

REVISTA BRASILEIRA
DE

Mastologia



Volume 11 © Número 4 © dezembro 2001

2001

**COMPROVADA
EFICÁCIA NO
TRATAMENTO DO
CÂNCER DE MAMA¹**

superior atividade
frente ao anastrozol³



FEMARA*
letrozol

A melhor escolha^{1,2,3,4}

Informações completas sobre o produto e referências bibliográficas
no interior desta revista

 **NOVARTIS**

NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP - CEP 04706-900
Caixa Postal 21.460 - ® = Marca registrada
www.novartisfarma.com.br

SIC

Serviço de Informações
ao Cliente
0800-113003
Ligação Gratuita



REVISTA BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia
Departamento Científico da Associação Médica Brasileira
ISSN 0140-8058

EDITORES

Afonso Celso Pinto Nazário
Vinícius M. Budel



EDITORES-ADJUNTOS

Bruno Ferrari
Cesar Cabello dos Santos
Paulo Maurício S. Pereira

REDATORES

Juvenal Mottola Jr.
Luís Gerk de Azevedo Quadros
Maria Aparecida Cardoso

CONSELHO EDITORIAL

Presidente

Alfredo Carlos S. D. Barros

Ana Lucia Rezende Gomes
Brás Martorelli
Delcio Scandiuizzi
Flavio Franco Montoro
Gabriel de Almeida Júnior
Gil Facina
Gilberto N. Ericksen
Guilherme B. Castro
João Bosco Silveira
José A. C. Cavalheiro
José Luiz Esteves

José Roberto Filassi
Luis Antonio Brondi
Luis Antonio L. Silveira
Marcos Ceccato
Maria Cristina Andrade
Maria Inês M. Fabrício
Mauricio Sena Martins
Miguel T. Teixeira Leite
Paulo César Cará
Ricardo Mazzei
Vera Barreto
Wilmar J. Manoel

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Fundador: Alberto L. M. Coutinho

Diretoria

Presidente

Alfredo Carlos S. D. Barros

Vice-presidentes

Licurgo Bastos Júnior

Luiz Henrique Gebrim

Maciel O. Matias

Regis Sales Azevedo

Sérgio Hatschbach

Secretário-geral

Carlos Ricardo Chagas

Secretário-adjunto

Jorge V. Biazus

Tesoureiro-geral

Pedro Aurélio O. do Carmo

Tesoureira-adjunta

Lenise Omena Gama

CONSELHO DELIBERATIVO

Presidente

Henrique M. Salvador Silva

COMISSÃO CIENTÍFICA

Presidente

Ézio Novais Dias

Revista Brasileira de Mastologia

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Fundador: Antonio S. S. Figueira Filho

Volume 11 Número 4 Dezembro de 2001

Produção Editorial e Impressão

Lemos Editorial & Gráficos Ltda.

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

Diretor-presidente: Paulo Lemos

Diretor-superintendente: José Vicente De Angelo

Vice-presidente de negócios: Idelcio D. Patricio

Gerente comercial: Rosangela Moura Aguiar

Coordenação comercial: Patrícia Costa

Produção editorial: Sandra Santana

Revisão: Ricardo Delgado e Lia Márcia Ando

Diagramação: Artur Luiz Pinto Barbosa

Digitalização de imagens: Adriano Montanholi

Arte-final da capa: Rogério L. da Camara

Assinaturas

Sociedade Brasileira de Mastologia

Praça Floriano, 55 – sala 801

CEP 20031-050 – Centro – Rio de Janeiro, RJ

Tel.: (0XX21) 262-7306

Fax: (0XX21) 524-6227

E-mail: sbmasto@domain.com.br

Circulação: Trimestral

Tiragem: 3.000 exemplares



EDITORIAL

121 INTEGRAÇÃO MASTOLOGIA-CIRURGIA PLÁSTICA: BENEFÍCIOS PARA TODOS

Miguel Sabino Neto

ARTIGOS ORIGINAIS

123 EMPREGO DA TÉCNICA DE ALTA FREQUÊNCIA NA MASTECTOMIA RADICAL PARA REDUÇÃO DA DRENAGEM PÓS-OPERATÓRIA

José Francisco Rinaldi, Sebastião Piato

127 REPARAÇÃO TARDIA DA QUADRANTECTOMIA SÚPERO-LATERAL DA MAMA COM RETALHO TORACOAXILAR

Elvio Bueno Garcia, Lydia Masako Ferreira, Miguel Sabino Neto, Helton Traber de Castilho, José Augusto Calil, Luis Eduardo Felipe Abla

132 AVALIAÇÃO DA INSTALAÇÃO E DA UTILIZAÇÃO DE SISTEMAS PARA ACESSO VENOSO CENTRAL TOTALMENTE IMPLANTÁVEL EM MULHERES COM CÂNCER

Júlio César Teixeira, César Cabello dos Santos, Silvia Renata Pereira, Adriana de Cássia Paiva dos Santos

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

137 ASPECTOS ÉTICOS RELACIONADOS À BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DA MAMA

Cícero de Andrade Urban, Rubens Silveira de Lima, Eduardo Schünemann Júnior, Cristina Carvalho, Lúcia de Noronha, Simon Wiesel Bardoe

143 HER-2/neu (C-erbB-2) E CÂNCER DA MAMA

Carlos E. Bacchi

RELATOS DE CASO

151 ABSCESSO SUBAREOLAR EM HOMEM

Cleverson Winston de Liz Medeiros, Cícero Andrade Urban, William Kondo, Ivo Baptista Júnior, Lucia Noronha, Rubens Silveira de Lima

154 LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DA MAMA NO HOMEM

Alfredo Carlos S. D. Barros, Maria Aparecida Cardoso, Felipe Andrade, Paulo Aguirre da Costa, Peng Sheng, Christina Pelizon

NORMAS EDITORIAIS

I. INFORMAÇÕES GERAIS

A *Revista Brasileira de Mastologia* é uma publicação oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia, com periodicidade trimestral. Aceita matérias inéditas para publicação na forma de artigos originais, artigos de atualização e relatos de casos. É indexada na base de dados LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciência 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:

Vinícius M. Budel

Editor da *Revista Brasileira de Mastologia*

Av. Candido Hartmann, 528 – Curitiba, PR – CEP 80730-440

Telefax: (0XX41) 336-1243

II. APRESENTAÇÃO DOS TRABALHOS

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

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

a) Primeira página

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

b) Segunda página

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

c) Terceira página

- Título em inglês
- *Abstract*
- *Keywords*

d) Quarta página

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

e) Texto

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

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

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

III. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Devem ser ordenadas alfabeticamente, com base no último sobrenome do autor principal, e numeradas. As citações serão identificadas no texto por suas respectivas numerações 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 www.pucrs.br/biblioteca/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: 146-151.

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

b) Capítulos de livros

SWAIN SM, LIPPMAN ME. Locally advanced breast cancer. In: Bland KI, Copeland EM. *The Breast. Comprehensive management of benign and malignant diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1991: 843-62.

c) Livros

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

d) Referência de trabalho apresentado em evento

TARRICONE V, NOVAES SP, PINTO RC, PETTI DA. Tratamento conservador do câncer de mama. XI Congresso Brasileiro de Mastologia. Foz de Iguaçu; 1998.

e) Referência de trabalho de autoria da entidade

AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION. Mammographic criteria for surgical biopsy of nonpalpable breast lesions. Report of the AMA Council on Scientific Affairs. Chicago: American Medical Association, 1989; 9-20.

f) Referência de tese

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

IV. ILUSTRAÇÕES

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

V. PONTOS A CONFERIR

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

1. Na primeira página, consta serviço em vez de titulação?
 sim não
2. O resumo está de acordo com o *abstract*? sim não
3. Os unitermos estão de acordo com os *keywords*?
 sim não
4. Na terceira página, consta o título em inglês? sim não
5. A carta de autorização para publicar o artigo, com a assinatura do autor e co-autores, foi enviada? sim não
6. A divisão de tópicos está correta? 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 RBMA? sim não
 - e) Os artigos estão em ordem alfabética? sim não
8. Tabelas
 - a) As legendas das tabelas são auto-explicativas? sim não
 - b) As tabelas apresentam autores que não estão presentes 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



Miguel Sabino Neto

INTEGRAÇÃO MASTOLOGIA–CIRURGIA PLÁSTICA: BENEFÍCIOS PARA TODOS

Rev bras Mastol 2001; 11 (4): 121-122

O tratamento do câncer da mama tem evoluído em vários aspectos, envolvendo o tratamento cirúrgico e a terapêutica adjuvante. O diagnóstico precoce e a possibilidade de um tratamento cirúrgico conservador, a melhora na qualidade da radioterapia e os avanços na quimio e na hormonioterapia oferecem às pacientes maior segurança e uma perspectiva mais positiva para todo o tratamento.

Em paralelo a esses avanços, notamos que na Cirurgia Plástica as melhoras técnicas e táticas vêm sendo acompanhadas pela preocupação com a função e com a patologia mamária. São exemplos a evolução no sentido da preservação do complexo areolopapilar nas mastoplastias de redução e a preocupação crescente com a qualidade dos implantes mamários em relação ao seu posicionamento e seguimento de pós-operatório.

Por outro lado, as mamas têm, cada vez mais, papel fundamental na feminilidade, a ponto de uma deformidade congênita ou adquirida poder se tornar fator limitante para a mulher em vários aspectos.

Esse binômio patologia mamária–preservação estética, ou seja, Mastologia e Cirurgia Plástica, parece favorecer cada vez mais para um denominador comum. Como sabemos, hoje são muitas as situações em que a atuação conjunta dessas duas especialidades são estreitas.

Talvez o exemplo mais gritante dessa associação esteja no câncer da mama. Seja na quadrantectomia ou na mastectomia, a participação conjunta desses especialistas pode oferecer melhora em todos os pontos, sem diminuir a proposta radical do tratamento. A simbiose de conhecimentos gera alterações positivas em termos de variações nas incisões, táticas e técnicas e, por conseguinte, melhor resultado e maior confiança da paciente.

Os mais céticos poderiam questionar a interferência da reconstrução no seguimento oncológico, argumento esse de difícil sustentação quando as variáveis técnicas oferecem-nos arsenal amplo e seguro, que pode se adequar a cada caso. Há quem considere os aspectos financeiros envolvidos fator limitante. Mas devemos considerar que existe crescente exigência para que os planos de saúde ofereçam respaldo a esse tratamento, mormente após o compromisso do SUS em dar cobertura, em sua rede, à reconstrução das mamas. De qualquer modo, todos esses fatores devem sempre ser considerados, porém existe um que deve ser, a

nosso ver, cada vez mais valorizado, que é a vontade da paciente. Essa é uma circunstância de demasiada angústia para a mulher, que pode levá-la a uma situação de perda considerável, por vezes beirando a mutilação, e a perspectiva de reconstrução pode ao menos minimizar esse efeito tão negativo. Esse alento por vezes se transforma em ânimo e coragem para se encarar a doença e suas conseqüências com maior disposição e otimismo.

Denota-se assim que a integração entre o mastologista e o cirurgião plástico tem se tornado um fator diferencial de qualidade do serviço e da equipe e praticamente uma exigência das pacientes que, munidas de todo o tipo de informação, procuram o que pode haver de melhor para a sua terapêutica.

Desse modo, parece-nos cada vez mais salutar a convivência e a troca de experiências entre essas especialidades, que, sem sombra de dúvida, têm como maior favorecidas as pacientes, que passam a ter a segurança do tratamento oncológico radical associada a uma abordagem estética que lhes propicia um bom seguimento, com preservação e, por vezes, melhora de sua qualidade de vida.



José Francisco Rinaldi
Sebastião Piató

Departamento de Obstetrícia e
Ginecologia da Santa Casa de
Misericórdia de São Paulo.

EMPREGO DA TÉCNICA DE ALTA FREQUÊNCIA NA MASTECTOMIA RADICAL PARA REDUÇÃO DA DRENAGEM PÓS-OPERATÓRIA

Rev bras Mastol 2001; 11 (4): 123-126

UNITERMOS

Câncer da mama;
Cirurgia;
Mastectomia.

RESUMO

Este estudo teve como propósito verificar se a utilização de cirurgia com bisturi de alta frequência apresenta eficácia para reduzir a quantidade de material líquido drenado após a realização de mastectomia radical. A cirurgia de alta frequência foi empregada em 15 mastectomias realizadas no tratamento de câncer mamário nos estádios clínicos II e III. O grupo-controle consistiu em 15 portadoras de câncer mamário, nos mesmos estádios clínicos, que foram submetidas à mastectomia radical pela técnica convencional. A análise estatística dos resultados revelou que o volume total drenado foi significativamente menor no grupo de estudo.

Aceito para publicação em outubro de 2001

INTRODUÇÃO

Desde 1894, ano em que Halsted divulgou sua técnica de mastectomia radical para o tratamento do câncer da mama, numerosos procedimentos intra-operatórios foram idealizados para reduzir o exsudato e o transudato resultantes da ressecção cirúrgica e da linfadenectomia.

Entre os referidos artifícios, cumpre assinalar as técnicas de sutura destinadas a reduzir o espaço morto resultante da mastectomia e linfadenectomia axilar^{1,4,5,7} e o emprego de cola de fibrina².

Na literatura relacionada ao assunto não encontramos referências ao emprego da técnica de alta frequência na realização da mastectomia radical, ainda que a mesma venha sendo utilizada amiúde em cirurgias ginecológicas, especialmente em excisões amplas do colo uterino^{7,8,9}. Com a finalidade avaliar a eficácia da mesma na redução do

drenado pós-operatório, realizamos o presente estudo caso-controle.

MÉTODO

Desde outubro de 1994 até março de 1996, 15 pacientes com carcinoma da mama nos estádios clínicos IIb e IIIa foram submetidas à mastectomia radical pela técnica de Patey, utilizando-se técnica de alta frequência.

No mesmo período, outras 15 pacientes com carcinoma mamário nos mesmos estádios clínicos foram tratadas pela mesma cirurgia radical, empregando-se técnica convencional. Espécimes cirúrgicos de 2 pacientes, sendo uma de cada grupo, foram utilizados para estudo histológico dos vasos linfáticos seccionados pela técnica de alta frequência e bisturi de lâmina fria.

Para a realização das mastectomias radicais do grupo de estudo utilizou-se unidade de alta frequência, com potência de 135W. O acessório empregado para secção da glândula mamária e extirpação da cadeia linfática axilar foi um eletrodo com ponta de tungstênio medindo 0,2 mm de diâmetro e 1,5 cm de comprimento.

Durante os procedimentos cirúrgicos regulou-se o aparelho para formas de onda nas posições *blend* e *hi blend*, com potência 4, que proporcionou mistura de 40% de corte e 60% de coagulação.

Na seqüência expomos os aspectos de interesse acerca do emprego da técnica de alta frequência na prática da mastectomia radical modificada.

Durante a disseção dos retalhos cutâneos umedeceu-se o campo com soro fisiológico, para facilitar a volatilização das células de gordura. Por ocasião da disseção dos vasos linfáticos aferentes dos 3 níveis da axila, com vista à melhor exposição anatômica da veia axilar e dos seus ramos, procedeu-se a prévia divulsão com tesoura do tecido areolar circundante. Uma vez obtida adequada exposição da referida veia, realizou-se a secção dos vasos linfáticos. Completou-se, a ressecção da mama e do músculo peitoral menor. Em ambos os grupos inseriu-se dreno por sucção com ramo único de 4,8 mm de diâmetro sob o músculo peitoral maior. Os movimentos do membro superior não foram restringidos, mas exercícios de fisioterapia foram retardados até a retirada do dreno.

O líquido drenado foi desprezado nas primeiras 12 horas. Em seguida realizou-se a qualificação do material drenado até que o débito se apresentasse inferior a 50 ml em 24 horas com conseqüente retirada do dreno.

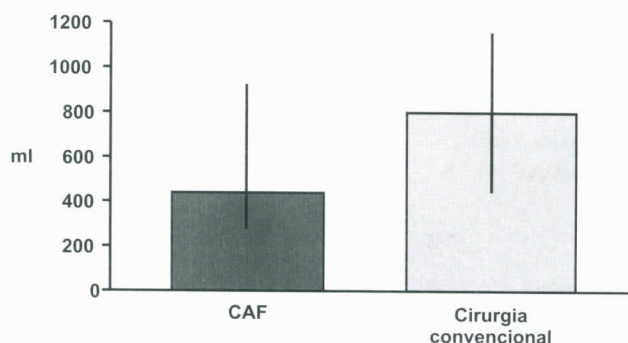
RESULTADOS

Os resultados desse estudo foram processados no programa *Epi-info* 6.01. Como se pode observar na tabela 1 e na figura 1, o volume total drenado foi significativamente menor no grupo de pacientes submetidas à mastectomia radical pela técnica de alta frequência.

Tabela 1: Média, mediana e amplitude do volume total drenado das pacientes dos grupos de estudo e controle

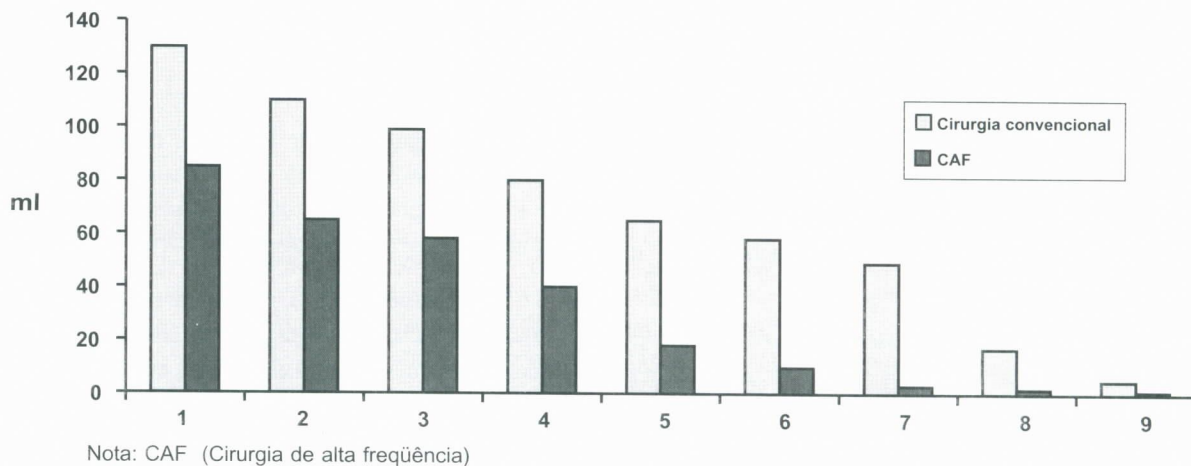
Grupo	Volume Total Drenado (ml)		
	Média	Mediana	Amplitude
CAF	484,5	500,0*	125,0-820,0
Convencional	823,3	836,0	422,0-1150,0

*Teste de Mann-Whitney: $p < 0,01$



Nota: CAF (Cirurgia de alta frequência)

Figura 1 – Mediana e amplitude do volume total drenado nos grupos de estudo e controle



Nota: CAF (Cirurgia de alta frequência)

Figura 2 – Média diária do volume total drenado (ml) nos grupos de estudo e controle

Na figura 2 expomos as médias diárias do volume drenado, podendo-se verificar redução significativa desde o primeiro dia pós-operatório.

Em relação ao estudo histológico dos vasos linfáticos seccionados, verificou-se, como mostrado na figura 3, que no material da paciente submetida à técnica de alta frequência ocorreu obstrução da luz ocasionada por coagulação protéica na parede

A figura 4 mostra o vaso linfático da paciente operada pelo método convencional, sem apresentar obstrução da luz e alteração da parede (HE, \pm 200X).

