

ISSN 0104-8058
volume 14
número 4
out • nov • dez/2004

Revista Brasileira de

MASTOLOGIA

1

2

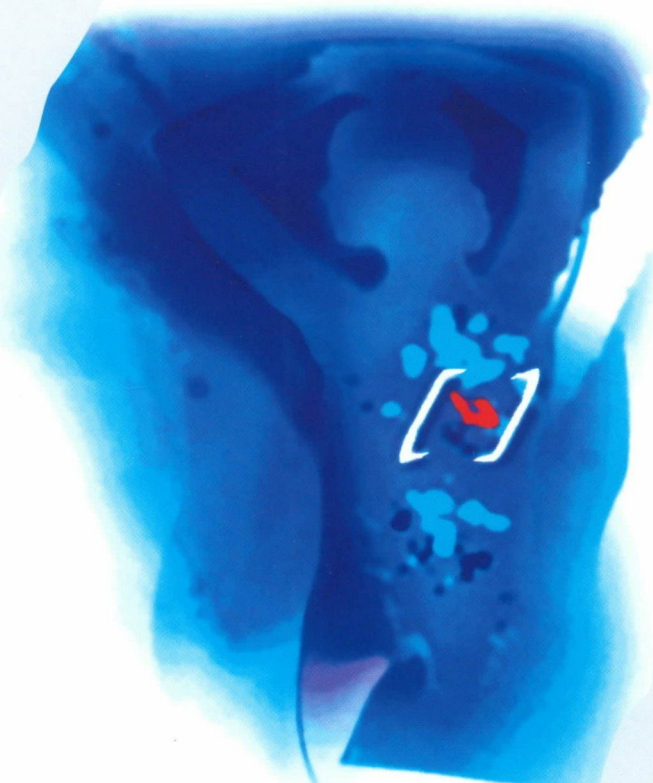
3

4

2004

Alguns benefícios na vida podem ser uma questão de escolha

[FEMARA*] letrozol



Inibidor da aromatase comprovadamente superior ao tamoxifeno no tratamento de primeira linha.²

Femara pode ser prescrito como primeira terapia hormonal ou após a paciente ter recebido anti-estrógeno.¹

FEMARA*
Letrozol

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

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

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

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

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

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

Reações adversas: As reações adversas mais comuns, possivelmente relacionadas ao fármaco em estudo são: cefaléia, náusea, edema periférico, fadiga e ondas de calor.
Nota: Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação. - Reg MS n 1.0068.0100

Referências:

1. Bula do produto.

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



A vida com qualidade, nosso compromisso.

 **NOVARTIS**
ONCOLOGIA

NOVARTIS BIOCÍENCIAS S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
FAX 5532-4556 - São Paulo - SP - 04706-900
Caixa Postal 21460 - 1ª = Marca depositada
www.novartis.com.br

MASTOLOGIA

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

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

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

volume 14
número 4
out • nov • dez/2004

Revista Brasileira de Mastologia

Editor Geral

Maurício Magalhães Costa (RJ)

Editores Adjuntos

Paulo Maurício Soares Pereira (RJ)

Luiz Gerk Quadros (SP)

Conselho Editorial

Christina Helena de Toledo Pelizon (SP)

Roberto Arcuri (RJ)

Henrique Pasqualetto (RJ)

Cláudio Kemp (SP)

Rossano Araújo (PE)

Jairo Coelho (MG)

Roberto Hegg (SP)

Ruffo de Freitas Jr. (GO)

Aroldo Braga Filho (RS)

Maciel de Oliveira Matias (RN)

Sérgio Juaçaba (CE)

Sérgio Hatschbach (PR)

Vinícius Budel (PR)

Sociedade Brasileira de Mastologia

Fundador: Alberto L. M. Coutinho

Gestão 2002-2004

Presidente

Ezio Novais Dias (BA)

Vice-Presidente Norte

Gerson Mourão (AM)

Vice-Presidente Nordeste

Antonio Fortes de Pádua Filho (PI)

Vice-Presidente Centro-Oeste

Carlos Inácio de Paula (GO)

Vice-Presidente Sudeste

Mário Mourão Netto (SP)

Vice-Presidente Sul

Carlos Henrique Menke (RS)

Secretário-Geral

José Ricardo Conte Souza (RJ)

Secretário Adjunto

José Roberto Morales Piato (SP)

Tesoureiro Geral

Flávia Maria Souza Clímaco (RJ)

Tesoureiro Adjunto

Waldeir José de Almeida Jr. (MG)

Conselho Deliberativo

Alfredo Carlos S. D. Barros (SP)

Comissão Científica

Diógenes Luiz Basegio (RS)

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

Programação Visual - Produção Gráfica



Diagraphic Editora

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

Comercialização e Contatos Médicos



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

Trimestral

Órgão oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia.

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

ISSN 0104-8058

1. Mastologia – Periódicos I. Sociedade Brasileira de Mastologia.
CDU 618.1905
CDD 618.1905

Sumário

Revista Brasileira de Mastologia

ISSN 0104-8058

volume 14

número 4

out • nov • dez/2004

133

Gestação após o diagnóstico de câncer: o que há de novo?

Editorial

Maria do Carmo Borges de Souza
Carlos André Henriques
Ana Cristina Allemand Mancebo

135

Quantificação dos linfonodos axilares obtidos em cirurgias para câncer na mama e sua correlação com dados terapêuticos e variáveis epidemiológicas

Artigo Original

Quantitation of axillary lymph nodes obtained during surgical treatment of patients with breast cancer and its correlation with therapeutic results and epidemiologic variables

João Marcelo Guedes
José Rafael Macêa
José Francisco Rinaldi

142

Mamas radiograficamente densas: um desafio para o radiologista

Artigo de Revisão

Radiographically dense breasts: a challenge for the radiologist

Vera Lucia Nunes Aguiar
Selma de Pace Bauab

149

Fatores prognósticos do câncer de mama sem comprometimento de linfonodos axilares: revisão da literatura

Artigo de Revisão

Prognostic factors of breast cancer without axillary lymph node involvement: review of the literature

Ana Lucia Amaral
Eisenberg
Sérgio Koifman

161

Índice do volume 14

Index of volume 14

Gestação após o diagnóstico de câncer: o que há de novo?

Avanços da medicina significam esperança e, no caso do câncer, vida. Para 2010 estima-se que uma em cada 250 pessoas adultas será um sobrevivente de câncer tido na infância. Assim, além do conceito de qualidade de vida, ganha espaço a questão da preservação da fertilidade para aqueles submetidos a tratamentos oncológicos.

Algumas técnicas quimioterápicas resultam em até 99% de falência ovariana, ou significam até oito vezes mais chances de perda irremediável da população folicular nas sobreviventes. Enquanto sinais e sintomas de menopausa precoce podem ser tratados, a preservação da fertilidade suscita interesse no desenvolvimento de procedimentos de criopreservação ovariana. A eficácia da proteção dos ovários, seja com mobilização dos mesmos para fora da área a ser irradiada, seja com o uso de análogos do hormônio de liberação da gonadotrofina (GnRH) pré-quimioterapia, permanece, sem consenso.

Embora o congelamento de espermatozoides esteja disponível para os homens, as expectativas no diagnóstico oncológico da mulher, há bem pouco tempo, se restringiam ao congelamento de embriões. A situação se complica quando imaginamos o tempo útil disponível desde o diagnóstico até o início do tratamento específico da doença, a idade da paciente, as condições de comprometimento e/ou aceitabilidade do parceiro, os esquemas radioterápicos e/ou as drogas a serem utilizadas. Questões éticas importantes relacionam-se aos embriões congelados caso a mulher não fique bem, numa eventual separação do casal ou se ela vier a falecer.

Chegamos a três outras possibilidades:

- estimulação ovariana controlada para se obter óvulos em metáfase II, criopreservados neste momento. Isso requer pelo menos duas semanas de estimulação para a aspiração pré-ovulatória. Especificamente no câncer de mama, pode ser contra-indicada, limitada ou indesejável, pelo estímulo hormonal implícito. No momento definido de acordo com as condições da mulher, poder-se-ia realizar fertilização com esses oócitos, uma vez descongelados;
- a obtenção de tecido cortical ovariano mediante laparoscopia, a ser congelado e posteriormente reimplantado, esperando-se a volta da função;
- a possibilidade futura de se obter uma maturação de folículos imaturos a partir de tecido ovariano anteriormente preservado, trabalhado até a fase de maturação completa, em laboratório, seguido de fertilização, *in vitro* também.

Embora as técnicas sejam experimentais, a possibilidade de congelar óvulos (oócitos em metáfase II) e tecido ovariano é real. A década de 1990 trouxe o reconhecimento da aplicabilidade clínica da criopreservação



Maria do Carmo Borges de SOUZA (foto)

Carlos André Henriques

Ana Cristina Allemand Mancebo

G&O Barra, RJ, Setor de Reprodução Humana

ovariana. Já há relatos de gestações na literatura em ambas as situações. Em setembro de 2004 a *Lancet* publicou o primeiro relato, ansiosamente esperado, de gravidez espontânea com nascimento de criança viva, pós-transplante de tecido ovariano congelado para o sítio ovariano original, mediante laparoscopia (tratava-se de mulher de 25 anos, com Hodgkin IV prévio).

O banco de óocitos ou de tecido ovariano criopreservado tem melhor aceitação do ponto de vista ético, mas persistem indagações a serem respondidas. Hoje definimos a faixa etária das pacientes até 40 anos (pela finitude da população folicular relacionada à idade da mulher), o tamanho dos fragmentos a serem retirados, os protocolos de criopreservação, os tipos de câncer para os quais está indicado, a segurança das amostras a serem recolocadas e o local de transposição, como o próprio sítio ovariano, o antebraço, a face interna das coxas.

De uma forma geral, as amostras estão sendo obtidas e processadas mediante termos de consentimento. As pacientes estão sendo tratadas de sua patologia-base, e o tempo, aliado às pesquisas em andamento, trará as respostas almejadas. Se o impacto real sobre a saúde da mulher ainda não está claro, o *oferecimento* ou a *citação* dessa possibilidade deveria ser parte do que se acredita como intenção de melhor qualidade de vida.

Quantificação dos linfonodos axilares obtidos em cirurgias para câncer na mama e sua correlação com dados terapêuticos e variáveis epidemiológicas

João Marcelo Guedes
José Rafael Macéa
José Francisco Rinaldi

Quantitation of axillary lymph nodes obtained during surgical treatment of patients with breast cancer and its correlation with therapeutic results and epidemiologic variables

Resumo

A dissecação axilar completa apresenta elevada morbidade, o que coloca em questão a necessidade de extensos procedimentos cirúrgicos de rotina na axila. Para tumores mamários em estádios iniciais pode-se realizar apenas o estudo do linfonodo sentinela. Nos demais estádios, faz-se a dissecação completa dos linfonodos axilares, sendo considerada adequada uma amostragem que contenha dez ou mais desses linfonodos. Este estudo retrospectivo quantifica os linfonodos axilares e correlaciona esse número com dados terapêuticos e variáveis epidemiológicas, verificando a influência desses fatores no número de linfonodos axilares dissecados em cem pacientes com diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante na mama submetidas a tratamento cirúrgico com esvaziamento axilar homolateral no Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Santa Casa de São Paulo durante o ano de 2002. Concluiu-se que não há relação entre o número de linfonodos axilares, dissecados ou comprometidos pela neoplasia maligna na mama e faixa etária, grupo étnico, profissão, tempo decorrido para o diagnóstico da doença, cirurgião responsável pelo esvaziamento axilar e estadiamento da doença. Existe relação entre a quantidade de linfonodos axilares dissecados e a de comprometidos pelo carcinoma na mama: para cada dez linfonodos axilares dissecados encontramos um linfonodo comprometido pela neoplasia na mama.

Abstract

The complete axillary dissection presents high morbidity rates; the real necessity of it being performed routinely should be discussed. For breast tumors in early stages, just the sentinel lymph node technique could be performed. For the other stages, the complete axillary dissection must be done, and a sample of ten or more lymph nodes is ideal. This retrospective research quantifies the number of axillary lymph nodes and correlates it with treatment and epidemiologic information. It verifies the influence of these factors on the number of axillary lymph nodes dissected in a hundred patients with diagnosis of ductal invasive breast carcinoma submitted to surgical treatment with homolateral axillary dissection in the Department of Obstetrics and Gynecology of Santa Casa de São Paulo, in the year 2002. An average number of 15 lymph nodes were dissected per patient and approximately five were positive for tumor. In conclusion, there is no relationship between the number of axillary lymph nodes dissected or compromised and age, ethnic group, labor, time of diagnosis, stage or performer surgeon. There is a relationship between the number of dissected lymph nodes and the number of positive lymph nodes, which is one positive lymph node for each ten dissected ones.

Recebido em 3/10/2003.

Aceito para publicação em 26/1/2004.

Unitermos

Linfonodos axilares
Carcinoma mamário
Variáveis epidemiológicas

Key words

Axillary lymph nodes
Breast cancer
Epidemiologic information

Introdução

A neoplasia na mama é o câncer ginecológico mais freqüente nos países desenvolvidos. No Brasil é superado pelo carcinoma da cérvix uterina apenas no estado de Pernambuco. A idade de diagnóstico da doença é variável, sendo que 78% dos cânceres mamários são diagnosticados em mulheres acima dos 50 anos, 15,5% entre 40 e os 50 anos e 6,5% nas com menos de 40 anos de idade.

Para Sakorafas⁽¹¹⁾, o avanço do conhecimento médico em relação ao câncer mamário é o responsável por condutas mais conservadoras, com melhor qualidade de vida para as pacientes portadoras da doença.

O aumento da sobrevida das pacientes com câncer na mama deve-se ao diagnóstico precoce e a uma terapêutica adequada, que se baseia principalmente nos fatores prognósticos do câncer na mama.

O principal fator prognóstico, sem qualquer dúvida, é o comprometimento linfonodal axilar, que, além de integrar o estadiamento do câncer na mama, define grande parte do plano terapêutico.

Para Van Der Wal *et al.*⁽¹⁴⁾, o comprometimento tumoral em linfonodos axilares é considerado o fator prognóstico mais importante para a sobrevida de pacientes com câncer na mama. Pacientes com linfonodos axilares comprometidos por metástases tendem a ter uma evolução nitidamente pior, tanto em recidiva local quanto em metástases à distância, e com conseqüente redução da sobrevida. O prognóstico está diretamente ligado ao número absoluto de linfonodos axilares comprometidos⁽¹⁴⁾.

Com o grande aumento da detecção precoce de lesões pelo aprimoramento das técnicas de imagem, a atenção deslocou-se para o estudo do linfonodo sentinela. Segundo Travagli *et al.*⁽¹³⁾, os tumores mamários em fase inicial, ou seja, menores que dois centímetros, podem ser acompanhados apenas pelo estudo do linfonodo sentinela, e não pela dissecação completa dos linfonodos axilares. Linfonodo sentinela é definido como o primeiro linfonodo a receber drenagem linfática da região da mama comprometida, e sua biópsia é uma técnica minimamente invasiva para estadiamento cirúrgico da axila^(2, 10).

Vários estudos mostraram que a histologia do linfonodo sentinela prevê de maneira fidedigna o comprometimento ou não de outros linfonodos axilares, com valor preditivo acima de 97%. Em tumores menores que um centímetro e meio, prediz o envolvimento axilar com 100% de acurácia⁽¹⁷⁾.

Schwartz e Meltzer⁽¹²⁾ descrevem como vantagens da pesquisa do linfonodo sentinela a menor incidência de complicações pós-operatórias, a raridade de linfedema, a ausência de desconforto do dreno e a possibilidade de realização de radioterapia, quimioterapia e exercícios físicos mais precocemente.

Apesar das grandes vantagens da técnica do linfonodo sentinela em relação ao esvaziamento axilar completo, nos casos de câncer na mama, Schwartz e Meltzer⁽¹²⁾ descrevem como contra-indicações relativas ao estudo do linfonodo sentinela o câncer mamário multicêntrico e os procedimentos axilares prévios, e não consideram cirurgias mamárias recentes (como biópsias) e neoplasias multifocais contra-indicações para o procedimento, desde que o diâmetro total do tumor seja menor que três centímetros.

Atualmente acredita-se que para um adequado estudo axilar das neoplasias mamárias com estágio acima do II, ainda muito freqüentes em nosso meio, é necessária uma abordagem axilar mais ampla, além do estudo do linfonodo sentinela⁽⁵⁾. Uma dissecação que contenha dez linfonodos axilares é considerada suficiente para definir um plano terapêutico e dar adequada informação prognóstica.

Para Veronesi *et al.*^(15, 16) não há dúvida de que, para o propósito de estadiamento, a dissecação axilar do nível I é suficiente, e que em 98% de seus casos a dissecação apenas do nível I informou corretamente a presença de linfonodos axilares comprometidos.

De acordo com Kjaergaard *et al.*⁽⁶⁾, a probabilidade de recorrência do câncer na mama diminui com o número de linfonodos axilares removidos, e a permanência de linfonodos aumenta a recidiva locorregional da doença.

Segundo Mathiesen *et al.*⁽⁸⁾, existe associação significativa entre a recorrência da doença e o número de linfonodos axilares removidos, sendo que dez linfonodos axilares seriam suficientes para minimizar o risco de erro na classificação de uma axila em comprometida ou não pelo câncer.

Em 1992, Axelsson *et al.*⁽¹⁾ demonstraram que se dez ou mais linfonodos axilares não-comprometidos pela doença forem retirados, maiores são os tempos livre da doença e de sobrevida da paciente.

Já Canavese *et al.*⁽³⁾ acreditam que o valor prognóstico dos linfonodos axilares deveria ser definido não só pelo número de linfonodos comprometidos, mas também pelo de níveis envolvidos.

