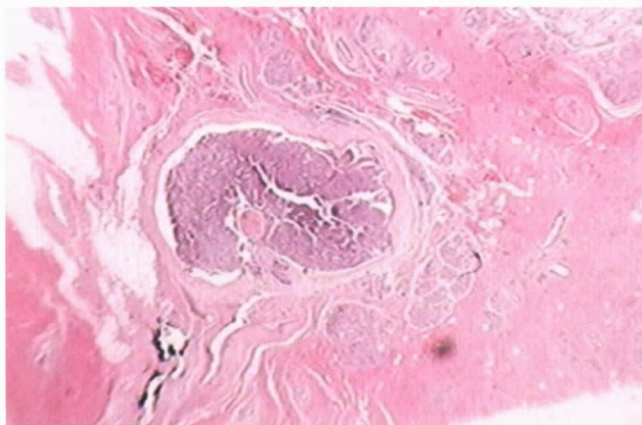
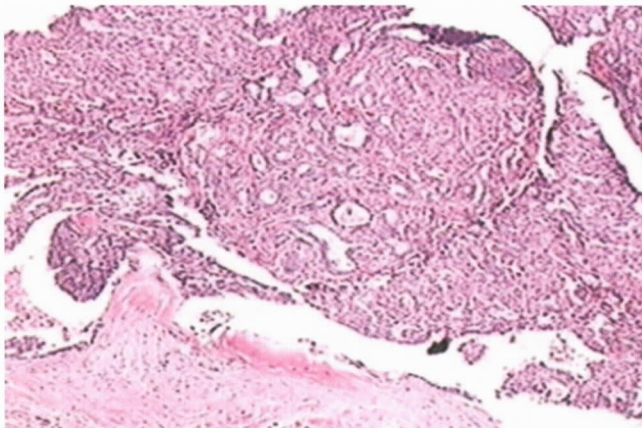


Figura 3. Papiloma intraductal.

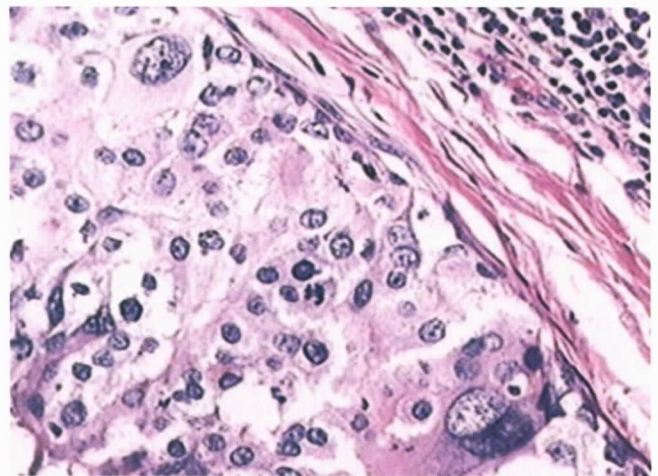
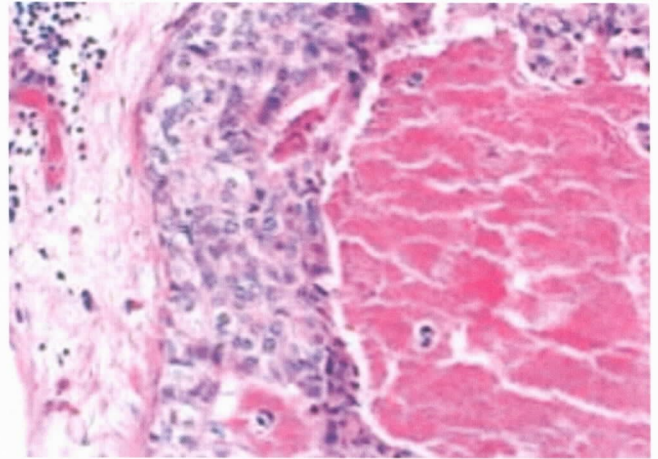


Figura 4. Carcinoma ductal infiltrante.

histopatológico confirmou diagnóstico do câncer de mama (tabela 4). Assim sendo, a histopatologia demonstrou a presença de lesão benigna proliferativa em 69,5% dos casos e, apesar da natureza benigna, essas lesões estão associadas a maior risco de desenvolvimento de doença maligna.

Tabela 4. Achados histopatológicos nas pacientes submetidas à exérese de árvore ductal

	Número de pacientes	%
Lesão benigna não proliferativa	6	26,1
Lesão proliferativa sem atipias	14	60,8
Hiperplasia ductal com atipias	2	8,7
Câncer	1	4,4
Total	23	100,0

## DISCUSSÃO

A DP é um dos sintomas mais frequentemente encontrados nas patologias de mama. Na maioria dos casos, a DP corresponde a lesões de origem benigna. Entretanto, é importante ressaltar que em 16 pacientes (69,5%) o achado histopatológico foi de lesão benigna proliferativa da mama, que está relacionada a aumento do risco de desenvolvimento do câncer de mama. As doenças proliferativas da mama, apesar de benignas,

associam-se ao desenvolvimento de doença maligna, principalmente se estiverem presentes atipias celulares<sup>5</sup>. Apenas se evidenciou câncer de mama em 4,4% das pacientes e em 26,1% o resultado histopatológico observado foi lesão benigna não proliferativa da mama, sem risco aumentado para o desenvolvimento do câncer de mama.

É fundamental ressaltar que em alguns casos pode haver relação entre DP e câncer de mama. A classificação do tipo da DP, patológica ou não patológica, é fundamental para a realização de abordagens diagnóstica e terapêutica adequadas. A propeidêutica complementar está indicada em todos os casos de DP patológica.

A MMG pode revelar lesões impalpáveis como as microcalcificações e as alterações arquiteturais do parênquima mamário<sup>4</sup>. Porém, mamografia negativa não exclui câncer de mama e alguns estudos demonstram que apenas metade das pacientes com DP e câncer de mama apresenta MMG suspeita.

A USG complementa a MMG por ter a capacidade de diferenciar lesões sólidas das císticas e por sugerir o envolvimento do sistema ductal na gênese da DP, mas tem valor limitado na detecção das microcalcificações, nas lesões periféricas de pequena dimensão sem dilatação ductal e na avaliação de mamas extremamente adiposas<sup>4</sup>.

A citologia é um exame barato e não invasivo que deve ser utilizado apenas como método complementar na decisão terapêutica, principalmente por sua baixa sensibilidade, embora apresente alta especificidade<sup>4</sup>. Há estudos que relatam que a citologia apresenta sensibilidade de 85% se a DP é espontânea e sanguinolenta<sup>6</sup>.

Shinzato e col., em um estudo descritivo de 508 pacientes do Programa de Controle de Câncer de Mama da Universidade Estadual de Campinas, com descarga papilar sem outras alterações, observaram que 94 (19%) apresentaram hemácias no exame citológico (3 casos tiveram citologia oncótica positiva e 5, citologia oncótica suspeita). Estas 94 prosseguiram investigação cirúrgica, sendo diagnosticados 3 casos de câncer.

Relacionando o aspecto clínico da secreção mamilar e o anatomopatológico, observaram entre os casos de câncer que todos apresentaram descarga papilar clinicamente sanguinolenta. Constataram que dos 3 casos de câncer, 2 apresentaram citologia oncótica positiva e 1, citologia oncótica suspeita, não havendo, no grupo estudado, resultado falso-negativo<sup>7</sup>.

O diagnóstico da etiologia da DP é histopatológico, mas apenas devem ser submetidas a procedimento cirúrgico aquelas pacientes com DP patológica, uma vez que tal procedimento é invasivo e sujeito a complicações, como comprometimento do sistema neurovascular do complexo aréolo-papilar, necrose parcial do mamilo e perda da sensibilidade do mamilo, sendo esta última a complicação mais freqüente<sup>4</sup>.

Conclui-se que a descarga papilar pode ser o único sintoma do câncer de mama<sup>8</sup> e continua sendo um problema não resolvido, já que não há consenso estabelecido para o manejo das pacientes que apresentam essa queixa. A conduta vai depender das características clínicas da DP e dos achados que podem acompanhá-la<sup>9</sup>. É fundamental a distinção entre a DP patológica e a não patológica, uma vez que o risco de carcinoma aumenta se a DP apresenta-se clinicamente como patológica<sup>10</sup>. Exame físico criterioso e seguimento rigoroso parecem ser as estratégias ideais para a avaliação de pacientes que são portadoras de qualquer tipo de DP<sup>11</sup>. A determinação das pacientes com DP que necessitam de procedimento cirúrgico pode ser complexa e vai depender de múltiplos fatores, como história clínica, exame físico, exames de imagem e avaliação citológica, já que a maior parte dos casos de descarga papilar está relacionada à patologia benigna da mama. O resultado da análise histopatológica da exérese da árvore ductal evidenciou que a maioria das lesões encontradas foi do tipo lesão proliferativa da mama, a qual, apesar de benigna, aumenta o risco de desenvolvimento do câncer de mama. Por fim, a exérese dos ductos terminais para análise histopatológica parece ser a conduta a ser seguida para o diagnóstico definitivo da origem da DP. Deve-se enfatizar a importância da avaliação cuidadosa e precoce da descarga papilar para que seja instituída a melhor terapêutica<sup>12</sup>.

## KEY WORDS

Nipple discharge;  
Benign breast lesions;  
Breast cancer.