DISCUSSÃO

Os procedimentos intra-operatórios até hoje utilizados, com finalidade de reduzir a drenagem pós-mastectomia radical, têm apresentado modestos resultados e alguns inconvenientes. Preconizaram-se, inicialmente, os pontos de aproximação dos retalhos cutâneos com os planos profundos, com vista a ocluir o espaço morto

resultante da exérese da mama e da linfadenectomia axilar. A transfixação da pele, idealizada por Orr⁷, ocasiona no pós-operatório imediato o aumento do risco de necrose dos retalhos. As técnicas de Larsen e Hugan e de Aitken et al.¹, que se baseiam na sutura de aproximação dos retalhos cutâneos com as bordas dos músculos grande dorsal e peitoral maior, dificultam a mobilização do membro superior e podem ocasionar compressão dos vasos sanguíneos da axila. Em relação ao emprego da cola de fibrina, existe o risco de tromboembolismo.

Tendo em vista que na mastectomia radical pela técnica convencional os vasos linfáticos permanecem abertos, idealizamos o emprego da técnica de alta frequência para obter a oclusão dos mesmos. Através de estudo histológico preliminar, verificamos que o vaso linfático seccionado pela técnica de alta frequência apresenta-se obliterado, enquanto aquele incisado com bisturi de lâmina fria mostrou-se patente (Figuras 3 e 4).

O estudo estatístico evidenciou redução significativa da drenagem no grupo submetido à mastectomia radical com técnica de alta frequência, em comparação ao grupo em que se utilizou técnica convencional.

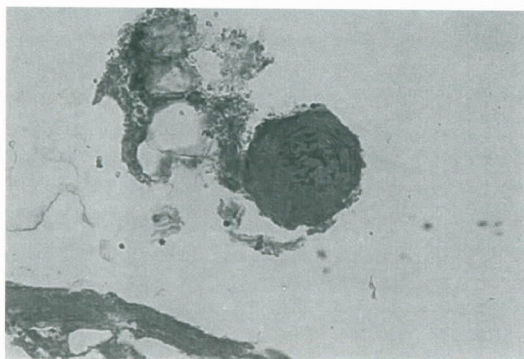


Figura 3 – Aspecto do vaso linfático seccionado pela técnica de alta frequência (HE, \pm 200X)

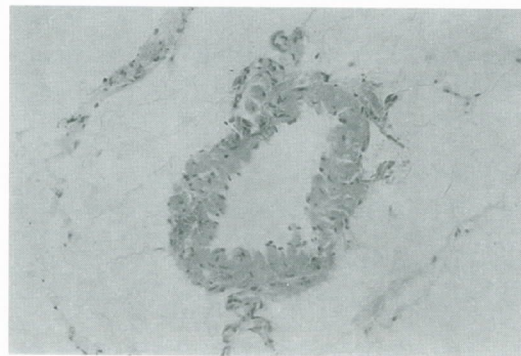


Figura 4 – Aspecto do vaso linfático seccionado pela técnica convencional (HE, \pm 200X)

KEYWORDS

Breast cancer;
Surgery;
Mastectomy.

ABSTRACT

THE USE OF ELECTROSURGERY IN RADICAL MASTECTOMY REDUCING POSTOPERATIVE DRAINAGE

The aim of this study was to verify if the electrocautery would reduce the amount of drainage after radical mastectomy. The technique was used in 15 mastectomies for stages II and III breast cancer. Control group was patients with breast cancer, in the same stages II and III, who were submitted to radical mastectomy by conventional technique. Statistical analysis of the results revealed that drainage was significantly decreased in the group with high frequency treatment.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AITKEN DR, HUNSAKER R, JAMES AG. Prevention of seromas following mastectomy and axillary dissection. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158: 327-30.
2. GIOFFRÉ FLORIO MA, MEZZASALMA F, MAGANARO T, PAKRAVANAN H, COGLIANDOLO A. The use of fibrin glue in the surgery of breast carcinoma. *G Chir* 1993; 14: 239-41.
3. HALSTED WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1884 to January 1889. *Ann Surg* 1894; 20: 497.
4. HALSTED WS. Developments in skin grafting operation for cancer of the breast. *Jama* 1913; 60: 416.
5. KEYES EL, HAWBO, SHERWIN CS. Basting the axillary flaps in radical mastectomy by subcutaneous sutures. *AMA Arch Surg* 1955; 71: 419-23.
6. MOR-YOSEF S, LOPES A, PEARSON S, MONAGHAN JM. Loop diathermy come biopsy. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 884-6.
7. ORR TG. An incision and method of wound closure for radical mastectomy. *Ann Surg* 1951; 135: 218-20.
8. PRENDIVILLE W, CULLIMORE J, NORMAN S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96: 1054-60.
9. WRIGHT TC, RICHART RM, FERENCZY A. Electrosurgery for HPV – related diseases of the lower genital tract. New York: Arthur Vision. 1992; 272p.

Endereço para correspondência:

José Francisco Rinaldi

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – Dogi

Rua Dr. Cesário Motta Jr., 112

CEP 01277-900 – São Paulo, SP

E-mail: cedogi@santacasasp.org.br



Elvio Bueno Garcia
Lydia Masako Ferreira
Miguel Sabino Neto
Helton Traber de Castilho
José Augusto Calil
Luis Eduardo Felipe Abla

Disciplina de Cirurgia Plástica da
Universidade Federal de São Paulo –
Escola Paulista de Medicina.

REPARAÇÃO TARDIA DA QUADRANTECTOMIA SÚPERO- LATERAL DA MAMA COM RETALHO TORACOAXILAR

Rev bras Mastol 2001; 11 (4): 127-131

UNITERMOS

Câncer da mama;
Reconstrução mamária;
Mamoplastia.

RESUMO

Estudamos o uso do retalho toracoaxilar na reparação tardia da quadrantectomia súpero-lateral, associada à mastoplastia contralateral, demonstrando os resultados e o seguimento pós-operatório, entre maio de 1998 e dezembro de 2000.

Nossa casuística foi composta por 8 pacientes que apresentavam seqüelas de quadrantectomia súpero-lateral associada à assimetria da mama contralateral.

O seguimento pós-operatório variou entre 8 e 43 meses, com média de 25,5 meses.

O retalho foi viável em 100% dos casos, e todas as 8 pacientes (100%) fizeram auto-avaliação dos resultados estéticos, classificando-os como excelentes. A equipe médica avaliou os resultados como bons.

O retalho mostrou-se viável e de fácil realização, com resultados estéticos satisfatórios, expandindo as possibilidades de reparação tardia nas quadrantectomias súpero-laterais.

Aceito para publicação em outubro de 2001

INTRODUÇÃO

O câncer da mama é o carcinoma mais freqüente que acomete a população feminina; no Brasil, foram estimados 28 mil casos novos de câncer mamário para o ano de 1997¹⁴. Sua alta incidência, associada aos traumas físico e psicológico, conseqüentes de seu tratamento, tem estimulado a comunidade médico-científica na busca de tratamentos mais conservadores e de soluções táticas e técnicas para a sua reparação.

A quadrantectomia permite tratar o câncer sem ablação da mama, porém os resultados estéticos obtidos

apenas com o fechamento primário nem sempre são favoráveis, podendo representar para as pacientes não só o estigma da doença maligna, mas também a perda de parte de sua integridade corpórea.

As seqüelas do tratamento conservador não são raras e, nesse sentido, várias proposições de técnicas e táticas para as sua reparação têm surgido, como: zetaplastia, retalhos locais e a distância, com a intenção de melhorar os resultados estéticos do tratamento conservador^{1,3,4,6,10}.

Os excelentes resultados decorrentes da utilização do retalho toracoaxilar na reparação imediata da

quadrantectomia súpero-lateral⁵, associados à simplicidade de sua execução, estimularam-nos a empregá-lo na reparação tardia das seqüelas do tratamento conservador.

O objetivo deste estudo foi descrever a utilização do retalho toracoaxilar, associada à mastoplastia contralateral na reparação tardia das seqüelas da quadrantectomia súpero-lateral.

MÉTODO

Nossa casuística foi composta de 8 pacientes portadoras de seqüelas estéticas pós-quadrantectomia súpero-lateral da mama submetidas à reconstrução tardia com retalho toracoaxilar, associada à mastoplastia redutora contralateral, realizadas entre maio de 1998 e dezembro de 2000.

O seguimento pós-operatório variou entre 8 e 43 meses, com média de 25,5 meses.

Tratamos apenas pacientes que apresentavam seqüelas de quadrantectomia súpero-lateral associadas à assimetria mamária e liberadas pela mastologia para a cirurgia reparadora.

As pacientes foram informadas sobre as possibilidades de reparação e tiveram seus anseios e expectativas levados em consideração. Todas as pacientes optaram pela utilização do retalho toracoaxilar, principalmente pelo fato da não-utilização de implantes e a simplicidade do

método; também foram informadas sobre os riscos e os benefícios do tratamento.

Avaliação dos resultados

Os resultados estéticos foram avaliados no sexto mês de pós-operatório, baseados na opinião das pacientes, seguindo uma escala gradual de 1 a 10, e foram classificados como: excelente: 8 a 10; bom: 6 a 7; regular: 4 a 5 e ruim: menor ou igual a 3.

A equipe médica avaliou os resultados como: excelente, bom, regular e ruim, observando três critérios: assimetria das aréolas, assimetria do volume e retração, de acordo com os estudos de Moro⁹, nos quais os resultados são considerados excelentes: na ausência ou quase total ausência desses problemas; bom: leve assimetria das aréolas e assimetria de menos de um terço do volume mamário; regular: assimetria de mais de um terço do volume ou retração da mama; pobre: quando dois ou mais desses problemas estão presentes.

Planejamento cirúrgico

Demarcamos o retalho, de forma triangular, em posição horizontal, com a base voltada para a mama, e dimensões dentro da necessidade e da possibilidade de cada caso. A demarcação inicia-se na margem lateral da cicatriz, seguindo em direção ao prolongamento do sulco inframamário na região axilar. O tecido redundante da porção lateral da linha axilar é utilizado de maneira que a área doadora feche por primeira intenção. Na mama contralateral foi planejada mastoplastia em T invertido¹² (Figuras 1 e 2).

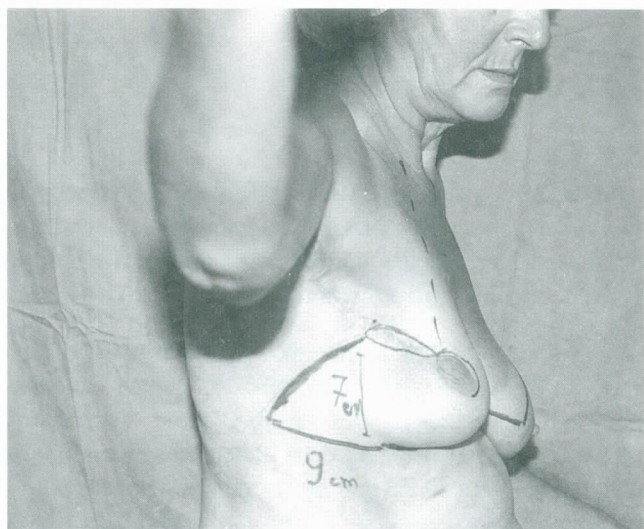


Figura 1 – Intra-operatório, planejamento do retalho de 7 x 9 cm

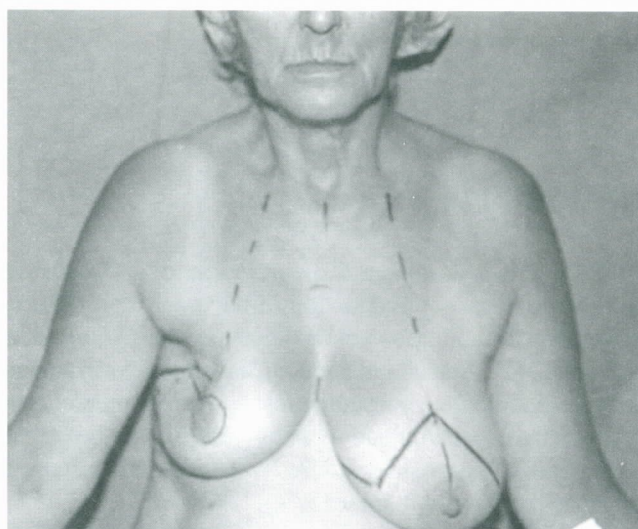


Figura 2 – Planejamento do retalho e da mastoplastia contralateral

Técnica cirúrgica

A cútis foi incisada na cicatriz prévia da quadrantectomia até o plano muscular, verificando-se a perda de tecido existente; a seguir, incisamos a pele do retalho, perpendicularmente, e o tecido celular subcutâneo, em forma de bisel, incluindo a maior quantidade de tecido, aumentando o volume do retalho, que foi liberado da parede torácica.

Realizamos a dissecação cuidadosa do retalho, incluindo a fáscia dos músculos grande dorsal e serrátil anterior, preservando as perfurantes musculocutâneas da base do retalho (Figura 3).



Figura 3 – Retalho transposto, evidenciando a área doadora

Suturamos o retalho ao parênquima mamário, evitando espaços vazios, posicionando-o de maneira a retomar a forma e o volume semelhantes aos preexistentes. O fechamento da área doadora foi primário e por planos (Figura 4).

Realizamos a mastoplastia redutora pela técnica de Pitanguy¹².



Figura 4 – Sétimo dia de pós-operatório, mostrando fechamento por primeira intenção

RESULTADOS

A vitalidade foi satisfatória nos 8 casos.

O tamanho do retalho foi em média de 7,5 cm x 12,5 cm.

O tempo cirúrgico despendido na realização da cirurgia (retalho toracoaxilar e mastoplastia) foi em média de 93 minutos.

Na avaliação, todas as pacientes (auto-avaliação) consideraram os resultados estéticos excelentes.

Na avaliação da equipe médica, os resultados foram considerados bons em 100% dos casos.

A cicatriz residual apresentou-se satisfatória em todos os casos, não ocorrendo retração, hipertrofia ou quelóide.

Observam-se, nas figuras 5 e 6, exemplo de pré e pós-operatório.

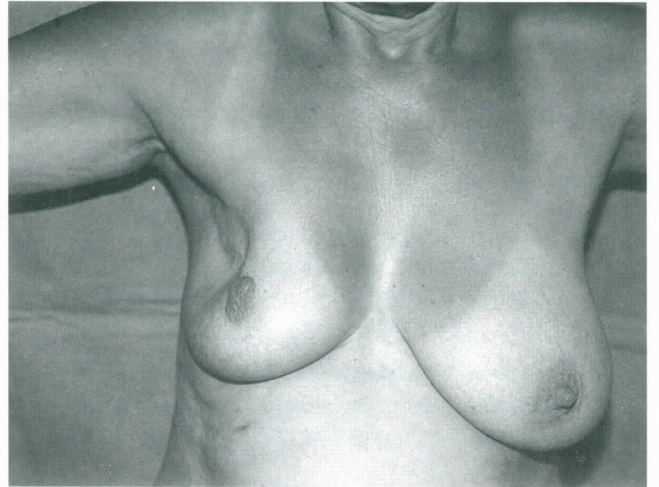


Figura 5 – Pré-operatório (frente)

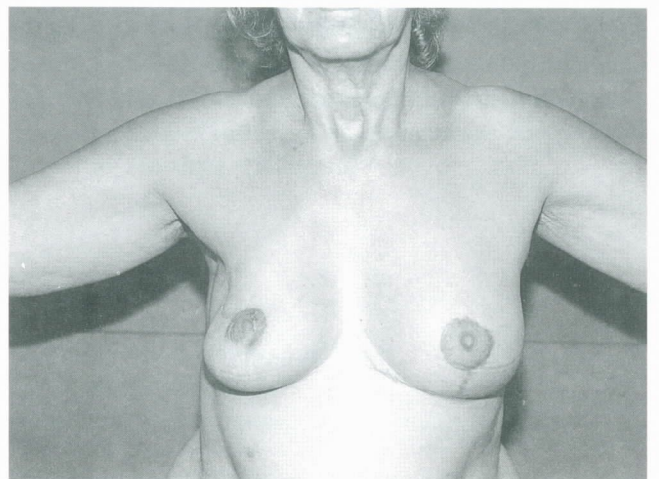


Figura 6 – Sexto mês de pós-operatório

DISCUSSÃO

O tratamento conservador do câncer da mama tem beneficiado muitas mulheres, permitindo a não retirada da totalidade da mama. Suas vantagens psicológicas em relação à mastectomia já foram salientadas^{9,11}, no entanto, em algumas situações, as quadrantectomias podem oferecer resultados estéticos indesejáveis¹.

O resultado estético tem sido enfatizado como fator importante na indicação do tratamento conservador. A existência de relatos com bons e maus resultados estéticos e conseqüentes deformidades ocorre em função de tamanho, localização do tumor, radioterapia, quimioterapia e também em relação à quantidade de tecido ressecado, segundo relatos da literatura^{3,5,9}.

A escolha do método e qual o melhor momento da reparação devem ser consenso multidisciplinar; vários aspectos devem ser observados, tais como: tipo da perda, extensão, localização, etc. A reparação não deve ferir os princípios oncológicos e as condições clínicas da paciente e a qualidade dos tecidos vizinhos são de suma importância. Também nossas pacientes foram esclarecidas sobre as outras possibilidades de reparação, tendo seus anseios e expectativas levados em consideração.

Existem várias possibilidades de reparação tardia, como implantes, retalhos musculocutâneos e locais, com suas vantagens e desvantagens. O retalho toracoaxilar já foi utilizado, com sucesso, na reparação imediata da quadrantectomia súpero-lateral⁵, como também na reconstrução mamária tardia pós-mastectomia, associadas à inclusão de prótese de silicone^{2,7}.

Empregamos o retalho toracoaxilar na reparação tardia, principalmente pela simplicidade do método, ou seja, é um procedimento rápido e de fácil execução, além de a área doadora estar em continuidade com a área a ser reparada; pele com as mesmas características da mama, e também pela preferência individual de cada uma das

pacientes, que, quando esclarecidas das possibilidades de reparação, demonstraram maior interesse por essa técnica.

Acreditamos que os excelentes resultados conferidos pela auto-avaliação das pacientes sejam decorrentes principalmente da associação do benefício psicológico da reparação mamária com a melhora da forma e assimetria; por outro lado, a equipe médica considerou os resultados bons, ou seja, um *score* abaixo, fato que creditamos ao rigor na interpretação dos resultados.

Resultados diferentes entre a auto-avaliação das pacientes e a avaliação pela equipe médica já foram citados na literatura¹³, de forma semelhante aos nossos resultados, ou seja, as pacientes mostraram-se mais satisfeitas com o resultado do que equipe médica.

O tempo despendido na realização da cirurgia, somando-se retalho e mastoplastia, foi em média de 93 minutos, o que pode ser considerado curto quando comparado a procedimentos maiores, como na realização de retalhos musculocutâneos, já preconizados nesse tipo de reparação^{1,3}, que podem levar em média até 330 minutos⁸, indicando a simplicidade técnica do procedimento.

O método ideal de reparação deve restabelecer a forma e o volume mamários, utilizar tecidos autólogos vizinhos, com pele e consistência semelhantes, com simplicidade técnica e num só tempo cirúrgico, sem prejudicar a radicalização do tratamento oncológico, porém a diversidade de situações exige reparações individualizadas, e o desenvolvimento de novas técnicas e táticas amplia o campo de atuação e as opções do cirurgião.