Por isso ultimamente tem-se discutido se a dissecação completa, rotineira, é de fato indispensável na avaliação do comprometimento dos linfonodos axilares⁽¹⁸⁾. Segundo Axelsson *et al.*⁽¹⁾ e Vinh-Hung *et al.*⁽¹⁸⁾, a dissecação apenas dos níveis I e/ou II oferece a mesma informação prognóstica, é tecnicamente mais fácil e tem menor risco de complicações.

Diante desses dados, nosso trabalho tem como objetivo quantificar os linfonodos axilares conseguidos por dissecação cirúrgica da axila em pacientes portadores de carcinoma na mama e correlacionar esse número com faixa etária, grupo étnico, profissão, tempo de diagnóstico da doença, estadiamentos clínico e cirúrgico e cirurgião, verificando-se a influência desses fatores no número de linfonodos axilares dissecados e comprometidos pelas células neoplásicas.

Método

No presente estudo foram analisadas cem pacientes com diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante na mama, submetidas a diferentes tratamentos cirúrgicos (mastectomia radical a Halsted, mastectomia radical modificada a Patey, mastectomia radical modificada a Madden, quadrantectomia e/ou setorectomia), todas acompanhadas por linfonodectomia axilar homolateral, no Setor de Mastologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (FCMSCMSP), no período de 1 de janeiro a 31 de dezembro de 2002.

Foram incluídas no estudo todas as pacientes do complexo hospitalar da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo com diagnóstico de carcinoma ductal invasivo unilateral na mama, sem outras doenças associadas, e que foram submetidas a qualquer tipo de exérese tumoral, desde que acompanhada por esvaziamento axilar, no ano de 2002.

Foi realizado estudo retrospectivo obtendo-se as informações necessárias pela análise dos prontuários das pacientes atendidas e submetidas à cirurgia pelo Setor de Mastologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Dessas pacientes, as seguintes informações foram adquiridas:

- faixa etária (em anos);
- grupo étnico (cor da paciente categorizada em branca, negra ou parda);
- profissão (atividade profissional da paciente);
- estadiamento do tumor;
- tempo de diagnóstico (tempo despendido até o diagnóstico do carcinoma na mama, em meses);
- tratamento neo-adjuvante (tratamentos auxiliares aplicados nas pacientes antes da cirurgia: quimioterapia [QT], radioterapia [RDT] e hormonoterapia [HMT]);
- tratamento (tipo de cirurgia efetuada na paciente para a remoção do carcinoma na mama: mastectomia radical modificada a Madden; mastectomia radical modificada a Patey; mastectomia a Halsted; quadrantectomia; setorectomia);
- linfonodos comprometidos (quantidade de linfonodos axilares atingidos pela neoplasia);
- linfonodos dissecados (quantidade de linfonodos axilares retirados na cirurgia);
- cirurgião (identificação do médico responsável pela cirurgia).

Resultados

O grupo de pacientes em estudo possui média etária de 57 anos. Temos também 50% do grupo concentrado entre 46 anos e 66 anos. O tempo médio de diagnóstico do carcinoma foi de 13 meses. O menor tempo foi de um mês e o maior, de 60 meses.

Analisando as quantidades de linfonodos dissecados e de linfonodos comprometidos pela doença, notamos que, em média, foram dissecados 15 linfonodos e aproximadamente cinco estavam comprometidos. Efetuado teste comparativo para a diferença entre as médias, nota-se que há diferença significativa entre elas. Estimando essa diferença, pode-se concluir que, em média, para cada dez linfonodos não-comprometidos pela doença, um estava comprometido.

Foram analisadas todas as variáveis em relação ao número de linfonodos comprometidos e ao de linfonodos dissecados, com os seguintes resultados:

Linfonodos dissecados

Faixa etária

Notamos que a faixa etária mais elevada, acima de 80 anos, é a que possui maiores valores. Entre as demais não há diferenças significativas. Nota-se também que é sugerido um padrão de quanto maior a faixa etária, maior a quantidade de linfonodos dissecados; entretanto, na penúltima faixa, entre 70 e 79 anos, os valores para linfonodos dissecados são os menores, contrariando o padrão esperado. Dessa forma, faltam evidências para podermos comprovar tal padrão.

Grupo étnico

O grupo em estudo é formado por 77% de mulheres brancas, 16% de pardas e 7% de negras. Não notamos diferenças significativas entre os grupos étnicos. Nota-se que as brancas possuem valores acima das pardas e negras.

Profissão

Analisando a profissão das pacientes em estudo, encontramos 17 diferentes atividades. Grande parte apresenta-se em baixa proporção. A maioria das pacientes, 77%, é *do lar*. Essa categoria torna-se muito abrangente, pois dificilmente muitas delas terão a mesma intensidade de atividade física, ou seja, a variabilidade dessa única categoria é muito alta para podermos considerá-la homogênea. Assim, dificilmente conseguiremos associar algum efeito da profissão nesse estudo.

Optamos por categorizar a profissão em dois grupos: *do lar* e *atividade*. O primeiro incluirá todas as pacientes classificadas como *do lar*, aposentada e desempregada. O

segundo grupo, atividade, conterà as demais profissões. Para uma segunda análise, iremos dividir o grupo atividade em dois subgrupos: *operário* e *escritório*.

O subgrupo operário inclui: auxiliar de limpeza, costureira, passadeira, doméstica, garçonne, operária e voluntária.

O subgrupo escritório inclui: vendedora, técnica de laboratório, secretária, professora, jornalista, escriturária e agente de escritório.

A média do grupo do lar é menor do que a do grupo atividade. No geral, não se encontra grande diferença entre esses grupos.

Não encontramos diferenças significativas entre os grupos profissão do lar e atividade, tanto para linfonodos dissecados quanto para comprometidos.

Nessa categorização notamos que o grupo operário possui valores superiores ao grupo escritório, ou seja, temos evidências de que para o grupo operário a quantidade de linfonodos comprometidos e dissecados é superior à do grupo escritório.

Não encontramos diferenças significativas entre os subgrupos de atividade nem para linfonodos dissecados, nem para linfonodos comprometidos.

Estadiamento

O estágio mais presente nas pacientes é o II, no qual 52% das pacientes estão classificadas. Em seguida temos o estágio III, com 29% de pacientes, e logo após o IV, com 11%.

Não notamos diferenças significativas entre os diferentes graus de estadiamento. Nota-se também que não há um padrão específico, como, por exemplo, quanto maior o estadiamento, maior a quantidade de linfonodos dissecados.

Tempo de diagnóstico

Não notamos diferenças significativas entre as variáveis de tempo de diagnóstico da doença. Nota-se que na faixa acima de 40 meses de tempo de diagnóstico, o grupo de pacientes é muito homogêneo, pois temos baixo desvio-padrão, ou seja, a quantidade de linfonodos dissecados é semelhante, porém não é a maior quantidade de linfonodos. Para essa variável também não conseguimos identificar uma tendência específica. Observa-se que na faixa entre 30 e 39 meses, o desvio-padrão é elevado, ou seja, é grande a variabilidade de linfonodos dissecados para esse grupo de pacientes. A faixa entre cinco e nove meses possui a maior média, a qual é muito próxima da faixa entre 30 e 39 meses. Essas faixas diferem no desvio-padrão. Para as demais faixas, não se apresentam grandes diferenças.

Tratamento neo-adjuvante

Vê-se que 16% das pacientes tiveram algum tipo de tratamento neo-adjuvante no combate ao

carcinoma na mama. No entanto não houve diferenças entre a quantidade de linfonodos dissecados nas pacientes que receberam quaisquer tipos de tratamento neo-adjuvante e aquelas que não receberam tais tratamentos.

Cirurgia

Analisando o tipo de tratamento realizado nas pacientes, a grande maioria, 48%, teve a mama extirpada totalmente (mastectomia radical modificada a Madden), 23% tiveram parte da mama removida (quadrantectomia/setorectomia) e 23% tiveram a mama e um músculo totalmente removidos (mastectomia radical modificada a Patey). Nota-se que a quantidade de linfonodos dissecados é maior quanto maior for a abrangência da cirurgia.

Cirurgião

Segundo a quantidade de linfonodos dissecada por cada cirurgião, há um grupo (1, 4 e 6) em que se observam maiores desvios-padrões do que no outro grupo (2, 3 e 5). A variabilidade do primeiro grupo é maior do que a do segundo.

Assim, agruparemos os cirurgiões 1, 2 e 3 no grupo 1 e os cirurgiões 4, 5 e 6 no grupo 2.

O grupo 2 apresenta média superior ao grupo 1; entretanto podemos notar que não há grandes diferenças entre os dois grupos.

Não há concentração de tratamento nos grupos, ou seja, em nenhum deles ocorreram diferenças no número de linfonodos de acordo com os tratamentos específicos.

Não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de cirurgiões 1 e 2, nem para linfonodos dissecados, nem para comprometidos.

Linfonodos comprometidos

Faixa etária

Não há evidência de que a faixa etária esteja relacionada com a quantidade de linfonodos comprometidos, ou seja, não há relação aparente de que quanto maior a faixa etária, maior também a quantidade de linfonodos comprometidos pela doença, por exemplo.

Grupo étnico

Em média, observa-se que a quantidade de linfonodos comprometidos entre as mulheres brancas e negras é muito semelhante. As mulheres pardas apresentam um alto valor médio para a quantidade de linfonodos comprometidos, porém, realizado teste de comparação de médias, conclui-se que não há diferença significativa entre os grupos étnicos branco e pardo e não há diferença entre mulheres negras e pardas.

Profissão

Como já descrito para os linfonodos dissecados, não encontramos diferenças significativas entre os grupos profissão do lar e atividade, e os subgrupos de atividade operário e escritório, quando analisados os linfonodos comprometidos.

Estadiamento

Analisando as médias por categoria do estadiamento, notamos que há uma tendência de quanto maior o estadiamento, maior a quantidade de linfonodos comprometidos pela doença.

Tempo de diagnóstico

Não há diferenças significativas entre as variáveis tempo de diagnóstico da doença e quantidade de linfonodos comprometidos pela neoplasia.

Tratamento neo-adjuvante

Nota-se que no grupo das pacientes que receberam tratamento neo-adjuvante a média de linfonodos comprometidos é maior do que a do grupo de pacientes que não tiveram tal tratamento. Observa-se também que o desvio-padrão do grupo de pacientes com tratamento neo-adjuvante é menor, ou seja, essas pacientes possuem a quantidade de linfonodos comprometidos muito semelhante entre elas, quando comparadas com o grupo restante. Realizando um teste para igualdade de variâncias, concluímos que há diferença significativa entre os desvios-padrões.

Cirurgia

A quantidade de linfonodos comprometidos é maior quanto maior for a abrangência da cirurgia.

Cirurgião

Para linfonodos comprometidos o desvio-padrão do grupo de cirurgiões 2 é quase o dobro do desvio-padrão do grupo 1, ou seja, a variabilidade do grupo 2 é relativamente maior do que a do grupo 1, indicando a maior variação na quantidade de linfonodos retirados pelo grupo 2. Analisando as demais variáveis, notamos que, com exceção da quantidade máxima de linfonodos retirados, todas as demais estatísticas são muito próximas. Assim, a diferença do desvio-padrão entre os grupos ocorre devido às diferenças de quantidade máxima de linfonodos dissecados.

literatura, que não demonstra nada que possa associar a faixa etária ao número de linfonodos dissecados e/ou comprometidos pelo carcinoma na mama.

Em relação ao grupo étnico, não se encontrou nada que associa diferentes grupos étnicos com diferentes quantidades de linfonodos axilares, sejam os linfonodos comprometidos ou não pelo carcinoma mamário.

Notamos indícios de que quanto maior a atividade física, maior poderá ser a quantidade de linfonodos dissecados. Para podermos comprovar tal hipótese faz-se necessária uma nova amostragem abrangendo melhor essas informações na segmentação, pois na literatura não há nada associando tais fatores.

Quanto maior o estadiamento, maior a quantidade de linfonodos comprometidos, o que é claro e pode ser fortemente comprovado pela vasta literatura encontrada sobre o assunto, sendo foco de muitos trabalhos de grandes estudiosos em mastologia^(1, 3, 9). Tal fato é tão importante que faz o comprometimento dos linfonodos axilares pelo câncer na mama ser o principal fator prognóstico para a doença.

Além disso, podemos verificar que o diagnóstico do carcinoma na mama, em nosso meio, ainda ocorre nos estádios mais avançados. Verificamos uma incidência de diagnóstico da doença de 52% no estágio II, 29% no III, 11% no IV e 8% no estágio I. Esse fato justifica a preocupação com o estudo axilar nos casos mais avançados dos carcinomas mamários.

Realmente, em relação ao tempo de diagnóstico, Pinotti *et al.*⁽⁹⁾ também não associam nada ao número de linfonodos axilares, sejam eles comprometidos pela doença ou não, mas descrevem uma relação direta entre o maior tempo decorrido para o diagnóstico da doença e o maior tamanho da lesão maligna na mama.

Em relação ao tratamento neo-adjuvante, as pacientes que receberam quaisquer tipos de tratamento para o câncer na mama, prévios à cirurgia, apresentaram maior quantidade de linfonodos comprometidos pela doença, o que é facilmente explicado pelo fato de os tratamentos neo-adjuvantes serem indicados para aquelas pacientes num estágio mais avançado do carcinoma mamário, que, por sua vez, está relacionado com maior envolvimento dos linfonodos axilares pela doença^(9, 16).

As pacientes submetidas a cirurgias mais amplas apresentaram quantidade maior de linfonodos dissecados e/ou comprometidos. Tal resultado era o esperado, uma vez que as pacientes com um maior envolvimento dos linfonodos axilares apresentam estadiamento mais avançado e necessitam de tratamento mais radical, além de as cirurgias mais extensas facilitarem o acesso aos três níveis de linfonodos axilares⁽¹⁶⁾.

No que tange aos cirurgiões, maior quantidade máxima de linfonodos foi dissecada pelos cirurgiões do grupo 2, o que é explicado pelo fato de esse grupo ser formado pelos cirurgiões mais experientes da instituição, fato relatado na literatura, que afirma a importância da

Discussão

Nosso estudo permite-nos supor não haver evidência de que a faixa etária esteja relacionada com a quantidade de linfonodos comprometidos, o que está respaldado na

experiência do cirurgião no esvaziamento axilar⁽⁷⁾. Mas o fato de não haver diferença estatística entre os grupos de cirurgiões demonstra que a instituição vem fornecendo treinamento cirúrgico adequado para seus alunos, uma vez que todos os cirurgiões tiveram suas formações na mesma instituição.

Mesmo com esses resultados em relação aos cirurgiões, não podemos deixar de relatar a influência do patologista quanto ao encontro dos linfonodos axilares nos espécimes dissecados pelos diferentes cirurgiões.

Segundo Elston e Ellis⁽⁴⁾, os materiais provenientes de disseções axilares, recebidos isoladamente ou em conjunto com o tecido mamário, devem ser examinados de modo a maximizar a quantidade de linfonodos axilares. Isso é obtido através de cortes finos dos espécimes, após cuidadosa inspeção e palpação. Desse modo, não se utiliza nenhuma técnica para o isolamento dos linfonodos axilares dentro do bloco de tecido adiposo em que eles chegam para o patologista. Idealmente, deveriam ser utilizados agentes clareadores ou a chamada solução de Rouin, que agiriam por saponificação, facilitando o isolamento dos linfonodos, mas aumentariam o custo e o tempo do procedimento. Assim, a experiência do patologista também é um fator de interferência na quantidade de linfonodos dissecados.

Também para os linfonodos comprometidos o patologista tem sua participação. Todos os linfonodos recebidos são examinados histologicamente após finos cortes. Quando um único corte demonstra claramente a infiltração neoplásica, não se realizam novos cortes. Caso não se encontrem células neoplásicas num primeiro corte, realiza-se um novo corte a cada cinco milímetros de extensão linfonodal. Desse modo, linfonodos pequenos, ou seja, menores que cinco milímetros de extensão, não são analisados individualmente, sendo considerados parte de um linfonodo maior, podendo reduzir o número real de linfonodos comprometidos. Para evitar esses casos, associa-se o estudo imuno-histoquímico, que consome mais tempo e recurso financeiro.

Análise inferencial

Conforme análise da correlação, iremos utilizar a regressão linear simples para modelar a relação entre a quantidade de linfonodos dissecados e a de comprom-

tidos. Sendo assim, após verificação das suposições, o seguinte modelo é proposto: para cada dez linfonodos axilares dissecados, encontramos um linfonodo comprometido pela neoplasia. Essa relação baseia-se na fórmula $X = 0,715Y - 5,89$, sendo X a quantidade de linfonodos comprometidos pela doença e Y a quantidade total de linfonodos dissecados.

Assim podemos demonstrar o porquê de, em Mathiensen *et al.*⁽⁸⁾ e Axelsson *et al.*⁽¹⁾, um esvaziamento axilar adequado ser aquele composto por um número mínimo de dez linfonodos, o que até então ainda não havia sido demonstrado, e que deve ser realizado nos casos em que o estudo do linfonodo sentinela não tem a sua indicação⁽¹²⁾.

Conclusões

1. Não há relação entre número total de linfonodos axilares, dissecados ou comprometidos pela neoplasia maligna na mama, e faixa etária, grupo étnico e profissão das pacientes, bem como o tempo decorrido para o diagnóstico da doença;
2. não há relação entre o número de linfonodos axilares comprometidos pelo carcinoma na mama e o cirurgião responsável pelo esvaziamento axilar, exceto quando se leva em consideração a quantidade total de linfonodos dissecados;
3. não há relação entre o número total de linfonodos axilares dissecados e o estadiamento da doença no momento do diagnóstico, exceto quando se leva em consideração a quantidade de linfonodos comprometidos pela doença;
4. existe relação entre a quantidade de linfonodos axilares dissecados e os linfonodos axilares comprometidos pelo carcinoma na mama após sua fase inicial: para cada dez linfonodos axilares dissecados, encontramos um linfonodo comprometido pela neoplasia, estando essa relação baseada na fórmula $X = 0,715Y - 5,89$, em que X representa o número de linfonodos axilares comprometidos pela neoplasia e Y, o número total de linfonodos axilares dissecados.