## ABSTRACT

### NIPPLE DISCHARGE: RELATION WITH BREAST CANCER AND ITS APPROACH

Nipple discharge is present in 5% of women and occurs due to physiological causes, benign breast diseases and breast cancer. Some of benign breast lesions are associated with a higher risk of malignant breast diseases development. The importance of nipple discharge is the possibility of this condition to be associated with breast cancer. A detailed clinical evaluation is fundamental to determinate the therapeutic approach of a patient with nipple discharge. Twenty-three patients from the Mastology Department of Fernandes Figueira Institute/Fiocruz were submitted to removal of central mammary ducts due to nipple discharge for evaluation of this symptom and its relationship with benign breast lesions and breast cancer. The histopathological results from 23 patients that have been analysed were not proliferative benign breast lesions in 26,1%, proliferative lesions without atypias in 60,8%, atypical ductal hyperplasia in 8,7% and cancer in 4,4%. The results proved 69,5% of proliferative breast lesions that presents a higher risk of breast cancer development. Although nipple discharge is associated in most of the cases with benign breast diseases sometimes it is related to a higher risk of breast cancer. It is important to emphasize that it could be a relation between nipple discharge and breast cancer even if it is not the most frequent histopathological correspondence of nipple discharge.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CABIOGLU N, HUNT KK, SINGLIETARY E et al. Surgical decision making and factors determining a diagnoses of breast carcinoma in women presenting with nipple discharge. *Am Coll of Surg* 2003; 196-3; 354-64.
2. SELF M, DUNN E. Nipple discharge: its significance and evaluation. *Curr Surg* 2004; 61-6; 528-32.
3. LAU S, KÜCHENMEISTER I, STACHS A, GERBER B, KRAUSE A, REIMER T. Pathologic nipple discharge: surgery is imperative in postmenopausal women. *Ann Surg Oncol* 2004; 12-7: 246-51.
4. SAKAFORAS GH. Nipple discharge: current diagnostic and therapeutic approaches. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 275-82.
5. ARUN B. Ductal lavage and risk assessment of breast cancer. *Oncologist* 2004; 9: 599-605.
6. PRITT B, PANG Y, KELLOGG M, JOHN TS, ELHOSSEINY A. Diagnostic value of nipple cytology. *Cancer Cytopathol* 2004; 102-4; 233-8.
7. SHINZATO JY, LEITE MLK, BRENELLI HB, CAIRO AAA, TEIXEIRA LC. Importância da descarga papilar na detecção precoce do câncer de mama. *J Bras Ginec* 1994;104(4): 81-5.
8. HOU M, TSAI K, OU-YANG F et al. Is a one-step operation for breast cancer patients presenting nipple discharge without palpable mass feasible? *Breast* 2002; 11:402-7.
9. MURTA EFC, ANDRADE JM, BIGHETTI S. Descarga papilar. *J Bras Ginec* 1994; 104(11/12): 403-7.
10. SAUTER ER, SCHLATTER L, LININGER J, HEWETT JE. The association of bloody nipple discharge with breast pathology. *Surgery* 2004; 136-4; 780-5.
11. GOKSEI HA, YAGMURDUR MC, DEMIRHAN B et al. Management strategies for patients with nipple discharge. *Arch Surg* 2005; 390:52-8.
12. COHEN SD, ANSARI A, MCNELIS J, ANSARI VM. Nipple discharge: diagnosis and management. *Prim Care Update Ob Gyn* 1998: 5-2; 82-5.

### Endereço para correspondência:

Roberto José da Silva Vieira  
Av. Rui Barbosa, 716 – 3º andar  
22250-020 – Rio de Janeiro/RJ



João Bosco B. Wanderley  
 Nayene Gremaschi Viana Marques  
 Luiz Carlos Takita  
 Gustavo Ribeiro Falcão  
 Fernanda Milanezi  
 Fernando C. L. Schmitt  
 Thayana Maria Jorge Camargo

## FIBROMATOSE MAMÁRIA

Rev bras Mastol 2007; 1:25-28

Associação de Amparo  
 à Maternidade e à  
 Infância, Campo Grande

### UNITERMOS

Fibromatose;  
 Mama.

### RESUMO

A fibromatose é uma lesão caracterizada por proliferação fibroblástica, sendo raramente encontrada na mama. Atinge habitualmente a fáscia ou aponeurose da parede abdominal. Aqui se relata um caso de mulher de 72 anos com nódulo mamário de crescimento rápido, mostrando ao exame físico um nódulo em mama direita mal delimitado, não aderente a plano superficial nem profundo, medindo 20 x 30 mm, apresentando aos exames de imagem características de benignidade. Foi indicada e realizada punção aspirativa por agulha fina (PAAF), cujo resultado apresentou células fusiformes atípicas. A paciente foi submetida à exérese de lesão com biópsia de congelação que não foi conclusiva, permanecendo a suspeita de malignidade. Somente após o exame histopatológico e estudo imuno-histoquímico, o diagnóstico foi estabelecido. Vale ressaltar que a apresentação clínica da fibromatose pode ser confundida com um carcinoma de mama.

### INTRODUÇÃO

A fibromatose consiste em uma lesão infiltrativa, constituída por proliferação fibroblástica com variáveis áreas de colágeno. A lesão origina-se mais freqüentemente da fáscia ou aponeurose da parede anterior da musculatura abdominal ou dos músculos da cintura pélvica ou escapular. Raramente afeta a mama e pode simular carcinoma tanto nos aspectos clínicos quanto nos exames de imagem.

Macroscopicamente, a lesão confere ao tecido mamário uma consistência acentuadamente aumentada e

apresenta-se com margens irregulares, sugerindo assim o aspecto de um carcinoma infiltrante.

Histologicamente, as fibromatoses da mama apresentam a mesma morfologia de lesões análogas observáveis em outras áreas.

O processo patológico é caracterizado por proliferação fibroblástica agressiva, com caráter infiltrativo, sem cápsula, com elevada tendência a recidivar localmente, mas sem potencial metastático a distância.

## APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 72 anos, do lar; observou em janeiro de 2006 nódulo mamário à direita, de crescimento rápido.

Menarca aos 13 anos, G: 3 P: 3 A: 0, amamentou por 2 anos, menopausa aos 55 anos: usou isoflavona 20 mg/dia por 6 meses.

Histórias progressas de patologia mamária e familiar negativas.

Ao exame físico, notava-se presença de nódulo em mama direita, móvel, não aderente aos planos profundos, mal delimitado, às 2 horas, medindo 30 x 20 mm.

A mamografia apresentava assimetria focal na junção dos quadrantes internos em mama direita, calcificações vasculares bilaterais. Categoria BI-RADS 3 (figuras 1 e 2).

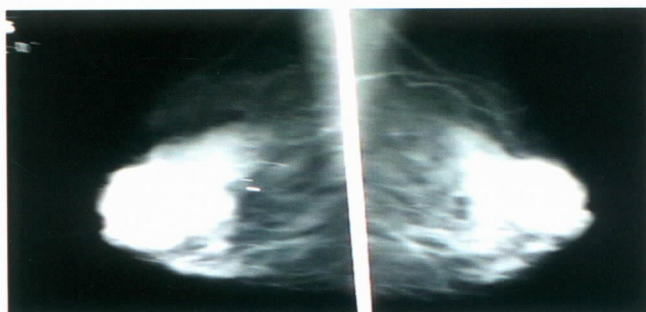


Figura 1. Mamografia.

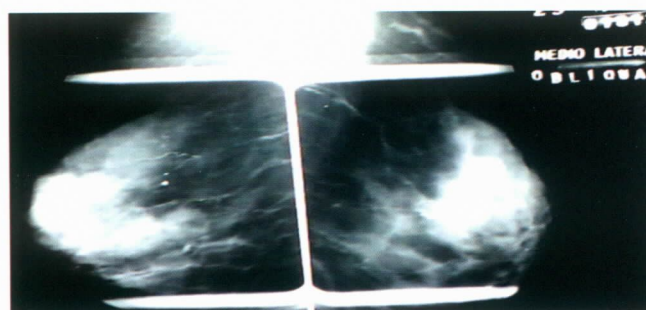


Figura 2. Compressão seletiva.

A ultra-sonografia mamária revelava imagem nodular hipocogênica, de contornos regulares e reforço posterior localizado 1 a 2 horas, medindo 9,9 mm. Categoria BI-RADS 2 (figura 3).

Foi, então, submetida à punção por agulha fina, apresentando resultado suspeito para malignidade.

Foi realizada exérese da lesão tumoral com biópsia de congelamento que revelou presença de células fusiformes atípicas, que também deixava dúvidas no diagnóstico.

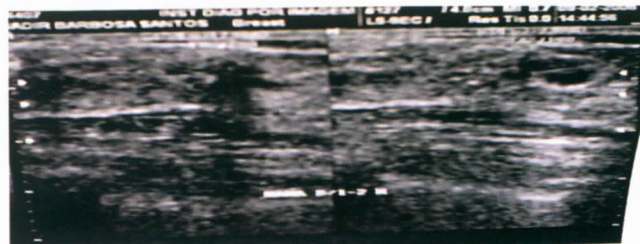


Figura 3. Ultra-sonografia.

A peça foi encaminhada para estudos histopatológico e imuno-histoquímico, obtendo-se a seguinte descrição microscópica: proliferação de células fusiformes que infiltram o estroma e envolvem ductos normais. Em algumas áreas, as células formam agrupamentos onde os núcleos são mais globosos e o citoplasma, amplo, com aspecto epitelióide. Há escasso pleomorfismo nuclear e raríssimas mitoses. Em algumas áreas, observam-se feixes de fibras colagenosas densas entremendo as células fusiformes (figuras 4 a 6).

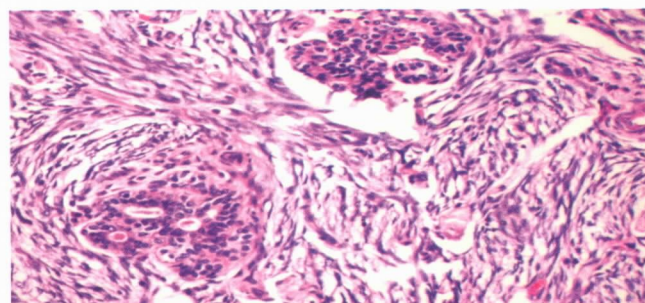


Figura 4. Neoplasia de células fusiformes permeando ductos e lóbulos mamários, sem destruição destes (HE-200X).

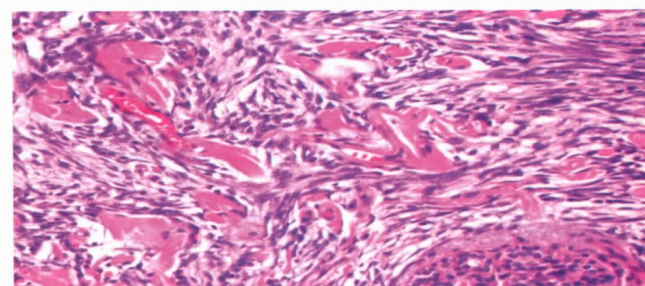


Figura 5. Áreas de colagenização da neoplasia (HE-200X).