CONCLUSÃO

O retalho toracoaxilar associado à mastoplastia mostrou-se seguro na reparação tardia da quadrantectomia súpero-lateral, com resultados estéticos satisfatórios, ampliando as possibilidades de uso desse tipo de reparação.

KEYWORDS

Breast cancer;
Breast reconstruction;
Mammoplasty.

ABSTRACT

DELAYED BREAST RECONSTRUCTION WITH THORAC-AXILLARY FLAP AFTER QUADRANTECTOMY

We propose and discuss the use of the thorac-axillary flap for the delayed breast reconstruction of the upper lateral quadrantectomies and breast asymmetry concerning aesthetic results and postoperative follow-up, from May 1998 to December 2000.

Follow-up ranged from 8 to 43 months (medium 25.5 months). Evaluation of aesthetic results is carried out at the sixth month of the postoperative follow-up and was based on patient opinion and objective evaluation that was based on three criteria: asymmetry of nipples, asymmetry of volume and retraction estimated by the medical team.

Viability was present in 100% of the flaps. Eight patients (100%) rated themselves with excellent aesthetic outcomes. The evaluation of the medical team rated also all patients (100%) with good aesthetic outcomes.

The flap showed a satisfactory aesthetic result in delayed repair for upper lateral quadrantectomies associate with mamoplastie, expanding the possibilities of breast reconstruction in conservative treatment.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BERRINO P, CAMPORA E, SANTI P. Post-quadrantectomy breast deformities: classification and techniques of surgical correction. *Plast Reconstr Surg* 1987; 79: 567.
2. BOHMERT H. Experience in breast reconstruction with thoraco-epigastric and advancement flaps. *Acta Chir Belg* 1980; 79: 105-10.
3. CARRAMASCHI F, YAMAGUCHI C, HERSON M, ALONSO N. *et al.* Immediate breast reconstruction after quadrantectomy. *Rev Soc Bras Cir Plast* 1991; 6: 73-7.
4. DAHER JC. Breast island flaps. *Ann Plast Surg* 1993; 30: 217-23.
5. GARCIA EB, SABINO NETO M, FERREIRA L M, CASTILHO HT, CALIL JA, CARRAMASCHI FR. Retalho toracoaxilar na reparação imediata da quadrantectomia súpero-lateral da mama. *Rev Bras Mastol* 2000; 10: 185-91.
6. GWYNN BR, WILLIAMS CR. Use of Limberg flap to close breast wounds after partial mastectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 1985; 67: 245-7.
7. HOLMSTRÖM H, LOSSING C. The lateral thoracodorsal flap in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1986; 77: 933-41.
8. JACOBSEN WM, MELAND NB, WOODS JE. Autologous breast reconstruction with use of transverse rectus abdominis musculocutaneous flap: Mayo Clinic experience with 147 cases. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 635-40.
9. MORO G, CIAMBELLOTTI E. Evaluation of esthetic results of conservative treatment of breast cancer. *Tumori* 1993; 79: 258-61.
10. NOGUCHI M, TANIYA, T, MIYAZAKI, I, SAITO Y. Immediate transposition of latissimus dorsi muscle for correcting a post-quadrantectomy breastdeformity in japanese patients. *Int Surg* 1990; 75: 166-70.
11. NOGUCHI M, MIYAZAKI, I. Breast conservative surgery and radiation in treatment of operable breast cancer. *Int Surg* 1994; 79: 142-6.
12. PITANGUY I. Mamoplastias – estudo de 245 casos consecutivos e apresentação de técnica pessoal. *Rev Bras Cir* 1961; 43: 162-71.
13. SACCHINI V, LUINI A, TANA S, LOZZA L, GALIMBERTI V, MERSON M *et al.* Quantitative and qualitative cosmetic evaluation after conservative treatment for breast cancer. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1395-400.
14. TESSARO S. Epidemiologia do câncer da mama. In: BASEGIO DL. Câncer da mama. Rio de Janeiro: Revinter, 1998; 1-11.

Endereço para correspondência:

Elvio Bueno Garcia

Rua Prof. Artur Ramos, 183, 1ª andar, cj. 13

Jardim Europa

CEP 01454-011 – São Paulo, SP



Júlio César Teixeira
César Cabello dos Santos
Sylvia Renata Pereira
Adriana de Cássia Paiva dos Santos

Departamento de Tocoginecologia da
Faculdade de Ciências Médicas e Centro de
Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM)
da Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP).

AVALIAÇÃO DA INSTALAÇÃO E DA UTILIZAÇÃO DE SISTEMAS PARA ACESSO VENOSO CENTRAL TOTALMENTE IMPLANTÁVEL EM MULHERES COM CÂNCER

Rev bras Mastol 2001; 11 (4): 132-136

UNITERMOS

Câncer;
Terapia.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar o índice de complicações na instalação e na utilização de 86 sistemas de cateter venoso central totalmente implantável (CVTI) em mulheres com câncer, sua associação com idade, sede da neoplasia primária, momento da instalação, tipo de anestesia, antibiótico-profilaxia, veia cateterizada e índice de massa corporal (IMC), utilizando-se o teste exato de Fisher. Foram atendidas entre maio/1991 e dezembro/1997 e seguidas até 1999. Apresentaram idade média de 51 anos e 81% tinham carcinoma mamário. A principal indicação foi quimioterapia. Cateterizou-se, em 80% dos casos, a veia jugular externa. O tempo médio de utilização foi 316 (34-937) dias. Seis CVTI (7%) foram retirados em até 35 dias devido a complicações relacionadas com a instalação e ocorreram 11 casos (13%) de complicações na utilização (cinco extravasamentos, quatro infecções e duas obstruções). Não encontramos associações significativas entre as complicações e as variáveis analisadas. Ao final, havia 30 sistemas em utilização. De acordo com a literatura, esses resultados mostraram índices de complicações aceitáveis e tempo de utilização satisfatório, suportando a continuação da indicação desse método para uso em mulheres com câncer.

Aceito para publicação em outubro de 2001

INTRODUÇÃO

Pacientes oncológicos necessitam freqüentemente de acesso venoso para infusão de sangue e derivados, antibióticos, nutrição parenteral e antineoplásicos, tornando as veias periféricas esclerosadas. A necessidade de acesso venoso seguro, principalmente para quimioterapia de longa duração, estimulou o desenvolvimento de sistemas para cateterização permanente de veia central. Os mais utilizados em oncologia são os sistemas totalmente implantáveis, do tipo *port-a-cath*, que consistem em um reservatório

subcutâneo, geralmente implantado na região infraclavicular, conectado a um cateter inserido no sistema venoso e com sua ponta localizada na junção da veia cava superior com o átrio direito.

As técnicas para instalação desses sistemas foram descritas a partir da década de 80 e são de fácil execução^{6,8,10}. Variam no modo de cateterizar a veia, que pode ser por dissecação ou punção. Médicos treinados e cuidados especiais são necessários para minimizar as possíveis complicações, tais como infecção, hematoma, reservatório mal localizado (subcitrícial ou profundo),

deiscência, angulação do cateter e obstrução, que impossibilitam ou dificultam o uso. Por esses sistemas permitirem uma utilização prolongada, facilitam também a ocorrência de complicações durante esse período, tais como infecção local, extravasamento, obstrução, trombose, embolização, sepse e exteriorização do reservatório. A literatura mostra índices dessas complicações variando entre 8% e 39%, sendo a infecção a mais frequente (2% a 16%)^{1,2,4,5,7,9}.

O nosso serviço, que recebe mulheres para tratamento de neoplasias ginecológicas e mamárias, utiliza a cateterização venosa central permanente através de sistemas totalmente implantáveis desde 1991. Para avaliarmos os resultados dessa utilização, realizamos um estudo clínico retrospectivo com atenção à técnica de instalação, ao tempo de utilização e à ocorrência de complicações.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Realizamos um estudo com 86 sistemas de cateter venoso central totalmente implantável (CVTI) colocados em 81 mulheres atendidas na Área de Oncologia Ginecológica e Mastologia do CAISM, UNICAMP, entre maio de 1991 e dezembro de 1997, seguidas até 1999. A idade média das pacientes foi de 51 anos, 81% delas tinham carcinoma da mama, a indicação principal para a implantação foi a necessidade de quimioterapia de longa duração e, em 80% dos casos, a veia cateterizada foi a veia jugular externa (Tabela 1).

Tabela 1: Características das 86 pacientes estudadas

Variáveis	n	(%)
Idade média de 51 anos (23-74)		
Sede da neoplasia		
mama	70	(81)
colo do útero	10	(12)
ovário	3	(4)
vulva	2	(2)
doença trofoblástica	1	(1)
Indicação da instalação		
quimioterapia	78	(91)
linfadenectomia axilar bilateral	8	(9)
Índice de massa corporal		
20 a 25 kg/m ²	21	(24)
< 20 ou > 25 kg/m ²	65	(76)

A técnica utilizada para a instalação do cateter foi a dissecação venosa, em 80 casos, e a punção da veia subclávia, em seis. A localização do cateter foi confirmada por raios X. A utilização do sistema foi realizada por enfermeiras especialmente treinadas e feita através de punções com agulhas especiais com pontas do tipo Huber; após cada utilização, ou no máximo a cada 21 dias, o sistema era lavado com 3 ml a 5 ml de uma solução de heparina a 100 UI/ml.

Avaiamos o tempo de utilização do CVTI e o índice de complicações decorrentes da instalação e do uso do sistema, e sua correlação com a idade das pacientes, com a sede da neoplasia primária, com o momento da instalação (associado ou não a outra cirurgia), com o tipo de anestesia (geral ou bloqueio local), com a utilização ou não de antibioticoterapia profilática, com a veia cateterizada e com o índice de massa corporal (IMC) das pacientes (calculado pela divisão do peso em quilogramas pelo quadrado da altura em metros, sendo considerado adequado um IMC entre 20 e 25 kg/m²). Para isso, utilizamos o teste exato de Fisher e o programa SAS para microcomputador³, com nível de significância estatística de 5%.

RESULTADOS

Seis CVTI (7%) foram retirados até 35 dias após a instalação e considerados complicações relacionadas com a instalação, sendo quatro infecções e duas exteriorizações do reservatório. Com exceção de um caso no qual a complicação (infecção) ocorreu em 13 dias, todos os outros aconteceram entre 30 e 35 dias após a instalação (Figura 1). Ocorreram 11 casos (13%) de complicações em razão da utilização do sistema.

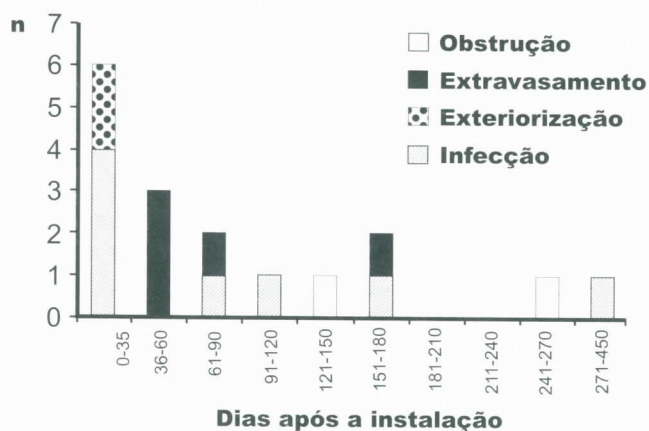


Figura 1 – Tempo para ocorrência de complicações relacionadas à instalação e à utilização do cateter venoso central totalmente implantável

Não encontramos associações significativas entre a ocorrência de complicações decorrentes da instalação ou da utilização dos sistemas e a idade das pacientes, a sede da neoplasia primária, o momento da instalação, o tipo de anestesia, a utilização de antibioticoterapia profilática, a veia cateterizada e o IMC das pacientes (Tabelas 2 e 3). Observamos que quatro de cinco mulheres (80%) nas quais houve extravasamento durante a utilização do sistema tinham IMC > 25 kg/m², mas sem significância estatística (Tabela 3, p = 0,57).

A distribuição do número de sistemas instalados e da frequência das complicações de acordo com o

ano estudado consta na tabela 4. Ao final do estudo, havia 30 sistemas em utilização, 18 retirados por término do uso e 11, devido a complicações e, ainda, 21 mulheres que foram a óbito pela neoplasia e estavam com o cateter. O tempo médio de utilização foi de 316 (34-937) dias para os 80 sistemas avaliados.

DISCUSSÃO

A instalação e a utilização dos CVTI em nosso serviço apresentaram resultados satisfatórios, com um tempo médio de utilização de 316 dias, o suficiente para terminar a maioria dos tratamentos oncológicos propostos, e um índice total de complicações de 20% (17 casos), o qual encontra-se dentro dos limites descritos na literatura^{1,2,4,5-7,9}.

Entre as complicações relacionadas à instalação do sistema, observamos que cinco de seis casos ocorreram entre 30 e 35 dias após o procedimento. Em alguns desses, observou-se uma hiperemia na região do reservatório que não se resolveu, até evoluir para exteriorização. Esse fato poderia estar relacionado com alguma reação tardia do tipo corpo estranho, pois uma infecção primariamente devida à contaminação exógena deveria ter ocorrido mais próximo da data da inserção, e não 30 dias após, embora não encontramos comentários relacionados na literatura pesquisada.

Não observamos nenhuma associação entre as variáveis estudadas e a ocorrência de complicações na instalação dos sistemas. Observamos que só houve complicações nas mulheres portadoras de câncer da mama, o que, apesar da casuística limitada, poderia se justificar pela dificuldade da dissecação venosa e da instalação do reservatório em regiões previamente irradiadas ou próximas a estas, aumentando o risco de infecção local. Acreditamos ser a oportunidade cirúrgica para o tratamento do tumor primário um ótimo momento para a instalação do sistema, estando a paciente sob anestesia geral, utilizando antibioticoterapia profilática e ainda, com poucas (ou nenhuma) seqüelas de tratamentos prévios, diminuindo os riscos de complicações e determinando um longo tempo de utilização do sistema.

Muitas dessas complicações estão relacionadas com a técnica e a experiência da equipe médica na instalação dos sistemas e, certamente, apresentam uma curva de aprendizado sazonal, característica de um hospital-escola, como é o nosso, no qual sempre há profissionais em treinamento. Um reflexo disso poderia ser a observação de que quatro dos seis casos de complicações na instalação dos sistemas ocorreram no ano de 1995 (Tabela 4) e que, após setembro do mesmo ano, não se observou mais

Tabela 2: Ocorrência de complicações na instalação de 86 CVTI¹ segundo as variáveis estudadas

Variáveis	Complicações		p ²
	Sim (%)	Não (%)	
Sede da neoplasia			
mama	6 (9)	64 (91)	0,28
outros	0 (0)	16 (100)	
Idade (anos)			
20-39	2 (13)	14 (87)	0,17
40-59	1 (2)	45 (98)	
≥ 60	3 (13)	21 (87)	
Instalação junto com outra cirurgia			
sim	3 (9)	31 (91)	0,44
não	3 (6)	49 (94)	
Tipo de anestesia			
local	2 (5)	38 (95)	0,41
geral	4 (9)	42 (91)	
Antibiótico profilático			
sim	4 (8)	49 (92)	0,58
não	2 (6)	31 (94)	
Veia cateterizada			
jugular externa	4 (6)	65 (94)	0,58
cefálica	1 (9)	10 (91)	
subclávia	1 (17)	5 (83)	
IMC ³ (kg/m ²)			
20 a 25	2 (10)	19 (90)	0,45
< 20 ou > 25	4 (6)	61 (94)	

¹ cateter venoso central totalmente implantável

² teste exato de Fisher

³ índice de massa corporal

Tabela 3: Ocorrência de complicações na utilização de 80 CVTI¹ segundo o índice de massa corporal (IMC)

Tipo de complicações	IMC (kg/m ²)		p ²
	20 a 25 (%)	< 20 ou > 25 (%)	
Infecções			
sim	3 (14)	1 (2)	0,06
não	19 (86)	57 (98)	
Extravasamentos			
sim	1 (5)	4 (7)	0,57
não	21 (95)	54 (93)	
Total de complicações			
sim	4 (18)	7 (12)	0,48
não	18 (82)	51 (88)	

¹ cateter venoso central totalmente implantável

² teste exato de Fisher

Tabela 4: Evolução da instalação e utilização do cateter venoso central totalmente implantável (CVTI) de acordo com o ano analisado

CVTI (n)	Ano analisado						
	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
Sistemas instalados (86)	15	16	23	5	17	3	7
Complicações na instalação (6)	1	0	0	1	4	0	0
Complicações na utilização (11)	1	1	4	1	2	1	1
Óbitos com o cateter (21)	4	3	4	8	0	0	2
Término do tratamento (18)	0	4	3	5	1	3	2
Sistemas em utilização (acumulado)	9	17	29	19	29	28	30

nenhum. Inicialmente, demos preferência, na cateterização venosa, à dissecação da veia jugular externa, por ser de fácil acesso e quase isenta de riscos de complicações. Mais recentemente, iniciamos a instalação do CVTI através da punção da veia subclávia, simplificando o procedimento, apesar de estarem descritas complicações graves associadas a essa técnica, como o pneumotórax, que pode ocorrer em índices relativamente elevados (2,4% a 5%)^{2,9}.

Neste estudo, as complicações durante a utilização do sistema foram poucas (11 casos) e atualmente tendem a se estabilizar, talvez refletindo maior experiência adquirida (Tabela 4). No seguimento, os casos de extravasamentos (cinco) ocorreram mais inicialmente, enquanto as obstruções (dois casos) tenderam a ocorrer mais tardiamente. A ocorrência de infecção (quatro

casos) distribuiu-se mais uniformemente durante o tempo de utilização (Figura 1).

Outro dado importante é a não-associação significativa do IMC com a ocorrência de complicações na utilização. Mas, o fato de que quatro de cinco casos de extravasamento ocorreram em mulheres com peso acima do considerado adequado poderia estar de acordo com nossa observação, de que, dependendo da experiência de quem manipula o sistema associado a uma localização mais profunda do reservatório, o que pode ocorrer nas obesas, isto levaria a dificuldades para uma punção adequada e segura, facilitando extravasamentos e posterior infecção. A equipe médica deve estar atenta para esse detalhe durante a instalação, para se evitar a fixação de reservatórios muito profundos em relação à pele.

A utilização dos CVTI resolve uma série de dificuldades no cuidado de pacientes oncológicos, principalmente a prevenção de acidentes com extravasamento de quimioterápicos e a preservação de veias periféricas para colheita de sangue para exames laboratoriais, sem nenhum desconforto e por um tempo prolon-

gado. Dessa forma, existindo uma equipe treinada e experiente na instalação e na utilização desses sistemas, o CVTI torna-se um procedimento com relativo baixo índice de complicações, como neste estudo, ratificando sua importância no manejo de mulheres com câncer e justificando o investimento realizado.

KEYWORDS

Cancer;
Therapy.