Referências bibliográficas

1. AXELSSON CK, MOURIDSEN HT, ZEDELER K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer* 1992; 28A: 1415-8.
2. AXELSSON CK, LONTOFT E, BAK M. [Sentinel node: malignant melanoma and primary breast cancer. The significance of sentinel node in the treatment of malignant melanoma and primary breast cancer]. *Ugeskr Laeger* 1999; 161: 2343-7.
3. CANAVESE G, CATTURICH A, VECCHIO C *et al.* Prognostic role of lymph-node level involvement in patients undergoing axillary dissection for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 104-9.
4. ELSTON CW, ELLIS IO. Diagnostic techniques and examination of pathological specimens. In: Elston CW, Ellis IO. *The Breast*. New York: Churchill Livingstone. 1998; 23-34.
5. ESTOURGIE SH, NIEWEG OE, VALDES OLMOS RA, RUTGERS EJ, PETERSE JL, KROON BB. Eight false negative sentinel node procedures in breast cancer: what

- went wrong? Eur J Surg Oncol 2003; 29: 336-40.
6. KJAERGAARD J, BLICHERT-TOFT M, ANDERSEN JA, RANK F, PEDERSEN BV. Probability of false negative nodal staging in conjunction with partial axillary dissection in breast cancer. Br J Surg 1985; 72: 365-7.
 7. MARTELLI G, MICELI R, DE PALO G et al. Is axillary lymph node dissection necessary in elderly patients with breast carcinoma who have a clinically uninvolved axilla? Cancer 2003; 97: 1156-63.
 8. MATHIESEN O, CARL J, BONDERUP O, PANDURO J. Axillary sampling and the risk of erroneous staging of breast cancer. An analysis of 960 consecutive patients. Acta Oncol 1990; 29: 721-5.
 9. PINOTTI JA, TEIXEIRA LC, MONTI CR. Quadrantectomia, axilectomia e radioterapia: experiência do Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Unicamp. In: PINOTTI JA. Compêndio de Mastologia. São Paulo: Editora Manole. 1991; 351-5.
 - 10 REITSAMER R, PEINTINGER F, PROKOP E, MENZEL C, CIMPOCA W, RETTENBACHER L. Sentinel lymph node biopsy alone without axillary lymph node dissection: follow up of sentinel lymph node negative breast cancer patients. Eur J Surg Oncol 2003; 29: 221-3.
 11. SAKORAFAS GH. Breast cancer surgery: historical evolution, current status and future perspectives. Acta Oncol 2001; 40: 5-18.
 12. SCHWARTZ GF, MELTZER AJ. Accuracy of axillary sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant (induction) chemotherapy for carcinoma of the breast. Breast J 2003; 9: 374-9.
 13. TRAVAGLI JP, ATALLAH D, MATHIEU MC et al. Sentinel lymphadenectomy without systematic axillary dissection in breast cancer patients: predictors of non-sentinel lymph node metastasis. Eur J Surg Oncol 2003; 29: 403-6.
 14. VAN DER WAL BC, BUTZELAAR RM, VAN DER MEIJ S, BOERMEESTER MA. Axillary lymph node ratio and total number of removed lymph nodes: predictors of survival in stage I and II breast cancer. Eur J Surg Oncol 2002; 28: 481-9.
 15. VERONESI U, CASCINELLI N, GRECO M et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. Ann Surg 1985; 202: 702-7.
 16. VERONESI U, LUINI A, GALIMBERTI V, MARCHINI S, SACCHINI V, RILKE F. Extent of metastatic axillary involvement in 1,446 cases of breast cancer. Eur J Surg Oncol 1990; 16: 127-33.
 17. 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.
 18. VINH-HUNG V, CSERNI G, BURZYKOWSKI T, VAN DE STEENE J, VOORDECKERS M, STORME G. Effect of the number of uninvolved nodes on survival in early breast cancer. Oncol Rep 2003; 10: 363-8.

Endereço para correspondência

João Marcelo Guedes
Rua Kansas, 871 - Brooklin
CEP 04558-003 - São Paulo-SP
Tels: (11) 5506-4082/5506-0224
Fax: (11) 5506-4082
e-mail: a.mattar@uol.com.br

A melhor opção em cirurgia mamária

Silimed Comércio

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

SILIMED

Mamas radiograficamente densas: um desafio para o radiologista

Radiographically dense breasts: a challenge for the radiologist

Vera Lucia Nunes Aguillar¹
Selma de Pace Bauab²

Resumo

Mamas densas correspondem a um padrão de composição tecidual mamária no qual se observa predomínio do tecido fibroglandular em relação ao adiposo. Apesar dos avanços no equipamento e na técnica mamográfica, as mamas radiograficamente densas continuam difíceis de serem radiografadas e representam um desafio para o imaginologista, porque podem mascarar eventuais lesões, sendo uma causa importante de resultados falso-negativos em mamografia. O objetivo do trabalho é discutir as dificuldades encontradas no exame dessas mamas, como obter imagens de melhor contraste e resolução e quais outros métodos de imagem podem ser utilizados, como complemento à mamografia, no rastreamento do câncer da mama em mulheres que apresentam esse padrão parenquimatoso.

Unitermos

Mamografia
Padrão mamário
parenquimatoso
Ultra-sonografia mamária

Abstract

Dense breast just means a pattern of breast composition: that with the predominance of fibroglandular tissue. Despite improvements in mammography equipment and technique, the radiographically dense breast remains difficult to image and represents a challenge for the radiologist because of the eventual lesions that could be missed, obscured by the dense tissue. This paper discusses the problems and limitations associated with imaging of the dense breast and what other methods could be used, complementary to mammography, in the screening of these women, to improve early detection of breast cancer.

Key words

Mammography
Breast parenchymal
pattern
Breast US

Introdução

O câncer de mama é a principal causa de mortes por neoplasias na população feminina brasileira. A maneira mais eficaz para reduzir a mortalidade pela doença é sua detecção precoce por meio de programas de rastreamento mamográfico, como já foi amplamente demonstrado em estudos controlados randomizados e projetos de rastreamento populacional.

No entanto a mamografia não detecta todos os carcinomas de mama por ser essa uma doença hete-

rogênea, com vários subtipos histológicos – alguns dos quais não determinam achados radiológicos –, e porque a sensibilidade do exame está diretamente relacionada à composição tecidual das mamas, sendo menor naquelas que apresentam padrão denso, por predomínio do componente fibroglandular.

Embora as mamas densas sejam mais frequentes em mulheres com menos de 40 anos e na pré-menopausa, é comum observarmos esse padrão mamográfico em mulheres acima dos 40, bem como em algumas em uso de reposição hormonal, na pós-menopausa.

Recebido em 11/6/2003.

Aceito para publicação em 19/1/2004.

1. Serviço de Imaginologia Mamária do Laboratório Fleury.
2. Clínica Mama Imagem, São José do Rio Preto, São Paulo.

O aumento da densidade mamográfica representa um desafio para o radiologista, porque dificulta a detecção de pequenos tumores da mama. Por isso é de fundamental importância o aprimoramento dos métodos de imagem nas mamografias que apresentam esse padrão parenquimatoso.

O que significam mamas densas?

O termo mamas densas foi utilizado por muito tempo como uma conclusão do laudo mamográfico, embora seja apenas uma descrição de um determinado padrão de composição tecidual de mama: aquele com predomínio do tecido fibroglandular em relação ao adiposo.

Sabemos que do ponto de vista radiológico pode-se considerar que as mamas apresentam apenas dois componentes: o tecido adiposo e o tecido fibroglandular. O primeiro atenua pouco o feixe de raios X e cria uma imagem radiotransparente (ou preta) no filme radiográfico, enquanto o tecido fibroglandular – mistura de tecido conjuntivo (estroma) e tecido glandular (parênquima ou células epiteliais que revestem ductos e lóbulos) – atenua mais o feixe de raios X, gerando densidades na mamografia. Portanto, ao se falar em densidades mamográficas, está-se referindo não só aos elementos ductais e lobulares, mas também e principalmente ao tecido conjuntivo extralobular⁽⁵⁾.

A variação na composição tecidual das mamas determinada pela quantidade relativa dos tecidos gorduroso, conjuntivo e epitelial é conhecida como padrão mamográfico. O método mais comum para classificar esses padrões foi criado em 1976 por Wolfe^(29, 30), que calculava, com a ajuda de um planímetro manual, a proporção entre as densidades mamográficas e a área total da mama, desenhando o contorno da mama e as densidades nela existentes numa película sobreposta à incidência craniocaudal. Dessa maneira o autor descreveu quatro aparências mamográficas:

- padrão N (N de *normal*) – mamas eminentemente gordurosas;
- padrão P1 (P de *proeminent*) – mamas constituídas predominantemente por tecido gorduroso, mas com áreas densas de proeminência ductal ocupando até 25% da área total da mama;
- padrão P2 – mamas com áreas densas de proeminência ductal ocupando 25% ou mais da área total da mama;
- padrão DY (DY de *dysplasia*) – mamas com extensas áreas densas nodulares.

Segundo esse pesquisador, seria possível prever o risco para desenvolver câncer de mama de acordo com o padrão mamográfico. Assim, mulheres com tecido mamário

de aspecto P2 e DY teriam mais risco para a doença do que aquelas com padrão N ou P1. A publicação de Wolfe causou grande impacto na época, sendo os resultados iniciais do seu estudo recebidos com entusiasmo e confirmados por outros autores, embora com índices de risco menores. No entanto trabalhos posteriores não conseguiram reproduzir o risco para câncer de mama que Wolfe atribuiu aos padrões mamográficos mais densos, tornando esse conceito um indicador de risco de difícil aceitação^(1, 14).

A classificação parenquimatosa descrita por Wolfe é pouco usada atualmente, não só pelos dados expostos acima, mas também por utilizar termos que não são mais aceitos como descrição de achados mamográficos, tais como proeminência ductal e displasia. No entanto, como sabemos que a composição tecidual da mama tem impacto no laudo mamográfico, já que o tecido mamário denso pode obscurecer eventuais lesões, uma nova classificação surgiu em 1993: a do *breast imaging report and data system* (BI-RADS), do Colégio Americano de Radiologia (ACR), que correlaciona a quantidade de densidades parenquimatosas não mais com o maior ou menor risco para câncer de mama, como originalmente proposto por Wolfe, mas com a sensibilidade do exame mamográfico. O BI-RADS descreve quatro tipos de composição tecidual mamária, cada qual com uma estimativa de sensibilidade:

- padrão 1 – mamas lipossustituídas, nas quais a mamografia tem a maior sensibilidade;
- padrão 2 – mamas parcialmente lipossustituídas, com algumas densidades esparsas de tecido fibroglandular residual, o que poderia obscurecer uma eventual lesão na mamografia;
- padrão 3 – mamas com padrão heterogeneamente denso, o que pode diminuir a sensibilidade da mamografia;
- padrão 4 – mamas com aspecto extremamente denso, o que diminui a sensibilidade do exame.

Quais são as implicações das mamas densas?

As mamas densas são difíceis de ser radiografadas, por diversas razões

- Fótons de alta energia são normalmente usados na imagiologia das mamas densas como medida para redução da dose de radiação e porque poucos fótons de baixa energia conseguem atravessá-las, devido à maior filtragem do feixe de raios X. Assim, o contraste radiográfico obtido nesse tipo de composição mamária não é tão bom quanto o que se consegue com mamas mais gordurosas, prejudicando a visibilização de pequenas lesões.
- Produzem maior quantidade de radiação secundária quando o feixe de raios X interage com o tecido ma-

mário, resultando em menor contraste da imagem radiográfica.

- Requerem dose maior de raios X para que alcancemos adequada penetração do tecido mamário denso – isso significa aumento do tempo de exposição aos raios X (> mAs), o que pode gerar artefatos de movimento da mama e borramento da imagem mamográfica e maior kVp, o que diminui o contraste do exame.
- Apresentam maior heterogeneidade tecidual e, conseqüentemente, maior variação de atenuação ao feixe de raios X, sendo mais difícil expor todas as áreas da mama de maneira ideal^(13, 14, 17).

São uma causa importante de resultados falso-negativos na mamografia

O tecido mamário denso pode obscurecer eventuais lesões, já que estas possuem propriedades de atenuação do feixe de raios X semelhantes às do tecido fibroglandular normal. Em 1977, Feig *et al.*⁽⁹⁾ publicaram um artigo destacando que a mamografia era menos eficaz em mamas densas do que em mamas gordurosas. Em 1992, Bird *et al.*⁽³⁾ avaliaram 77 carcinomas não-detectados na mamografia e observaram que os resultados falso-negativos foram mais freqüentes em mamas com padrão denso.

São uma causa importante de resultados falso-positivos na mamografia

Mais artefatos de superposição de estruturas fibroglandulares são criados, levando a um número maior de reconvocações para incidências complementares após a mamografia de rotina⁽¹⁾.

A maior densidade do tecido mamário pode ser um fator de maior risco para câncer de mama

Embora essa observação seja controversa, estudos epidemiológicos na última década têm relatado que mulheres com padrão mamográfico denso podem ter maior risco para desenvolver a doença^(6, 7). Já que a maioria dos tumores de mama se desenvolve a partir das células epiteliais que revestem os ductos e lóbulos mamários, e como a densidade mamográfica é uma medida do parênquima e do estroma, é possível que as mamas mais densas tenham mais risco para a doença por apresentarem maior quantidade de células epiteliais, além de um possível mecanismo relacionando estroma mamário a agressividade tumoral, por meio de fatores de crescimento aí produzidos⁽¹⁹⁾.

Uma metanálise da literatura de 1976 a 1990, para determinar a magnitude do risco de câncer de mama associado ao grau de densidades mamográficas, foi publicada por Warner *et al.* em 1992⁽²⁷⁾ e mostrou que o risco relativo pode ser duas a cinco vezes maior nas mulheres cujas mamografias são mais densas, em relação àquelas com mamas gordurosas. Saftlas *et al.*⁽²⁴⁾ realizaram um estudo de casos-controle para determinar a relação das

densidades mamográficas (calculadas por meio de um planímetro) com o risco subsequente de desenvolver câncer de mama e concluíram que o risco para a doença aumenta em proporção direta com o grau de densidade mamária, variando de 1,7 para mamas com densidades entre 5% e 24,9% do seu volume até 4,3 para mamas com densidades acima de 65%.

Recentemente, abriu-se novamente a discussão quanto à questão padrão mamográfico *versus* risco. Sattija *et al.*, em 2000, revisaram 82.391 mamografias de rastreamento de 36.495 mulheres com idades entre 40 e 80 anos sem história familiar de câncer de mama. Seus resultados mostraram que mulheres com padrões 1 e 2, aos 40 anos, estavam associadas a um risco relativo de 0,39 em relação à população geral da mesma idade, enquanto na faixa dos 80 anos o risco relativo era de 0,61. O risco relativo do padrão 3 era de 0,72 na faixa dos 40 anos e de 1,13 na dos 80. O padrão 4 foi dividido em dois grupos no que diz respeito ao risco, sendo o risco relativo para o padrão mais denso até 2,49 vezes em relação aos padrões da população geral. Mandelson *et al.*⁽¹⁹⁾, em 2000, mostraram que mulheres com mamas extremamente densas (> 75% de densidades) apresentaram um risco seis vezes maior para câncer de intervalo – independente de efeitos da idade, *status* menopausal, uso de reposição hormonal e índice de massa corporal – quando em comparação com mulheres com mamas extremamente gordurosas (< 10% de densidades). Esses estudos mostram que parece haver um maior risco em mamas mais densas de mulheres mais idosas e uma maior chance de câncer de intervalo nos padrões mamográficos mais densos.

Por outro lado, para Liberman *et al.*⁽¹⁸⁾ é necessário que se façam mais estudos para estimar o impacto da densidade mamária na interpretação mamográfica e na incidência de câncer de mama e para avaliar o uso de técnicas do diagnóstico assistido por computador (CAD) para quantificar a densidade parenquimatosa e o risco associado.

O que fazer para melhorar a visibilização das mamas densas?

Obter imagens mamográficas de alta qualidade

- Compressão mamária adequada, que, além de ajudar a diminuir a dose de radiação, é um fator importante na redução da radiação secundária (lembrar que esta interfere no contraste da imagem), imobiliza a mama (o que diminui o borramento resultante do movimento) e produz uma espessura mamária uniforme, o que, por sua vez, resulta numa penetração mais homogênea da radiação.
- Grades antidifusoras móveis, especialmente desenhadas para mamografia, reduzem a radiação secundária.

ria e melhoram o contraste da imagem das mamas, principalmente naquelas densas e espessas. A maioria das grades usadas em mamografia consiste em tiras de chumbo separadas por material radiotransparente, mas recentemente foi desenvolvida uma grade especial com linhas cruzadas, a *high transmission cellular* (HTC), que aumenta ainda mais a absorção da radiação secundária e, ao mesmo tempo, permite maior transmissão do feixe primário dos raios X, aumentando significativamente o contraste sem aumento da dose de radiação.

- Mamografias mais penetradas (mais pretas), colocando-se a célula fotoelétrica (detector automático de exposição) sob a parte mais densa da mama e usando-se ajustes próprios para esse padrão mamográfico, com maior kVp e tempo de exposição menor do que dois segundos para evitar o borramento da imagem.
- Combinação de Rh/Rh (alvo e filtro de ródio), permitindo maior penetração do tecido mamário denso, com menor dose de radiação e mantendo contraste radiográfico aceitável.
- Avaliação das mamografias em negatoscópios especiais de maior luminância (3.000nits), sendo importante haver intensidades de luz variáveis para penetrar melhor as áreas mais densas.