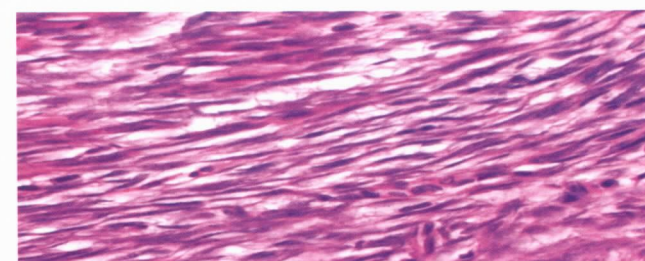


Figura 6. Maior aumento demonstrando as características histológicas da neoplasia: células fusiformes, núcleo ovalado, com baixo pleomorfismo e atipia nuclear, ora com aparência epitelióide (HE-400X).

Os achados imuno-histoquímicos foram: CD99(+), CD34(+) focalmente, proteínas S-L00(-), actina de músculo liso(-), desmina(-), MIB-1(Ki 67)IP de cerca de 20%, receptores estrogênio(-), vimentina(+), citoqueratina (AE 1/AE 3/ CK5/ CK7/ 34βE12/ CK8/18)(-), miosina de cadeia pesada(-) e actina musculoespecífica (HHf 35)(-) (figuras 7 e 8).

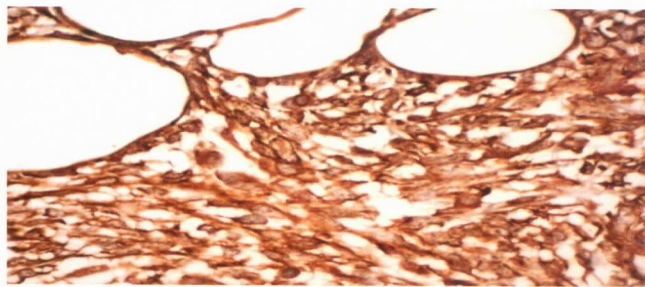


Figura 7. Vimentina positiva: marca a diferenciação mesenquimal.

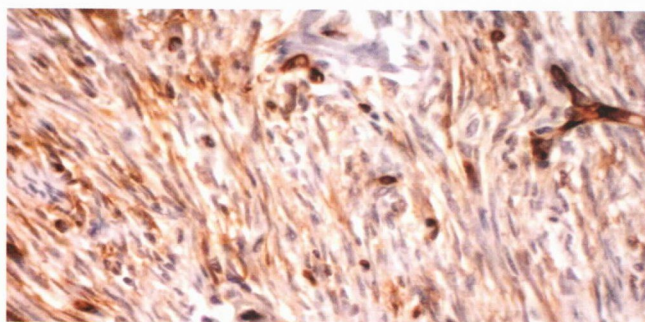


Figura 8. CD34 positivo (controle positivo = endotélio vascular).

Conclusão de laudo de acordo com achados morfológicos e imuno-histoquímicos compatíveis com fibromatose mamária.

## COMENTÁRIOS

A fibromatose mamária, embora simule um carcinoma infiltrante pelo aspecto apresentado ao exame clínico, deve ser diferenciada de carcinoma metastático de células fusiformes. Morfológicamente, apresenta-se como massas unicêntricas, firmes, branco-acinzentadas e mal delimitadas, com consistência elástica e firme que se infiltra ao redor das estruturas. Histologicamente apresenta uma região central composta por colágeno

denso, enquanto a periferia é formada por fibroblastos roliços com variação mínima nos tamanhos celular e nuclear, com mitoses infreqüentes.

As fibromatoses são diferenciadas das fibroses comuns por sua tendência a recidivar. A fibrose comum é menos celular e associa-se à presença de macrófagos, células inflamatórias, exceto pelos depósitos de hemossiderina.

A PAAF desempenha um papel relevante no diagnóstico das lesões mamárias epiteliais com elevada sensibilidade e especificidade, o que não ocorre com lesões mesenquimais que constituem um grupo heterogêneo. Em muitos casos, o diagnóstico não é feito, especialmente se nos esfregaços predominar o componente epitelial. No caso apresentado, a PAAF demonstrou células fusiformes atípicas e os exames de imagem não caracterizavam lesão maligna. A biópsia de congelação confirmou os achados da PAAF, com indicação de realização de estudo imuno-histoquímico para definição diagnóstica.

O estudo imuno-histoquímico demonstrou que a proliferação de células fusiformes no parênquima mamário foi negativa para citoqueratinas (CK5, CK7, CK8/18, AE1/AE3, citoqueratina de alto peso molecular – 34β12), para actina de músculo liso e para proteína p63, sendo apenas focalmente positiva para o CD34, com controles internos adequados para todos os anticorpos testados. Em geral, a positividade para CD34 costuma ser mais difusa e forte nos casos de miofibroblastoma. Por outro lado, a ausência de expressão das citoqueratinas tornou pouco provável a possibilidade de carcinoma metaplásico fibromatose-like. Os achados morfológicos e imuno-histoquímicos foram compatíveis com o diagnóstico de fibromatose.

Recentemente foi demonstrada a imunorreatividade para betacatenina, sem correlação com a mutação somática do gene da betacatenina ou APC, que poderá representar um recurso a mais na tentativa de elucidação diagnóstica.

O tratamento cirúrgico consiste na exérese da lesão com margens livres, sendo realizada mamografia de controle anual, em decorrência das recidivas.

## KEY WORDS

Fibromatosis;  
Breast.

## ABSTRACT

### BREAST FIBROMATOSIS

The fibromatosis is a lesion characterized by fibroblastic proliferation that is rare in breast. This pathology is frequently found in abdominal wall fascia. We present a case in a 72 year-old woman with a breast nodule that has grown fast. Physical examination showed an ill-defined but freely movable mass at right breast, measuring 2 x 3 cm. Mammography and ultrasonography showed benign findings. Citopathology showed not typical spindle cells. Excisional biopsy of the nodule was performed and the histopathological examination and immunohistochemistry established the diagnosis. Clinical examination mimics breast cancer and for this reason the presence of an unusual breast lesion may include fibromatosis as differential diagnosis.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GOBBI H, SIMPSON JF, BOROWSKY A, JENSEN RA, PAGE DL. Metaplastic breast tumors with a dominant fibromatosis-like phenotype have a high risk of local recurrence. *Cancer* 1999; 85(10): 2170-82.
2. GOBBI H, SIMPSON JF, JENSEN RA, OLSON SJ, PAGE DL. Metaplastic spindle cell breast tumors arising within papillomas, complex sclerosing lesions, and nipple adenomas. *Mod Pathol* 2003; 16(9): 893-901.
3. GOBBI H, ATKINSON JB, KARDOS TF, SIMPSON JF, PAGE DL. Inflammatory myofibroblastic tumour of the breast: report of a case with giant vacuolated cells. *Breast* 1999; 8(3): 135-8.

### Endereço para correspondência:

João Bosco de Barros Wanderley  
Rua Euclides Cunha, 860  
79020-230 – Campo Grande/MS  
E-mail: j.b.w@yahoo.com.br



Artur Katz  
Carlos Henrique A. Teixeira  
Everardo D. Saad

Centro de Oncologia do  
Hospital Sírio-Libanês

## QUIMIOTERAPIA NO CARCINOMA LOBULAR INVASIVO: QUAL A EVIDÊNCIA?

Rev bras Mastol 2007; 1:29-34

### UNITERMOS

Carcinoma de mama;  
Lobular;  
Quimioterapia.

### RESUMO

O carcinoma lobular invasivo é o segundo tipo histológico mais freqüente de câncer de mama, e sua incidência parece estar aumentando. O carcinoma lobular invasivo apresenta características clínicas, biológicas e moleculares distintas das do carcinoma ductal, sendo freqüentemente de baixo grau e quase sempre positivo para receptores de estrógeno. A taxa de resposta à quimioterapia neo-adjuvante do carcinoma lobular invasivo é mais baixa que a do carcinoma ductal invasivo. Apesar disso, a quimioterapia adjuvante é rotineiramente indicada para pacientes com carcinoma lobular invasivo, com base nos mesmos critérios utilizados para carcinoma ductal invasivo. Neste artigo, revisaram-se os estudos randomizados de quimioterapia em câncer de mama localizado e não se encontraram dados suficientes para alicerçar ou banir o uso de quimioterapia em pacientes com carcinoma lobular invasivo. O benefício da quimioterapia sistêmica para pacientes com carcinoma lobular invasivo precoce está pouco claro na literatura. O carcinoma lobular invasivo é uma classe clínica e molecularmente distinta dos cânceres de mama, que deve ser investigada separadamente em estudos prospectivos, para que se possa oferecer o tratamento ideal para pacientes com essa doença.

O carcinoma invasivo de mama é a neoplasia não-cutânea mais freqüente e a principal causa de morte por câncer entre as mulheres em muitos países do mundo<sup>57</sup>. O carcinoma ductal invasivo (CDI) e suas variantes são os tipos histológicos mais freqüentes, representando aproximadamente 80% dos casos<sup>55,52</sup>. O segundo tipo mais freqüente de câncer de mama é o carcinoma lobular invasivo (CLI). No passado, o CLI foi considerado uma variante histológica do câncer de mama, não tendo recebido maior atenção do ponto de vista do tratamento sistêmico. Entretanto, hoje está claro que o câncer de mama não é uma doença apenas, mas uma coletânea de múltiplas neoplasias que se originam, talvez, de tipos celulares distintos. Nesse aspecto, o câncer de mama pode assemelhar-se aos linfomas e ao câncer de pulmão, reconhecidos como doenças caracterizadas por um espectro de entidades biológica e molecularmente diferentes.

Há, cada vez mais, evidências clínicas, biológicas e moleculares sugerindo que o CLI é uma neoplasia mamária distinta do CDI. Diversos estudos têm demonstrado que existe correlação entre o tipo histológico e os resultados de tratamento neo-adjuvante no câncer de mama. Assim, observações terapêuticas em pacientes com predomínio de CDI podem ou não ser aplicadas a pacientes com CLI. Particularmente, há dados que sugerem que a quimioterapia pode ser menos efetiva no CLI. Neste artigo, apresentamos uma breve revisão sobre o CLI, com ênfase na questão da eficácia da quimioterapia na doença precoce.