ABSTRACT

EVALUATION OF INSTALLATION AND USE OF TOTALLY IMPLANTED CENTRAL VENOUS ACCESS SYSTEM IN WOMEN WITH CANCER

The purpose of this study was to evaluate the frequency of complications in installation and use of 86 totally implanted central venous access systems (TICV) in women with cancer and its relationship with women's age, site of neoplasm, installation opportunity, anesthesia procedure type, prophylactic antibiotic use, vein catheter placed and body mass index (BMI), using Fisher's exact test. Women studied were cared between May 1991 and December 1997, and followed up until 1999. Their mean age was 51 years old and 81% had breast cancer. Main indication was chemotherapy. Catheter was placed in 80% of them, in external jugular vein. Mean utilization time was 316 (34-937) days. Installation procedure complications occurred in 6 TICV (7%) and they were removed until 35 days. Use complications occurred in 11 cases (13%), 5 extravasations, 4 infections, and 2 obstructions. There was no significant association between installation or use complications and the analyzed variables. At the end, there were 30 systems in use. Satisfactory utilization time and complications were consistent with the literature and they support us to continue use this method for women with cancer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOTHE A, PICCIONE W, AMBROSINO JJ *et al.* Implantable central venous access system. *Am J Surg* 1984; 147: 565-9.
2. BROTHERS TE, VON MOLL LK, NIEDERHUBER JE *et al.* Experience with subcutaneous infusion ports in three hundred patients. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 166: 295-301.
3. CARY NC. Statistical analysis system (SAS), version 6. Chicago: SAS Institute Inc., 1989.
4. D'ANGELO F, RAMACCIATO G, CARAMITTA A *et al.* Sistemi di accesso venoso totalmente impiantabili. *Minerva Chir* 1997; 52: 937-42.
5. LAURENZI L, FIMIANI C, FAGLIERI N *et al.* Complications with fully implantable venous access system in oncologic patients. *Tumori* 1996; 82: 232-6.
6. LOPES A, GONÇALVES EL, SABOIA LV *et al.* Cateterismo venoso central com sistema totalmente implantável (port-a-cath) como meio auxiliar no tratamento do câncer. *Acta Oncol Bras* 1988; 8: 105-12.
7. NELSON BE, MAYER AR, TSENG PC *et al.* Experience with the intravenous totally implanted port in patients with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 1994; 53: 98-102.
8. NIEDERHUBER JE, ENSMINGER W, GYVES JW *et al.* Totally implanted venous and arterial access system to replace external catheters in cancer treatment. *Surgery* 1982; 92: 706-12.
9. POORTER RL, LAUW FN, BEMELMAN WA *et al.* Complications of an implantable venous access device (port-a-cath) during intermittent continuous infusion of chemotherapy. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 2262-6.
10. STERCHI JM, FULKS D, CRUZ J *et al.* Operative technique for insertion of a totally implantable system for venous access. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 163: 381-2.

Endereço para correspondência:

Júlio César Teixeira
Rua Barão Geraldo De Rezende, 282 – Sala 61
Guanabara
CEP 13020-440 – Campinas, SP
E-mail: julioc@bestway.com.br



Cícero de Andrade Urban
 Rubens Silveira de Lima
 Eduardo Schünemann Júnior
 Cristina Carvalho
 Lúcia de Noronha
 Simon Wiesel Bardoe

ASPECTOS ÉTICOS RELACIONADOS À BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DA MAMA

Rev bras Mastol 2001; 11 (4): 137-142

*Trabalho Realizado nos Serviços de Cirurgia
 Oncológica, Medicina Nuclear, Anatomia
 Patológica e no Núcleo de Estudos de Bioética
 do Hospital Nossa Senhora das Graças.
 Curitiba – PR.*

UNITERMOS

Câncer da mama;
 Cirurgia;
 Bioética.

RESUMO

O linfonodo sentinela (LS) segue os modernos princípios da cirurgia oncológica no câncer da mama relativos à linfadenectomia, ao estudo acurado da axila e à busca da redução na morbidade cirúrgica. Após a divulgação de seus resultados em vários estudos, ficou comprovada a sua capacidade de estadiar a axila e de selecionar as pacientes que necessitam de linfadenectomia axilar. A Sociedade Brasileira de Mastologia, em virtude desses resultados favoráveis, já estabeleceu os critérios para o seu emprego na prática. Contudo, toda vez que se transfere uma nova técnica cirúrgica da pesquisa para a prática, surgem vários dilemas éticos relativos à sua introdução. O objetivo deste estudo foi refletir sobre esses dilemas e os cuidados éticos com a implantação desta nova técnica.

Aceito para publicação em outubro de 2001

INTRODUÇÃO

Após a consolidação da cirurgia conservadora como método terapêutico de escolha nos estádios iniciais do câncer da mama, o grande objeto de discussão na mastologia atualmente está relacionado ao esvaziamento da axila nesses casos²⁷. Ele é o responsável pela maior parte da morbidade associada às cirurgias mamárias: seroma, linfedema, alterações na sensibilidade local, internamentos prolongados, dor crônica e dificuldades de mobilização do braço são alguns dos seus efeitos mais diretos²⁰. Além disso, não há comprovação de que o mesmo adicione

algum benefício em termos de sobrevida a essas pacientes⁸. Mesmo assim, o seu comprometimento por metástases ainda persiste como o principal fator prognóstico no câncer da mama, com importância fundamental na escolha da terapia adjuvante^{11-12,25}.

Seguindo os princípios da cirurgia oncológica relativos a tratamento linfonodal, necessidade de estudo acurado da axila no câncer da mama e busca contínua pela redução da morbidade cirúrgica, surgiu um novo método para o estadiamento axilar, que visa primordialmente a identificação do primeiro linfonodo proveniente da drenagem linfática do tumor. Originalmente ele foi

denominado linfonodo sentinela (LS)^{3,10}. Nesse conceito, após a identificação e a ressecção desse linfonodo, se o exame histopatológico revelar que o mesmo não está comprometido por metástase, então pode-se assumir que existem poucas possibilidades de se encontrarem metástases em outros linfonodos axilares, localizados distais a ele, e que o tumor, possivelmente, esteja confinado ao seu leito primário. Entretanto, a presença de metástase para o LS pode ser um bom indicador da necessidade de esvaziamento axilar e um marcador de doença mais avançada^{9,14}.

A comprovação recente, em vários estudos na literatura, da capacidade de LS estadiar corretamente a axila e de poder selecionar a maioria das pacientes que realmente necessitam de linfadenectomia axilar gerou novas expectativas de melhora no tratamento cirúrgico do câncer da mama, com a diminuição de sua morbidade^{9,10,13,14,26}. Gradativamente, o LS tem se tornado o tratamento-padrão nas pacientes com câncer da mama T1 e T2, com axila clinicamente negativa, em diversos serviços no mundo, tal qual como ocorreu com sua aplicação no melanoma¹⁹. A própria Sociedade Brasileira de Mastologia, em reunião de consenso no final do ano 2000, estabeleceu os critérios para que o mesmo já seja empregado na prática para pacientes com câncer da mama²³.

Contudo, um aspecto que geralmente é esquecido sempre que se transfere uma nova técnica cirúrgica da pesquisa para a prática, como é o caso do LS, são os dilemas éticos relacionados à sua introdução. O objetivo deste estudo é justamente trazer esses aspectos para reflexão e sugerir algumas normativas éticas e cuidados para sua implantação no tratamento do câncer da mama na sua fase inicial de aprendizado.

A FASE DE APRENDIZADO

O médico tem seu compromisso primeiro com o paciente e com ninguém mais. Ele não é um agente da sociedade, nem dos interesses da ciência médica.

Hans Jonas

O questionamento ético fundamental que muitas vezes se faz na implantação de procedimentos cirúrgicos padronizados recentemente na literatura é se a chamada fase de aprendizado deve ser considerada pesquisa. A National Commission for Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavior Research define o termo pesquisa como toda atividade que se destina a testar hipóteses, gerar conclusões e contribuir para o conhecimento global¹⁷. A prática clínica e cirúrgica, por outro lado, é, na maioria das vezes, unidirecional e não se desvia para outros objetivos, como a pesquisa. Tem como uma de suas prioridades mais marcantes, sobretudo, a

beneficência do paciente. Todavia, os médicos, tradicionalmente, sempre aprenderam com os seus pacientes. É muito freqüente que se baseiem em seu conhecimento e experiência prévios para a tomada de decisões e até no desenvolvimento de soluções criativas para os problemas clínicos e cirúrgicos que surgem no dia-a-dia, sem que isso se caracterize como pesquisa.

O LS, por tratar-se de técnica cirúrgica recente e inovadora, requer a fase inicial de aprendizado, antes de entrar na rotina nos serviços que se ocupam do tratamento do câncer da mama. Existem duas técnicas distintas que são aceitas na literatura: a técnica do corante vital e a técnica radioguiada com *probe*^{9,10,13,14,26}. Ambas também podem ser associadas, na tentativa de se obterem melhores resultados¹. A curva de aprendizado com o corante vital isolado, conforme os dados publicados por Giuliano et al. é de pelo menos 30 a 35 casos^{9,10}. A combinação do *probe* com o corante vital, na experiência do H. Lee Moffitt Cancer Center, em 700 pacientes, com 5 cirurgiões nesse centro, indicou que são necessários 23 casos por cirurgia para que se atinja um índice de sucesso de 90%. Para chegar a 95%, seriam precisos 53 casos². Nessa fase, é necessário que se faça a linfadenectomia axilar em todas as pacientes, para comparação com os resultados do LS.

A anatomia patológica e a medicina nuclear (no caso de se empregar o *probe*) também participam de todo esse processo e devem estar inseridas nessa fase de aprendizado, juntamente com os cirurgiões. O exame anátomo-patológico intra-operatório tem que ser representativo e confiável, para que as decisões sobre a linfadenectomia axilar possam ser tomadas durante a cirurgia, na maioria dos pacientes^{15,18,21}. Entretanto, pelos resultados atuais na literatura, ainda não há uma técnica definitiva que seja suficientemente acurada, rápida e ao mesmo tempo de baixo custo para ser empregada também nos países em desenvolvimento. Cada serviço, na dependência dos recursos disponíveis e de sua experiência prévia com as diversas técnicas de exame intra-operatório, deverá escolher aquela que possa corresponder melhor às expectativas com o método, enquanto a mesma não for padronizada na literatura.

Em relação à medicina nuclear, persistem algumas dúvidas relacionadas ao peso molecular do material a ser injetado na técnica radioguiada de dissecação do LS. Quanto menor o peso, mais rápida e fácil é a difusão, mas também é maior a dispersão do material para outras cadeias de linfonodos na axila, dificultando assim a detecção intra-operatória do LS com o *probe*. Por causa disso, a maioria dos autores que utilizam o *probe* defendem o uso de partículas maiores, como a albumina humana marcada com o tecnécio, cujo tamanho molecular varia de 80 nm a 1000 nm. A desvantagem

dessas partículas maiores, além do custo mais elevado, é que o tempo até que o radiocolóide chegue ao LS pode variar de 2 até 18 horas. Por outro lado, o material radioativo tende a permanecer apenas no LS⁴. A fase inicial de aprendizado permite a escolha do material que mais se adapte à rotina do serviço de medicina nuclear e à facilidade de o cirurgião encontrar o LS durante o ato cirúrgico, com os diferentes materiais radioativos disponíveis.

Não há dúvida, pelo que foi apresentado, de que nessa fase são testadas várias hipóteses na cirurgia, na anatomia patológica e na medicina nuclear, buscando atingir os melhores resultados dentro da realidade de cada serviço. Os resultados, ou as conclusões dessa fase, servirão como base para as decisões conjuntas que serão tomadas no futuro com as pacientes. Fica aqui caracterizada a pesquisa em seres humanos, com todas as suas variáveis, erros, riscos e benefícios. Portanto, ela deve ser bem justificada, bem planejada, designada apropriadamente e eticamente aprovada, seguindo as recomendações da última revisão da Declaração de Helsinque e da Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde Brasileiro^{6,7,28}.

Segundo a National Bioethics Advisory Commission, em 1997, nenhuma pessoa poderá ser envolvida em pesquisa sem as proteções do consentimento esclarecido e da revisão da pesquisa por um comitê de ética independente¹⁷. Mesmo outras entidades na sociedade, como é o caso da própria Igreja Católica, também defendem que a experiência em seres humanos não atende aos requisitos de dignidade da pessoa se ocorrer sem o consentimento explícito do sujeito ou de seus representantes legais⁵.

O termo de consentimento esclarecido é considerado a decisão voluntária, realizada por uma pessoa autônoma e capaz, tomada após processo informativo e deliberativo, visando à aceitação de tratamento específico ou experimentação, sabendo da natureza do mesmo, de suas conseqüências e dos seus riscos. Os elementos considerados indispensáveis na elaboração desse termo são: (1) conhecimento objetivo do tratamento ou experimentação e da sua duração; (2) ausência de coerção, pois é fruto do exercício da liberdade do sujeito; (3) direito de recusar ou interromper o tratamento ou a experimentação sempre que julgar conveniente; (4) ausência de custos adicionais no tratamento (5). A proposta de um modelo de consentimento esclarecido, com a técnica do azul patente, para essa fase de aprendizado com o LS pode ser encontrada no Quadro 1.

A chamada pesquisa informal, ou seja, aquela feita sem o conhecimento do paciente ou de seus responsáveis

e sem passar pelo comitê de ética independente, deve ser desencorajada. Especula-se que a origem mais provável desse tipo de comportamento, que é freqüente em todo o mundo, esteja na cultura paternalística ainda remanescente na medicina, após a Segunda Guerra Mundial. Agindo dessa forma, os médicos, autoritariamente, decidem o que os pacientes podem saber sobre o seu tratamento e sobre as experimentações clínicas. Contrasta assim com as normas correntes da ética em pesquisa e da boa prática clínica^{7,17}. A freqüência desse tipo de pesquisa no Brasil é desconhecida. Contudo, aproximadamente 79,1% das revistas médicas brasileiras não fazem menção aos aspectos éticos em pesquisa e isso deve contribuir para a manutenção dessa pesquisa informal em nosso país²².

Na área da experimentação terapêutica, característica dessa fase de aprendizado no LS, tanto o paciente quanto o relacionamento médico-paciente estão mais vulneráveis a conflitos de interesse. Esses conflitos, de acordo com Thompson, são aquelas condições que podem levar o julgamento profissional a desviar do interesse primário, indevidamente influenciado por interesses secundários²⁴. No contexto clínico, a obrigação primária do médico é com o seu paciente e, na pesquisa, com o conhecimento científico. O interesse secundário também pode ser de natureza financeira, prestígio pessoal ou reconhecimento acadêmico e promoção. Na pesquisa envolvendo pacientes, os interesses da pesquisa, embora freqüentemente estejam em concordância com os interesses do paciente, são secundários ao tratamento clínico. Esses conflitos geralmente surgem quando a pessoa trabalha como médico e pesquisador ao mesmo tempo, como é comum no Brasil. Entretanto, a existência do conflito não significa a condenação moral do médico-pesquisador por si só, nem que essa prática deva ser desencorajada. São apenas as ações do profissional, em um contexto particular, no caso de se desviarem do objetivo primário dos cuidados com o paciente, que podem ser condenáveis¹⁶.

O desequilíbrio entre o poder dos médicos e a vulnerabilidade dos pacientes traz a necessidade de diretrizes éticas e legais tanto nesse relacionamento quanto na pesquisa. A autonomia do paciente deve ser respeitada e valorizada em ambas as situações. Além disso, o médico é diretamente responsável pelos riscos a que submete os seus pacientes durante as experimentações^{6,28}. Por isso, pesquisas mal conduzidas e pesquisas informais podem desencadear processos éticos profissionais, com todas as suas conseqüências, dificilmente defensáveis.

Finalmente, toda técnica cirúrgica nova, por mais promissora que possa parecer no seu início, deve ser vista com prudência. Não se deve esquecer que a cirurgia oncológica mamária ainda é a arma terapêutica que propicia

Quadro 1: Modelo do termo de consentimento esclarecido para a fase de aprendizado com o linfonodo sentinela no câncer da mama.

TERMO DE CONSENTIMENTO ESCLARECIDO

Cara _____, você tem o diagnóstico de câncer da mama e está sendo convidada a participar de uma pesquisa sobre a **TÉCNICA DO LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DA MAMA**.

O linfonodo, gânglio ou íngua sentinela é um conceito novo. Ele é o primeiro gânglio da axila para onde drena a circulação linfática que vem do tumor da mama. Os estudos mais recentes indicam que ele, provavelmente, é o gânglio mais importante entre todos os 20 a 40 existentes na axila, pois pode prever se nela há ou não metástases.

Atualmente, a técnica se encontra em fase de implantação no nosso serviço. Já é empregada em outros serviços no Brasil e no mundo, sendo aceita pela Sociedade Brasileira de Mastologia como alternativa para evitar a cirurgia do esvaziamento axilar em algumas pacientes. O nosso objetivo, com este estudo, é adquirir experiência nesta técnica, para que, em futuro próximo, dentro do nosso serviço, possamos também oferecê-la como tratamento para as pacientes com câncer da mama.

Para que esse gânglio seja encontrado na cirurgia, é necessário que seja usado um corante especial, que pinte ele de azul, destacando-o dos outros gânglios. Isto é feito no centro cirúrgico, com a paciente já anestesiada. Injeta-se este corante, chamado de azul patente 2% (Laboratório Guerbert), na área do tumor da mama e o gânglio que ficar marcado de azul será retirado separadamente na cirurgia. A seguir, ele será enviado para exame pelo Serviço de Anatomia Patológica. O médico patologista poderá dizer, após examinar cuidadosamente este gânglio, se ele está livre ou se tem metástase. Existe aqui uma possibilidade de benefício para as pacientes envolvidas nessa pesquisa, pois o estudo que é feito no gânglio sentinela é mais detalhado. Podem ser encontradas metástases tão pequenas, que possivelmente escapariam nos exames de rotina.

A eliminação desse corante se faz através da urina, que fica com uma cor azulada por aproximadamente 24 a 48 horas. Uma palidez de pele temporária, com duração de poucas horas, também pode acontecer. Em algumas pacientes a pele da mama pode ficar com uma marca azulada, que geralmente demora alguns dias, e raramente alguns meses, para desaparecer. Todos esses efeitos são reversíveis e não trazem nenhuma consequência. São muito raros os casos de alergia ao corante, menos do que 1 em 1.000 pacientes, e não foi relatado até hoje nenhum óbito.

O seu tratamento e o seu prognóstico não serão modificados pela técnica empregada aqui. Os seus dados pessoais também serão mantidos em sigilo e não existirão gastos adicionais relacionados a esta pesquisa. Além disso, os resultados dela serão publicados e divulgados em congressos e/ou revistas científicas especializadas.

Ressaltamos que se trata de protocolo de pesquisa, que foi previamente aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do _____, e que a recusa em participar do mesmo não implica nenhum prejuízo para o seu tratamento.

Eu, _____, declaro estar ciente dos termos acima e concordo em participar dessa pesquisa.

Assinatura da paciente

Assinatura e carimbo do médico

Nome da cidade _____, ____ de _____ de _____

NA HIPERCALCEMIA POR TUMOR MALIGNO



Novo ZOMETA 4 mg. O bisfosfonato que normaliza o cálcio com ação rápida, prolongada e potente.¹

rápida

82.6% de normalização do cálcio sérico corrigido no 7º dia, versus 63.6% para o pamidronato 90 mg (P=.005).¹

prolongada

Uma dose única de ZOMETA 4 mg normaliza o cálcio sérico corrigido por 30 dias, versus 17 dias para o pamidronato 90 mg (P=.001).¹

potente

88.4% de normalização do cálcio sérico atingida no 10º dia, versus 69.7% para o pamidronato 90 mg (P=.002).¹

Rápida infusão em 15 minutos.

Em andamento estudos para tratamento/prevenção de metástases ósseas e efeito anti-tumoral (em animais).