Ultra-sonografia complementar

O uso da ultra-sonografia (US) complementar à mamografia, no rastreamento do câncer de mama, é uma discussão antiga, desde a demonstração de que a US era capaz de detectar carcinomas não-palpáveis e ocultos à mamografia em mulheres com mamas de padrão radiológico denso^(10, 28).

Em 1993, Gordon *et al.*⁽¹¹⁾, em uma revisão de punções aspirativas por agulha fina (PAAF) de nódulos sólidos, encontraram 15 carcinomas de mama (em um total de 225) detectados apenas pela US. Em 1995, os mesmos autores⁽¹²⁾ analisaram, retrospectivamente, ultra-sonografias mamárias de 12.706 mulheres referidas para o exame por achados palpatórios ou nódulos observados na mamografia e acharam nódulos sólidos incidentais, não-palpáveis e não-vistos na mamografia, em 12% (1.575) dos exames, dos quais 279 foram submetidos à PAAF e 44 foram malignos. Esses 44 cânceres detectados só pela US corresponderam a 3% dos 1.575 nódulos sólidos incidentais ou 0,3% dos 12.706 exames ultra-sonográficos realizados.

Mais adiante, em 1998, entre 3.626 mulheres assintomáticas, cujas mamografias apresentavam padrão mamográfico denso mas sem achados radiográficos focais, Kolb *et al.*⁽¹⁶⁾ identificaram 215 nódulos sólidos, dos quais 123 foram biopsiados, sendo detectados 11 carcinomas, o que representou 5% dos 215 nódulos sólidos ou 0,3% da população estudada. Nesse trabalho, os 11 carcinomas detectados apenas pela US foram similares, em tamanho e estadiamento, aos carcinomas não-palpáveis detectados

pela mamografia (nove deles menores que 1cm), e a US complementar à mamografia aumentou a detecção de câncer em 17% nas mamas densas.

Posteriormente, os resultados de Kolb *et al.* foram confirmados por Buchberger *et al.* (1999) e Kaplan (2000). Buchberger *et al.*⁽⁴⁾ realizaram US em 6.113 mulheres sem sintomas ou achados palpatórios, com mamografia normal e padrão parenquimatoso denso e detectaram 23 carcinomas só pela US com prevalência de 0,31%, sendo o tamanho médio da lesão 0,9cm.

Kaplan, em 2001⁽¹⁵⁾, estudou 1.862 mulheres assintomáticas com mamografia de padrão heterogeneamente denso ou muito denso (densidades 3 e 4 do BI-RADS) mas sem achados radiológicos focais, e encontrou seis cânceres não-palpáveis e não-vistos na mamografia, correspondendo a 0,4% da população estudada.

Os três trabalhos^(4, 15, 16) incluíram um total de 11.601 mulheres assintomáticas, com mamografia negativa e densidade mamária de padrões 2, 3 e 4 do BI-RADS e utilizaram transdutor linear de 7,5MHz e critérios de interpretação para nódulos sólidos baseados na classificação publicada por Stavros em 1995⁽²⁶⁾. Os resultados desses estudos destacam o potencial da US como teste complementar à mamografia no rastreamento para o câncer da mama em mulheres com mamas densas.

No entanto algumas questões precisam ser resolvidas antes que o rastreamento ultra-sonográfico em mamas densas, adjunto à mamografia, se torne consenso⁽¹²⁾:

1. não existem (e dificilmente existirão) estudos controlados randomizados com a US de rastreamento para provar que a detecção precoce dos carcinomas de mama vistos só com esse método reduz a mortalidade da doença;
2. a US é um exame operador-dependente, ou seja, detectar ou não uma anormalidade é completamente dependente da percepção e da experiência do médico que a realiza;
3. a documentação do exame é limitada a um número de imagens – um filme *normal* não é prova de que o exame realmente o seja;
4. é difícil reproduzir o exame, a não ser que os estudos anteriores estejam disponíveis para comparação e as imagens, devidamente nomeadas em relação à posição da lesão na mama;
5. não existem técnicas padronizadas para a realização do exame, e a variação interobservador é maior na interpretação isolada da US do que junto com a mamografia;
6. faltam também homogeneidade nos equipamentos ultra-sonográficos e controle de qualidade do método;
7. não se publicou ainda um dicionário para descrever os achados ultra-sonográficos, como nos moldes do BI-RADS para mamografia. No entanto, com base no trabalho de Stavros *et al.* (1995), o pioneiro em definir detalhadamente os termos utilizados na descrição dos nódulos sólidos mamários⁽²⁶⁾, em outras publicações

posteriores^(23, 25) e no BI-RADS, um vocabulário para padronização dos achados ultra-sonográficos deve ser publicado brevemente, segundo aula ministrada pela Dra. Valerie Jackson no último Congresso Brasileiro de Radiologia, em São Paulo (outubro de 2002). Esse vocabulário vai definir os aspectos morfológicos dos nódulos, incluindo forma, margens, ecogenicidade, ecotextura, ecos posteriores, pseudocápsula, calcificações intranodulares, áreas anecogênicas intranodulares, relação entre os eixos longitudinal e ântero-posterior e características do tecido mamário adjacente;

8. alta taxa de resultados falso-positivos. Nos trabalhos de Kolb⁽¹⁶⁾, Buchberger⁽⁴⁾ e Kaplan⁽¹⁵⁾, o valor preditivo positivo (VPP) para malignidade das biópsias de nódulos sólidos incidentais encontrados apenas na US foi de apenas 9% a 11,8% (lembrar que o VPP de lesões não-palpáveis encontradas na mamografia é de 25% a 40%). A maneira mais eficiente de reduzir os resultados falso-positivos em US é aperfeiçoar os critérios de indicação de biópsia, havendo grande interesse na busca de lesões com alta probabilidade de benignidade, nas quais a biópsia possa ser evitada. Os trabalhos de Stavros *et al.*⁽²⁶⁾, Skaane e Engendal⁽²⁵⁾ e Rahbar *et al.*⁽²³⁾ demonstraram ser possível selecionar subgrupos de nódulos sólidos com probabilidade de malignidade muito baixa, nos quais o controle ultra-sonográfico periódico seria a melhor alternativa.

Além de todas essas barreiras citadas para a implementação do rastreamento ultra-sonográfico complementar à mamografia, existem ainda outras questões a serem debatidas. A primeira delas, quiçá a mais importante atualmente, são os custos. Quem irá pagar pelo exame ultra-sonográfico adicional? Será que as seguradoras e os planos de saúde vão cobrir as despesas com equipamentos e médicos especialistas que realizam os exames?

Quem irá fazer as ultra-sonografias mamárias? O ideal é que seja o radiologista especializado em mamografia, para que o laudo saia conjuntamente. Mas será que há mamografistas suficientes para fazer US em todas as mulheres com mamas radiograficamente densas? Devemos lembrar que o exame ultra-sonográfico para rastreamento é mais longo que aquele direcionado para um achado mamográfico ou clínico, sendo necessário mais tempo para medir, fotografar e descrever os nódulos encontrados.

Para quais mamas se deve sugerir o rastreamento ultra-sonográfico complementar à mamografia: mamas com padrão de densidade BI-RADS 2, 3 e 4 ou só àquelas com padrão heterogeneamente denso (padrão 3) ou muito denso (padrão 4)?

Esta é uma discussão em aberto que deverá ter desdobramentos em um futuro próximo, pois, se mais trabalhos demonstrarem que a densidade mamária é,

por si só, um fator de risco para o câncer da mama, provavelmente haverá necessidade da US complementar na mama radiologicamente densa. Ao lado dessa constatação será necessário um aprimoramento nos critérios de indicação de biópsias para lesões encontradas somente pela US, de modo a se ter um VPP para biópsia próximo ao da mamografia. Por enquanto poderíamos sugerir que a US mamária complementar fosse realizada em mulheres com mamas radiograficamente densas e achados clínicos ou mamográficos presentes e em pacientes assintomáticas, com mamas densas mas sem alterações radiográficas e história pessoal ou familiar de câncer de mama.

Mamografia digital

A grande vantagem da mamografia digital (aquisição eletrônica da imagem por meio de cassetes digitais) sobre a convencional é a possibilidade de separar o sistema de produção da imagem do seu sistema de registro. Assim, elimina-se a etapa do processamento e a imagem obtida fica disponível no monitor em tempo quase real (15 segundos) após a exposição dos raios X, podendo ser manipulada de várias maneiras, como ajuste do contraste e da luminosidade, reversão para o negativo, *zoom* e filtragem digital. Ademais, por apresentar um leque mais amplo dos tons de cinza, a mamografia digital permite um contraste maior entre as lesões mamárias e o tecido mamário denso adjacente, quando comparada à mamografia convencional, além de permitir o uso do CAD, que é um elemento de auxílio na interpretação mamográfica, principalmente em mamas densas, nas quais os erros podem ser mais frequentes⁽²²⁾. A mamografia digital pode também ser utilizada para calcular quantitativamente as densidades mamográficas e avaliar a associação dos padrões mamários mais densos com o risco para desenvolver câncer de mama⁽⁵⁾.

No entanto não existem, no momento, dados estatísticos que comprovem a superioridade da tecnologia digital sobre a convencional, pelo menos em termos de detecção precoce do câncer mamário. Cole *et al.*⁽⁸⁾, em estudo multiinstitucional publicado este ano, mostraram que em pacientes que foram submetidas à mamografia digital por apresentarem mamas densas e algum achado radiográfico que necessitava melhor avaliação, a acurácia da interpretação não foi influenciada pelo método de processamento da imagem, ou seja, não foi observada nenhuma diferença entre mamografia convencional e digital na interpretação da lesão. No entanto a mamografia digital é uma tecnologia nova, introduzida no mercado há poucos anos (fevereiro de 2000 nos EUA), e qualquer estudo para demonstrar seus benefícios e vantagens em relação à mamografia convencional, principalmente em mamas com padrão denso, demanda tempo e grandes casuísticas.

Ressonância magnética

Embora a mamografia seja o único método de imagem com eficácia comprovada na detecção do câncer de mama oculto ao exame clínico, permanecendo como a primeira modalidade para o rastreamento da doença, limitações em sua sensibilidade têm estimulado a exploração de outros métodos, entre os quais a ressonância magnética (RM), principalmente em mulheres com mamas densas. Em termos diagnósticos, devido ao surgimento de bobinas de superfície e novos protocolos para a realização do exame, a RM vem demonstrando elevada sensibilidade na detecção de carcinomas invasivos e sensibilidade um pouco menor para os carcinomas *in situ*. Pouco se sabe sobre a eficácia da RM como método de rastreamento para o câncer da mama, embora alguns estudos preliminares em mulheres com alto risco para a doença tenham demonstrado que o método pode detectar tumores não-identificados à palpação e a outros métodos de imagem, incluindo lesões na mama contralateral em mulheres com história pessoal da doença e mulheres com mutação dos genes BRCA 1 e BRCA 2 positivos^(20, 21).

Observa-se uma demanda crescente de rastreamento pela RM baseada nos resultados promissores da ressonância para diagnóstico, principalmente em mulheres com mamas densas. No entanto esses exames vêm sendo realizados fora de ensaios clínicos, e não existem dados sobre a taxa de falso-negativos do método e a sua eficácia como modalidade de rastreamento. Ademais, não se têm ainda protocolos padronizados para a realização e a interpretação dos exames, nem sistemas de localização ou de biópsia para diagnóstico histológico das lesões eventualmente detectadas.

Atualmente os pesquisadores em RM concordam que o método não deve ser usado para rastreamento do câncer de mama. Em mulheres com alto risco para a doença, o rastreamento com RM deve ser realizado para ensaios clínicos, muitos dos quais em andamento nos

EUA, Canadá, Inglaterra, França, Itália e Escandinávia. Os critérios utilizados para que a mulher seja incluída nesses estudos são: 1) BRCA 1 e BRCA 2 positivos; 2) um membro da família com esses genes positivos, sendo o *status* individual desconhecido; 3) história pessoal ou familiar muito sugestiva de mutação de BRCA 1 e BRCA 2; 4) uma paciente com pelo menos 25%-30% de risco de desenvolver a doença com base no modelo de Claus de Gail.

Concluindo, embora a RM venha demonstrando enorme potencial como método de diagnóstico para o câncer da mama, sua utilidade como rastreamento, para detectar tumores ocultos ao exame clínico e/ou à mamografia, ainda precisa ser confirmada por meio de ensaios clínicos^(20, 21).

Conclusão

Mama densa é um padrão mamográfico e significa que a mama apresenta mais tecido fibroglandular que adiposo. Não é uma conclusão mamográfica, e se a mama for densa mas não apresentar nenhum achado radiográfico, o laudo mamográfico deve ser finalizado como categoria 1 do BI-RADS.

A mama radiograficamente densa interfere na sensibilidade da mamografia, já que as neoplasias apresentam coeficiente de atenuação ao feixe dos raios X semelhante ao do tecido fibroglandular, podendo, assim, passar despercebidas ao exame radiológico. É fundamental aprender a utilizar todos os recursos da mamografia convencional capazes de melhorar a imagem das mamas densas, assim como lembrar que a ultra-sonografia e/ou a ressonância magnética podem vir a ser métodos complementares ao rastreamento mamográfico em mulheres com padrão mamográfico denso e alto risco para desenvolver câncer de mama.

Referências bibliográficas

1. AGUILLAR VLS. Detecção precoce do câncer de mama com apenas uma incidência mamográfica: a oblíqua médio-lateral. São Paulo: 1994. Tese de Mestrado, Unifesp-EPM.
2. AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS). 3rd ed. Reston, VA. 1998. p. 167-75.
3. BIRD RE, WALLACE TW, YANKASKAS BC. Analysis of cancers missed at screening mammography. *Radiology* 1992; 184: 613-17.
4. BUCHBERGER W, DEKOEKOEK-DOLL P, SPRINGER P, OBRIST P, DUNSER M. Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup. *AJR* 1999; 173: 921-7.
5. BYNG JW, YAFFE MJ, JONG RA et al. Analysis of mammographic density and breast cancer risk from digitized mammograms. *Radiographics* 1999; 19: 1-24.
6. BYRNE C, SCHAIRER C, WOLFE J et al. Mammographic features and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(21): 1622-9.
7. BYRNE C. Studying mammographic density: implications for understanding breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(8): 531-3.
8. COLE EB, PISANO ED, KISTNER ED et al. Diagnostic accuracy of digital mammography in patients with dense breasts who underwent problem-solving mammography: effects of image processing and lesion type. *Radiology* 2003; 226: 153-60.
9. FEIG AS, SHABER GS, PATCHEFSKY A. Analysis of clinically occult and mammographically occult breast tumours. *AJR* 1977; 128: 403-8.
10. FORNAGE BD, SMEIGE N. Sonographic appearance and ultrasound guided fine-needle aspiration biopsy of breast cancer smaller than 1 cm. *J Ultrasound Med*; 9: 559-68.

11. GORDON PB, GONDENBERG SL. Malignant breast masses detected only by ultrasound. *Cancer* 1995; 76(4): 626-30.
12. GORDON PB. Ultrasound for breast cancer screening. In: 30th National Conference on Breast Cancer. Dallas; 2002.
13. HAUS AG, YAFFE MJ. Screen-film and digital mammography. Image quality and radiation dose considerations. *Radiol Clin N Am* 2000; 38: 871-98.
14. JACKSON VP, HENDRICK ER, FEIG AS, KOPANS DK. Imaging of the radiographically dense breast. *Radiology* 1993; 188: 297-301.
15. KAPLAN SS. Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology* 2001; 221: 641-9.
16. KOLB TM, LICHY J, NEWHOUSE JH. Occult cancer in women with dense breast: detection with screening US – diagnostic yield and tumor characteristics. *Radiology* 1998; 207: 191-9.
17. KOPANS DB. Mammography: equipment and basic physics. In: *Breast Imaging*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1998.
18. LIBERMAN L, MENELL JH. Breast Imaging Report and Data System. *Radiol Clin N Am* 2002; 40: 409-30.
19. MANDELSON MT, OESTREICHER N, PEGGY L et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval and screen detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1081-7.
20. OREL SG. MR imaging of the breast. *Radiol Clin N Amer* 2000; 38: 899-913.
21. OREL SG. High-risk breast cancer screening with MR imaging. In: 30th National Conference on Breast Cancer. Dallas; 2002.
22. PISANO ED, PARHAM CA. Digital mammography, sestamibi breast scintigraphy and positron emission tomography breast imaging. *Radiol Clin N Am* 2000; 38: 861-9.
23. RAHBAR G, SIE AC, HANSEN GC et al. Benign versus malignant solid breast masses. *Radiology* 1999; 213: 889-94.
24. SAFTLAS AF, HOOVER RN, BRINTON LA et al. Mammographic densities and risk of breast cancer. *Cancer* 1991; 67: 2833-8.
25. SKAANE P, ENGEDAL K. Analysis of sonographic features in the differentiation of fibroadenoma and invasive ductal carcinoma. *AJR* 1998; 170: 109-14.
26. STAVROS AT, THICKMAN D, RAPP CL, DENNIS MA, PARKER SH, SISNEY GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995; 196: 123-34.
27. WARNER E, LOCKWOOD GM, TRITCHLER D, BOYD WF. The risk of breast cancer associated with mammographic parenchymal patterns: a meta-analysis of the published literature to examine the effect of method of classification. *Am J Epidemiology* 1992; 136(1): 67-72.
28. WEINSTEIN BJ, SUBAIYA PGK, FOGEL SR. Ultrasound detection of nonpalpable, nonmammographically visible breast cancer. *J Ultrasound Med* 1996; 15: 117.
29. WOLFE JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *AJR* 1976; 126: 1130-9.
30. WOLFE JN, SAFTLAS AF, SALANE M. Mammographic parenchymal patterns and quantitative evaluation of mammographic densities: a case-control study. *AJR* 1987; 148: 1087-92.