### PATOLOGIA

Foot e Stewart foram os primeiros a usar o termo carcinoma lobular para descrever lesões *in situ* caracterizadas por arranjo celular linear (também

chamadas de padrão em fila indiana), com tendência a crescimento circunferencial (“em alvo”) ao redor de ductos e lóbulos, associadas à reação desmoplásica estromal<sup>52,19</sup>. Esses mesmos autores posteriormente definiram o CLI<sup>18</sup>, e estudos posteriores de Newman<sup>45</sup> e outros<sup>17,36</sup> sugeriram que o CLI poderia ser dividido em duas formas: a forma clássica e as formas variantes. A forma clássica ou pura é caracterizada por ser não-coesiva, contendo células pequenas e uniformes que invadem o estroma em um padrão de arranjo linear<sup>52</sup>. As formas variantes do CLI podem apresentar características celulares trabeculares, alveolares, tubulares, sólidas e em anel de sinete<sup>36</sup>. Além disso, existe a forma pleomórfica, que é mais agressiva. Em uma série de 230 pacientes com CLI, tumores com a forma clássica representaram 76,5% dos casos<sup>13</sup>. Em uma série de 171 casos, a forma clássica foi descrita em 30,4% dos casos<sup>15</sup>. Em 2% a 5% dos casos de câncer de mama, características de CLI coexistem com características ductais, sendo tais tumores classificados como mistos<sup>55, 36, 31</sup>.

O CLI é mais freqüentemente positivo para receptores estrogênicos (RE), quando comparado ao CDI<sup>55,12,56,4</sup>. Além disso, o CLI e o CDI diferem em várias outras características clínicas, moleculares e biológicas. Na apresentação, o CLI tende a ser maior que o CDI, e as pacientes são tipicamente mais idosas<sup>55,56</sup>. Isto pode ocorrer em razão de o CLI ser mais dificilmente palpado ou evidenciado em mamografias diagnósticas<sup>48,38</sup>. Da mesma forma, pacientes com CLI submetidas a cirurgias conservadoras mais comumente apresentam margens positivas<sup>39</sup>. O CLI é mais freqüentemente bilateral do que o CDI<sup>47</sup>. Em duas grandes séries, pacientes com CLI tiveram envolvimento linfonodal semelhante<sup>4</sup> ou menor<sup>55</sup> que o de pacientes com CDI, a despeito de terem, invariavelmente, tamanhos maiores. Além disso, o CLI é geralmente de grau 1<sup>55</sup> e apresenta menos características adversas, tais como aneuploidia, alta fração em fase S e expressão de p53, HER-2 e EGFR<sup>4</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA

A proporção dos casos de câncer de mama descritos como CLI varia de 5% a 15% em diferentes séries<sup>55</sup>. Tal variação pode ser devida a diferenças populacionais, mas também ao uso de diferentes critérios diagnósticos<sup>12</sup>. Apesar da ocasional dificuldade de classificação, estudos recentes têm sugerido que a incidência de CLI está aumentando desproporcionalmente em relação à do CDI, especificamente em mulheres acima dos 55 anos de idade<sup>55,31,32,61</sup>. Uma possível explicação para tal discrepância é o uso de terapia de reposição hormonal combinada (estrógeno/progesterona), que pode aumentar o risco de CLI, mas não de CDI, como vem sendo demonstrado<sup>31</sup>. Dados de estudos populacionais sugerem

que o uso de terapia de reposição hormonal combinada está associado a um modesto aumento do risco de CDI e também a um incremento de 2 a 3,9 vezes o risco de CLI<sup>10,30,33,7,44,43</sup>. Esses estudos demonstraram que terapia estrogênica simples não se associou a aumento de risco, nem para CDI, nem para CLI.

Estimativas conservadoras da incidência anual do CLI nos Estados Unidos podem ser calculadas da maneira demonstrada a seguir. O número esperado de novos casos de câncer de mama invasivo para 2005 era de 211.240<sup>25</sup>, e a proporção de CLI era de 9%, com base nos dados de incidência de nove centros de registros que contribuem para o Survival, Epidemiology, and End Results (SEER) Program de 1999<sup>31</sup>. Assim, aproximadamente 19 mil mulheres são esperadas com diagnóstico de CLI anualmente nos EUA. Esta é uma estimativa conservadora baseada em estimativas de 1999, não se levando em consideração o aumento gradual da incidência do CLI visto nos últimos anos. Não obstante, tal incidência anual, que exclui os tumores de histologia mista, é similar à dos tumores cerebrais e maior que a incidência do mieloma múltiplo e de todos os tipos de leucemia combinados<sup>25</sup>.

## CARACTERÍSTICAS MOLECULARES

Uma característica molecular distinta do CLI é a perda freqüente da expressão da caderina E, observada em mais de 85% dos casos, principalmente em razão da perda de um alelo em combinação com a mutação ou metilação do outro alelo<sup>37,11</sup>. Recentes estudos com perfil de expressão têm demonstrado que CLI e CDI podem ser distinguidos também em nível genotípico<sup>28,63</sup>. Entretanto, os estudos incluíram poucos casos de CLI e ainda não demonstraram achados consistentes. Estudos com a técnica de *comparative genomic hybridization* mostraram, consistentemente, a perda de uma grande porção do braço longo do cromossomo 16, onde, entre muitos outros importantes genes, se localiza o gene da caderina E<sup>51,23,35,34</sup>.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O padrão de metastatização do CLI também difere do padrão do CDI. Enquanto o CDI tende a produzir mais derrames pleurais e metástases pulmonares, o CLI associa-se à maior taxa de metástases ósseas, gastrintestinais, peritoneais e ovarianas<sup>55,4,29</sup>. Entretanto, na maioria dos estudos, o prognóstico global dos pacientes com CDI e CLI parece semelhante<sup>55,56,4,58</sup>. Esses achados são de difícil interpretação, porque diferentes modalidades de tratamento foram usadas nesses estudos retrospectivos,

limitando a interpretação e o discernimento da real história natural do CLI e sua sensibilidade à quimioterapia e ao tratamento hormonal.

## QUAL A EVIDÊNCIA A FAVOR DA QUIMIOTERAPIA NO CLI PRECOZE?

Vários autores recentemente ressaltaram a relativa resistência de pacientes com CLI a vários tratamentos quimioterápicos neo-adjuntos (tabela 1)<sup>8,6,49,59,62</sup>. Na maior casuística publicada, que envolveu 1.034 pacientes, Cristofanilli e col. demonstraram que, entre 122 pacientes com CLI, a taxa de resposta patológica completa foi de 3%, comparada com 15% em 912 pacientes com CDI (p < 0,001)<sup>12</sup>. Curiosamente, apesar da falta de resposta à quimioterapia, pacientes com CLI tiveram melhor prognóstico a longo prazo<sup>12</sup>. É preciso notar que todas as pacientes receberam tratamento hormonal adjuvante após o término da quimioterapia neo-adjunta e da cirurgia. Esse melhor prognóstico pode ser resultado da sensibilidade à terapia endócrina ou da natureza indolente do CLI. Mais recentemente, dois estudos franceses confirmaram a baixa taxa de resposta patológica completa (RCp), tipicamente observada após quimioterapia neo-adjunta entre pacientes com CLI, se comparada às taxas observadas nas pacientes com CDI<sup>59,62</sup>.

Tabela 1. Séries de tratamento quimioterápico neo-adjunto

Primeiro autor (ano)	RCp / N	
	ILC	IDC
Cocquyt (2003)	0/26	15/101
Chaturvedi (2004)	0/31	44/260
Pu (2005)	0/5	4/41
Cristofanilli (2005)	4/122	138/908
Tubiana-Hulin (2005)	1/118	67/742
Vincent-Salomon (2005)	1/52	32/532
Total, n (%)	6/354 (1,7)	300/2584 (11,6)
Diferença entre CLI e CDI (intervalo de confiança de 95% e p)	9,9% (10,3%-16%; p < 0,001)	

CDI: carcinoma ductal invasivo; CLI: carcinoma lobular invasivo; RCp: resposta patológica completa.

As baixas taxas de resposta completa vistas no CLI são consistentes com as características histopatológicas dessa doença. Vários estudos demonstraram que tumores de mama que expressam RE e/ou são de baixo grau têm menor probabilidade de alcançarem RCp após quimioterapia pré-operatória<sup>12,9,5,46,41,21,54</sup>. Subtipos moleculares diferentes de câncer de mama também podem responder diferentemente à quimioterapia neo-adjunta. Tumores basalóides e que expressam HER-2 associam-se a altas taxas de RCp (45%), enquanto tumores luminais tiveram RCp de apenas 6%, e nenhuma resposta completa foi vista entre os pacientes com padrão de câncer *normal-like*<sup>53</sup>. Esses dados sugerem a necessidade de conduzir estudos clínicos em separado

para subtipos moleculares distintos de câncer de mama, para melhor definição do real valor de terapias sistêmicas hormonais e quimioterápicas em cada um deles.

Rouzier e col. desenvolveram um nomograma para prever RCp e sobrevida livre de metástases após quimioterapia neo-adjunta em pacientes com câncer de mama tratadas no M. D. Anderson Cancer Center e no Institute Gustav Roussy, na França<sup>54</sup>. O nomograma de RCp incluiu como variáveis preditivas o RE, o grau, o estágio TNM, a idade e o número de ciclos, enquanto o nomograma para sobrevida livre de doença em 5 e 10 anos teve como variáveis prognósticas o número de linfonodos axilares comprometidos, o tamanho do tumor residual, o grau, o RE e a histologia (CDI vs. CLI). O modelo também sugeriu que a maioria das pacientes com tumores de baixo grau e ricos em RE (como tipicamente são as pacientes com CLI) não se beneficiou de quimioterapia neo-adjunta e, possivelmente, seria mais bem tratada com terapia hormonal.

O Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group não fornece nenhuma informação a respeito do benefício da quimioterapia adjuvante ou hormonal de acordo com histologia, grau ou intensidade da expressão de RE<sup>16</sup>. Da mesma forma, as diretrizes de conduta atualmente disponíveis não incluem a histologia do tumor como um fator no processo de decisão clínica<sup>16,1,2,41,50,22,60</sup>. Assume-se, talvez erroneamente, que os benefícios terapêuticos estabelecidos para CDI também se aplicam aos casos de CLI. Em nossa avaliação, não há dados suficientes para tal conclusão; ademais, dados recentes, discutidos anteriormente, sugerem que tal extrapolação pode não ser apropriada. Examinando o *website*<sup>41</sup> do National Cancer Institute, excluindo-se estudos específicos para tumores HER-2 positivos, estudos de diferentes formas de terapia hormonal e aqueles com drogas, como o ácido zoledrônico, encontramos 16 estudos de fase III avaliando diferentes formas de quimioterapia adjuvante. Em todos eles, o principal critério de inclusão é "câncer de mama invasivo", independentemente da histologia. Isto evidencia que tanto no passado recente como nos estudos correntes nenhum estudo será capaz de esclarecer se pacientes com CDI e CLI devem ser tratadas de maneira similar ou distinta, no que tange a estratégias sistêmicas.

## UMA HIPÓTESE E A PROPOSTA PARA TESTÁ-LA

Com base no que foi discutido, nossa hipótese é a de que a literatura não fornece evidências contra ou a favor do tratamento quimioterápico para pacientes com CLI precoce<sup>27</sup>. Além das séries de tratamento neo-adjunto, discutidas anteriormente<sup>12,8,6,49,59,62</sup>, iniciamos a tentativa de testar nossa hipótese avaliando se os

estudos randomizados de tratamento neo-adjuvante ou adjuvante haviam incluído o tipo histológico como fator de estratificação ou como uma variável utilizada na análise dos resultados<sup>26</sup>. Encontramos 39 estudos randomizados de tratamento adjuvante e 17 de tratamento neo-adjuvante. De todos esses estudos, em apenas 1 os autores relatam os resultados de acordo com o tipo histológico<sup>14</sup>. Nesse estudo, 13% das pacientes tinham CLI e tiveram taxa de RCp de 4%, em comparação com a taxa de 8,3% nos casos com outros tipos histológicos. Nos estudos de tratamento adjuvante, apenas 4 citam a proporção de pacientes com CLI incluídas (9% a 12%), mas nenhum deles fornece resultados de sobrevida livre de doença ou global de acordo com a histologia<sup>20,3,24,40</sup>.

Com base em nossa revisão da literatura, concluímos que ainda não há evidências suficientes para indicar ou contra-indicar a quimioterapia para pacientes com CLI precoce. O próximo passo em nosso estudo será avaliar bancos de dados com informações individuais de pacientes incluídas em estudos randomizados, procurando avaliar se o tipo histológico se correlaciona com o resultado terapêutico. Tal estudo encontra-se em fase de planejamento, em colaboração com o grupo do M. D. Anderson Cancer Center. Independentemente do resultado de nosso estudo, que será, em última instância, uma análise de subgrupo, acreditamos que estudos

prospectivos serão necessários, no intuito de avaliar o benefício da quimioterapia neo-adjuvante ou adjuvante em pacientes com CLI precoce. Em outras palavras, é possível que tais pacientes necessitem apenas de tratamento sistêmico hormonal. Assim, sugerimos que o papel da quimioterapia na doença precoce possa ser avaliado de pelo menos duas diferentes maneiras: comparando-se a eficácia da quimioterapia entre as pacientes com CDI e com CLI ou a eficácia da quimioterapia e do tratamento hormonal em pacientes com CLI.

## CONCLUSÃO

Uma significativa proporção de mulheres com CLI todos os anos são candidatas à terapia local e sistêmica. Não obstante a importância relativa do CLI na saúde pública, é surpreendente a pouca informação na literatura médica direcionada ao manejo de pacientes com CLI, principalmente em relação à quimioterapia para doença precoce<sup>27</sup>. Em virtude dos poucos dados, sugerimos que a histologia deva ser mais investigada em futuros estudos, para evitarmos um possível supertratamento de pacientes com CLI.

## KEY WORDS

Breast cancer;  
Lobular;  
Chemotherapy.

## ABSTRACT

### CHEMOTHERAPY IN LOBULAR INVASIVE BREAST CANCER: IS THERE AN EVIDENCE?

Invasive lobular carcinoma is the second most frequent histological type of breast cancer, and one whose incidence seems to be increasing. Invasive lobular carcinoma displays unique clinical and biological features, when compared with invasive ductal carcinoma, and a significantly lower response rate to neoadjuvant chemotherapy. However, adjuvant chemotherapy is indicated for patients with invasive lobular carcinoma using the same criteria utilized for invasive ductal carcinoma. In this article, we provide an overview of the randomized trials of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy; at the present time, there is little evidence to support or to withhold chemotherapy for patients with early-stage, invasive lobular carcinoma. We thus suggest that the role of systemic chemotherapy for such patients is currently unclear, and an issue well deserving of more thorough investigation in future trials.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Adjuvant systemic therapy for women with node-negative breast cancer. CMAJ 1998; 158 Suppl 3:S43-51.
2. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer Adjuvant systemic therapy for women with node-positive breast cancer. CMAJ 1998; 158 Suppl 3:S52-64.
3. ANDERSSON M, KAMBY C, JENSEN MB et al. Tamoxifen in high-risk premenopausal women with primary breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. Report from the Danish Breast Cancer cooperative Group DBCG 82B Trial. Eur J Cancer 1999; 35: 1659-66.
4. ARPINO G, BARDOU VJ, CLARK GM, ELLEDGE RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. Breast Cancer Res 2004; 6: R149-56.
5. BEAR HD, ANDERSON S, BROWN A et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 2003; 21:4165-74.

6. CHATURVEDI S, HEYS SD, CHATURVEDI RS et al. Primary chemotherapy for breast cancers. Does histological type of cancer matter? *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88:S106 (1). Abstract 2089.
7. CHEN CL, WEISS NS, NEWCOMB P, BARLOW W, WHITE E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002; 287: 734-41-57.
8. COCQUYT VF, BLONDEEL PN, DEYPERE HT et al. Different responses to reoperative chemotherapy for invasive lobular and invasive ductal breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:361-7.
9. COLLEONI M, VIALE G, ZAHRIEH D et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6622-8.
10. COMMITTEE TWSHIS. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1701-12.
11. COWIN P, ROWLANDS T, HATSELL S. Cadherins and catenins in breast cancer. *Curr Opin Cell Biol* 2005; 17: 499-508.
12. CRISTOFANILLI M, GONZALEZ-ANGULO A, SNEIGE N et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol* 2005; 23:41-8.
13. DICOSTANZO D, ROSEN PP, GAREEN I, FRANKLIN S, LESSER M. Prognosis in infiltrating lobular carcinoma. An analysis of "classical" and variant tumors. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 12-23.
14. DIERAS V, FUMOLEAU P, ROMIEU G et al. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4958-65.
15. DU TOIT RS, LOCKER AP, ELLIS IO, ELSTON CW, NICHOLSON RI, BLAMEY RW. Invasive lobular carcinomas of the breast – The prognosis of histopathological subtypes. *Br J Cancer* 1989; 60: 605-9.
16. SMITH TJ, KHATCHERESSIAN J. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
17. FECHNER RE. Histologic variants of infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Hum Pathol* 1975; 6: 373-8.
18. FOOTE JR FW, STEWART FW. A histologic classification of carcinoma of the breast. *Surgery* 1946; 19: 74-99.
19. FOOTE JR FW, STEWART FW. Lobular carcinoma in situ: a rare form of mammary cancer. *Am J Pathol* 1941; 17: 491-6.
20. GERARD JP, HERY M, GEDOUIN D et al. Postmenopausal patients with node-positive resectable breast cancer. Tamoxifen vs FEC 50 (6 cycles) vs FEC 50 (6 cycles) plus tamoxifen vs control – Preliminary results of a 4-arm randomised trial. The French Adjuvant Study Group. *Drugs* 1993; 45(2): 60-7.
21. GIANNI L, ZAMBETTI M, CLARK K et al. Gene expression profiles in paraffin embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7265-77.
22. GOLDHIRSCH A, WOOD WC, GELBER RD, COATES AS, THURLIMANN B, SENN HJ. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3357-65.
23. GUNTHER K, MERKELBACH-BRUSE S, AMO-TAKYI BK, HANDT S, SCHRODER W, TIETZE L. Differences in genetic alterations between primary lobular and ductal breast cancers detected by comparative genomic hybridization. *J Pathol* 2001; 193: 40-7.
24. JAKESZ R, HAUSMANINGER H, HAIDER K et al. Randomized trial of low-dose chemotherapy added to tamoxifen in patients with receptor-positive and lymph node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1701-9.
25. JEMAL A, MURRAY T, WARD E et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
26. KATZ A, SAAD ED, PUSZTAI L. Is histology (His) relevant in adjuvant (Adj)/neoadjuvant (NA) therapy of breast cancer (BC)? *J Clin Oncol* 2006; 24(18S): 10541. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).
27. KATZ A. Does neoadjuvant/adjuvant chemotherapy change the natural history of classic invasive lobular carcinoma? *J Clin Oncol* 2005; 23:6796; author reply 6796-7.
28. KORKOLA JE, DEVRIES S, FRIDLAND J et al. Differentiation of lobular versus ductal breast carcinomas by expression microarray analysis. *Cancer Res* 2003; 63: 7167-75.
29. LAMOVEC J, BRACKO M. Metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma of the breast: an autopsy study. *J Surg Oncol* 1991; 48: 28-33.
30. LI C, MALONE K, PORTER P et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003; 289: 3254-63.
31. LI CI, ANDERSON BO, DALING JR, MOE RE. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA* 2003; 289: 1421-4.
32. LI CI, ANDERSON BO, PORTER P, HOLT SK, DALING JR, MOE RE. Changing incidence rate of invasive lobular breast carcinoma among older women. *Cancer* 2000; 88: 2561-9.
33. LI CI, WEISS NS, STANFORD JL, DALING JR. Hormone replacement therapy in relation to risk of lobular and ductal breast carcinoma in middle-aged women. *Cancer* 2000; 88: 2570-7.
34. LOO LW, GROVE DI, WILLIAMS EM et al. Array comparative genomic hybridization analysis of genomic alterations in breast cancer subtypes. *Cancer Res* 2004; 64: 8541-9.
35. LOVEDAY RL, GREENMAN J, SIMCOX DL et al. Genetic changes in breast cancer detected by comparative genomic hybridisation. *Int J Cancer* 2000; 86: 494-500.
36. MARTINEZ V, AZZOPARDI JG. Invasive lobular carcinoma of the breast: incidence and variants. *Histopathology* 1979; 3: 467-88.
37. MOLL R, MITZE M, FRIXEN UH, BIRCHMEIER W. Differential loss of E-cadherin expression in infiltrating ductal and lobular breast carcinomas. *Am J Pathol* 1993; 143: 1731-42.
38. MOLLAND JG, DONNELLAN M, JANU NC, CARMALT HL, KENNEDY CW, GILLET DJ. Infiltrating lobular carcinoma – A comparison of diagnosis, management and outcome with infiltrating duct carcinoma. *Breast* 2004; 13: 389-96.
39. MOORE MM, BOROSSA G, IMBRIE JZ et al. Association of infiltrating lobular carcinoma with positive surgical margins after breast-conservation therapy. *Ann Surg* 2000; 231:877-82.
40. NAMER M, FARGEOT P, ROCHE H et al. Improved disease-free survival with epirubicin-based chemoendocrine adjuvant therapy compared with tamoxifen alone in one to three node-positive, estrogen-receptor-positive, postmenopausal breast cancer patients: results of French Adjuvant Study Group 02 and 07 trials. *Ann Oncol* 2006; 17: 65-73.
41. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. Practice Guidelines in Oncology. Breast, 2005: Available at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf).

42. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE STATEMENT. Adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 5-15.
43. NEWCOMB P, TITUS-ERNSTOFF L, EGAN K et al. Postmenopausal estrogen and progestin use in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 593-600.
44. NEWCOMER LM, NEWCOMB PA, POTTER JD et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of breast cancer by histologic type (United States). *Cancer Causes Control* 2003; 14: 225-33.
45. NEWMAN W. Lobular carcinoma of the female breast. Report of 73 cases. *Ann Surg* 1966; 164: 305-14.
46. OGSTON KN, MILLER ID, SCHOFIELD AC et al. Can patients' likelihood of benefiting from primary chemotherapy for breast cancer be predicted before commencement of treatment? *Breast Cancer Res Treat* 2004; 86: 181-9.
47. POLEDNAK AP. Bilateral synchronous breast cancer: a population-based study of characteristics, method of detection, and survival. *Surgery* 2003; 133: 383-9.
48. PORTER PL, EL-BASTAWISSI AY, MANDELSON MT et al. Breast tumor characteristics as predictors of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2020-8.
49. PU RT, SCHOTT AF, STURTZ DE, GRIFFITH KA, KLEER CG. Pathologic features of breast cancer associated with complete response to neoadjuvant chemotherapy: importance of tumor necrosis. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 354-8.
50. RAVDIN PM, SIMINOFF LA, DAVIS GJ et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 980-91.
51. RICHARD F, PACYNA-GENGELBACH M, SCHLUNS K et al. Patterns of chromosomal imbalances in invasive breast cancer. *Int J Cancer* 2000; 89: 305-10.
52. ROSEN PP. *Rosen's breast pathology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
53. ROUZIER R, PEROU CM, SYMMANS WF et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5678-85.
54. ROUZIER R, PUSZTAI L, DELALOGUE S et al. Nomograms to predict pathologic complete response and metastasis-free survival after preoperative chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8331-9.
55. SASTRE-GARAU X, JOUVE M, ASSELAIN B et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer* 1996; 77: 113-20.
56. SMITH DB, HOWELL A, WAGSTAFF J. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: response to endocrine therapy and survival. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 979-82.
57. STEWART BJ, KLEIHUES P. *World cancer report*. Lyon: IARC Press, 2003.
58. TOIKKANEN S, PYLKKANEN L, JOENSUU H. Invasive lobular carcinoma of the breast has better short- and long-term survival than invasive ductal carcinoma. *Br J Cancer* 1997; 76: 1234-40.
59. TUBIANA-HULIN MJ, STEVENS DM, GUINEBRETIERE JMR et al. Response to primary chemotherapy in breast carcinoma depends on histological tumor type: a study on 860 patients from one institution. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94(Suppl 1): S228 (abstract 5063).
60. UNTCH M, KAHLERT V, MOEBUS C et al. Negative steroid receptor are a good predictor for response to preoperative chemotherapy in breast cancer (BC) – Results of a randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:9 (abstract 35).
61. VERKOOIJEN HM, FIORETTA G, VLASTOS G et al. Important increase of invasive lobular breast cancer incidence in Geneva, Switzerland. *Int J Cancer* 2003; 104: 778-81.
62. VINCENT-SALOMON A, PIERGA JY, GAUTIER C et al. Neoadjuvant chemotherapy for invasive lobular carcinoma of the breast: a poorer response rate but not a worse prognosis than invasive ductal carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94(Suppl 1): S231 (abstract 5071).
63. ZHAO H, LANGEROD A, JI Y et al. Different gene expression patterns in invasive lobular and ductal carcinomas of the breast. *Mol Biol Cell* 2004; 15: 2523-36.

**Endereço para correspondência:**

Artur Katz  
 Rua Adma Jafet, 91  
 01308-050 – São Paulo/SP  
 E-mail: artkatz@uol.com.br



Gabriela C. G. Martinez  
Carlos H. Menke  
Nilton Leite Xavier

Serviço de Mastologia  
do Hospital de Clínicas  
de Porto Alegre, Rio  
Grande do Sul

## MICROMETÁSTASES NO LINFONODO SENTINELA DO CÂNCER DE MAMA: PROGNÓSTICO E MANEJO

Rev bras Mastol 2007; 1:35-39

### UNITERMOS

Câncer de mama;  
Linfonodo sentinela;  
Micrometástase.

### RESUMO

O *status* dos linfonodos axilares permanece fundamental na decisão do estadiamento, prognóstico e tratamento no câncer de mama. A biópsia do linfonodo sentinela já está incorporada ao manejo cirúrgico, conseguindo prever com boa acurácia o risco do envolvimento axilar. Essa técnica permitiu qualificar a análise histopatológica do sentinela e, cada vez mais, depósitos tumorais nesse linfonodo, identificados como micrometástases (dimensões de 0,2 a 2 mm), são valorizados na terapêutica do câncer de mama. São controversos o real significado clínico e o tratamento cirúrgico ideal das micrometástases no linfonodo sentinela. A tendência atual é de se proceder ao esvaziamento axilar e indicar tratamento sistêmico adjuvante nos casos em que houver micrometástases no gânglio sentinela, porém não nas situações em que são encontradas apenas células tumorais isoladas. O nomograma do Memorial Hospital pode ser uma ferramenta útil neste cenário para a tomada de decisões individuais. Esta questão provavelmente terá uma resposta após os resultados de grandes ensaios clínicos em andamento.

### INTRODUÇÃO

A presença de metástase nos linfonodos regionais é componente crucial no estadiamento TNM, sendo o principal indicador prognóstico no câncer de mama.

Linfonodo sentinela (LS) é aquele que primeiro recebe a drenagem linfática do tumor mamário. Krag, em 1993, foi o introdutor da pesquisa do linfonodo sentinela em câncer de mama<sup>1</sup> e, rapidamente, a técnica foi sendo validada ao redor do mundo e hoje já está incorporada ao manejo cirúrgico dessa neoplasia. Como teste diagnóstico, revela acurácia em torno de 96%<sup>2</sup> para determinar o *status* dos linfonodos regionais, sendo a melhor alternativa ao esvaziamento axilar tradicional, diminuindo consideravelmente sua morbidade<sup>3</sup>. Porém, mesmo com sensibilidade e especificidade que vão de 90% a 100%, ainda não há dados conclusivos se a biópsia do linfonodo

sentinela apresenta o mesmo efeito na sobrevida global e livre de doença, quando comparada à dissecação axilar. Vários estudos prospectivos randomizados estão em curso, os quais deverão responder a essas questões.

Há muitos anos é do conhecimento dos patologistas que os linfonodos podem conter metástases ocultas, porém pouca atenção despertavam, seja pela dificuldade técnica de detecção, seja pelo questionamento de seu valor clínico. Comparado ao conteúdo axilar dos níveis I e II, o reduzido número de linfonodos sentinela permitiu seu estudo mais minucioso, qualificando a *performance* da análise patológica.

Em câncer de mama, a micrometástase (MIM) é definida pelo tamanho: a dimensão do depósito tumoral no linfonodo deve ser entre 0,2 e 2 mm, podendo envolver

um ou mais linfonodos. Já a metástase linfonodal é conceituada como células tumorais maiores que 2 mm<sup>4</sup>.

A metástase oculta pode ser uma micrometástase, mas não é definida pelo tamanho. É um achado não identificado na análise inicial do linfonodo, por congelação – hematoxilina/eosina (HE) –, sendo diagnosticada em testes adicionais (cortes subseriados, por exemplo). Avanços na biologia molecular e na imuno-histoquímica (IHC) possibilitaram maior habilidade na detecção das MIMs, surgindo um novo conceito: as células tumorais isoladas, definidas como células tumorais ou pequeno agrupamento de células menor que 0,2 mm na maior dimensão. São chamadas também de submicrometástases. Dowlatshahiki propôs que as células tumorais isoladas fossem compostas de 1 a 10 células e as “colônias”, de 20 a 30. Nelas, não há evidência histológica de atividade metastática (como proliferação e reação estromal ou invasão linfovascular na parede sinusal)<sup>5</sup>. Segundo Bleiweiss e col., pode ocorrer um “transporte benigno” de células tumorais que chegam ao linfonodo passivamente, após rompimento vascular traumático, como, por exemplo, por meio de biópsia percutânea do tumor. Outra possibilidade é a migração celular com o radiofármaco ou com o azul patente durante a pesquisa do sentinela. Essas células, entretanto, não sobrevivem nem se desenvolvem como verdadeira metástase<sup>6</sup>.

Assim, a sexta edição do *AJCC Cancer Staging Manual*<sup>7</sup> propõe nova subdivisão na classificação dos linfonodos regionais, detalhando ainda mais a categoria pN: células tumorais isoladas ( $\leq 0,2$  mm; pN0i+), consideradas como linfonodos negativos para evitar supertratamento dessas pacientes e micrometástases ( $> 0,2$  mm e  $\leq 2$  mm; pN1mi).