ZOMETA®

ácido zoledrônico

Forma farmacêutica e apresentações: Pó para solução injetável para infusão intravenosa acondicionado em frasco-ampola + ampola diluente. Embalagem contendo 1 frasco-ampola + 1 ampola diluente. **Indicações:** Tratamento da hipercalcemia induzida por tumor. **Contra-indicações:** Em pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa ao ácido zoledrônico, outros bisfosfonatos ou a qualquer dos componentes da formulação. **Precauções e advertências:** Os parâmetros metabólicos padrões relacionados com a hipercalcemia, tais como os níveis séricos de cálcio, fosfato e magnésio devem ser cuidadosamente monitorados após o início da terapêutica com ZOMETA. Os bisfosfonatos estão associados com relatos de disfunção renal. Em vista da possibilidade da elevação dos níveis de creatinina sérica e da falta de dados disponíveis em pacientes com insuficiência renal grave (creatinina sérica ≥ 400 $\mu\text{mol/L}$ ou $\geq 4,5$ mg/dl), a utilização de ZOMETA não deve ser recomendada nesses pacientes exceto se os benefícios superarem os riscos. Nos pacientes que necessitarem de administrações repetidas de ZOMETA, a creatinina sérica deve ser avaliada antes de cada dose. Pacientes com evidência de deterioração da função renal devem ser avaliados adequadamente, e considerações sobre o potencial benefício e os possíveis riscos devem ser avaliados. A segurança e eficácia de ZOMETA em pacientes pediátricos não foi estabelecida. **Gravidez e lactação:** ZOMETA não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto em casos de real necessidade. ZOMETA não deve ser utilizado em lactantes. **Interações medicamentosas:** Nos estudos clínicos, ZOMETA foi administrado concomitantemente a agentes anticancerígenos, diuréticos, antibióticos e analgésicos de uso comum, sem ocorrência de interações clinicamente aparentes. Recomenda-se precaução quando os bisfosfonatos são administrados com aminoglicosídeos. Também deve-se ter atenção à possibilidade de desenvolvimento de hipomagnesemia durante o tratamento. **Reações adversas:** As reações adversas do ZOMETA são geralmente leves e transitórias e semelhantes às relatadas para outros bisfosfonatos. Muito comum: febre. Comum: pancitopenia, confusão, conjuntivite, náusea, vômito, prurido, eritema, rash (erupção), dor esquelética, fadiga, artralgia, bradicardia, elevação do nível de creatinina, dor no peito, alteração do paladar, sede, hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia. Incomum: trombocitopenia, cefaléia. Muito rara: insuficiência renal aguda. Apesar de não observada com ZOMETA, a administração de bisfosfonatos foi associada com broncoconstrição em pacientes asmáticos sensíveis ao ácido acetilsalicílico. **Posologia:** 4 mg em infusão EV em 15'. Nos pacientes em falha ou tratamento posterior (re-tratamento), que revelam uma resposta inicial completa (normalização do cálcio sérico $< 2,7$ mmol/L) e recidivaram ou aquele refratário ao tratamento inicial podem receber um tratamento posterior com ZOMETA 8 mg em infusão intravenosa de 15 minutos em dose única. Contudo, há que decorrer no mínimo uma semana antes da repetição do tratamento para permitir uma resposta completa à dose inicial. **Insuficiência renal:** Estudos com ZOMETA no tratamento da hipercalcemia incluiu pacientes com creatinina sérica < 400 $\mu\text{mol/L}$ ou $< 4,5$ mg/dl . Nos pacientes que necessitam administração repetida de ZOMETA a creatinina sérica deve ser mensurada anteriormente à administração da dose (veja: "advertências e precauções"). **Superdosagem:** Não há experiência de intoxicação aguda com ZOMETA. Os pacientes que receberam doses mais elevadas do que as recomendadas devem ser cuidadosamente monitorados. Na eventualidade de hipocalcemia clinicamente significativa, a reversão pode ser conseguida com uma infusão de gluconato de cálcio.



NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP - CEP 04706-900
Caixa Postal 21.460 - ® = Marca registrada
www.novartisfarma.com.br

Vida com Qualidade, nosso compromisso.

Ref.:1. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. J Clin Oncol. In press
Data on file. Novartis Pharma AG





HERe

A Vontade de Viver está Superexpressa.



Liderança mundial

Arimidex®

O inibidor da aromatase *mais prescrito* no Brasil e no mundo¹

Arimidex®
Anastrozol

Agora pode ser considerado como o novo padrão em primeira linha de tratamento para mulheres na pós menopausa com câncer de mama avançado.^{2,3}

1. Dados do IMS Health Nov 2000. 2. Vergote I *et al.* Randomised study of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women. *EUR J Cancer* 2000; 36(04): S84-5. 3. Nabholz J M *et al.* Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. *Arimidex Study Group. J Clin. Oncol* 2000; 18(22): 3758-67.

A bula se encontra no corpo desta revista.

AstraZeneca do Brasil Ltda
Rod Raposo Tavares km 26,9
06714 025 Cotia SP Brasil

ACCESS *net* 0800 14 55 77
SAC 0800 14 55 78
www.astrazeneca.com.br

AstraZeneca 
ONCOLOGIA

os melhores resultados na sobrevivência das pacientes. Falta de experiência e cirurgias mal conduzidas, principalmente em relação ao câncer, geralmente trazem resultados desastrosos. O médico, se estiver em um meio que não lhe dê condições ou no caso de não ter adquirido experiência suficiente na técnica, não deverá realizá-la fora de protocolos de estudo. Não pode, contudo, deixar de informar à paciente sobre a existência do LS, dos seus riscos e

benefícios e, eventualmente, encaminhá-la aos locais onde ele está sendo feito, se esse for o desejo da paciente.

Aplicar novas tecnologias em medicina requer a associação do rigor científico e do respeito à dignidade das pessoas envolvidas. Apenas com a fase de aprendizado conduzida de maneira adequada, pode-se fundamentar a transferência do LS para a prática na mastologia.

KEYWORDS

Breast cancer;
Surgery;
Bioethics.

ABSTRACT

ETHICAL ASPECTS RELATED TO SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN BREAST CANCER

The sentinel lymph node concept agrees with the modern principles of surgical oncology in breast cancer, which are related to lymphatic dissection, accurate axillary study and the look for less traumatic surgery. After publication of many studies, it is proved its capacity to axillary stage and selection of the patients which need axillary dissection. The Brazilian Society of Senology, in this way, established the current criteria for its practice. However, the use of the new surgical technique from research to practice, always runs with some ethical dilemmas related with its introduction. The aim of this study was to do an ethical reflexion about this dilemmas and the cares with the implantation of this new technique.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALBERTINI JJ, LYMAN GH, COX C *et al.* Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276: 1818-22.
2. BASS SS, COX CE, REINTGEN D. Learning curves and certification for breast cancer lymphatic mapping. *Surg Oncol North Am* 1999; 8: 497-509.
3. CABANAS RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-66.
4. CICCIO C, CREMONESI M, LUINI A *et al.* Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med* 1998; 39: 2080-4.
5. CLOTET J, GOLDIM JR, FRANCISCONI CF. Consentimento informado e a sua prática na assistência e pesquisa no Brasil. Porto Alegre: Edipucrs. 2000; 13-130.
6. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. *Bioetica* 1996; 4: 15-25.
7. EMANUEL EJ, WENDLER D, GRADY C. What makes clinical research ethical. *JAMA* 2000; 283: 2701-11.
8. FISHER B, REDMOND C, FISHER ER *et al.* Ten-year results of a randomised clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312: 674-681.
9. GIULIANO AE, JONES RC, BRENNAN M *et al.* Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2345-50.
10. GIULIANO AE, KIRGAN DM, GUENTHER JM *et al.* Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 230: 391-401.
11. GOLDHIRSH A, GLICK JH, GELBER RD *et al.* Meeting highlights: Consensus Panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1601-8.

12. HORTOBAGYI G. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 974-84.
13. KRAG D, WEAVER D, ASHIKAGA T *et al.* The sentinel node in breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 941-6.
14. KRAG DN. Minimal access surgery for staging regional lymph nodes: the sentinel-node concept. *Curr Probl Surg* 1998; 35: 951-1018.
15. KUNNK. Pathologic examination of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Surg Oncol Clin North Am* 1999; 8: 469-79.
16. LEMMENS T, SINGER P. Conflict of interest in research, education and patient care. *CMAJ* 1998; 159: 960-5.
17. MARGO CE. When is surgery research? Towards an operational definition of human research. *J Med Ethics* 2001; 27: 40-3.
18. MEYER J. Sentinel lymph node biopsy: Strategies for pathologic examination of the specimen. *J Surg Oncol* 1998; 69: 212-8.
19. MORTON DL, WEN DR, WONG JH *et al.* Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-9.
20. PETREK JA, BLACKWOOD MM. Axillary dissection: Current practice and technique. *Curr Prob Surg* 1995; 32: 259-323.
21. RUBIO IT, KOROURIAN SK, COWAN C *et al.* Use of touch preps for intraoperative diagnosis of sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 689-94.
22. SARDENBERG T, MÜLLER SS, PEREIRA HR, OLIVEIRARA, HOSSNE WS. Análise dos aspectos éticos da pesquisa em seres humanos nas instruções dos autores de 139 revistas científicas brasileiras. *Rev da Ass Med Brasil* 1999; 45: 295-302.
23. SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA. Reunião de consenso sobre o linfonodo sentinela. Salvador, 2000.
24. THOMPSON DF. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med* 1993; 329: 573-6.
25. VERONESI U, GALIMBERTI V, ZURRIDA S *et al.* Prognostic significance of number and level of axillary node metastases in breast cancer. *Breast* 1993; 2: 224-8.
26. VERONESI U, PAGANELLI G, GALIMBERTI V *et al.* Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-7.
27. VERONESI U, SALVADORI B, LUINI A *et al.* Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast: Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1574-9.
28. WORLD MEDICAL ASSOCIATION. Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2000; 284: 3043-5.

Endereço para correspondência:

Cícero de Andrade Urban

*Rua Marechal Hermes, 550, ap. 12 – Centro Cívico
CEP 80530-230 – Curitiba, PR*

E-mail: cicerourban@hotmail.com



Carlos E. Bacchi

Departamento de Patologia da Faculdade
de Medicina de Botucatu – Unesp.
Botucatu – SP.

HER-2/neu (C-erbB-2) E CÂNCER DA MAMA

Rev bras Mastol 2001; 11 (4): 143-150

UNITERMOS

Câncer da mama;
Oncogene;
Antígenos de neoplasias.

RESUMO

HER-2/neu é oncogene membro da família dos fatores de crescimento epidérmico e sua amplificação é uma das alterações genéticas mais comuns no câncer da mama. No carcinoma mamário, a amplificação do gene HER-2/neu ocorre em 25% a 30% dos casos. A superexpressão da proteína HER-2/neu correlaciona-se com fatores prognósticos adversos e aparentemente interfere na resposta a determinados regimes quimioterápicos. A proteína HER-2/neu é alvo de imunoterapia específica utilizando o anticorpo monoclonal humanizado trastuzumab. A avaliação da amplificação do gene pelo método do FISH e da proteína HER-2/neu através do método imunistoquímico é passo importante no planejamento terapêutico de pacientes com câncer da mama. Este artigo de revisão aborda os principais aspectos da biologia do HER-2/neu no câncer da mama, seu significado clínico e as metodologias atuais na detecção do HER-2/neu em tecido.

Aceito para publicação em agosto de 2001

INTRODUÇÃO

Os proto-oncogenes representam uma família de genes celulares normais que foram isolados a partir da homologia com os respectivos genes oncogênicos. Alterações na estrutura, no número de cópias ou na expressão de alguns desses genes têm efeito comprovado na patogênese de certos tumores malignos. No câncer da mama, o proto-oncogene mais envolvido na carcinogênese é o HER-2/neu (C-erbB-2). Esse proto-oncogene está localizado no cromossomo 17, mais precisamente na banda q21, e codifica o receptor de fator de crescimento da família tirosina-quinase, proteína que ocupa posição transmembrânica nas células humanas (Figura 1)²⁷. A nomenclatura HER-2/neu teve origem a partir do termo *human epidermal growth factor receptor* (EGFR), molécula que possui estreita homologia com o HER-2/neu^{2,8}). A expressão da proteína HER-2/neu, em geral, implica a amplificação do gene. A proteína HER-2/neu apresenta peso molecular de 185 kD e possui domínios extracelular, transmembrânico e tirosina-quinase

intracelular (Figura 1), revelando com isso estrutura característica das proteínas que funcionam como receptores celulares.

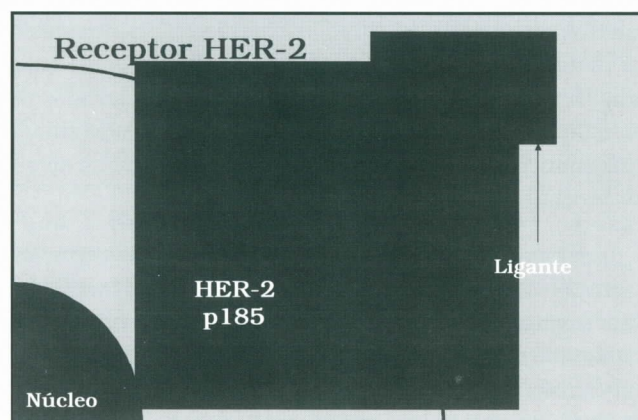


Figura 1 – Representação da proteína do HER-2/neu (proteína 185) em posição transmembrânica. Há componente estrutural protéico extracelular, membrânico e intracitoplasmático

HER-2/neu pertence à família de 4 fatores de crescimento intimamente relacionados entre si: HER-1 (erbB-1), HER-2 (erbB-2), HER-3 (erbB-3) e HER-4 (erbB-4). Esses fatores de crescimento funcionam como receptores na membrana celular para ligantes específicos. Ligantes têm sido identificados para HER-1, HER-3 e HER-4, mas não para o HER-2/neu. Por outro lado, sabe-se que o receptor HER-2/neu desempenha papel essencial controlando sinais de transdução em todos os membros da família dos receptores HER². Após a inter-relação com seus respectivos ligantes, os receptores EGFR, HER-3 e HER-4 estão aptos para heterodimerização com o HER-2/neu e conseqüente fosforilação da tirosina a partir de todos os receptores (Figura 2). A formação de heterodímeros é necessária no processo de ativação de HER-2/neu¹².

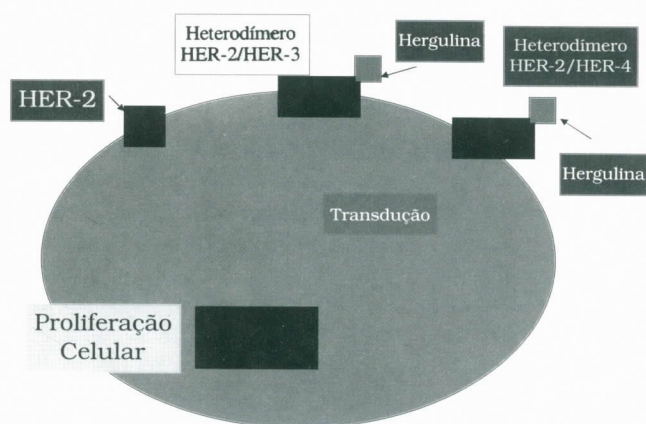


Figura 2 – Representação esquemática do processo celular de ativação do HER-2/neu através de sua inter-relação com as proteínas HER-3 e HER-4 e o ligante hergulina. Essa inter-relação, em última análise, leva à ativação da proliferação celular

Embora o proto-oncogene HER-2/neu esteja presente em tecidos humanos, incluindo mama, sua exata função em células normais é desconhecida. Em células neoplásicas, a proteína HER-2/neu atua como fator de crescimento, interferindo na proliferação celular, na diferenciação celular, na mobilidade e na adesão celular. No câncer da mama, a amplificação do gene determina níveis muito elevados da proteína HER-2/neu nas células malignas, podendo atingir concentrações de 10 a 100 vezes maiores do que os níveis evidenciados nas células epiteliais normais.

King et al., em 1985, descreveram pela primeira vez a amplificação do gene HER-2/neu, com conseqüente superexpressão da proteína, em cultura de células do carcinoma de mama²¹. Em 1987, Slamon et al. relataram a amplificação do HER-2/neu em 30% dos carcinomas de mama²⁹. Nesse estudo, a amplificação do gene HER-2/neu, detectado a partir do método do *Southern blot*, no câncer da mama de pacientes com comprometimento axilar, correlacionou-se com menor sobrevida e menor intervalo

de tempo livre de doença. A partir desses estudos pioneiros, inúmeros outros têm comprovado a importância do HER-2/neu na patogênese do câncer da mama, além de importante fator prognóstico e preditivo.

HER-2/neu E SUA RELAÇÃO COM O CÂNCER DA MAMA

Inúmeras evidências indicam que o HER-2/neu desempenhe papel fundamental no desenvolvimento do câncer da mama²⁸, já na fase precoce da carcinogênese. Embora a amplificação do gene HER-2/neu e a expressão da proteína ocorram no carcinoma *in situ*, inclusive com maior freqüência que no carcinoma invasivo da mama, as neoplasias benignas da mama, assim como as hiperplasias, não costumam apresentar amplificação do gene ou mesmo expressão da proteína^{1,9,13}. O carcinoma *in situ* de alto grau, tipo do comedocarcinoma, está intimamente relacionado com expressão da proteína do HER-2/neu (mais de 90% dos casos). Alguns tipos histológicos de carcinoma de mama expressam HER-2 neu com grande freqüência, enquanto em outros sua expressão é evento raro. Entre os tipos histológicos especiais de carcinoma infiltrativo da mama, a expressão da proteína HER-2/neu é raramente observada nos tipos tubular, mucinoso (colóide), cribriforme e papilífero. O carcinoma lobular da mama apresenta expressão em menos de 5% dos casos. No grupo dos carcinomas ductais invasivos, SOE (sem outras especificações), o HER-2/neu está presente em 25% a 30% dos casos (Figura 3 e Tabela 1), confirmando os achados

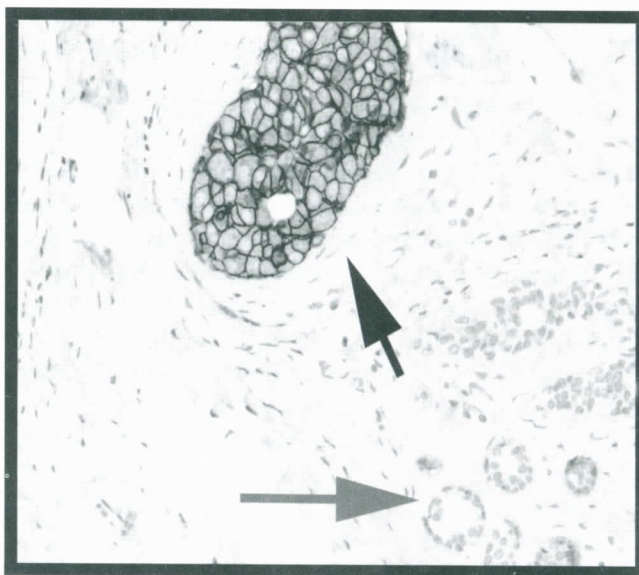


Figura 3 – Carcinoma de mama revelando intensa expressão em padrão membrana (3+) para HER-2/neu (seta negra), pesquisado através de técnica de imunohistoquímica; os ácinos e ductos mamários não-neoplásicos são negativos (seta cinza)

Tabela 1: Expressão do HER-2/neu em diferentes tipos histológicos do carcinoma da mama

Tipos histológicos do carcinoma da mama	Expressão da proteína HER-2/neu
Carcinoma <i>in situ</i> tipo comedocarcinoma	> 90%
Carcinoma tubular	< 1%
Carcinoma mucinoso	< 1%
Carcinoma infiltrativo de ductos (SOE)	25% a 30%
Carcinoma lobular infiltrativo	< 5%

iniciais de Slamon et al. (1987)²⁹. Superexpressão de HER-2/neu ocorre entre 70% a 90% dos casos de doença de Paget. Essa alta incidência de expressão na doença de Paget tem levado alguns autores a incriminar a proteína HER-2/neu como fator facilitador da disseminação das células neoplásicas através da epiderme da pele do mamilo²⁰.