Endereço para correspondência

Vera Lucia Nunes Aguillar
Rua Albuquerque Lins, 993/192 –
Higienópolis
CEP 01230 001 – São Paulo-SP
Tels: (11) 3663-2251/3662-0114
e-mail: vera.aguillar@matrix.com.br

Fatores prognósticos do câncer de mama sem comprometimento de linfonodos axilares: revisão da literatura

Ana Lucia Amaral Eisenberg¹
Sérgio Koifman²

Prognostic factors of breast cancer without axillary lymph node involvement: review of the literature

Resumo

Os autores traçam um perfil de incidência e mortalidade do câncer de mama no Brasil e nos Estados Unidos, comparando as tendências de ambos os países. Discorrem sobre a importância do diagnóstico precoce dessa neoplasia e seus efeitos na diminuição das taxas de mortalidade nos países onde existe uma política de rastreamento através da mamografia. Enfatizam a importância dos fatores prognósticos na escolha da terapêutica de pacientes com câncer de mama e linfonodos axilares negativos, mostrando as grandes controvérsias existentes na literatura e citando os resultados obtidos na Conferência de Consenso sobre os Fatores Prognósticos, patrocinada pelo Colégio Americano de Patologistas (CAP). Os autores apresentam, ainda, os resultados encontrados na literatura de uma série de estudos de sobrevida (geral e/ou livre de doença) de pacientes com câncer de mama invasor, de modo subsequente à observação de linfonodos axilares negativos ao diagnóstico.

Abstract

The authors present an overview on breast cancer mortality and incidence observed in USA and Brazil, and the trends observed in both countries are compared. The importance of early diagnosis is remarked, and accomplishments on the mortality rates decline of this cancer site in the countries wherein mammography is used for screening are highlighted. The authors mention the importance of prognostic factors on the choice of appropriate therapeutics for breast cancer patients without axillary node involvement. The important literature debate on this issue and the results obtained by a Consensus Conference sponsored by the American College of Pathologists (ACP) on the prognostic factors are presented. The authors also present the reported results on survival studies (general survival and disease-free survival) in the literature of patients with invasive cancer subsequent to absence of node involvement at diagnosis.

Unitermos

Câncer de mama
Linfonodos negativos
Fatores prognósticos
Estudos de sobrevida

Key words

Breast cancer
Negative lymph nodes
Prognostic factors
Survival studies

Recebido em 3/10/2003.

Aceito para publicação em 26/1/2004.

1. Divisão de Patologia, Instituto Nacional de Câncer (INCA).

2. Departamento de Epidemiologia da Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/FIOCRUZ).

Introdução

O câncer de mama é um importante problema de saúde no Brasil por ser a neoplasia maligna mais comum da mulher brasileira^(7, 8). Os coeficientes de incidência dessa neoplasia encontram-se numa faixa de magnitude intermediária em comparação com os verificados no plano internacional⁽²⁷⁾. São Paulo, Porto Alegre e Rio de Janeiro, no entanto, apresentam coeficientes de incidência similares aos encontrados em países desenvolvidos⁽⁸⁾.

Para 2003 eram esperados cerca de 41.610 novos casos de câncer de mama no Brasil, correspondendo a 19% do total de câncer no sexo feminino e a 10% em ambos os sexos e representando a maior incidência tanto entre mulheres quanto na população geral (excluindo-se os cânceres de pele). Esses números indicam uma taxa bruta de incidência de 46,35 para cada 100 mil mulheres⁽⁸⁾.

A doença apresenta, ainda, a maior taxa de mortalidade no sexo feminino. Segundo estimativas de 2003 do Ministério da Saúde, esperava-se a ocorrência de cerca de 9.335 óbitos por essa neoplasia, correspondendo a 16% da mortalidade por câncer no sexo feminino e a 7% na população geral (primeira causa de morte por câncer em mulheres e segunda causa na população brasileira). Esse número elevado de óbitos corresponde a uma taxa de mortalidade de 10,4 para cada 100 mil mulheres⁽⁸⁾.

Segundo Jemal *et al.*, o câncer de mama, isoladamente, será responsável por cerca de 32% de todos os casos novos de câncer entre as mulheres americanas em 2003, sendo o câncer feminino mais incidente nos EUA. Para este ano são esperados cerca de 211.300 novos casos dessa neoplasia. Uma em cada oito mulheres tem a probabilidade de desenvolver a doença durante toda a sua vida (do nascimento aos 80 anos) naquele país⁽²⁵⁾.

A incidência do câncer de mama feminino para todos os grupos étnicos, nos EUA, ficou estável entre 1973 e 1980, aumentando cerca de 3,8% por ano entre 1980 e 1987 e praticamente se estabilizando até 1998. Esse aumento observado deveu-se à ampliação do uso da mamografia. Nesse país, cerca de 60% dos cânceres de mama (todos os grupos etários e étnicos) são diagnosticados quando ainda estão localizados. A sobrevivência relativa de cinco anos para esses casos é de cerca de 97%⁽²⁶⁾.

Para o ano de 2003 eram esperadas, aproximadamente, 39.800 mortes no sexo feminino (15% dos óbitos) por essa neoplasia nos EUA (terceira causa de morte, perdendo para os cânceres de pulmão e do sistema digestivo)⁽²⁵⁾.

A taxa de mortalidade por câncer de mama naquele país diminuiu anualmente 1,6% de 1989 a 1995, e 3,4% desde então. A análise específica por idade e grupos étnicos revela que tal taxa declinou em todos os grupos étnicos e etários, exceto nas mulheres afro-americanas com 75 anos ou mais. Essa diminuição foi mais pronun-

ciada naquelas com menos de 50 anos, tanto nas brancas como nas afro-americanas⁽²⁶⁾.

De maneira distinta da tendência observada nos EUA, no Brasil a mortalidade por essa neoplasia vem aumentando significativamente nos últimos 20 anos, tendo se acentuado a partir da década de 1990. Desse modo, verifica-se um aumento percentual de cerca de 70% nas taxas brutas de mortalidade, ampliando-se de 5,77 (em 1979) para 10 (em 2000) por 100 mil mulheres⁽⁸⁾.

O diagnóstico do câncer de mama no Brasil, na grande maioria das vezes, é feito numa fase tardia da doença. Nas instituições de câncer, os estadiamentos III e IV chegam a corresponder a cerca de 60% dos diagnósticos iniciais⁽¹⁾.

Por exemplo, numa coorte hospitalar estudada no Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer (INCa), de 1992 a 1998, entre 1.626 pacientes, 565 não foram submetidas à cirurgia para dissecação dos linfonodos axilares (apesar de não terem sido levantados os motivos, acredita-se que muitas dessas mulheres eram inoperáveis), 590 tinham metástases para os linfonodos axilares e somente 471 possuíam axila negativa (dados não-publicados; Registro Hospitalar de Câncer). No mesmo hospital, em 1998, 44,8% das pacientes apresentavam-se em estágio clínico III e 16,3%, em estágio IV; somente 6,3% das pacientes foram diagnosticadas em estágios 0 e I⁽¹⁾.

Está em fase de implantação, pelo Ministério da Saúde, através do INCa, o Programa Nacional de Controle do Câncer de Mama, que consiste no rastreamento (bienio) mamográfico da doença em pacientes do sexo feminino na faixa etária de 40 a 69 anos. Porém, para que haja uma diminuição real do elevado percentual de pacientes em estágios clínicos avançados da doença e das altas taxas de mortalidade, há a necessidade de pelo menos cinco anos de pleno funcionamento do programa. Inicialmente, o que se espera é um aumento aparente da taxa de incidência, uma vez que os casos prevalentes serão mais precocemente detectados⁽⁸⁾.

O programa inclui divulgação de informações da doença, estratégias para a captação da população-alvo e melhoria do sistema de saúde, que deve estar preparado para receber, diagnosticar e tratar todos os novos casos que procurarem a rede de saúde⁽⁸⁾.

Metodologia

Os trabalhos científicos utilizados nesta revisão foram selecionados após consulta ao banco de dados do Medline, com uso das seguintes palavras-chave: *breast cancer, prognostic factors, survival analysis e negative lymph nodes*.

A seleção abrangeu o período entre 1990 e 2003, dando-se preferência aos trabalhos mais recentes, não havendo, entretanto, intenção em esgotar o assunto.

Os critérios empregados para a escolha dos artigos a serem incluídos na análise foram: a) número de casos maior que 50; b) análise de sobrevida (geral e/ou livre de doença) com acompanhamento de pacientes por, no mínimo, cinco anos; c) estudo de fatores prognósticos utilizando, preferencialmente, análise multivariada. Foram usados, também, artigos com importância enquanto referência histórica, publicações do Ministério da Saúde e livros-texto selecionados.

Para a confecção da **Tabela 1** (estudos de sobrevida) foram usados os seguintes dados: local onde o estudo foi realizado e o período; número de pacientes; tratamento realizado; sobrevida média e/ou mediana; tempo total de acompanhamento e/ou amplitude do período; fatores prognósticos (análises univariada e/ou multivariada); sobrevida geral e/ou livre de doença (local e/ou metastática).

Diagnóstico precoce em câncer de mama

Embora ainda não existam métodos ou técnicas de prevenção primária para o câncer de mama, o diagnóstico precoce e o conseqüente tratamento menos agressivo e mutilante são as únicas armas disponíveis até o momento para aumentar a sobrevida, melhorar a qualidade de vida e obter a cura das pacientes⁽¹³⁾.

Desde a publicação dos resultados dos ensaios clínicos do Greater New York Trial e do Swedish Two-Country Trial em 1970 e 1980, respectivamente, é consenso geral que o rastreamento do câncer de mama por mamografia reduz a mortalidade por essa doença. Os resultados desses estudos pioneiros foram confirmados mais tarde por outros ensaios clínicos na Suécia, no Canadá e no Reino Unido⁽¹⁴⁾.

A ampliação do uso de mamografia tem levado a um aumento na detecção de tumores de mama menores que 2cm (T1)⁽³⁾. O prognóstico de pacientes com carcinomas infiltrantes de pequeno tamanho e com linfonodos axilares negativos varia amplamente nas séries reportadas, possivelmente influenciado pela terapia sistêmica adjuvante. A sobrevida livre de doença em dez anos varia de 77% para tumores entre 1,1 e 2cm a 91% para tumores entre 0,1 e 1cm⁽³⁾.

Tabár *et al.*, num ensaio clínico para rastreamento da doença através da mamografia, encontraram redução de 30% na mortalidade em mulheres entre 40 e 74 anos que fizeram mamografia, comparativamente àquelas apenas com diagnóstico clínico. No grupo que realizou o exame, o câncer de mama foi detectado em estágios mais precoces⁽⁴⁶⁾.

O risco relativo (RR) de óbito foi quatro vezes maior para mulheres com linfonodos axilares comprometidos e 51 vezes maior para mulheres com metástases à dis-

tância, em comparação com pacientes com linfonodos axilares negativos. O risco relativo de óbito foi maior para tumores grau 2 (RR = 2,1) e grau 3 (RR = 4,7). O efeito do tamanho do tumor, o estado dos linfonodos axilares e o grau de malignidade na sobrevida foram os mesmos, independente da idade⁽⁴⁶⁾.

Ainda segundo esses autores, o *momento evolutivo* no qual um tumor é detectado é crucial para o prognóstico: a detecção de tumores com menos de 15mm e com linfonodos axilares negativos é determinante no aumento da sobrevida, conferindo a oportunidade de tratamentos menos agressivos. O tamanho do tumor e o estado dos linfonodos axilares também são fatores prognósticos diretos e significativos. Para o rastreamento ser efetivo, o diagnóstico deve ser feito precocemente, principalmente em pacientes de alto risco⁽⁴⁶⁾.

O câncer de mama é uma doença heterogênea cujos prognóstico e progressão variam com o tipo histológico. Considerando como referência de comparação (RR = 1) os tumores de mama de bom prognóstico (carcinomas ductal infiltrante grau I, ductal *in situ*, tubular e mucinoso), os tumores com sobrevida intermediária (carcinomas ductal infiltrante grau 2, medular, lobular e apócrino) apresentam um RR de óbito de 3,3 e os tumores com sobrevida ruim (carcinoma ductal infiltrante grau 3), RR de óbito de 7,4. Os tumores de bom prognóstico têm baixa taxa de progressão. Se o tumor tem vários graus de diferenciação, a sua parte mais agressiva (menos diferenciada) cresce mais rapidamente do que a menos agressiva (mais diferenciada). Assim, um tumor que inicialmente é bem ou moderadamente diferenciado, pode-se tornar pouco diferenciado se não for tratado. Isso pode explicar por que os tumores descobertos por rastreamento geralmente têm melhor diferenciação (raramente são do grau 3). Rastrear previne o aumento do grau de malignidade de alguns tumores, que piora com o crescimento destes⁽⁴⁶⁾.

Os benefícios do rastreamento são detectar tumores de menores tamanhos, reduzir o risco de metástases para os linfonodos axilares e diminuir o potencial de malignidade (tumores de graus histológicos mais baixos)⁽⁴⁶⁾.

A extensão do período pré-clínico detectável é menor em mulheres mais jovens (≤ 50 anos). Nessa faixa etária, a progressão dos tumores ocorre mais rapidamente e em alta porcentagem de casos, necessitando de um intervalo de rastreamento de 12-18 meses. Desse modo, o último desafio é avançar no diagnóstico de tumores com maior potencial de mortalidade. Isso significa que os tumores de pacientes nessa faixa etária necessitam ser detectados enquanto são pequenos, de grau 1 ou 2. Estes têm potencial para se tornar indiferenciados, transformando-se em grau 3, e devem ser detectados antes que tal fato aconteça. Isso é particularmente relevante para mulheres entre 40 e 49 anos, nas quais a progressão rápida dos tumores é devida, em parte, à deterioração do grau de malignidade durante a fase pré-clínica⁽⁴⁶⁾.

Fatores prognósticos do câncer de mama

Embora a terapia sistêmica adjuvante possa resultar em grandes vantagens para a sobrevida, a toxicidade associada é importante. A relação custo/benefício dessa terapia tem que ser avaliada previamente à sua preconização⁽³⁴⁾.

A terapia sistêmica adjuvante é atualmente recomendada para todas as pacientes com câncer de mama e linfonodos axilares positivos, pois a taxa de recidiva nesse grupo se aproxima de 70%. Entretanto, para aquelas com linfonodos axilares negativos, não existe consenso sobre a recomendação desse tratamento^(4, 34).

O prognóstico de longo prazo para pacientes com linfonodos axilares negativos e tumores muito pequenos (< 1cm) é excelente, com taxa de sobrevida livre de doença em dez anos de 88% e com 75% das pacientes não mostrando evidência de neoplasia em 30 anos. O uso rotineiro de terapia sistêmica adjuvante nesse grupo de pacientes não se justifica. Para os casos com linfonodos axilares negativos e tumores maiores que 1cm, a taxa de sobrevida relativa diminui para cerca de 85% em dez anos, variando de 82,2% a 92,3%. Assim, cerca de 15% das pacientes nesse grupo podem se beneficiar da terapia adjuvante, enquanto que 85% podem sobreviver sem ela⁽³⁴⁾.

Segundo Arriagada *et al.*, o tratamento sistêmico adjuvante à cirurgia primária em câncer de mama de pequeno tamanho e axila negativa fornece moderado benefício na sobrevida, correspondendo, aproximadamente, a um quarto de redução da razão de chances (*odds ratio*) de óbito. O efeito em termos de benefício na sobrevida geral é de cerca de 10% em cinco anos para pacientes de alto risco e de cerca de 5% em cinco anos para os casos de baixo risco⁽⁴⁾.

Dessa maneira, a identificação de fatores prognósticos associados à ocorrência de metástases ou ao potencial de crescimento do tumor primário pode ajudar o clínico a determinar quais pacientes com linfonodos axilares negativos vão se beneficiar da terapia sistêmica adjuvante⁽³⁴⁾.

Apesar da urgente necessidade em se identificar as pacientes de alto risco entre aquelas que inicialmente apresentam linfonodos axilares negativos, ainda há na literatura muitas controvérsias em relação aos fatores prognósticos existentes e sobre quais devem ser utilizados rotineiramente para avaliar essas pacientes para terapêutica apropriada.

Na Conferência de Consenso sobre Fatores Prognósticos e Preditivos do Câncer de Mama, patrocinada pelo Colégio Americano de Patologistas (CAP)^(22, 24), houve uma estratificação dos fatores prognósticos em

categorias, refletindo a força de evidências publicadas. Na categoria I foram colocados os fatores já comprovadamente importantes como prognósticos e/ou úteis no manejo clínico do paciente: a) estadiamento TNM (T = tamanho do tumor; N = presença ou ausência de metástases para os linfonodos axilares; M = presença ou ausência de metástases à distância); b) tipo histológico; c) grau histológico (introduzido por Patey and Scarff em 1928⁽³⁹⁾, revisado por Bloom e Richardson em 1957⁽⁶⁾ e modificado por Elston e Ellis em 1991⁽¹⁵⁾ – modificação de *Nottingham*); d) contagem mitótica; e) condição dos receptores hormonais. Na categoria II estão os fatores promissores como prognósticos ou preditivos, mas sua importância ainda precisa ser validada em estudos estatisticamente mais sólidos: a) *cerb*-B2; b) marcadores de proliferação celular MIB-1; c) invasão vascular/linfática; d) p53; e) análise de DNA (fração fase S). Na categoria III são colocados todos os outros fatores que ainda não foram suficientemente estudados para demonstrar valor prognóstico: a) ploidia do DNA; b) angiogênese tumoral; c) receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR); d) transformador do fator alfa de crescimento; e) bcl-2, PS2; f) catepsina-D^(22, 24) (Tabela 1).