## DIAGNÓSTICO DAS MICROMETÁSTASES

Não se conhece a real frequência das MIMs, porque as estatísticas disponíveis são reflexo da busca do patologista e dos métodos empregados. Na literatura, a detecção das micrometástases varia entre 6,6% e 27,4%, com média de 15,1% (905 de 5.982 pacientes), representando cerca de 44,2% de todas as metástases do LS<sup>8</sup>. O protocolo ideal para exame histopatológico do linfonodo sentinela no câncer de mama ainda não foi determinado. A maioria dos trabalhos utiliza as técnicas de HE em blocos de parafina de inclusão total do linfonodo, bem como da IHC, que tem sido encorajada para diminuir o risco do sentinela falso-negativo. Em revisão de Weaver, utilizando a IHC nos blocos de parafina, há uma taxa de conversão para linfonodo positivo de 10% a 12% e, se a abordagem do patologista for mais minuciosa, a taxa aumentará para 25% a 30%. Porém, a aplicação da IHC de rotina torna este

método impraticável, em virtude dos custos envolvidos. O valor de uma lâmina corada por IHC é de US\$ 12. Tendo em conta dois gânglios sentinela por caso e 200 cortes, com 2 mm de intervalo por bloco, o total seria de US\$ 4.800 por paciente. Nos EUA, se todos os casos novos de câncer de mama, com axila clinicamente negativa, fossem analisados desta maneira, o gasto total seria de 690 milhões de dólares, além dos custos de interpretação de cerca de 57 milhões de lâminas<sup>9</sup>.

Segundo um estudo de Houvenaeghel e col.<sup>8</sup>, a detecção das MIMs está relacionada à técnica histopatológica utilizada e ao tamanho do tumor. Para Cserni e col., em revisão de 26 estudos, a IHC aumentou a positividade do LS em 9% a 47%, quando comparada somente com HE<sup>10</sup>. Para Klevesath e col., o valor da IHC é controverso. Em sua série de 216 pacientes, a IHC detectou MIMs não identificadas pelo HE em apenas 4% dos casos, concluindo que, até o significado prognóstico dessas metástases ser esclarecido, a IHC tem valor limitado no LS<sup>11</sup>.

Técnicas moleculares, particularmente a reação em cadeia da polimerase (PCR), não são específicas, apesar de sua boa sensibilidade, tendo utilidade apenas para fins de pesquisa.

Em relação ao número de cortes do LS, também não há definição padronizada. O Colégio Americano de Patologia recomenda inclusão total da peça, com cortes de até 2 mm. Houvenaeghel e col.<sup>8</sup>, utilizando mais de 6 cortes no LS, com intervalos de 50 a 500 microns, mostraram aumento de positividade estatisticamente significativo.

## EXAME TRANSOPERATÓRIO DE CONGELAÇÃO

O ideal seria descobrir a MIM no mesmo tempo cirúrgico, a fim de que, em caso de positividade, se evite segunda intervenção cirúrgica. Todavia, a execução de cortes seriados e IHC no transoperatório não é factível para a maioria dos centros de tratamento de câncer de mama, pois a análise completa demora cerca de 45 a 60 minutos<sup>2</sup>.

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a rotina do LS consiste na sua detecção intra-operatória por meio da injeção do azul patente, análise transoperatória com a secção da peça em duas partes, realização do *imprint* para citologia e/ou congelação. Posteriormente, o material é fixado em parafina, com inclusão total do LS para estudo com HE. Se o LS for negativo, realiza-se IHC para citoqueratina, usando os antígenos AE1 & AE3 para identificar possível metástase.

## DADOS DO NOSSO SERVIÇO

Nos últimos dois anos, foram incluídos em protocolo de pesquisa 124 casos de biópsia do linfonodo sentinela. A execução da análise histológica exigiu cortes mais seriados com alta positividade para micrometástase. O sentinela foi positivo por coloração HE em 55 pacientes (44,4%), sendo 17 casos com micrometástase. A IHC positivou mais 7 casos, e destes, somente 1 com macrometástase. Ao total, 69 LSs positivos (23 com micrometástase = 33,3%). Em todos os casos de LS positivo, houve esvaziamento axilar. Os dados complementares ainda estão em análise.

## SIGNIFICADO BIOLÓGICO DAS MICROMETÁSTASES

Descobrir o real significado das MIMs tem implicações clínicas muito importantes em dois aspectos:

### 1) Cirúrgico

O julgamento da implicância terapêutica de procedimentos axilares adicionais à biópsia do LS depende do nível de risco da paciente, aceitável ou não: omitir possível metástase axilar, comprometendo o estadiamento, ou, pelo contrário, realizar vários esvaziamentos axilares desnecessários. Este é o dilema em que atualmente nos encontramos.

A incidência de positividade axilar no caso de macrometástase no LS é, em média, de 52,3%, dependendo do tamanho do tumor, o que justifica o esvaziamento axilar.

Na meta-análise do grupo francês<sup>8</sup>, analisando 700 LSs com MIM, a taxa média de comprometimento axilar foi de 13,4%, comparada com 20,2% em meta-análise de Cserni e col.<sup>10</sup>. O tamanho do tumor (> 2 cm), o método de detecção das MIMs e a presença de invasão linfovascular, confirmando achados de Weiser, Turner e Nos<sup>12</sup>, foram significativos para o envolvimento axilar. Células tumorais isoladas não tiveram valor preditivo. Houvenaeghel identificou apenas três grupos de risco em que o esvaziamento axilar pode ser negligenciado – pT1a, pT1b e pT1c tubular, medular e coloidal, com risco de positividade axilar  $\leq$  5%. Essa meta-análise também não constatou diferença significativa para metástase axilar considerando a dimensão das micrometástases, diferentemente do trabalho de Viale e col.<sup>13</sup>. Isto é importante porque a maioria dos protocolos histopatológicos não identifica metástases < 0,2 mm.

Segundo Schrenk e col.<sup>14</sup>, em 18% dos pacientes com MIM no LS havia MTX adicional. Análise

multivariada mostrou associação significativa com tamanho das MIMs (< 0,5 mm) e invasão linfovascular. Para Leidenius e col.<sup>15</sup> e Fournier e col.<sup>16</sup>, o risco de envolvimento axilar na presença de MIM é menosprezível, porém sua amostra é pequena e o *follow-up* para diagnosticar doença axilar foi curto.

Giard e col.<sup>17</sup> recomendam esvaziar a axila até que estudos maiores sejam concluídos. Este trabalho faz uma análise sobre estudos em LS do melanoma<sup>18</sup>, mostrando que a recorrência nodal precoce após negativo poderia ser explicada pelo não-diagnóstico das MIMs na análise inicial do sentinela.

Viale e col. sugerem três achados fortemente associados à metástase axilar: tamanho das micrometástases, número de LSs envolvidos e invasão linfovascular peritumoral<sup>13</sup>. Tommaso, analisando a publicação de Viale e col., comenta que as MTXs axilares adicionais estão associadas não somente com o tamanho das MIMs, mas também à sua localização anatômica no LS: a prevalência do comprometimento axilar foi de 3% para MIM no seio subcapsular contra 29% quando intranodais ( $p = 0,0026$ ). Tal achado ainda não havia sido documentado no câncer de mama, tornando-se um novo preditor axilar<sup>19</sup>. Conclusão similar tem sido descrita no LS do melanoma maligno. Starz e col. mostraram pior prognóstico em pacientes com metástase intranodal quando comparados àqueles com localização capsular/subcapsular<sup>20</sup>.

A radioterapia axilar é uma alternativa aceitável para pacientes que não podem ou desejam esvaziamento cirúrgico. Há equivalente controle local e sobrevida para a paciente submetida à radioterapia comparada com dissecação axilar, quando a axila é clinicamente negativa<sup>21</sup>.

Doença metastática na axila quando há somente MIM no LS pode ser resultado da identificação incorreta deste, seja por má técnica, seja por desvio do fluxo linfático, quando há obstrução maciça dos ductos e do próprio LS por êmbolos tumorais<sup>13</sup>. O European Working Group for Breast Screening Pathology (2003) recomenda a palpação intra-operatória da axila para, eventualmente, reconhecer gânglios endurecidos, seja ou não o LS, e proceder à cirurgia adequada.

O Memorial Hospital propôs o uso de um nomograma para prever a probabilidade de MTX na axila com base em informações comumente acessíveis ao cirurgião. Trata-se de uma interessante ferramenta para quantificar o risco de MTX adicional que auxilia na discussão com a paciente. Está disponível para uso clínico via Internet<sup>22</sup>.

## 2) Sistêmico

A outra grande questão é: deve-se prescrever tratamento adjuvante sistêmico na presença de MIM?

Existem poucos trabalhos e os resultados são conflitantes. Séries grandes, com seguimento longo, sugerem pior sobrevida nas portadoras de MIM, pelo menos para algumas pacientes (pós-menopáusicas). Hsueh e col., analisando sete estudos num total de 1.855 pacientes, verificaram diminuição da sobrevida em média de 16,8%<sup>23</sup>. Em recente estudo de Colleoni e col., o envolvimento mínimo do LS está associado a pior prognóstico<sup>24</sup>.

O tratamento sistêmico para casos pN1mi é recomendado de acordo com diretrizes para pacientes com axila positiva, porém esta decisão não pode basear-se exclusivamente nos achados da IHC dos linfonodos até que o assunto seja mais bem clarificado. No momento, o mais sensato é ignorar as células tumorais isoladas, utilizando-as, de forma combinada com outros fatores, apenas dentro de um painel prognóstico. As MIMs, por seu maior tamanho, podem representar pior sobrevida e, provavelmente, mereçam tratamento sistêmico.

## CONCLUSÃO

Desde a introdução da biópsia do LS, micrometástases têm sido mais bem detectadas, em virtude de melhor análise patológica do linfonodo.