A expressão do HER-2/neu no carcinoma da mama apresenta estreita correlação com maior grau histológico, ausência de expressão dos receptores de estrogênio e progesterona, aneuploidia e alto índice de proliferação celular²².

VALOR PROGNÓSTICO DO HER-2/neu

Desde o relato de Slamon et al., em 1987²⁹, vários estudos têm comprovado a estreita correlação entre expressão do HER-2/neu e diminuição do tempo de sobrevida e do tempo livre de doença em pacientes com carcinoma da mama apresentando comprometimento axilar^{5,11,18,24}. Em relação ao grupo de pacientes axila-negativa e HER-2/neu-positivo, há resultados discrepantes na literatura. Estudos mais recentes, contudo, com metodologia mais rigorosa, têm demonstrado maior tendência dos cânceres da mama HER-2/neu-positivo a comportamento biológico mais agressivo também nos casos axila-negativa^{13,16,24,30}.

VALOR PREDITIVO DO HER-2/neu

Nos últimos anos, tem havido grande interesse na avaliação da relação entre a superexpressão do HER-2/neu e a resposta terapêutica, incluindo quimioterapia e terapia hormonal. Há, por exemplo, evidências de que tumores HER-2/neu-positivos apresentam maior sensibilidade de resposta a regimes quimioterápicos contendo antraciclina¹⁰. Por outro lado, vários estudos indicam que pacientes portadores de carcinoma de mama HER-2/neu-positivo apresentam menor benefício com tratamento quimioterápico adotando o esquema CMF (ciclofosfamida/metotrexato/5-fluorouracil)³⁰. Tem-se

demonstrado também que pacientes com tumores HER-2/neu-positivos apresentam melhor resposta ao esquema CAF-dose-dependente (ciclofosfamida, doxorubicina, 5-fluorouracil) do que pacientes com carcinoma de mama-HER/neu-negativo²³. Há, portanto, evidências em ensaios clínicos de que a expressão do HER-2/neu pode indicar susceptibilidade a determinados regimes quimioterápicos, como por exemplo esquemas contendo antraciclina e doxorubicina.

Inúmeros estudos têm avaliado a relação entre expressão do HER-2/neu e resistência à terapia hormonal antiestrogênica com tamoxifeno³. A maioria revela que tumores HER-2/neu-positivos são resistentes à terapia antiestrogênica. Essa observação não é surpresa desde que, em geral, tumores HER-2/neu-positivos não expressam receptores hormonais, seja receptor de estrogênio ou de progesterona.

HER-2/neu E IMUNOTERAPIA

A proteína receptor HER-2/neu é alvo ideal para regimes de imunoterapia, pois possui superexpressão em casos de carcinomas primário e metastático da mama e expressão mínima ou ausente em tecidos normais. Além disso, sua localização na superfície celular facilita a ação de anticorpos anti-HER-2/neu. Em 1989, estudos experimentais *in vitro*, utilizando anticorpo anti-HER-2/neu em culturas de células de carcinoma da mama, demonstraram efeito antiproliferativo desse anticorpo¹⁷. Em 1992, Carter et al. desenvolveram anticorpo monoclonal humanizado anti-HER-2/neu a partir do anticorpo murino 4D5⁷. Esse anticorpo, denominado rhuMab HER2 (Trastuzumab, Herceptin[®]) foi humanizado pela inserção da região de ligação ao antígeno murino dentro da estrutura da imunoglobulina humana. O rhuMab também demonstrou efeito antiproliferativo em cultura de células de carcinoma da mama. O provável mecanismo de ação do trastuzumab é a inibição do crescimento determinada pela interrupção da formação de novos heterodímeros, com conseqüente diminuição da fosforilação e da

ativação da cascata de sinalização. A seguir, o trastuzumab demonstrou resultados promissores em ensaios clínicos fases I e II, tanto como agente isolado ou combinado com agentes quimioterápicos^{4,26}. A eficácia do trastuzumab associado à quimioterapia foi avaliada em ensaios clínicos fase III nos quais pacientes com carcinoma da mama metastático estágio IV receberam tratamento aleatorizado com trastuzumab isolado ou trastuzumab associado a regime quimioterápico^{4,26}. Nesses estudos, pacientes que receberam o regime combinado apresentaram sobrevida média maior do que aqueles que foram tratados apenas com quimioterapia. Considerando os resultados desse estudo e de outros, o potencial terapêutico do trastuzumab, isolado ou em associação com outros agentes terapêuticos, tem causado grande impacto no tratamento de pacientes com câncer da mama^{4,26}.

MÉTODOS DE DETECÇÃO DO HER-2/neu

A importância do HER-2/neu como marcador tumoral biológico, correlacionado com prognóstico e apresentando potencial de prever efeitos terapêuticos, tem tornado sua precisa detecção em tecido passo decisivo na avaliação do comportamento biológico e no planejamento terapêutico do câncer da mama¹⁵.

Entre os métodos de detecção do HER-2/neu estão aqueles que avaliam a amplificação do gene, a superexpressão da proteína e os níveis de elevação do RNAm. A tabela 2 sumariza os tipos de testes para a avaliação da presença ou não do HER-2/neu em células tumorais do carcinoma da mama. A tabela 3 lista os métodos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para detecção do HER-2/neu no câncer da mama.

Infelizmente não existe consenso sobre qual seria o método ideal para avaliação do HER-2/neu. Embora os métodos de *blotting* (*Northern blot* para RNAm, *Southern blot* para DNA e *Western blot* para proteína

Tabela 2: Tipos de teste para detecção do HER-2/neu

- **Superexpressão**
 - RNAm: *Northern blot* hibridização *in situ*
 - proteína: *Western blot*, imunoensaio e imunoistoquímica
- **Amplificação**
 - RNAm: *Northern blot* e FISH
 - DNA: *Southern blot* e FISH

HER-2/neu) apresentem resultados confiáveis, necessita-se, para sua realização, de laboratórios especializados em biologia molecular e tecido a fresco, além do custo elevado. Outra desvantagem desses métodos é a possível diluição tumoral decorrente do processamento do tecido-teste, que é macerado, podendo conter, além do carcinoma, quantidade desconhecida de tecido mamário não-tumoral.

A técnica FISH (*fluorescence in situ hybridization*) utiliza sondas de seqüências de DNA marcadas com moléculas de fluoresceína dirigidas contra segmentos do DNA que configuram genes. No caso do câncer da mama, a sonda é dirigida contra a seqüência do oncogene HER-2/neu, permitindo avaliação simultânea da amplificação gênica e da morfologia. Essa técnica tem-se mostrado mais sensível que a análise do *Southern blot* para detecção do HER-2/neu. Poder ser empregada em cortes histológicos de câncer da mama e em preparados citológicos²⁵. Uma das maiores vantagens do método FISH é sua especificidade em caracterizar a amplificação do HER-2/neu. Por outro lado, apresenta algumas desvantagens, sendo as principais o custo moderadamente elevado do exame, os conhecimentos específicos do patologista realizando o teste e a necessidade de microscopia de fluorescência específica. Inúmeros estudos na literatura têm demonstrado a estreita correlação entre detecção do HER-2/neu avaliado pelo método FISH e comportamento clínico do câncer da mama.

Tabela 3: Relação dos testes aprovados pela FDA para detecção do HER-2/neu no câncer da mama

Teste	Tipo	Indicação
Herceptest® (Dako)	Imunoistoquímica	Susceptibilidade ao Herceptin®
PathVysion® (Vysis)	FISH	Prognóstico Resposta à Quimioterapia
Inform® (Oncor/Ventana)	FISH	Prognóstico

A imunistoquímica tem sido o método mais utilizado nos ensaios clínicos para avaliar a superexpressão da proteína do HER-2/neu¹⁴. Na análise de tecidos imunocorados para pesquisa da proteína HER-2/neu, é fundamental considerar verdadeiramente como positivo apenas aqueles casos com positividade em padrão membrana (Figura 4). É esse tipo de imunocoloração que apresenta correlação com amplificação do gene HER-2/neu. O método imunistoquímico possui vantagens, tais como: custo relativamente baixo, possibilidade de realização em laboratórios de anatomia patológica de rotina e estreita correlação dos resultados da expressão do HER-2/neu com fatores prognóstico e preditivo. Entre as principais desvantagens estão a falta de consenso para interpretação dos resultados, a variabilidade no uso de diferentes métodos imunistoquímicos entre os diferentes laboratórios, incluindo diferentes anticorpos primários anti-HER-2/neu, e mesmo os diferentes métodos de recuperação de epítomos^{6,19}. Essas variações metodológicas podem acarretar resultados discrepantes entre os diferentes laboratórios.

Recentemente, foi introduzido no mercado, inclusive aprovado pela FDA, o Herceptest[®], para detecção imunistoquímica do HER-2/neu em tecido. Embora sendo método imunistoquímico, o Herceptest[®] é comercializado como *kit* e, portanto, apresenta maior padronização do que os métodos imunistoquímicos utilizados rotineiramente nos diversos laboratórios de patologia. O resultado do Herceptest[®] é apresentado em escores 0, 1+, 2+, 3+, relacionados ao número de células do carcinoma da mama imunocoradas e à intensidade de reação positiva (Figura 5).

A concordância entre os métodos FISH e imunistoquímico é de 80% a 90%, sendo alta nos casos com resultados negativos e 3+ pela imunistoquímica, resul-

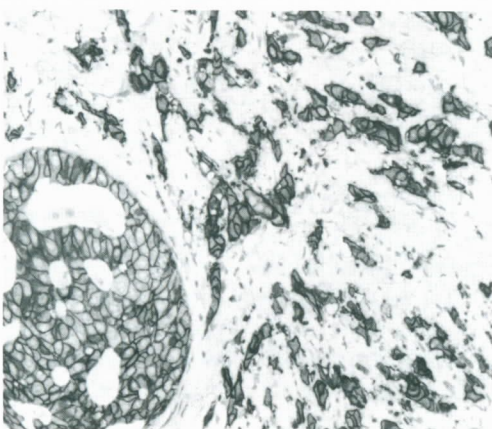
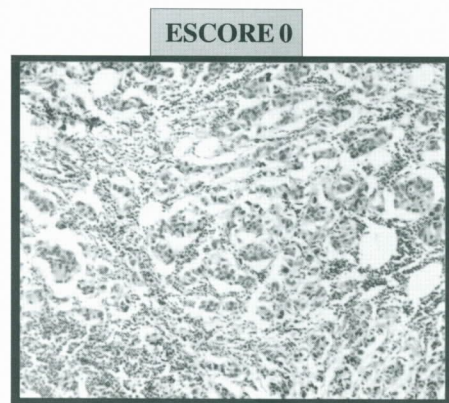
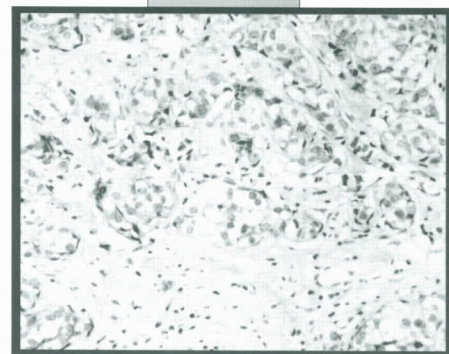


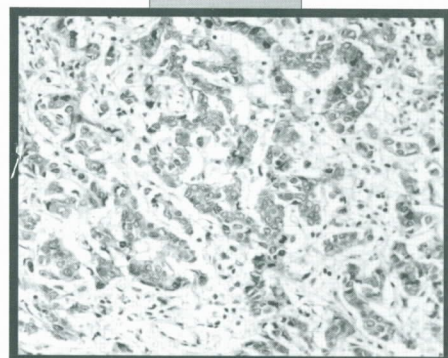
Figura 4 – Carcinoma de ductos mamários revelando intensa expressão em padrão membrana (3+) para HER-2/neu pesquisado através de técnica de imunistoquímica



ESCORE 0



ESCORE 2+



ESCORE 3+

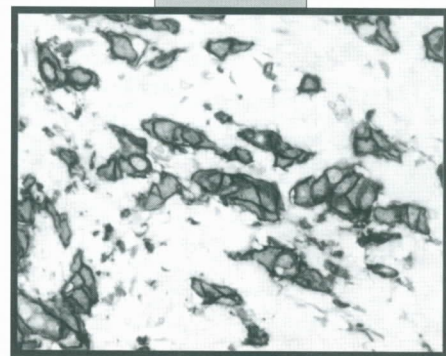


Figura 5 – Sistema de escore utilizado pelo Herceptest[®] para avaliar a expressão do HER-2/neu no câncer da mama. O número de cruzes é aplicado de acordo com o número e a intensidade de células positivas

tando ausência de amplificação e amplificação do HER-2/neu, por FISH, respectivamente. Nos caso em que a expressão do HER-2/neu pela imunohistoquímica é de 2+, há amplificação por FISH em 12% a 29% dos casos.

Nesse cenário, é recomendável que se utilize inicialmente o teste imunohistoquímico/Herceptest® para avaliar a expressão do HER-2/neu. No caso de 0 e 1+, o resultado é considerado negativo; para 3+, o resultado é positivo para superexpressão do HER-2/neu. Nos casos 2+, a melhor opção atualmente é a realização do método

FISH para avaliar com precisão se há ou não amplificação do HER-2/neu (Figura 6).

Nos últimos anos tem sido grande o número de informações acumuladas sobre o HER-2/neu, principalmente em relação à sua influência no comportamento biológico e, mais recentemente, como alvo terapêutico. Por outro lado, algumas dúvidas permanecem, incluindo informações mais precisas sobre qual seria a metodologia ideal para avaliação do HER-2/neu no câncer da mama.

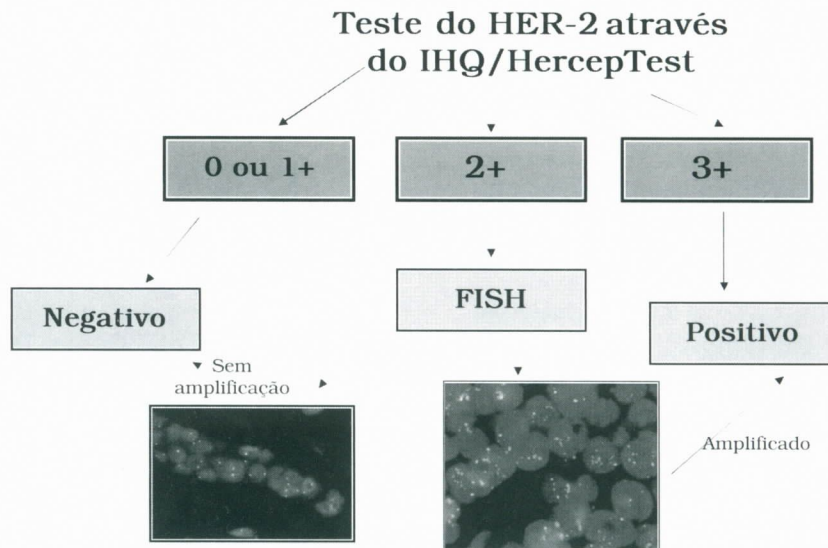


Figura 6 – Representação esquemática da estratégia metodológica para avaliação da expressão do HER-2/neu em câncer da mama. Os números 0, 1+, 2+ e 3+ representam escores da reação imunohistoquímica. Nos casos 2+, o ideal é a realização do método FISH para comprovar ou não a amplificação do HER-2/neu

KEYWORDS

Breast cancer;
Oncogene;
Antigens, neoplasm.

ABSTRACT

HER-2/neu (C-ers-B-2) AND BREAST CANCER

HER-2/neu is a member of the epidermal growth factor receptor family and its amplification is one of the most common genetic alterations associated with human breast cancer. In mammary carcinomas, HER-2/neu amplification is present in 25-30% of the cases. HER-2/overexpression correlates with adverse prognostic factors and is also associated with drug resistance or sensitivity to specific chemotherapy and hormonal therapy regimens. Monoclonal antibodies directed against HER-2/neu protein have been developed (humanized monoclonal antibody trastuzumab) and used in clinical practice. The correct detection of gene amplification by FISH and the protein by immunohistochemistry is a crucial step for the management of patients with breast cancer. This article reviews the biology and the clinical significance of HER-2/neu in breast cancer as well as the current methodology for assessment of HER-2/neu in tissues.



A comparação faz a diferença

TAXOTERE[®]

DOCETAXEL

CÂNCER DE MAMA
METASTÁTICO

EFICÁCIA SUPERIOR
AO PADRÃO.⁽¹⁾

TAXA DE RESPOSTA GLOBAL
(P=0,012)



DOXORRUBICINA
+ TAXOTERE[®]



DOXORRUBICINA
+ CICLOFOSFAMIDA

(1). NABHOLTZ, J. M. et al. Doxorubicin and docetaxel (AT) is superior to standard doxorubicin and cyclophosphamide (AC) as 1st line CT for MBC: randomized phase III trial. *Breast Cancer Res. Treat.* 57(1):84, 1999.

Vide informações completas para prescrição.

Aventis Pharma Ltda.