Sobrevida geral e sobrevida livre de doença de pacientes com câncer de mama e axila negativa

Apesar de a sobrevida de pacientes com câncer de mama e linfonodos axilares negativos variar amplamente nas séries reportadas, possivelmente influenciada pela terapia sistêmica adjuvante⁽¹⁾, os trabalhos relatam taxas de sobrevidas de cinco anos bastante elevadas, variando de 85% a 99%^(9, 10, 26, 27, 35, 48).

Carter *et al.* encontraram uma sobrevida geral relativa de cinco anos perto de 99% para tumores menores que 1cm e linfonodos axilares negativos; para tumores de 1 a 3cm, 91%; e para tumores maiores que 3 cm, 85%⁽¹⁰⁾.

Segundo Hammond *et al.*⁽²⁴⁾ e Fitzgibbons *et al.*⁽²²⁾, pacientes com linfonodos axilares negativos e tumores menores que 1cm têm sobrevida livre de doença em dez anos de cerca de 90%.

A taxa de sobrevida livre de doença em dez anos foi de 88% para pacientes com linfonodos axilares negativos e tumores muito pequenos (< 1cm). Para casos com linfonodos axilares negativos e tumores maiores do que 1cm, a taxa diminuiu para cerca de 85% (82,2%-92,3%) no estudo de Mirza *et al.*⁽³⁴⁾.

Tabela 1 – Fatores prognósticos ou preditivos para o câncer de mama: recomendações da conferência de 1999 do Colégio Americano de Patologistas

Categoria 1 Fatores prognósticos ou preditivos já comprovados (múltiplas evidências na literatura)	Categoria 2 Fatores promissores como prognósticos ou preditivos (evidências na literatura)	Categoria 3 Fatores ainda não suficientemente estudados para demonstrar valor prognóstico
Estágio TNM	Marcadores de proliferação celular MIB-1	Ploidia do DNA
Tipo histológico	<i>cerb-B-2</i> (HER2-neu)	Angiogênese tumoral
Grau histológico	p53	Receptor do fator de crescimento epidérmico
Contagem de mitoses	Invasão vascular ou linfática	Transformador do fator alfa de crescimento
Condição dos receptores hormonais	Análise de DNA (fração fase S)	PS2; <i>bcl-2</i> ; <i>catepsina-D</i>

Para Tabár *et al.*, a sobrevida de 16 anos para tumores T1 foi pior para o grupo diagnosticado clinicamente do que para os casos diagnosticados através da mamografia: T1a – 88% *versus* 95,5%; T1b – 84,9% *versus* 89,2%; T1c – 69,2% *versus* 80,7%, respectivamente. A taxa de sobrevida de 15 anos foi igual ou maior que 87%, independentemente do grau de malignidade⁽⁴⁶⁾.

A **Tabela 2** permite comparar dados de pacientes do sexo feminino com câncer de mama invasor e linfonodos axilares negativos contidos não só em alguns trabalhos descritos anteriormente como em vários outros encontrados na literatura. Essa tabela apresenta, ainda, local onde o estudo foi realizado e o período, número de pacientes, tratamento realizado, sobrevida média e/ou mediana, tempo total de acompanhamento das pacientes e/ou amplitude do período, fatores prognósticos (análises univariada e/ou multivariada) e sobrevida geral e/ou livre de doença (local e/ou metastática).

Considerações finais

A grande maioria das pacientes com câncer de mama de pequeno tamanho (< 1cm) e sem o comprometimento de linfonodos axilares apresenta prognóstico excelente. Porém cerca de 15% evoluem mal⁽³⁴⁾.

Segundo a conferência de Consenso sobre Fatores Prognósticos, patrocinada pelo CAP, somente TNM, tipo e grau histológicos, número de mitoses e condição dos

receptores hormonais são fatores prognósticos comprovadamente importantes do câncer de mama^(22, 24).

Os marcadores tumorais existentes são caros e sua eficácia é contestada. Ainda não existe nenhum marcador isolado que possa prever com exatidão a resposta à terapêutica num tumor em uma paciente em particular. Espera-se que, no futuro, através de pesquisas genéticas e moleculares, novos fatores prognósticos possam ser integrados aos já existentes para melhorar a acurácia na predição da recidiva de pacientes consideradas de alto risco.

Uma das prioridades no Brasil consiste no pleno funcionamento do Programa Nacional de Controle do Câncer de Mama para a detecção precoce dessa neoplasia, juntamente com um trabalho de divulgação de informações às pacientes e uma melhora no atendimento médico. Enquanto esse programa não estiver totalmente implantado, continuaremos observando uma distribuição elevada de tumores de mama em estágios III e IV e de um péssimo prognóstico para essas pacientes.

Segundo Tabár *et al.*, no rastreamento mamográfico, a progressão da doença pode ser alterada, com conseqüente redução na mortalidade, pois o câncer de mama não é uma doença sistêmica desde o início, e sim uma doença progressiva cujo desenvolvimento pode ser interrompido por detecção e tratamento precoces⁽⁴⁶⁾.

Com o uso da mamografia, os benefícios são inquestionáveis: há diminuição do tamanho, da extensão da disseminação e, possivelmente, do grau de malignidade do tumor⁽⁴⁶⁾.

Tabela 2 – Literatura: sobrevida em pacientes com câncer de mama invasor e linfonodos axilares negativos

Autor, ano da publicação, país, período estudado, nº de pacientes	Tratamento	Seguimento: sobrevida média e/ou mediana e/ou tempo total	Fatores prognósticos: análise univariada	Fatores prognósticos: análise multivariada	Sobrevida geral	Sobrevida livre de doença (local e/ou metastática)
Abner <i>et al.</i> , 1998, EUA, 1968 a 1986, 93 pacientes ⁽¹⁾	Cirurgia conservadora + Rxt	10 anos (total)				72%-96% SLD 10 anos
Andrulis <i>et al.</i> , 1998, Canadá, 1987 a 1993, 580 pacientes ⁽³⁾		5 anos (total)			77%-88% SG 5 anos	
Arriagada <i>et al.</i> , 1992, Suécia, 1976-1988, 3.064 pacientes ⁽⁴⁾	Cirurgia conservadora + Rxt	6,5 anos (média)	Tamanho do tumor; nº de LFN examinados; RE e RP (SLD)	Tamanho do tumor; nº de LFN examinados; RP (SLD)	~ 73%-89% SLD 5 anos	
Barth <i>et al.</i> , 1991, EUA, 1979 a 1985, 135 pacientes EC I e II ⁽⁵⁾	Cirurgia	5 anos (total)			80% SG 5 anos	83% SLD 5 anos
Bloom e Richardson, 1957, Inglaterra, 1936 a 1949, 1.406 pacientes ⁽⁶⁾	Cirurgia radical c/ ou s/ Rxt	15 anos (total)	Condição dos LFN axilares; GH		64%-86% SG 5 anos 42%-61% SG 10 anos 25%-49% SG 15 anos	
Camp <i>et al.</i> , 2000; EUA; 1983 a 1993; 290 pacientes T1 e T2 ⁽⁹⁾	Cirurgia	103 meses (total)	Número de LFN negativos, necrose tumoral, GH, grau nuclear, tamanho do tumor	Nº de LFN negativos (sobrevida 5 anos), nº de LFN negativos e tamanho do tumor (sobrevida de longo prazo)	85%-96% SG 5 anos	
Carter <i>et al.</i> , 1989, EUA, 1977 a 1982, 24.740 pacientes ⁽¹⁰⁾	Cirurgia	5 anos (total)			85%-99% SG 5 anos	

Tabela 2 – Literatura: sobrevida em pacientes com câncer de mama invasor e linfonodos axilares negativos (cont.)

Autor, ano da publicação, país, período estudado, nº de pacientes	Tratamento	Seguimento: sobrevida média e/ou mediana e/ou tempo total	Fatores prognósticos: análise univariada	Fatores prognósticos: análise multivariada	Sobrevida geral	Sobrevida livre de doença (local e/ou metastática)
Clayton, 1991, EUA, 1957 a 1970, 78 pacientes ⁽¹¹⁾	Cirurgia c/ ou s/ tratamento adicional	20 anos (total)	Número de mitoses, tamanho do tumor, IV/IL, invasão de pele e/ou músculo, grau nuclear, GH, necrose	Número de mitoses, tamanho do tumor, IV/IL, invasão de pele e/ou músculo	87% SG 5 anos 77% SG 10 anos 65% SG 20 anos	
Clemente <i>et al.</i> , 1992, Itália, 1980-1984, 506 pacientes T1 e T2 ⁽¹²⁾	Cirurgia conservadora + Rxt	66 meses (mediana); 6 a 102 meses	IV/IL		69%-89% SG 7 anos	48%-82% SLD 7 anos
Falette <i>et al.</i> , 1998, França, 1983-1989, 113 pacientes ⁽¹⁶⁾	Cirurgia c/ ou s/ Rxt, Qt ou hormonoterapia	103 ± 34 meses (média); 105 meses (mediana)	Idade da paciente, p53	Idade da paciente, p53	60%-88% SG 5 anos	
Fentiman <i>et al.</i> , 1996, Inglaterra, 1975 a 1994, 336 pacientes ⁽¹⁷⁾	Cirurgia	10 anos (total)			90% SG 10 anos	
Fischer <i>et al.</i> , 1969, EUA, 1957 a 1967, 1.048 pacientes ⁽¹⁸⁾	Cirurgia + Qt	5 anos (total)			69%-85% SG 5 anos	67%-93% SLD 5 anos
Fisher <i>et al.</i> , 1993 (a), EUA, 951 pacientes EC I e II ⁽¹⁹⁾	Cirurgia c/ ou s/ Rxt	126 meses (média); 92 a 186 meses	Raça, tamanho do tumor, tipo histológico, grau nuclear, GH, RP, necrose	Raça, tipo histológico, grau nuclear	88% SG 5 anos 75% SG 10 anos	

Tabela 2 – Literatura: sobrevida em pacientes com câncer de mama invasor e linfonodos axilares negativos (cont.)

Autor, ano da publicação, país, período estudado, nº de pacientes	Tratamento	Seguimento: sobrevida média e/ou mediana e/ou tempo total	Fatores prognósticos: análise univariada	Fatores prognósticos: análise multivariada	Sobrevida geral	Sobrevida livre de doença (local e/ou metastática)
Fisher <i>et al.</i> , 1993 (b), EUA, 265 pacientes EC I e II ⁽²⁰⁾	Cirurgia radical	15 anos (total)	Número de LFN positivos, tamanho do tumor, IV/IL, envolvimento do mamilo, da pele e dos limites cirúrgicos, tipo do tumor, histiocitose sinusoidal, GH	Número de LFN positivos, tamanho do tumor, envolvimento do mamilo	82% SG 5 anos 67% SG 10 anos 53% SG 15 anos	
Fisher e Redmond, 1992, 1.989 pacientes ⁽²¹⁾						68%-89% SLD 5 anos
Foulkes <i>et al.</i> , 2000, Canadá, 1986 a 1995, 118 pacientes ⁽²³⁾	Cirurgia		Idade, GH, RE, p53, BRCA1	BRCA1	50%-89,6% SG 5 anos 57,1%-90,5% SG 5 anos (sobrevida específica)	
Korzeniowski <i>et al.</i> , 1964, Polônia, 1952 a 1980, 1.054 pacientes ⁽²⁸⁾	Cirurgia radical	10 anos (total)			77% SG 10 anos	68% SLD 10 anos
Ladkart e Jensen, 1995, Dinamarca, 1980 a 1984, 98 pacientes T1 e T2 ⁽²⁹⁾	Cirurgia	8,7 anos (mediana); 0,4 a 11,9 anos	Contagem mitótica	Contagem mitótica	83% SG em 5anos 81% SG 10 anos 53% SG 15 anos	
Leitner <i>et al.</i> , 1995, EUA, 1977 a 1990, 218 pacientes T1 ⁽³⁰⁾	Cirurgia	6,9 anos (mediana); 3 a 15,8 anos	Tamanho do tumor, GH, grau nuclear, IV/IL	GH, grau nuclear, IV/IL		93% (local), 95% (metastática) SLD 7 anos
Lundin <i>et al.</i> , 2001, Finlândia, 1991 a 1992, 950 pacientes ⁽³¹⁾	Cirurgia c/ ou s/ Rxt, 9% Qt e/ou hormonoterapia	8 anos (total)		GH, tamanho do tumor, RP		78%-97% SLD 5 anos

Tabela 2 – Literatura: sobrevida em pacientes com câncer de mama invasor e linfonodos axilares negativos (cont.)

Autor, ano da publicação, país, período estudado, nº de pacientes	Tratamento	Seguimento: sobrevida média e/ou mediana e/ou tempo total	Fatores prognósticos: análise univariada	Fatores prognósticos: análise multivariada	Sobrevida geral	Sobrevida livre de doença (local e/ou metastática)
Mann <i>et al.</i> , 1999, EUA, 1989 a 1991, 253 pacientes T1 ⁽³²⁾	Cirurgia c/ ou s/ Rxt, Qt (alguns pacientes)	68 meses (mediana)	IV/IL			93% SLD 6 anos 94% SLD 5 anos
Millis <i>et al.</i> , 2002, Inglaterra, 1975 a 1998, 1.147 pacientes ⁽³³⁾	Cirurgia radical ou cirurgia parcial c/ Rxt	11,9 anos (mediana), 0,1 a 25,9 anos				74%-91% SLD 5 anos
Moorman <i>et al.</i> , 2001, EUA, 1985 a 1993, 825 pacientes T1 e T2 ⁽³⁵⁾	Cirurgia c/ ou s/ Rxt, Qt ou hormonoterapia		Tamanho do tumor, GH, grau nuclear	Tamanho do tumor	~ 92%-94% SG 5 anos	
O'Malley <i>et al.</i> , 1996, Canadá, 1975 a 1988, 107 pacientes ⁽³⁶⁾		7 anos (mediana), 1,7 a 15,7 anos	p53, c-erbB-2, RE	p53, c-erbB-2	75%-90% SG 5 anos	
Osborne, 1990 (retirado de Osborne, 1990, figura 1), 345 pacientes ⁽³⁷⁾						~ 70%-90% SLD 5 anos
Page <i>et al.</i> , 2001, EUA, 546 pacientes ⁽³⁸⁾	Cirurgia c/ ou s/ Qt	11,6 anos (mediana)		Tamanho do tumor, GH, contagem mitótica	~ 75%-98% SG 5 anos	~ 65%-81% SLD 5 anos
Programa SEER, 1989 (retirado de Osborne, 1990, tabela 3), EUA, 11.810 pacientes ⁽³⁷⁾					86%-99% SG 5 anos	
Reinfus <i>et al.</i> , 1995, Polônia, 1952 a 1983, 52 pacientes (medular) ⁽⁴⁰⁾		10 anos (total)				97,1% SLD 10 anos

Tabela 2 – Literatura: sobrevida em pacientes com câncer de mama invasor e linfonodos axilares negativos (cont.)

Autor, ano da publicação, país, período estudado, nº de pacientes	Tratamento	Seguimento: sobrevida média e/ou mediana e/ou tempo total	Fatores prognósticos: análise univariada	Fatores prognósticos: análise multivariada	Sobrevida geral	Sobrevida livre de doença (local e/ou metastática)
Rosen <i>et al.</i> , 1992, 474 pacientes ⁽⁴³⁾		18 anos (total)			76%-90% SG 18 anos	74%-88% SLD 18 anos
Rosen <i>et al.</i> , 1986, EUA, 1976 a 1978, 618 pacientes: 414 T1 e 204 T2 ⁽⁴¹⁾	Cirurgia c/ ou s/ Rxt	56 meses (mediana); 53 ± 15 meses (média)			~ 79% (T2) a ~ 94% (T1) SG 5 anos	~ 60% (T2) a ~ 82% (T1) SLD 5 anos
Rosen <i>et al.</i> , 1995, EUA, 1976 a 1978, 470 pacientes ⁽⁴²⁾		103 meses (média); 119 meses (mediana)			90%-95% SG 5 anos	78%-87% SLD 5 anos
Rosner e Lane, 1993, 183 pacientes ⁽⁴⁴⁾						90%-94% SLD 10 anos
Salvatori <i>et al.</i> , 1983, Itália, 1969 a 1970, 743 pacientes ⁽⁴⁵⁾	Cirurgia	10 anos (total)			80% SG 10 anos	
Tabar <i>et al.</i> , 1999, Suécia, 1977 a 1985, 24.68 pacientes ⁽⁴⁶⁾		10 anos (total)			> 90% SG 10 anos	
Valagussa <i>et al.</i> , 1978, Itália, 1964 a 1968, 716 pacientes ⁽⁴⁷⁾	Cirurgia radical	10 anos			0,1%-90,1% SG 10 anos	69,8%-80,1% SLD 10 anos
Weir <i>et al.</i> , 2002, 1989 a 1993, 2.278 pacientes ⁽⁴⁸⁾	Cirurgia c/ ou s/ Qt	7,5 anos (mediana)			89,4% SG 5 anos	

SG = sobrevida geral; SLD = sobrevida livre de doença; Rxt = radioterapia; Qt = quimioterapia; EC = estágio clínico; ~ = aproximadamente; LFN = linfonodos; IV/IL = invasão vascular/linfática; RE = receptor de estrogênio; RP = receptor de progesterona; GH = grau histológico.