O significado clínico e o tratamento cirúrgico ideal dessas pacientes são controversos. O valor prognóstico continua em debate, em razão de resultados divergentes dos estudos. A indicação de adjuvância com base somente no critério das MIMs permanece questionada. Na ausência de estudos clínicos randomizados finalizados, comparando esvaziamento axilar ou não em pacientes com MIM, recomendam-se dissecação axilar e terapêutica adjuvante, se necessário, em pacientes pN1mi, porém não em casos de submicrometástase. A utilização do nomograma do Memorial Hospital pode ser uma interessante ferramenta auxiliar na tomada de decisões em âmbito clínico individual. A resposta para essas questões deve vir de quatro grandes estudos: dois americanos (ACOSOG-Z0011 e NSABP B-32), um inglês (ALMANAC) e outro suíço (IBCSG 23-01).

## KEY WORDS

Breast carcinoma;  
Sentinel lymph node;  
Micrometastases.

## ABSTRACT

### BREAST CANCER SENTINEL NODE MICROMETASTASES: PROGNOSIS AND MANAGEMENT

Axillary modal status remains as the most important parameter in breast cancer staging, prognosis and treatment. Sentinel node biopsy is now a standard procedure in the surgical management and an excellent risk predictor of axillary involvement. The detailed sentinel node histopathological analysis has led to the increasing discovery of tumoral deposits defined as micrometastases. The real biological significance of these micrometastases and their treatment are controversial in the literature. The current trend is to proceed with full axillary dissection and prescribe adjuvant treatment when micrometastases are found.

However, isolated tumor cells are detected these treatments are unnecessary. The Memorial Hospital nomogram could be an useful tool for individual decisions in the clinical setting. Answers to this question will probably be provided after the results of the large ongoing randomized clinical trials.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KRAG DN, HARLOW S. Current status of sentinel node surgery in breast cancer. *Oncology* 2003;17(12): 1663-6.
2. VERONESI U, PAGANELLI G, VIALE G et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(6): 546-53.
3. XAVIER NL, AMARAL BB, CERSKI CT et al. Sentinel lymph node identification and sampling in women with early breast cancer using <sup>99</sup>Tc<sub>m</sub> labelled dextran 500 and patent blue dye. *Nucl Med Com* 2001; 17 p.1109-17.
4. HERMANEK P, HUTTER RV, SOBIN LH, WITTEKIND C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999; 86(12): 2668-73.
5. DOWLATSHAHKI K. Lymph node micrometastases from breast carcinoma. Reviewing the dilemma. *Cancer* 1997.
6. BLEIWEISS IJ, NAGI CS, JAFFER S. Axillary sentinel lymph nodes can be falsely positive due to iatrogenic displacement and transport of benign epithelial cells in patients with breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(13): 2013-8.
7. GREENE FL, PAGE DL, FLEMING ID et al. *AJCC cancer staging manual*. 6<sup>th</sup> ed. New York: Springer, 2006.
8. HOUVENAEGHEL G, NOS C, MIGNOTTE H et al. Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of nonsentinel lymph node involvement – Groupe des Chirurgiens de la Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(12): 1814-22.
9. WEAVER DL. Sentinel lymph nodes and breast carcinoma: which micrometastases are clinically significant? *Am J Surg Pathol* 2003; 27(6): 842-5.
10. CSERNI G, AMENDEIRA I, APOSTOLIKAS N et al. Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. *Eur J Cancer* 2003; 39(12): 1654-67.
11. KLEVESATH MB, BOBROW LG, PINDERSE, PURUSHOTHAM AD. The value of immunohistochemistry in sentinel lymph node histopathology in breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 92(12): 2201-5.
12. NOS C, HARDING-MACKEAN C, FRENEAUX P et al. Prediction of tumour involvement in remaining axillary lymph nodes when the sentinel node in a woman with breast cancer contains metastases. *Br J Surg* 2003; 90(11): 1354-60.
13. VIALE G, MAIORANO E, PRUNERI G et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg* 2005; 241(2): 319-25.
14. SCHRENK P, KONSTANTINIUK P, WOLFL S et al. Prediction of non-sentinel lymph node status in breast cancer with a micrometastatic sentinel node. *Br J Surg* 2005; 92(6): 707-13.
15. LEIDENIUS MH, VIRONEN JH, RIIHELA MS et al. The prevalence of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with sentinel node micrometastases. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31(1): 13-8.
16. FOURNIER K, SCHILLER A, PERRY RR, LARONGA C. Micrometastasis in the sentinel lymph node of breast cancer does not mandate completion axillary dissection. *Ann Surg* 2004; 239(6): 859-63.
17. GIARD S, BARANZELLI MC, ROBERT D et al. Surgical implications of sentinel node with micrometastatic disease in invasive breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30(9): 924-9.
18. GERSHENWALD JE, COLOME MI, LEE JE et al. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol* 1998; 16(6): 2253-60.
19. DI TL, ARIZZI C, RAHAL D et al. Anatomic location of breast cancer micrometastasis in sentinel lymph node predicts axillary status. *Ann Surg* 2006; 243(5): 706-7.
20. STARZ H, BALDA BR, KRAMER KU, BUCHELS H, WANG H. A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma. *Cancer* 2001; 91(11): 2110-21.
21. LOUIS-SYLVESTRE C, CLOUGH K, ASSELAIN B et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2004; 22(1): 97-101.
22. VAN ZEE KJ, MANASSEH DM, BEVILACQUA JL et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(10): 1140-51.
23. HSUEH EC, TURNER RR, GLASS EC, BRENNER RJ. Sentinel node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg* 1999; 207-13.
24. COLLEONI M, ROTMENSZ N, PERUZZOTTI G et al. Size of breast cancer metastases in axillary lymph nodes: clinical relevance of minimal lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2005; 23(7): 1379-89.

### Endereço para correspondência:

Gabriela C. G. Martinez  
Rua Ramiro Barcelos, 2.350  
90035-903 – Porto Alegre/RS  
E-mail: manamartz@yahoo.com.br



## CALENDÁRIO DE EVENTOS

### **SIMPÓSIO INTERNACIONAL CÂNCER DE MAMA 2007**

Patrocínio: Hospital Sírio-Libanês  
São Paulo, 29 e 30 de junho de 2007  
Informações: (11) 3284-6680

### **CONGRESSO LATINO-AMERICANO DE MASTOLOGIA**

Patrocínio: Federação Latino-Americana de Mastologia  
Cuzco, 13 a 16 de setembro de 2007  
Informações: 0021 51-189-448-1214

### **XIV CONGRESSO BRASILEIRO DE MASTOLOGIA**

Patrocínio: Sociedade Brasileira de Mastologia  
Fortaleza, 18 a 21 de outubro de 2007  
Informações: (85) 3257-9556



# XIV CONGRESSO BRASILEIRO DE MASTOLOGIA

VII Simpósio do Instituto Europeu de Oncologia +  
Escola de Ginecologia e Mastologia do Professor J. A. Pinotti  
VI Encontro Brasileiro das Instituições Filantrópicas  
e Grupos de Apoio pela Saúde da Mama e  
Curso de Atualização da Escola Brasileira de Mastologia

17 a 20 de outubro de 2007  
Hotel Oásis Atlântico  
Fortaleza - Ceará - Brasil

Acesse o nosso site:

[www.mastologia2007.com.br](http://www.mastologia2007.com.br)

Prazo para envio de temas livres  
**31 de julho de 2007**

## VALORES PARA INSCRIÇÃO

	Até 11/05/2007	De 12/05 a 17/09/2007	No local do evento
Sócios quite da SBM*	R\$ 450,00	R\$ 500,00	R\$ 550,00
Não Sócios	R\$ 585,00	R\$ 650,00	R\$ 720,00
Residentes*	R\$ 225,00	R\$ 280,00	R\$ 320,00
Estudantes de Graduação*	R\$ 200,00	R\$ 240,00	R\$ 280,00
Outros Profissionais de Saúde*	R\$ 250,00	R\$ 300,00	R\$ 350,00
Curso	R\$ 80,00	R\$ 90,00	R\$ 100,00

\* Atenção: Com exceção de "NÃO SÓCIO", todas demais categorias têm que enviar os documentos necessários, como segue abaixo:

Sócios: Comprovante de sócio quite das sociedades supracitadas.

Residentes, Estagiários, Estudantes de Graduação, Pós-graduandos, Mestrandos e Doutorandos: comprovante de matrícula nos cursos supracitados ou declaração das instituições informando a residência, doutorado ou mestrado.

Promoção

Informações e Inscrições



Telefone: (71) 2104-3477

Fax: (71) 2104-3434

E-mail: [informa@eventussystem.com.br](mailto:informa@eventussystem.com.br)

## EDITORIAL

### **Assinaturas genéticas: fantasia ou realidade?**

Carlos Ricardo Chagas

## ARTIGOS ORIGINAIS

### **Inadequação no consumo de nutrientes em pacientes com neoplasia mamária**

Bruna Mara Okano São Pedro, Sara Maria Moreira Lima Verde,  
Mário Mourão Netto, Nágila Raquel Teixeira Damasceno

### **Onde está o atraso? Avaliação do tempo necessário para o diagnóstico e tratamento do câncer de mama nos serviços de oncologia da Faculdade de Medicina do ABC**

Damila Cristina Trufelli, Carolina Games Bensi, Caio Eduardo Valada Pane,  
Eliete Ramos, Fabiana Celi Otsuka, Natalia Grandini Tannous,  
Sandra Frankfurt, Ricardo Mazzei, Ivo Carelli, Auro Del Giglio

### **Descarga papilar: relação com o câncer de mama e estratégias para a sua abordagem**

Roberto José S. Vieira, Patricia P. Frankel, Luiz Claudio Santos Thuler,  
Luís Claudio Belo Amêndola, Elizabeth Pinheiro, Viviane F. Esteves,  
Gustavo R. Soares, Alessandra B. Zanato, Elizabeth Avvad-Portari

## RELATO DE CASO

### **Fibromatose mamária**

João Bosco B. Wanderley, Nayene Gremaschi Viana Marques, Luiz Carlos Takita,  
Gustavo Ribeiro Falcão, Fernanda Milanezi, Fernando C. L. Schmitt, Thayana Maria Jorge Camargo

## ARTIGOS DE REVISÃO

### **Quimioterapia no carcinoma lobular invasivo: qual a evidência?**

Artur Katz, Carlos Henrique A. Teixeira, Everardo D. Saad

### **Micrometástases no linfonodo sentinela do câncer de mama: prognóstico e manejo**

Gabriela C. G. Martinez, Carlos H. Menke, Nilton Leite Xavier