A fusão da Hoechst Marion Roussel e Rhodia Farma.
Av. das Nações Unidas, 18001 • CEP 04795-900 • São Paulo • SP
www.aventispharma.com.br • www.medicalservices.com.br
Medical on Line 0800-168041



Aventis

ONCOLOGY



A Escolha Certa Reduz o Risco e Prolonga a Vida.¹

Herceptin

Trastuzumab

anticorpo monoclonal anti-HER^e

www.cancernet.com.br

1. Slamon DJ, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783-92.

Apresentação: Frasco multidoso/440mg. **USO ADULTO. Composição:** Trastuzumab. **Indicações:** Câncer de mama metastático que supereprime 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 anafilactóides: casos isolados; insuficiência cardíaca; toxicidade hematológica e hepática: infrequente. Diarréia; taquicardia; desidratação, edema, hipocalcemia; artralgia; hipertonia, insônia; exacerbação da tosse, dispnéia, epistaxe, faringite, rinite, sinusite; acne, Herpes simplex, erupção cutânea. **Posologia:** Ataque: 4mg/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 asépticamente, 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. - Reg. MS - 1.0100.0552

Informações detalhadas sobre o produto encontram-se disponíveis sob solicitação a Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. - Caixa Postal 1513 - CEP 01059-970



Inovando em saúde

TAXOTERE®

Apresentações: Embalagens com 1 frasco-ampola de 0,5 ml a 20 mg ou 2,0 ml a 80mg (40 mg/ml) de docetaxel anidro, acompanhado de 1 ampola de diluente. **Composição:** Cada frasco-ampola de TAXOTERE® contém 20 mg ou 80 mg de docetaxel em polissorbato 80. **Indicações:** Câncer de mama local avançado ou metastático, após falha de quimioterapia prévia. Câncer de não-pequenas células de pulmão, local avançado ou metastático, mesmo após falha de quimioterapia com derivados de platina. Carcinoma metastático de ovário, após falha de quimioterapia de primeira linha ou subsequente. **Contra-indicações:** História de hipersensibilidade severa ao docetaxel ou ao polissorbato 80; contagem basal de neutrófilos <1.500 células/mm³; insuficiência hepática severa; gravidez e amamentação. **Precauções:** Os pacientes devem ser pré-medicados com 16mg/dia de dexametasona, VO, durante 3 dias, iniciando-se um dia antes do início da administração de TAXOTERE®. **Hipersensibilidade:** Reações severas de hipersensibilidade (hipotensão grave, broncoespasmos, rash generalizado) requerem a interrupção imediata do medicamento e tratamento adequado. Os pacientes que desenvolverem reações severas não devem receber novamente o TAXOTERE®. Reações menores de hipersensibilidade não requerem a interrupção do tratamento. **Hematologia:** Neutropenia é a reação adversa mais freqüente e pode requerer redução da dose. Recomenda-se monitorização freqüente das células do sangue. **Cutâneas e SNC:** Eritema localizado de pele ou neurotoxicidade periférica severa pode levar à redução da dose ou interrupção do tratamento. **Retenção hídrica:** A pré-medicação com corticosteróides pode reduzir a incidência e severidade da retenção; pacientes com efusão pleural, pericárdica ou ascite devem ser rigorosamente monitorados. **Testes de função hepática:** devem ser realizados na consulta basal e antes de cada ciclo. Ver recomendações específicas no item Posologia. **Medidas contraceptivas** devem ser tomadas durante e por três meses após o tratamento. A segurança e eficácia de TAXOTERE® em crianças ainda não está estabelecida. **Interações medicamentosas:** Recomenda-se cautela na administração concomitante com drogas que induzem, inibem ou são metabolizadas pelo citocromo P450-3A. **Reações adversas:** **Depressão de medula óssea:** A neutropenia, reversível e não-cumulativa, é o efeito colateral mais freqüente e usualmente é severa (<500 células/mm³); o nadir ocorre em torno do sétimo dia e a duração média da neutropenia severa é de 7 dias. Foram relatadas febre e infecções associadas a neutropenia. Anemia ocorre na maioria dos pacientes. Poucos casos severos de trombocitopenia foram relatados. **Reações de hipersensibilidade:** Foram relatadas severas reações, caracterizadas por hipotensão e/ou broncoespasmo, requerendo a intervenção terapêutica. Estas reações desapareceram após a descontinuação do tratamento. Manifestações menores de hipersensibilidade poderão ocorrer. **Reações cutâneas:** As reações cutâneas são caracterizadas por erupções localizadas principalmente nos pés, mãos e também nos braços, face ou tórax e algumas vezes associadas a prurido. Sintomas severos, como erupção seguida de descamação, raramente ocorrem. Podem ocorrer alterações ungueais, caracterizadas por hipo ou hiperpigmentação e, algumas vezes, dor e onicólise. **Retenção de líquidos:** Edema e, menos freqüentemente, derrame pleural, ascite, derrame pericárdico, aumento da permeabilidade capilar e ganho de peso. A retenção de líquidos começa nas extremidades e pode se generalizar, sendo cumulativa em incidência e severidade. A retenção de líquidos é lentamente reversível após a descontinuação do tratamento com TAXOTERE®. Para se evitar a retenção de líquidos, os pacientes devem ser pré-medicados com corticóides. **Efeitos gastrintestinais:** Podem ocorrer náusea, vômitos, dor abdominal, anorexia, constipação ou diarreia; estomatite e esofagite; alteração do paladar; mais raramente: hemorragia gastrointestinal, perfuração gastrointestinal e enterocolite neutropênica. **Neurotoxicidade:** Foram observados sinais neurosensoriais (parestesia, disestesia ou dor/ardor) e neuro-motores (fraqueza). **Hepáticos:** Elevação das transaminases, bilirrubinas e fosfatase alcalina, acima de 2,5 vezes o limite superior da normalidade, foi observada em menos de 5% dos pacientes. **Cardiovascular:** Raramente ocorreram reações adversas cardiovasculares (hipotensão, disritmia, hipertensão, insuficiência cardíaca; tromboembolismo venoso; raros casos de infarto do miocárdio). **Outros:** Alopecia, astenia, mucosite, artralgias e mialgias, reação no local da injeção, dispnéia, dor generalizada ou localizada. **Posologia e modo de administração :** A dose recomendada é de 100 mg/m², administrados em infusão de 1 hora a cada 3 semanas. Todos os pacientes devem ser pré-tratados com um corticosteróide oral, iniciando-se um dia antes de cada administração de TAXOTERE®. Não se deve iniciar o tratamento com TAXOTERE® até que o número de neutrófilos se eleve a 1.500 células/mm³. Pacientes com neutropenia febril, contagem de neutrófilos menor que 500 células/mm³ por mais de uma semana, reações cutâneas severas ou cumulativas ou neuropatias periféricas severas durante a terapia com o TAXOTERE®, deverão ter a posologia reduzida para 75 mg/m² e, se as reações continuarem, para 55 mg/m² ou mesmo descontinuar o tratamento. Em pacientes com TGO e/ou TGP >1,5 vezes e fosfatase alcalina >2,5 vezes o limite superior da normalidade, a dose recomendada é 75 mg/m²; no caso de elevação de bilirrubina e/ou TGO e/ou TGP >3,5 vezes e fosfatase alcalina >6 vezes o limite superior da normalidade, TAXOTERE® não deve ser utilizado, a menos que estritamente indicado. A solução para infusão de TAXOTERE® somente deverá ser administrada se previamente preparada, conforme instruções descritas em bula. **Superdosagem :** Neste caso, o paciente deve ser mantido em unidades especializadas, com as funções vitais cuidadosamente monitoradas. Não existe antídoto específico. **MAIORES INFORMAÇÕES à DISPOSIÇÃO DA CLASSE MÉDICA.**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLRED DC, CLARK GH, MOLINA R *et al.* Overexpression of HER-2/neu and its relationship with other prognostic factors change during the progression of *in situ* to invasive breast cancer. *Human Pathol* 1992; 23: 974-9.
2. BARGMANN CI, HUNG MC, WEINBERG RA. The neu oncogene encodes an epidermal growth factor receptor-related protein. *Nature* 1986; 319: 226-30.
3. BASELGA J, NORTON L, ALBANELL J *et al.* Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the anti-tumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER-2/neu overexpressing breast cancer xenograft. *Cancer Res* 1998; 58: 2825-31.
4. BASELGAJ, TRIPATHY D, MENDELSON J *et al.* Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER-2 monoclonal antibody in-patients with HER-2/neu overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 737-44.
5. BORRESEN AL, OTTESTAD L, GASUTAD A *et al.* Amplification and protein overexpression of the neu/HER-2/C-erbB-2 proto-oncogene in human breast carcinomas. Relationship loss of gene sequence on chromosome 17, family history, and prognosis. *Br J Cancer* 1990; 62: 585-90.
6. BUSMANISI, FELEPPA F, JONESA *et al.* Analysis of c-erbB2 expression using a panel of six commercially available antibodies. *Pathol* 1994; 173: 65-75.
7. CARTER P, PRESTS L, GORMAN CM *et al.* Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 4285-9.
8. COUSSENS L, YANG-FENG TL, LIAO YC *et al.* Tyrosine kinase receptor with extensive homology EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* 1985; 230: 1132-9.
9. DE POTTER CR, VAN DALLE S, VAN DE VIJVER MJ *et al.* The expression of the neu oncogene product in breast lesions and in normal and adult human tissues. *Histopathology* 1989; 15: 351-62.
10. DIGIOVANNA MP. Clinical significance of HER-2/neu overexpression: Part II. *PPO Updates* 1999; 13: 1-14.
11. DYKINS R, CORBETT IP, HENRY JA *et al.* Long-term survival in breast cancer related to overexpression of the C-erbB-2 oncoprotein: An immunohistochemical study using monoclonal antibody NCL-CB11. *J Pathol* 1991; 162: 105-10.
12. GRAUS-PORTA D, BEERLI RR, DALY JM *et al.* ErbB-2 the preferred heterodimerization partner of all ErbB receptors, is a mediator of lateral signaling. *EMBO* 1997; 16: 1647-55.
13. GUSTERSON BA, GELBER RD, GOLDBIRSHCH A *et al.* Prognostic importance of C-erbB-2 expression in breast cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1049-56.
14. GUSTERSON BA, MACHIN LG, GULLICK WJ *et al.* Immunohistochemical distribution of C-erbB-2 in infiltrating and *in situ* breast cancer. *In J Cancer* 1988; 42: 842-5.
15. HANNA W, KAHN, TRUDEAU M. Evaluation of HER-2/neu (C-erbB-2) status in breast cancer: from bench to bedside. *Mod Pathol* 1999; 12: 827-34.
16. HARTMANN LC, INGLE JN, WOLD LE *et al.* Prognostic value of C-erbB-2 overexpression in axillary lymph node-positive breast cancer: results from a randomized adjuvant treatment protocol. *Cancer* 1994; 74: 2956-63.
17. HUDZIAK RM, LEWIS G, WINGET M *et al.* p185HER2 monoclonal antibody has antiproliferative effects *in vitro* and sensitizes human breast tumor cells to tumor necrosis factor. *Mol Cell Biol* 1989; 9: 1165-72.
18. KALLIONIEMI OP, HOLLI K, VISAKORPI T, KOIVULA T, HELIN HH, ISOLA JJ. Association of C-erbB-2 protein overexpression with high rate of cell proliferation, increased risk of visceral metastasis, and poor long-term survival in breast cancer. *Int J Cancer* 1991; 49: 650-5.
19. KAY EW, BARRY-WALSH CJ, CASSIDAY M *et al.* C-erbB2 immunostaining: problems with interpretation. *J Clin Path* 1994; 54: 2771-7.
20. KEATINGS L, SINCLAIR J, WRIGHT C *et al.* C-erbB-2 oncoprotein expression in mammary and extramammary Paget's disease: an immunohistochemical study 1990; 17: 243-7.
21. KING CR, KRAUS MH, AARONSON SA. Amplification of a novel c-erbB-related gene in human mammary carcinoma. *Science* 1985; 229: 974-6.
22. MACK L, KERKZELIT N, DOIG G, O'MALLEY FP. Relationship of a new histological categorization of ductal carcinoma *in situ* of the breast size and the immunohistochemical expression of p53, C-erbB-2, bcl-2 and ki-67. *Human Pathol* 1997; 28: 974-9.

23. MUSS HB, THOR AD, BERRY DA *et al.* C-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 1260-6.
24. PATERSON MC, DIETRICH KD, KANYLUK J *et al.* Correlation between C-erbB-2 amplification and risk of recurrent disease in node-negative breast cancer. *Cancer Res* 1991; 54: 556-67.
25. PAULETTI G, GODOLPHIN W, PRESS M, SLAMON D. Detection and quantification of HER-2/neu gene amplification in human breast cancer archival material using fluorescence *in situ* hybridization. *Oncogene* 1996; 13: 63-72.
26. PEGRAM MD, SLAMON DJ. Combination therapy with trastuzumab (Herceptin) and cisplatin for chemoresistant metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1999; 26: 89-95.
27. POPESCU NC, KING CR, KRAUS MH. Localization of the human erbB-2 gene on normal and rearranged chromosomes 17 to bands *q* 12-21.32. *Genomics* 1989; 4: 362-6.
28. REVILLION F, BONNATARRE J, PEY JP. ErB-2 oncogene in human breast cancer and its clinical significance. *Eur J Cancer* 1998; 34: 791-808.
29. SLAMON DJ, CLARK GM, WONG SG, LEVIN WJ, ULLRICH A, MCGUIRE WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-82.
30. TOIKKANEN S, HELIN H, ISOLA J, JOENSU H. Prognostic significance of HER-2 oncoprotein expression in breast cancer: a 30-year follow-up. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1044-8.

Endereço para correspondência:

Carlos E. Bacchi
 Departamento de Patologia
 Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp
 Distrito de Rubião Jr. s/n
 CEP 18615-000 – Botucatu, SP

ARIMIDEX®

Anastrozol

INDICAÇÃO: Tratamento do câncer de mama avançado em mulheres pós-menopáusicas. **POSOLOGIA:** Adultas (incluindo idosas): 1mg por via oral uma vez ao dia (favor consultar a bula que acompanha o produto antes de prescrever). **CONTRA-INDICAÇÕES:** ARIMIDEX é contra-indicado: durante a gestação ou lactação; em mulheres pré-menopáusicas; em pacientes com insuficiência renal severa (*clearance* de creatinina abaixo de 20 ml/min); em pacientes com doença hepática moderada a severa. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:** Não se recomenda o uso de ARIMIDEX em crianças e em mulheres pré-menopáusicas porque a segurança e a eficácia não estão bem estabelecidas nestes grupos de pacientes. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Os estudos de interação clínica com antipirina e cimetidina indicam que é improvável que a administração concomitante de ARIMIDEX e outras drogas resulte em interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas pelo citocromo P450. Uma revisão da base de dados dos estudos clínicos sobre segurança não revelou evidências de interações clinicamente significativas em pacientes tratados com ARIMIDEX que também receberam outras drogas geralmente prescritas. Não se dispõe de informações clínicas até o presente sobre o uso de ARIMIDEX em combinação com outras drogas antineoplásicas. Os tratamentos com estrogênio não devem ser administrados concomitantemente com ARIMIDEX porque eles tornam ineficaz sua ação farmacológica. **REAÇÕES ADVERSAS:** ARIMIDEX geralmente é bem tolerado. As reações adversas têm sido leves a moderadas, com poucas suspensões de tratamento por reações indesejáveis. A ação farmacológica de ARIMIDEX pode dar origem a certos efeitos esperados. Entre eles, incluem-se rubores, secura vaginal e adelgaçamento dos cabelos. ARIMIDEX também pode se associar com distúrbios gastrointestinais (anorexia, náuseas, vômitos e diarreia), astenia, sonolência, cefaléia e exantema. Após mudarem de um tratamento hormonal para tratamento com ARIMIDEX, foi relatado pouco freqüentemente e principalmente durante as primeiras semanas, sangramento vaginal nas pacientes. Se o sangramento persistir, uma avaliação adicional deve ser considerada. Foram descritas alterações hepáticas (gama-GT elevado ou, mais raramente, fosfatase alcalina elevada) em pacientes com câncer de mama avançado, muitas das quais apresentavam metástases hepáticas e/ou ósseas. Não se estabeleceu uma relação causal para essas alterações. Também foram observados pequenos aumentos do colesterol total nos estudos clínicos feitos com ARIMIDEX.

Maiores informações à disposição da classe médica mediante solicitação.



*Cleverson Winston de Liz Medeiros
Cícero Andrade Urban
William Kondo
Ivo Baptista Júnior
Lucia Noronha
Rubens Silveira de Lima*

*Serviço de Oncologia do Hospital
Nossa Senhora das Graças.
Curitiba – PR.*

ABSCESSO SUBAREOLAR EM HOMEM

Rev bras Mastol 2001; 11 (4): 151-153

UNITERMOS

Mastite;
Mama;
Homem.

RESUMO

O abscesso subareolar é condição benigna que raramente ocorre na população masculina. O processo inicia-se com infecção na região subareolar que pode ou não evoluir para abscesso, o qual se apresenta clinicamente como um tumor mamário. O diagnóstico diferencial se faz com a ginecomastia e o carcinoma.

Os autores relatam o caso de um paciente do sexo masculino com nódulo mamário, retirado por biópsia excisional, sendo confirmado o diagnóstico anátomo-patológico de abscesso subareolar. A fisiopatologia do processo, bem como os achados histológicos e as formas de tratamento, será abordada neste artigo.

Aceito para publicação em junho de 2001

INTRODUÇÃO

A ocorrência de tumores malignos e benignos na mama masculina é muito rara. O abscesso subareolar mamário é habitualmente encontrado em mulheres na faixa etária entre 30 e 40 anos, mas alguns casos podem ocorrer em homens^{3,4,5}. É condição benigna que se inicia com infecção na região subareolar, podendo evoluir para um abscesso. Várias teorias tentam elucidar o processo fisiopatológico que leva ao aparecimento desse abscesso e entre elas está a ectasia dos ductos mamários. O diagnóstico diferencial se faz com a ginecomastia e com o carcinoma mamário.

O objetivo deste trabalho é relatar caso de abscesso subareolar em homem e revisar a literatura.

RELATO DO CASO

O.W., 42 anos, sexo masculino, branco, procurou assistência médica queixando-se de nódulo doloroso em mama esquerda. O paciente era tabagista e etilista. Ao exame físico estava afebril e apresentava nódulo de 1,5 cm de diâmetro, endurecido e móvel em região subareolar da mama esquerda.

A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) foi negativa para malignidade. A biópsia excisional da lesão nodular foi realizada e o exame anatomopatológico mostrou dilatação dos ductos mamários com infiltrado inflamatório periductal composto por linfócitos e plasmócitos (Figura 1), além de áreas de metaplasia escamosa com ruptura dos ductos e extravasamento de

queratina, atraindo células gigantes multinucleadas (Figura 2). Esses achados foram compatíveis com o diagnóstico de abscesso subareolar.

O paciente evoluiu bem no pós-operatório e continua em acompanhamento pelo Serviço, sem evidências de recidiva.

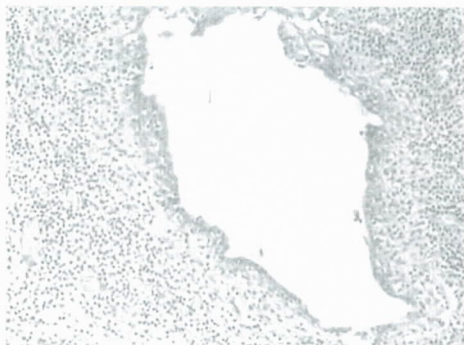


Figura 1 – Dilatação do ducto mamário e reação inflamatória periductal (HE, 100X)



Figura 2 – Metaplasia escamosa ductal com ruptura dos ductos mamários e extravasamento de queratina. Nota-se a presença de células gigantes multinucleadas de corpo estranho fagocitando os restos de queratina (HE, 100X)

DISCUSSÃO

A ginecomastia é a lesão benigna mais frequentemente encontrada em mamas masculinas, sendo todas as outras condições bastante raras, tais como abscessos, mastites, cistos de inclusão epidérmicos, lipomas, granulomas epitelióides e necrose gordurosa³.

A grande maioria dos abscessos mamários está localizada próximo ou abaixo da aréola. Eles podem se manifestar de forma aguda ou crônica, e em ambos os casos a apresentação subareolar é a mais freqüente⁴. A doença é mais comum em mulheres jovens, não havendo relação com a lactação¹. Existem raros casos de abscessos subareolares descritos em homens. Rosenthal et al.⁴ relataram sua experiência de 19 anos com 46 pacientes com abscesso mamário, sendo 31 subareolares e apenas 2 casos no sexo masculino. Algumas referências de abscesso subareolar em homens encontrados na literatura estão descritos na forma de relatos de caso^{3,5}.

Haagensen² descreveu, em 1951, o que ele chamou de ectasia dos ductos mamários, um processo inflamatório do sistema ductal principal, profundamente à aréola e ao mamilo. Desde então, vários autores têm acreditado que muitos casos de infecção subareolar podem ser causados por essa alteração no sistema ductal. Histologicamente consiste em inflamação ao redor de ductos dilatados que podem conter restos celulares e material rico em lipídios. A forma crônica dessa inflamação eventualmente leva à fibrose e à atrofia do sistema ductal; porém, a forma aguda pode se apresentar como um abscesso, normalmente causado por germes anaeróbicos.

O abscesso subareolar inicia-se como um processo infeccioso no ducto ou seio lactífero, podendo drenar através do mamilo ou romper para o parênquima mamário adjacente. Pode-se manifestar como massa mamária (com graus variados de eritema e dor), o que torna o diagnóstico diferencial com carcinoma necessário. Frequentemente ocorre o típico curso crônico, com infecção recorrente, cura parcial e exacerbações agudas, podendo haver drenagem de secreção, inversão do mamilo ou fistulização de sua base a partir do abscesso subareolar adjacente⁴.