Referências bibliográficas

1. ABREU E, KOIFMAN S. Fatores prognósticos no câncer de mama feminino. *Rev Bras Cancerol* 2002; 48: 113-31.
2. ANDRULIS I, BULL S, BLACKSTEIN M et al. Neu/erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1340-9.
3. ABNER A, COLLINS L, PEIRO G et al. Correlation of tumor size and axillary lymph node involvement with prognosis in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 2502-8.
4. ARRIAGADA R, RUTQVIST L, SKOOG L, JOHANSSON H, KRAMAR A. Prognostic factors and natural history in lymph node-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 21: 101-9.
5. BARTH R, DANFORTH D, VENZON D et al. Level of axillary involvement by lymph node metastases from breast cancer is not an independent predictor of survival. *Archiv Surg* 1991; 126: 574-7.
6. BLOOM H, RICHARDSON W. Histological grading and prognosis in breast cancer. A study of 1,049 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11: 359-77.
7. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer, Coordenadoria de Programas de Controle do Câncer (Pro-Onco). Câncer no Brasil: dados dos Registros de Base Populacional. Rio de Janeiro; 1995. v. 2.
8. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer, Coordenadoria Nacional de Prevenção e Vigilância do Câncer (Conprev). Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2003.
9. CAMP R, RIMM E, RIMM D. A high number of tumor free axillary lymph nodes from patients with lymph node negative breast carcinoma is associated with poor outcome. *Cancer* 2000; 88: 108-13.
10. CARTER C, ALLEN C, HENSON D. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-7.
11. CLAYTON F. Pathologic correlates of survival in 378 lymph node-negative infiltrating ductal breast carcinomas. Mitotic count is the best single predictor. *Cancer* 1991; 68: 1309-17.
12. CLEMENTE C, BORACCHI P, ANDREOLA S, DEL VECCHIO M, VERONESI P, RILKE F. Peritumoral lymphatic invasion in patients with node-negative mammary duct carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 1396-403.
13. DE LUCA L, SCHMITT F, ZAMBOTTI R, DE LUCA H, TRAIMAN P. Recentes aquisições em mastologia. *Rev Bras Mastol* 1998; 8: 146-56.
14. DUFFY S, TABÁR L, SMITH R. The mammographic screening trials: commentary on the recent work by Olsen and Gotzsche. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 68-71.
15. ELSTON C, ELLIS I. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403-10.
16. FALETTE N, PAPERIN M, TREILLEUX I et al. Prognostic value of p53 gene mutations in a large series of node-negative breast cancer patients. *Cancer Res* 1998; 58: 1451-5.
17. FENTIMAN I, HYLAND D, CHAUDARY M, GREGORY W. Prognosis of patients with breast cancer up to 1cm in diameter. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 417-20.
18. FISCHER B, SLACK N, BROSS I. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 1969; 24: 1071-80.
19. FISCHER E, ANDERSON S, REDMOND C, FISHER B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol B-06). Ten-year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer* 1993; 71: 2507-14 (a).
20. FISCHER E, COSTANTINO J, FISHER B, REDMOND C. Collaborating National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project Investigators. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 4). Discriminants for 15-year survival. *Cancer* 1993; 71: 2141-50 (b).
21. FISHER B, REDMOND C. Systemic therapy in node-negative patients: updated findings from NSABP clinical trials. *Monogr Natl Cancer Inst* 1992; 11: 105-16.
22. FITZGIBBONS P, PAGE D, WEAVER D et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 966-78.
23. FOULKES W, CHAPPUIS P, WONG N et al. Primary node negative breast cancer in BRCA1 mutation carriers has a poor outcome. *Ann Oncol* 2000; 11: 307-13.
24. HAMMOND M, FITZGIBBONS P, COMPTON C et al., for the Members of the Cancer Committee and Conference Participants. College of American Pathologists Conference XXXV: solid tumor prognostic factors. Which, how and so what? Summary document and recommendations for implementation. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 958-65.
25. JEMAL A, MURRAY T, SAMUELS A, GHAFOR A, WARD E, THUN M. *Cancer Statistics, 2003*. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 5-26.
26. JEMAL A, THOMAS M, MURRAY T, THUN M. *Cancer Statistics, 2002*. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47.
27. KOIFMAN S. Incidência de câncer no Brasil. In: MINAYO MCS (org.). *Os muitos Brasis: saúde e população na década de 80*. São Paulo: Editora Hucitec-Abrasco; 1995. p. 143-76.
28. KORZENIOWSKI S, DYBA T, SKOLYSZWSKI J. Classical prognostic factors for survival and loco-regional control in breast cancer patients treated with radical mastectomy alone. *Acta Oncol* 1994; 33: 759-65.
29. LADEKARL M, JENSEN V. Quantitative histopathology in lymph node-negative breast cancer. Prognostic significance of mitotic counts. *Virchows Archiv* 1995; 427: 265-70.
30. LEITNER S, SWERN A, WEINBERGER D, DUNCAN L, HUTTER R. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a, b N0 M0). *Cancer* 1995; 76: 2266-74.
31. LUNDIN J, LUNDIN M, HOLI K et al. Omission of histologic grading from clinical decision making may result in overuse of adjuvant therapies in breast cancer: results from a nationwide study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 28-36.
32. MANN G, PORT E, RIZZA C, BORGES P, ZEE K. Six-year follow-up of patients with microinvasive, T1a, and T1b breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 591-8.
33. MILLIS R, SPRINGAL R, HANBY A, RYDER K, FENTIMAN I. A high number of tumor free axillary lymph nodes from patients with lymph node negative breast carcinoma is associated with poor outcome. *Cancer* 2002; 15: 2307-9 (correspondence).
34. MIRZA A, MIRZA N, VLATOS G, SINGLETARY S. Prognostic factors in node-negative breast cancer. A review of studies with sample size more than 200 and follow-up more than five years. *Ann Surg* 2002; 235: 10-26.
35. MOORMAN P, HAMZA A, MARKS J, OLSON J. Prognostic significance of the number of lymph nodes examined in patients with lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 2258-62.
36. O'MALLEY F, SAAD F, KERKVLIT N. et al. The predictive power of semiquantitative immunohistochemical assessment of p53 and C-erb B-2 in lymph node-negative breast cancer. *Hum Pathol* 1996; 27: 955-63.
37. OSBORNE C. Prognostic factors in breast cancer. *Principles & Practice of Oncol* 1990; 4: 1-11.
38. PAGE D, GRAY R, ALLRED C et al. Prediction of node-negative breast

- cancer outcome by histologic grading and S-phase analysis by flow cytometry. *Am J Clin Oncol* 2001; 24: 10-8.
39. PATEY D, SCARF R. The position of histology in the prognosis of carcinoma of the breast. *Lancet* 1928; i: 801-4.
 40. REINFUSS M, STELMACH A, MITUS J, RYS J, DUDA K. Typical medullary carcinoma of the breast: a clinical and pathological analysis of 52 cases. *J Cir Oncol* 1995; 60: 89-94.
 41. ROSEN P, KINNE D, LESSER M, HELLMAN S. Are prognostic factors for local control of breast cancer treated by primary radiotherapy significant for patients treated by mastectomy? *Cancer* 1986; 57: 1415-20.
 42. ROSEN P, LESSER M, ARROYO C, CRANOR M, BORGEN P, NORTON L. Immunohistochemical detection of HER2/neu in patients with axillary lymph node negative breast carcinoma. A study of epidemiologic risk factors, histologic features, and prognosis. *Cancer* 1995; 75: 1320-6.
 43. ROSEN P, GROSHEN S, KINNE D. Survival and prognostic factors in node-negative breast cancer: results of long-term follow-up studies. *Monogr Natl Cancer Inst* 1992; 11: 159-62.
 44. ROSNER D, LANE W. Predicting recurrence in axillary-node negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 25: 127-39.
 45. SALVADORI B, GRECO M, CLEMENTE C et al. Prognostic factors in operable breast cancer. *Tumori* 1983; 69: 477-84.
 46. TABÁR L, DUFFY S, VITAK B, CHEN H, PREVOST T. The natural history of breast carcinoma: what have we learned from screening? *Cancer* 1999; 86: 449-62.
 47. VALAGUSSA P, BONADONNA G, VERONESI U. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. *Cancer* 1978; 41: 1170-8.
 48. WEIR L, SPEERS C, D'YACHKOVA Y, OLIVOTO I. Prognostic significance of the number of axillary lymph nodes removed in patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1793-9.

Endereço para correspondência

Ana Lucia Amaral Eisenberg
Rua das Acácias, 101/704 – Gávea
CEP 22451-060 – Rio de Janeiro-RJ
Tel: (21) 2512-6807
Fax: (21) 2239-1680
e-mail: alamaral@inca.gov.br

Índice do volume 14 2004

Index of volume 14 2004

Editorial/*editorial*

Elétron-terapia intra-operatória (Eliot) no tratamento de tumores de mama em estágio inicial: alternativa para os países em desenvolvimento. Antonio Frasson 5

TRH e câncer de mama. Waldeir José de Almeida Jr. 49

A polêmica sobre o aumento do risco de câncer de mama associado à reposição hormonal na menopausa não termina tão cedo. Laurival A. de Luca 89

Gestação após o diagnóstico de câncer: o que há de novo? Maria do Carmo Borges de Souza; Carlos André Henriques; Ana Cristina Allemand Mancebo 133

Artigo original/*Original paper*

Avaliação do perfil da mulher que se submete a mamografia em Porangatu (GO) [*Evaluation of profile of women that submit to mamography in Porangatu, GO, Brazil*]. Eduardo Rodrigues Godinho; Ubiratan Gonçalves Araújo Júnior; Hilton Augusto Koch 9

Relação da angiogênese no carcinoma ductal primário da mama e a existência ou superveniência de metástases nos linfonodos axilares [*Relationship of angiogenesis in the primary carcinoma of the breast and the existence or supervenience of metastasis in the axillary lymph nodes*]. Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva; José Francisco Rinaldi; José Rafael Macéa; Victor Pereira 15

Correlação anatomorradiológica de alterações mamárias através de *core biopsy* e punção aspirativa por agulha fina [*Anatomoradiological correlation of breast alterations by means of core biopsy and fine-needle aspiration cytology*]. Andrea Düren Centeno; Radiá dos Santos Koch; Letícia Freurd; Hilton Augusto Koch 21

Ressecção de lesões impalpáveis de mama marcada com azul patente e ar [*Non-palpable breast lesions resection for preoperative marking technique with patent blue dye and air*]. Antônio Fortes de Pádua Filho; Sabas Carlos Vieira; Denise Kaline Oliveira Viana; Sylvia Fernanda Antunes Almeida; Suilane Coelho Ribeiro; Wilson de Oliveira Sousa Júnior; Aracy Castelo Branco 57

Ultra-sonografia tridimensional da mama: uma expectativa [*Three-dimensional ultrasound on the breast: a expectation*]. Silvio Silva Fernandes; Alkindar Soares Pereira Filho; Carlos Antônio Barbosa Montenegro; Hilton Augusto Koch; Maria de Lourdes de Almeida Lima 91

Início e periodicidade de rastreamento mamográfico e seguimento das lesões provavelmente benignas segundo modelo biológico matemático do crescimento tumoral [*Beginning and periodicity of mammographic screening and follow-up for the probable benign lesion based on the biological and mathematical model of tumoral growth*]. Cláudio Kemp; Simone Elias; Geraldo Rodrigues de Lima 95

Cicatriz radiada: frequência e associação com lesões esclerosantes papilíferas e lesões precursoras do câncer mamário em espécimes cirúrgicos [*Radial scar: frequency and association with papillary and sclerosing lesions and precursors of breast cancer in surgical specimens*]. Filomena Marino Carvalho; Kátia Maciel Pincerato; Jesus Paula Carvalho 102

Quantificação dos linfonodos axilares obtidos em cirurgias para câncer na mama e sua correlação com dados terapêuticos e variáveis epidemiológicas [*Quantitation of axillary lymph nodes obtained during surgical treatment of patients with breast cancer and its correlation with therapeutic results and epidemiologic variables*]. João Marcelo Guedes; José Rafael Macéa; José Francisco Rinaldi 135

Artigo de revisão/*Review paper*

Moduladores seletivos do receptor estrogênico e redução do risco de câncer de mama: tamoxifeno e raloxifeno [*Selective estrogen receptor modulators and breast cancer risk reduction: tamoxifen and raloxifene*]. Juliana Oliveira; Oswaldo Luís Bracco; Márcia Jehá Kayath; Ezio Novais; Almir Urbanetz; Maurício Magalhães Costa 29

Carcinoma ductal *in situ*: papel do tratamento sistêmico [*Ductal carcinoma in situ: role of systemic treatment*]. Wagner Brant Moreira 51

Linfonodo sentinela: novos rumos no tratamento do câncer de mama [*Sentinel lymph node: news ways in breast cancer treatment*]. Herberth Régis de Araújo; Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa; Hélio de Lima Ferreira Fernandes Costa; João Esberard de Vasconcelos Beltrão Neto; Antônio Simão dos Santos Figueira Filho; Márcia Cristina Ramos Colares 61

Tomografia por emissão de pósitrons no câncer de mama: indicações [*Positron emission tomography in breast cancer: indications*]. Arícia Helena Galvão Giribela; Marcos Desidério Ricci; Marianne Pinotti; Luis Carlos Teixeira; Alfredo C. S. D. Barros; José Aristodemo Pinotti 69

O exame intra-operatório do linfonodo sentinela na realidade brasileira [*The intraoperative examination of the sentinel node for the Brazilian reality*]. Cícero de Andrade Urban; Cristina Pelizzon; Felipe Zerwes; Antônio Frason107

Mamas radiograficamente densas: um desafio para o radiologista [*Radiographically dense breasts: a challenge for the radiologist*]. Vera Lucia Nunes Aguillar; Selma de Pace Bauab142

Fatores prognósticos do câncer de mama sem comprometimento de linfonodos axilares: revisão da literatura [*Prognostic factors of breast cancer without axillary lymph node involvement: review of the literature*]. Ana Lucia Amaral Eisenberg; Sérgio Koifman.....149

Relato de caso/Case report

Tumor de células granulares da mama: relato de um caso [*Granular cells tumor of the breast: report of a case*]. Sabas Carlos Vieira; Glauce Aparecida Pinto; Jerúsia Oliveira Ibiapina de Santana; Ígor Clausius Carvalho Pimentel; Robert Guimarães do Nascimento 75

Carcinoma ductal *in situ* surgindo dentro de um fibroadenoma [*Ductal carcinoma in situ arising in a fibroadenoma*]. Rosemar Macedo Sousa Rahal; Marise Amaral Rebouças Moreira; Renato Tavares Daher; Tatiana Ferrari Jacinto; Ruffo de Freitas Júnior112

Adenoma da lactação gigante em gestante adolescente [*Giant lactating adenoma in pregnant adolescent*]. Eduardo Bruno Giordano; Augusto César Peixoto Rocha; Ana Helena Pereira Correia; Cristos Pritsivelis; Afrânio Coelho de Oliveira; Maurício Magalhães Costa; José Carlos Jesus Conceição115

Biópsia do linfonodo sentinela em tumor filóide alto grau da mama [*Sentinel lymph node biopsy in high grade phyllodes tumor of the breast*]. Gustavo Tédde; Raco Yule Queiroz.....119

Resumo de tese/Thesis summary

Avaliação da acurácia dos métodos de punção aspirativa por agulha fina e de *core biopsy* guiados por ultra-som de acordo com o tamanho da lesão mamária suspeita de malignidade. Alexandre de Almeida Barra 37

Diagnóstico do tumor de mama pelo ultra-som tridimensional: utilização da sonda linear-volumétrica de 4,5-13MHz. Maria de Lourdes de Almeida Lima 38

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

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

Índice de autores/*Authors' index*

Aguillar, V.L.N.	142	Lima, G.R.	95
Almeida, O.J.	74	Lima, M.L.A.	38, 91
Almeida, S.F.A.	57	Luca, L.A.	89
Almeida Jr., W.J.	49		
Araújo, H.R.	61	Macéa, J.R.	15, 135
Araújo Júnior, U.G.	9	Mancebo, A.C.A.	133
		Montenegro, C.A.B.	91
Barra, A.A.	37	Moreira, M.A.R.	112
Barros, A.C.S.D.	69	Moreira, W.B.	51
Bauab, S.P.	142		
Beltrão Neto, J.E.V.	61	Nascimento, R.G.	75
Bracco, O.L.	29	Novais, E.	29
Branco, A.C.	57		
		Oliveira, A.C.	115
Calado, S.S.	67	Oliveira, J.	29
Carvalho, F.M.	102		
Carvalho, J.P.	102	Pádua Filho, A.F.	57
Centeno, A.D.	21	Pelizzon, C.	107
Colares, M.C.R.	61	Pereira, V.	15
Conceição, J.C.J.	115	Pereira Filho, A.S.	91
Correia, A.H.P.	115	Pimentel, I.C.C.	75
Costa, H.L.F.F.	61	Pincerato, K.M.	102
Costa, L.O.B.F.	61	Pinotti, J.A.	69
Costa, M.M.	29, 115	Pinotti, M.	69
		Pinto, G.A.	75
Daher, R.T.	112	Pritsivelis, C.	115
Eisenberg, A.L.A.	149	Queiroz, R.Y.	119
Elias, S.	95		
		Rahal, R.M.S.	112
Fernandes, S.S.	91	Ribeiro, S.C.	57
Figueira Filho, A.S.S.	61	Ricci, M.D.	69
Frasson, A.	5, 107	Rinaldi, J.F.	15, 135
Freitas Júnior, R.	112	Rocha, A.C.P.	115
Freurd, L.	21		
		Santana, J.O.I.	75
Giordano, E.B.	115	Silva, I.D.C.G.	15
Giribela, A.H.G.	69	Souza, M.C.B.	133
Godinho, E.R.	9	Sousa Júnior, W.O.	57
Guedes, J.M.	135		
		Tédde, G.	119
Henriques, C.A.	133	Teixeira, L.C.	69
Jacinto, T.F.	112	Urban, C.A.	107
		Urbanetz, A.	29
Kayath, M.J.	29		
Kemp, C.	95	Viana, D.K.O.	57
Koch, H.A.	9, 21, 91	Vieira, C.S.	57, 75
Koch, R.S.	21		
Koifman, S.	149	Zerwes, F.	107