À microscopia, os neutrófilos polimorfonucleares são as células mais freqüentemente encontradas, porém o abscesso subareolar não pode ser diagnosticado na ausência de células escamosas anucleadas, pois a presença destas células exclui a possibilidade de se tratar de mastite aguda. Outros achados incluem restos de queratina, cristais de colesterol, células escamosas nucleadas pequenas, linfócitos e histiócitos, incluindo células gigantes multinucleadas do tipo corpo estranho^{3,5}.

O diagnóstico diferencial do abscesso subareolar inclui uma série de entidades clínicas, porém as mais importantes são carcinoma e ginecomastia³.

Os abscessos mamários periféricos são semelhantes a qualquer outro abscesso subcutâneo encontrado no corpo, requerem incisão e drenagem e têm recuperação sem complicações na grande maioria das vezes. Em

contraste, taxas de até 75% de complicações têm sido relatadas em abscessos subareolares, apesar de se proceder a correta incisão e drenagem. Os germes mais freqüentes nesse caso são os anaeróbicos e o *Staphylococcus aureus*.

Ainda não há um consenso a respeito da melhor forma de tratamento dos abscessos mamários. Boeckxstaens et al.¹ relatam que pequenos abscessos podem romper espontaneamente, necessitar de drenagem cirúrgica ou desaparecer com antibióticos. Lopez Rios et al.³ afirmam que na fase aguda podem ser tratados com aspiração e antibióticos, e Rosenthal et al.⁴ propõem punções repetidas no estágio agudo do abscesso subareolar, juntamente com antibioticoterapia sistêmica. O abscesso subareolar crônico deve ser tratado radicalmente para evitar recorrência, podendo necessitar de

excisão dos ductos e da cavidade comprometidos, incluindo a porção invertida do mamilo, ou mesmo a ressecção do sistema ductal principal através de setor radical (evitar incisões arciformes)¹. A administração de antibióticos é, com freqüência, pouco eficaz nos casos de infecção recorrente ou crônica, resultando somente em organismos mais resistentes⁴. É importante mencionar que o tratamento cirúrgico de eventuais anormalidades ductais é fundamental no controle de abscesso subareolar recorrente.

O abscesso subareolar é condição bastante rara na população masculina, sendo o seu diagnóstico e fisiopatologia semelhantes ao que ocorre na população feminina, e a sua importância reside no diagnóstico diferencial com carcinoma e ginecomastia.

KEYWORDS

Mastitis;
Breast;
Male.

ABSTRACT

SUBAREOLAR ABSCESS IN MALE

Subareolar abscess is a benign condition that rarely occurs in men. The process begins as an infection in subareolar region that can progress to form an abscess; this one presents as a breast mass. It is necessary to make the differential diagnosis with ginecomastia and carcinoma.

The authors report a case of male patient with breast nodule that was treated with excisional biopsy. Histopathologic diagnosis confirmed a subareolar abscess. Its physiopathology, histologic features and options for treatment are discussed in this article.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOECKXSTAENS C, GRUWEZ J, DEPAUW A. M. Chronic recurrent subareolar abscess formation. *Acta Chir Belg* 1984; 84: 233-8.
2. HAAGENSEN CD. *Diseases of the breast*. 2 ed. Philadelphia: WB Saunders. 1971; 190-201.
3. LOPEZ RIOS F, DHIMES P, DE AGUSTIN PP. Subareolar abscess of the breast in a male. A report of two cases with fine needle aspiration cytology diagnosis. *Acta Cytol* 1997; 41: 1819-22.
4. ROSENTHAL LJ, GREENFIELD DS, LESNICK GJ. Breast abscess: management in subareolar and peripheral disease. *N Y State J Med* 1981; 81: 182-3.
5. SILVRMAN JF, RASO DS, ELSHEIKMH TM, LANNIN D. Fine-needle aspiration cytology of a subareolar abscess of the male breast. *Diagn Cytopathol* 1998; 18: 441-4.

Endereço para correspondência:
Cleverson Winston de Liz Medeiros
Praça General Osório, 205, ap. 404
CEP 80020-010 – Curitiba, PR
E-mail: cwinston@uol.com.br



Alfredo Carlos S. D. Barros
 Maria Aparecida Cardoso
 Felipe Andrade
 Paulo Aguirre da Costa
 Peng Sheng
 Christina Pelizon

LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DA MAMA NO HOMEM

Rev bras Mastol 2001; 11 (4): 154-156

Trabalho Realizado em Clínica Privada e no Hospital Sírio Libanês de São Paulo – SP.

UNITERMOS

Câncer da mama masculina
 Cirurgia.

RESUMO

A metodologia da biópsia do linfonodo sentinela (LS) no câncer da mama foi exaustivamente estudada na mulher, com resultados convincentes para carcinomas iniciais. Contudo, a experiência com LS no câncer da mama no homem é preliminar. Neste trabalho é apresentado caso de homem com carcinoma da mama medindo 3 cm, em que se praticou a identificação e a biópsia do LS por técnica radioguiada seguida da dissecação axilar completa pela técnica de mastectomia radical modificada. Foi detectado comprometimento axilar em um único linfonodo, o próprio LS, entre 30 dissecados. Concluiu-se que este caso atestou a validade do conceito do LS no câncer da mama no homem, mas é necessário acúmulo de casuística para definição de aplicação da dissecação axilar seletiva radioguiada no sexo masculino.

Aceito para publicação em agosto de 2001

INTRODUÇÃO

A biópsia do linfonodo sentinela (LS) usando a metodologia de medicina nuclear com linfocintilografia e cirurgia radioguiada com *probe* permite adequada avaliação do estado da axila, só se dissecando a axila toda quando o LS estiver comprometido. Esse procedimento seletivo reduz a frequência de dissecações axilares desnecessárias e conseqüentemente a morbidade dela decorrente.

Outra importante vantagem da biópsia do LS é permitir o estudo minucioso do linfonodo principal, o qual é seccionado exaustivamente à procura de micrometástases, que representam parâmetro prognóstico e de orientação terapêutica.

A acurácia do LS em predizer a axila em quase 5 mil casos de câncer da mama na mulher publicados oscila em torno de 95%, e a taxa de resultados falso-negativos

é baixa, por volta de 5%⁴. A literatura a respeito de LS no câncer da mama no homem resume-se ao trabalho de Port et al.² que aprovam o LS no sexo masculino.

Apresentamos a seguir um caso de identificação de LS axilar em câncer da mama no homem, cujo exame histopatológico também confirmou a validade do método no sexo masculino.

APRESENTAÇÃO DO CASO

PC, 56 anos, sexo masculino, queixava-se de nódulo na mama há 1 mês. Referia nódulo de crescimento progressivo na mama direita. Negava fluxo papilar ou linfadenopatia axilar. Como antecedente pessoal, apresentava carcinoma folicular de tireóide. Ao exame, palpava-se nódulo de 3 cm x 4 cm, na região retroaxilar

da mama direita. Realizou-se linfocintilografia mamária; após injeção de 0,5 mCr de tecnécio-99m ligado a dextrana, observou-se LS único na região axilar (Figura 1). A biópsia de congelação revelou carcinoma ductal infiltrativo. Praticou-se mastectomia radical modificada, com dissecação axilar completa e dissecação em separado do LS orientada por *probe*. O exame anátomo-patológico dos linfonodos demonstrou um único linfonodo comprometido, o próprio LS, localizado no nível II da axila, entre 30 dissecados.

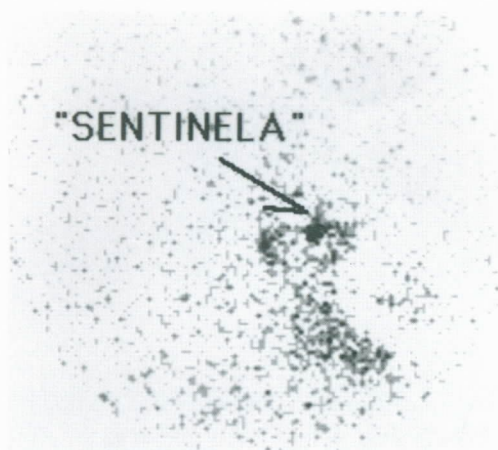


Figura 1 – Linfocintilografia demonstrando LS único na região axilar

DISCUSSÃO

O câncer da mama não é freqüente no homem e sua taxa de ocorrência é inferior a 1% daquela verificada na mulher².

A etiologia do câncer da mama masculina não é bem conhecida, mas parece estar relacionada a um balanço hormonal entre estrogênio e testosterona³.

Sasco et al⁵, em uma meta-análise, salientaram alguns fatores de risco para o câncer da mama no homem, como ginecomastia, doenças benignas de mama e história de câncer da mama em parentes de primeiro grau. A maioria dos casos se apresenta como nódulos não dolorosos, medindo cerca de 3 cm.

O tratamento, em linhas gerais, não difere daquele dispensado às mulheres, realizando-se mastectomia radical ou radical modificada, porém é impossível a cirurgia conservadora. Como nas mulheres, o estado axilar é importante fator prognóstico e a poliquimioterapia é indicada para os casos com comprometimento axilar.

Donegan et al.¹ relataram que de 137 casos de câncer da mama, em 71 (51,8%) existia comprometimento axilar; no restante, quase a metade dos casos, a axila estava livre. Portanto, também no homem, em princípio, a biópsia do LS e a dissecação axilar seletivamente indicada apresentam justificativa.

O caso aqui apresentado, em que só o LS estava comprometido e que a dissecação axilar foi completa, aponta na direção da validade do conceito do LS também no tumor de mama masculina. Mas acreditamos que, no momento, seja necessário acúmulo de casuística para a comprovação dessa hipótese, para, em um passo seguinte, passarmos a empregar a dissecação axilar seletiva radioguiada também no câncer da mama no homem.

KEYWORDS

Male breast cancer;
Surgery.

ABSTRACT

SENTINEL LYMPH NODE IN MALE BREAST CANCER

Sentinel lymph node (SLN) biopsy was extensively studied in female breast cancer, with convincent results for initial carcinomas. Nevertheless, clinical experience with SLN in male breast cancer still is preliminary. This report presents a case of breast cancer in man, with the diameter of 3 cm, that was submitted to the radioguided identification and biopsy of the SLN, followed by complete axillary dissection by means of a modified radical mastectomy. The SLN was the only one involved axillary lymph node, among 30 excised. It was concluded that this case pointed out that the SLN concept is valid for men as well, but additional casuistic is needed to validate the strategy of selective radioguided dissection of the axilla in male breast cancer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DONEGAN WL, REDLICH PN, LANG PJ, GALL MT. Carcinoma of the breast in males. A multinstitutional survey. *Cancer* 1998; 83: 498-509.
2. PORT ER, FAY JV, CODY III HS, BORGEM PI. Sentinel lymph node biopsy in patients with male breast carcinoma. *Cancer* 2001; 19: 313-23.
3. RAVANDI-KASHANI F, HAYES TG. Male breast cancer: a review of the literature. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1341-7.
4. SANDRUCCI S, CASALEGNO OS, PERCIVALE P *et al.* Sentinel lymph node mapping and biopsy for breast câncer: a review of the literature relative to 4791 procedures. *Tumori* 1999; 85: 425-34.
5. SASCO AJ, LOWENFELDS AB, PARKER-DE JONE P. Epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected etiologic factors. *Int J Cancer* 1993; 53: 538-9.

Endereço para correspondência:

Alfredo Barros

Rua Afonso Brás, 525, conj. 31

CEP 04511-011 – São Paulo, SP

FEMARA® LETROZOL

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

Indicações: Câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa, que tenham sido tratados previamente com antiestrogênicos.

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

Precauções e advertências: Considerar cuidadosamente o potencial de risco/benefício para cada paciente antes de se administrar FEMARA.

Interações medicamentosas: Em um grande estudo clínico, não houve evidência de interações clinicamente relevantes em pacientes que recebiam outros fármacos comumente prescritos (ex., benzodiazepínicos, barbituratos, antiinflamatórios não esteroidais, como diclofenaco sódico; ibuprofeno; paracetamol; furosemida; omeprazol, cimetidina e warfarina). Não existe experiência clínica até o momento sobre o uso de FEMARA em combinação com outros agentes anti-neoplásicos.

Reações adversas: Incidência superior a 2%: cefaléia, náusea, edema periférico, fadiga, ondas de calor, adelgaçamento dos cabelos, erupção cutânea, vômito, dispepsia, aumento de peso, dores músculo-esqueléticas, anorexia.

Posologia: Adultos e pacientes idosos - 2,5 mg uma vez ao dia. O tratamento com FEMARA deve continuar até que a progressão do tumor seja evidente. Nenhum ajuste de dose é necessário para tratamento de pacientes idosos ou de pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Superdosagem: Não existe experiência de superdosagem com FEMARA. Não se conhece nenhum tratamento específico para superdosagem, devendo-se proceder o tratamento sintomático e de suporte.

Nota: Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação.

Referências Bibliográficas

- 1 - A Randomized Double-Blind Multicenter Study of Pre-Operative Tamoxifen Versus Femara (letrozole) for Postmenopausal Women with ER and/or PgR Positive Breast Cancer Ineligible for Breast-Conserving Surgery. Correlation of Clinical Response with Tumor Gene Expression and Proliferation. Ellis MJ, 1 Jaenicke F, 2 Llombart-Cussac A, 3 Mauriac L, 4 Vinholes J, 5 COOP A, 6 Singh B, 6 Dugan M, 7 Evans DB, 8 Chaudri HA, 8 Borgs M, 8 and the Letrozole Neoadjuvant Breast Cancer Study Group. 1Breast Cancer Program, Duke University, Durham, NC; 2Universitaets Frauen-und Poliklinik, UKE, Hamburg, Germany; 3Instituto Valenciano de Oncologia, Valencia, Spain; 4Institut Bergonie, Bordeaux, France; 5Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; 6Georgetown University, Washington, DC; 7Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ; 8Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, Abst. 14San.Ant. General Sessions 1, 2000.
- 2 - Femara® (Letrozole) Showed Significant Improvement in Efficacy over Tamoxifen as First-Line Treatment in Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer. Smith R, 1 Sun Y, 2 Garin A, 3 Fein L, 4 Sleeboom HP, 5 Chaudri H, 6 Dugan M, 6 Staffler B, 6 Brady C, 6 on Behalf of the Letrozole International Breast Cancer Study Group. 1South Carolina Oncology Associates, Columbia, SC; 2Cancer, Hospital, Beijing, China; 3Cancer Research Center, Moscow, Russia; 4Centro Oncologico, Rosario, Argentina; 5Ziekenhuis Leyenburg, Den Haag, The Netherlands; 6Novartis Pharma, Basel, Switzerland, Abst. 8 San.Ant. General Sessions 1, 2000.
- 3 - Femara® (Letrozole) Suppresses Plasma Estrogens More Completely Than Anastrozole—Jurgen Geisler, Gun Anker (haukeland Hospital, University of Bergen, Bergen, Norway) Mitch Dowsett (Royal Marsden Hospital, London) Per Eystein Lonning, Haukeland Hospital, University of Bergen, Bergen, Norway, Abst. 394 Asco 2000.
- 4 - Monografia - Oc. Acetato mg. Druxbernowsky P, Smith I, Falhsou G *et al.* Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer, double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate, *J Clin Anal* 1998; 16:453-464.

INOVAÇÃO na terapia hormonal para o câncer de mama avançado.



SOBREVIDA COM QUALIDADE

O único inativador oral

Definitivo

Aromasin proporciona comprovado impacto na sobrevida, estudado prospectivamente em comparação com o acetato de megestrol.¹

Diferente

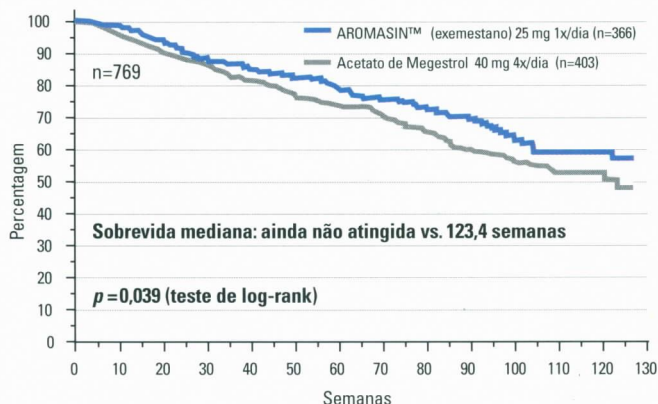
O primeiro e único inativador irreversível da aromatase por via oral.¹

No estudo de fase III, os eventos adversos associados com Aromasin™ (exemestano) foram geralmente de leves a moderados e incluíram fogaços, náuseas, vômitos, fadiga e aumento da sudorese.¹

AROMASIM™ (exemestano) é indicado para o tratamento do câncer de mama avançado em mulheres com pós-menopausa natural ou induzida, cuja doença progrediu após terapia antiestrogênica.

Posologia: 1 drácea 25mg 1 vez ao dia.

Sobrevida de 60% em 2 anos¹



Referências: 1. Kaufmann et al (Exemestane Study Group). Exemestane Is Superior to Megestrol Acetate After Tamoxifen Failure in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer: Results of a Phase III Randomized Double-Blind Trial. *Journal of Clinical Oncology*, vol 18, Issue 7 (April), 2000: 1399-1411.



Central de Atendimento
PHARMACIA
0800 55-1800

PHARMACIA Oncologia

AROMASIN™
Exemestano

drágeas

EDITORIAL

INTEGRAÇÃO MASTOLOGIA-CIRURGIA PLÁSTICA: BENEFÍCIOS PARA TODOS

Miguel Sabino Neto

ARTIGOS ORIGINAIS

EMPREGO DA TÉCNICA DE ALTA FREQUÊNCIA NA MASTECTOMIA RADICAL PARA REDUÇÃO DA DRENAGEM PÓS-OPERATÓRIA

José Francisco Rinaldi, Sebastião Piató

REPARAÇÃO TARDIA DA QUADRANTECTOMIA SÚPERO- LATERAL DA MAMA COM RETALHO TORACOAXILAR

*Elvio Bueno Garcia, Lydia Masako Ferreira, Miguel Sabino Neto, Helton Traber
de Castilho, José Augusto Calil, Luis Eduardo Felipe Abla*

AValiação DA INSTALAÇÃO E DA UTILIZAÇÃO DE SISTEMAS PARA ACESSO VENOSO CENTRAL TOTALMENTE IMPLANTÁVEL EM MULHERES COM CÂNCER

*Júlio César Teixeira, César Cabello dos Santos, Silvia Renata Pereira, Adriana de
Cássia Paiva dos Santos*

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

ASPECTOS ÉTICOS RELACIONADOS À BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DA MAMA

*Cícero de Andrade Urban, Rubens Silveira de Lima, Eduardo Schünemann
Júnior, Cristina Carvalho, Lúcia de Noronha, Simon Wiesel Bardoe*

HER-2/neu (C-erbB-2) E CÂNCER DA MAMA

Carlos E. Bacchi

RELATOS DE CASO

ABSCESSE SUBAREOLAR EM HOMEM

*Cleverson Winston de Liz Medeiros, Cícero Andrade Urban, William Kondo, Ivo
Baptista Júnior, Lucia Noronha, Rubens Silveira de Lima*

LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DA MAMA NO HOMEM

*Alfredo Carlos S. D. Barros, Maria Aparecida Cardoso, Felipe Andrade, Paulo
Aguirre da Costa, Peng Sheng, Christina Pelizon*