Índice de assuntos

Adenoma da lactação	115	Linfonodo sentinela.....	61, 107, 119
Alterações mamárias.....	21	Linfonodos axilares	135
Anatomia patológica	107	Linfonodos negativos	151
Antígeno CD34	15		
		Mama	75, 114
bcl-2	74	Mamografia	9, 57, 91, 95, 143
Benigno	75	Mastectomia	119
Biópsia.....	57		
Biópsia de fragmento por agulha	21	Neoplasias mamárias	9, 15, 57, 95
Biópsias por agulha	37	Neoplasias mamárias/diagnóstico	37
		Neovascularização patológica	15
Câncer	115		
Câncer de mama	29, 51, 61, 69, 74, 91, 107, 112, 151	p53	74
Câncer mamário.....	102	Padrão compressivo	91
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	51	Padrão mamário parenquimatoso.....	143
Carcinoma ductal <i>in situ</i> da mama	74	Padrão retrátil.....	91
Carcinoma mamário.....	135	Patologia	102
Célula	75	Punção por agulha fina.....	21
c-erbB-2	74		
Cicatriz radiada	102	Raloxifeno	29
Conduta expectante.....	112	Rastreamento	9
Crescimento celular	95	Receptores de estrógeno	74
Doença benigna da mama	102	SERM	29
Estudo morfológico	67	Tamoxifeno.....	51
Estudos de sobrevida	151	Tomografia de emissão de pósitrons.....	69
		Tratamento.....	112
Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)	15	Tumor	75
Fatores prognósticos	151	Tumor benigno de mama	67
Fibroadenoma	112	Tumor filóide.....	119
Fibroadenoma mamário.....	67	Tumor mamário.....	38
Granular.....	75	Ultra-som mamário tridimensional	38
		Ultra-sonografia mamária	37, 143
Indicações.....	69	Ultra-sonografia tridimensional.....	91
Lesões precursoras	102	Variáveis epidemiológicas	135

Subject index

Angiogenesis	15	Granular.....	75
Axillary lymph nodes.....	135	Indications	69
bcl-2	74	Intraductal carcinoma	74
Benign	75	Lactating adenoma	115
Benign breast disease	102	Mammography.....	9, 57, 91, 95, 143
Benign breast tumor	67	Mastectomy	119
Biopsy	57	Morphologic study	67
Breast.....	75, 115	Needle biopsy	21, 37
Breast abnormalities.....	21	Negative lymph nodes.....	151
Breast cancer.....	15, 29, 51, 61, 69, 74, 91, 107, 112, 135, 151	p53	74
Breast carcinoma	102	Pathology	102, 107
Breast neoplasias	9	Phyllodes tumor	119
Breast neoplasias/diagnosis	37	Positron emission tomography.....	69
Breast neoplasm	95	Precursor lesions	102
Breast neoplasms	57	Prognostic factors.....	151
Breast parenchymal pattern.....	143	Radial scar	102
Breast tumor	38	Raloxifene	29
Breast ultrasonography	37, 38	Retractile standard	91
Breast US.....	143	Screening.....	9
Cancer	115	Sentinel lymph node	61, 119
CD34	15	Sentinel node.....	107
Cell	75	SERM	29
Cellular growth.....	95	Survival studies.....	151
c-erb-2	74	Tamoxifen	51
Compressive standard.....	91	Three-dimensional ultrasonography	91
Core biopsy	21	Treatment	112
Ductal carcinoma <i>in situ</i>	51	Tumor.....	75
Epidemiologic information.....	135	Vascular endothelial growth factor (VEGF)	15
Estrogen receptors	74		
Expectant management.....	112		
Fibroadenoma	67, 112		

ARIMIDEX®
ANASTROZOL
1 mg

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos. Embalagem com 28.

USO ADULTO
COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

Anastrozol 1 mg

Excipientes q.s.p. 1 comprimido

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

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

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

INDICAÇÃO

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

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

POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

SUPERDOSAGEM

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

PACIENTES IDOSAS

Vide Posologia.

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

MS - 1.1618.0063

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

Produzido por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP - EUA

Embalado por: AstraZeneca UK Limited - Reino Unido

para AstraZeneca do Brasil Ltda.

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

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Indústria Brasileira

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

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo AstraZeneca.

CR8049e2a9(Fev02)

Fev/03

SAC: 0800-145578



FASLODEX[®]

FULVESTRANTO

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

- **Tão eficaz quanto anastrozol^{1,2}**
- **Administração injetável IM mensal**

FXA.04.A.004



AstraZeneca 
ONCOLOGIA

Inovando pela vida.

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

www.faslodex.com.br

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

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

FASLODEX® FULVESTRANTO

250 mg/ 5 ml

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

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

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 5 ml contém:

Fulvestranto 250 mg

Excipientes q.s.p. 5 ml

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

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

INDICAÇÃO

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

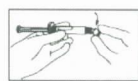


Figura 1



Figura 2
Manter o bisel
voltado para cima



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

SUPERDOSAGEM

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

PACIENTES IDOSAS

Vide Posologia e modo de usar.

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

MS - 1.1618.0114

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

Produtor por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG - Alemanha

para AstraZeneca do Brasil Ltda.

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

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

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

SafetyGlide™

Reorder number 305917

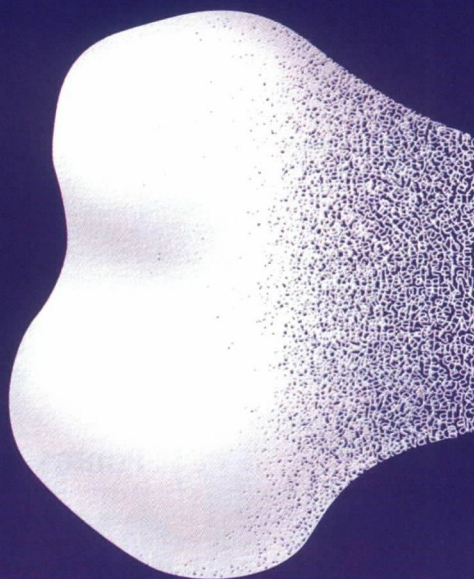
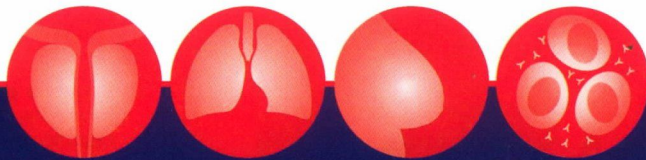
Representação autorizada por Becton Dickinson, Laagstraat 57, B-9140 Temse - Bélgica

CDS maio/02

Maijo/03

SAC: 0800-145578

AGORA INDICADO PARA METÁSTASES ÓSSEAS EM DIVERSOS TIPOS DE TUMORES



Mieloma Pulmão Metástase Óssea
Próstata
Câncer de Mama Mieloma
Metástase Óssea Próstata
Mieloma Pulmão Câncer de Mama
Pulmão Próstata Câncer de Mama
Metástase Óssea Mieloma
Próstata Pulmão
Mieloma Pulmão Próstata Metástase Óssea
Pulmão Próstata Câncer de Mama
Mieloma Metástase Óssea
Próstata Pulmão
Câncer de Mama Mieloma
Metástase Óssea Pulmão
Próstata Mieloma
Câncer de Mama Próstata
Mieloma Pulmão
Metástase Óssea

ZOMETA®

ácido zoledrônico



ESTENDENDO A EFICÁCIA PARA DIFERENTES TIPOS DE TUMORES

Resultados efetivos nas Metástases Ósseas de mieloma múltiplo, cânceres de próstata, mama e pulmão. ^{1, 5, 6}



RÁPIDA INFUSÃO

15 minutos ¹



AÇÃO RÁPIDA

Na normalização
do cálcio sérico
corrigido ^{1, 2}



POTÊNCIA

Alto índice de resposta
na normalização do
cálcio sérico corrigido ^{2, 3}

ZOMETA® ácido zoledrônico-Forma farmacêutica e apresentações: Solução concentrada para infusão acondicionada em frasco-ampola de plástico incolor. Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 5 ml.

Indicações: • Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto (fraturas patológicas, compressão espinhal, radioterapia/cirurgia nos ossos ou hipercalemia induzida por tumor) em pacientes com tumor maligno avançado com comprometimento ósseo. • Tratamento da hipercalemia induzida por tumor. **Posologia:** Para tratamento de metástases ósseas e de lesões osteolíticas em associação com terapêutica antineoplásica padrão, a dose recomendada é 4 mg administrada por infusão intravenosa durante 15 minutos, cada 3 ou 4 semanas. Para o tratamento da HIT – Hipercalemia induzida por tumor, a dose recomendada é de 4 mg administrada em infusão intravenosa única, durante 15 minutos. Pacientes que mostrarem resposta completa e recada ou que são refratários ao tratamento inicial, devem ser retratados com Zometá 8 mg administrado em infusão intravenosa única, durante 15 minutos. No entanto, deve haver espera de pelo menos uma semana antes do retratamento de forma a permitir uma resposta completa da dose inicial. Não deve haver ajuste de dose em pacientes com problemas renais leves a moderados.

Contra-indicações: Pacientes grávidas, lactantes, pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa ao ácido zoledrônico ou, outros bisfosfonatos ou a qualquer um dos componentes da formulação.

Precauções e advertências: Monitorar os parâmetros metabólicos padrões relacionados com a hipercalemia como, níveis séricos de cálcio, fósforo e magnésio, assim como de creatinina sérica. Em vista do impacto potencial dos bisfosfonatos na função renal, e a falta de amplos dados de segurança clínica em pacientes com insuficiência renal grave com Zometá, o seu uso nesta população não é recomendado. Em pacientes que necessitem de repetidas doses de Zometá, a creatinina sérica deve ser determinada antes da administração de cada dose. Se a função renal estiver deteriorada, o tratamento deve ser interrompido. Em função dos dados clínicos limitados para pacientes com insuficiência hepática severa, não há recomendações específicas para esta população de pacientes. Em pacientes com risco de insuficiência cardíaca, deve ser evitada a hidratação excessiva. Não há experiência em crianças.

Interações medicamentosas: O ácido zoledrônico não apresenta ligação importante às proteínas plasmáticas e às enzimas do P450 humano, in vitro, mas não foram realizados estudos formais de interação clínica. Recomenda-se precaução quando os bisfosfonatos são administrados com aminoglicosídeos, uma vez que estes agentes podem ter um efeito aditivo, resultando num nível sérico de cálcio mais baixo durante períodos mais prolongados do que o requerido. Deve-se ter cautela quando usado com outras drogas potencialmente nefrotóxicas. Também deve-se ter atenção à possibilidade de desenvolvimento de hipomagnesemia durante o tratamento. Em pacientes com mieloma múltiplo, o risco de disfunção renal pode ser aumentado quando bisfosfonatos intravenosos são utilizados em combinação com talidomida.

Reações adversas: As reações adversas ao ZOMETÁ são geralmente leves e transitórias, e semelhantes às relatadas para outros bisfosfonatos. Aumento da temperatura corporal; comumente, síndrome tipo gripe consistindo de febre, fadiga, arrepios, e dores nos ossos, juntas e/ou músculos; anemia, dor de cabeça; frequentemente, a redução da excreção de cálcio renal é acompanhada pela queda dos níveis séricos de fósforo, o cálcio sérico deve cair à níveis assintomáticos de hipocalcemia; ocasionalmente: reações gastrointestinais como, náuseas e vômitos; perda de apetite; reações no local da infusão como, vermelhidão ou inchaço; elevação da creatinina sérica, alguns casos de rash (erupção) e prurido; casos isolados de conjuntivite; alguns relatos de comprometimento da função renal, mas sem o estabelecimento da relação causal.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO ADULTO, RESTRITO A HOSPITAIS. - Reg. MS nº 1.0068.0154 - Informações adicionais estão disponíveis mediante solicitação ao departamento médico da Novartis.

Referências: 1. Product Monograph Novartis AG. 2. Major P, Lortholary A, Hon J, et al - Zoledronic Acid is Superior to Pamidronate in the Treatment of Hypercalcemia of Malignancy: A Pooled Analysis of Two Randomized, Controlled Clinical Trials. Journal of Clin. Oncol 2001; 19 (2): 558-567. 3. Green JR, Muller K, Jaeggli KA. Preclinical pharmacology of CGP 42246, a new potent, heterocyclic bisphosphonate compound. J Bone Miner Res. 1994;9:745-751. 4. Vassilopoulou-Sellin R, Newman BM, Taylor SH, et al. Incidence of hypercalcemia in patients with malignancy referred to a comprehensive cancer center. Cancer. 1993;1309-1312. 5. Rosen L, et al. Zometá significantly increased the median time to first skeletal related event in patients with osteolytic bone metastases from non-small cell lung cancer and other solid tumors. Lung Cancer. 2001; vol.34: sup.01. 6. Rosen L, et al. Zoledronic Acid versus Pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. The Cancer Journal. 2001; vol.07: 377-387. 7. Saad, F., Gleason, D., et al - A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Zoledronic Acid in Patients With Hormone-Refractory Metastatic Prostate Carcinoma. J. NCI, 2002; 1458-68.



A vida com qualidade, nosso compromisso.

NOVARTIS
ONCOLOGIA

NOVARTIS BIOCÍNCIAS S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
FAX 5532-4556 - São Paulo - SP - 04706-900
Caixa Postal 21460 - @= Marca registrada
www.novartis.com.br

Normas Editoriais

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

Informações gerais

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

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

Seções da revista

A Revista Brasileira de Mastologia publica os seguintes trabalhos:

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

Apresentação dos trabalhos

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

Os trabalhos devem vir acompanhados de carta assinada pelo autor principal e co-autores autorizando a publicação e de uma declaração atestando que não há conflito de interesses, ou seja, que não existe acordo de nenhum tipo entre os autores e partes porventura interessadas na matéria abordada no artigo. O artigo passa a ser propriedade da revista e as opiniões emitidas nos trabalhos são de responsabilidade única dos autores.

a) Primeira página

- Título do artigo
- Nome(s) do(s) autor(es) e titulação(ões)
- Nome da instituição onde foi realizado o trabalho

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

b) Segunda página

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

c) Terceira página

- Título em inglês
- Abstract
- Keywords

d) Quarta página

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

e) Texto

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

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

2. Os artigos de revisão podem ou não ter intertítulos. Referências bibliográficas: no máximo 30.

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

Referências bibliográficas

Devem ser ordenadas alfabeticamente, com base no último sobrenome do autor principal, e numeradas. As citações serão identificadas no texto por suas respectivas numerações sobrescritas. Para apresentação das referências, devem ser adotados os critérios do International Committee of Medical Journal Editors, os quais podem ser consultados no endereço eletrônico http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Exemplos:

a) Artigo em periódicos

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

Obs.: Quando houver mais de seis autores, devem-se mencionar os três primeiros seguidos de *et al.*

b) Capítulos de livros

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

c) Livros

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

d) Referência de trabalho apresentado em evento

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

e) Referência de trabalho de autoria da entidade

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

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

f) Referência de tese

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

g) Artigo de periódico em formato eletrônico

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

Ilustrações

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

Pontos a conferir

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

1. O resumo está de acordo com o abstract?

sim não

2. Os unitermos estão de acordo com as keywords?

sim não

3. Na terceira página, consta o título em inglês?

sim não

4. Foram anexadas a carta assinada autorizando a publicação e a declaração de que não há conflito de interesses?

sim não

5. A divisão de tópicos está correta?

sim não

6. A seção Método contém informação sobre aprovação por comissão de ética?

sim não

7. O artigo está com o número máximo de laudas?

sim não

8. Referências

a) O número de referências está correto?

sim não

b) Todos os artigos citados no texto estão presentes nas referências?

sim não

c) Todos os artigos presentes nas referências estão citados no texto?

sim não

d) Os artigos estão digitados de acordo com as normas da RBM?

sim não

e) Os artigos estão em ordem alfabética?

sim não

9. Tabelas

a) As legendas são auto-explicativas?

sim não

b) As tabelas apresentam autores que não estão presentes nas referências?

sim (acrescentar nas referências) não

10. Figuras e fotos

a) As legendas são auto-explicativas?

sim não

b) Todas as figuras/fotos estão citadas no texto e vice-versa?

sim não

11. Os valores numéricos (principalmente porcentagens) estão calculados corretamente?

sim não

12. O disquete a ser enviado contém todo o texto do artigo em Word?

sim não

12. As fotos eletrônicas estão em formato JPG com 300dpi?

sim não




Valeriane®


NIKKHO

Extrato Seco de Valeriana officinalis

 **Reduz o estresse e restitui o sono fisiológico**^{1,2,3,5}

 **Restabelece o equilíbrio nos distúrbios neurovegetativos**^{1,2,5}

 **Não causa dependência**^{4,5}

 **Não possui efeito residual ("hangover")**^{3,4,5}


*Prescrito em
receituário comum.*



50mg - Permite adequação posológica, de acordo com a necessidade de cada paciente.⁵

PADRONIZADO COM 0,8% DE ÁCIDOS VALERÊNICOS^{1,5}

Posologia

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



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

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

APERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

VEICULAÇÃO DIRIGIDA EXCLUSIVAMENTE À CLASSE MÉDICA

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

Arimidex[®].

Eficácia e melhor tolerabilidade no tratamento adjuvante do câncer de mama inicial para pacientes* recém-diagnosticadas ou em tratamento com tamoxifeno.^{3, 4}

Arimide
Anastrozol



O único Inibidor da Aromatase
aprovado em adjuvância.

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

* Pós-menopausa com receptor hormonal positivo.

AstraZeneca
ONCOLOGIA

Inovando pela vida.

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