

Revista Brasileira de

Mastologia

VOLUME 15, NÚMERO 4, DEZEMBRO de 2005



Revista Brasileira de

Mastologia

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Fundador: Antonio Figueira Filho

EDITOR

Alfredo Carlos S. D. Barros

EDITORES ASSOCIADOS

Carlos Ricardo Chagas
Juvenal Mottola Jr.

CORPO EDITORIAL

Diógenes Basegio
Presidente

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

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

EX-PRESIDENTES

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

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Fundador: Alberto L. M. Coutinho

Gestão 2005-2007

Presidente

Vice-Presidente Norte

Vice-Presidente Nordeste

Vice-Presidente Centro-Oeste

Vice-Presidente Sudeste

Vice-Presidente Sul

Secretário-Geral

Secretário-Adjunto

Tesoureiro-Geral

Tesoureiro-Adjunto

Diógenes L. Basegio (RS)

Ewaldo Lúzio Fôro de Oliveira (PA)

Cláudia Studart Leal (PB)

Maria de Fátima Brito Vogt (DF)

Jairo Luiz Coelho Júnior (MG)

Carlos Gilberto Crippa (SC)

Luiz Antonio Lopes Silveira (RJ)

Marcos Desidério Ricci (SP)

Rafael Henrique S. Machado (RJ)

Plínio Gasperin Júnior (PR)



**Sociedade Brasileira
de Mastologia**

Sociedade Brasileira de Mastologia

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

EXPEDIENTE

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

Tiragem: 3.000 exemplares

Produção: Segmento Farma Editores Ltda. Rua Cunha Gago, 412, sala 21 – 05421-001 – Pinheiros, São Paulo – SP. Tel.: (11) 3039-5669 - e-mail: segmentofarma@segmentofarma.com.br

Diretor geral: Idelcio D. Patricio **Diretor executivo:** Jorge Rangel **Diretor editorial:** Maurício Domingues
Coordenadora editorial: Angela Helena Viel e Caline Devèze **Produção gráfica:** Fabio Rangel **Cód. da publicação:** 2065.04.06



Sumário

EDITORIAL

- 155 **As dificuldades da Revista Brasileira de Mastologia. Porque a revista tem saído atrasada**
Alfredo Carlos S. D. Barros

ARTIGOS ORIGINAIS

- 157 **Avaliação da morbidade do membro superior homolateral à cirurgia após biópsia do linfonodo sentinela *versus* dissecação axilar em pacientes com câncer de mama**
Jeanine Campani, Antonio Luiz Frasson
- 164 **Avaliação do tecido glandular e neoplasia residual no retalho cutâneo após mastectomias com preservação de pele por câncer de mama**
Renato Zocchio Torresan, César Cabello dos Santos, Hélio Okamura, Giuliano Mendes Duarte, Marcelo Alvarenga
- 171 **Biópsia do linfonodo sentinela orientada por linfotomografia computadorizada helicoidal**
Eduardo Millen, Augusto José Cavalcanti Neto, Renata Reis Pinto, Edson Boasquevisque, Gustavo Boasquevisque, Alessandra Serpa Vertematti
- 177 **Correlação da classificação Bi-rads em mamografia e ecografia com o resultado anatomopatológico na avaliação das lesões mamárias palpáveis sob a forma de localizações pré-operatórias**
Estela Regina Eidt, Radiá dos Santos, Maria Célia Resende Djahjah, Hilton Augusto Koch

RELATO DE CASO

- 182 **Síndrome *axillary web***
Ricardo Laier Franco, Laura Ferreira Rezende, Maria Salette Costa Gurgel

ARTIGOS DE REVISÃO

- 186 **Instrumentos para a detecção das radiações de uso intra-operatório**
Paulo Luiz Aguirre Costa, Pedro Luiz Guimarães Costa
- 191 **O estudo da doença residual mínima em câncer de mama**
Auro del Giglio, Ana Rita Manhani Burgos, Patrícia B. Weinschenker

NORMAS EDITORIAIS

Informações Gerais

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

Seções da revista

A Revista Brasileira de Mastologia publica os seguintes trabalhos:

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

Apresentação dos trabalhos

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

a) Primeira página

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

b) Segunda página

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

c) Terceira página

- Título em inglês
- Abstract
- Key words

d) Texto

1. Os artigos originais devem obedecer à seguinte seqüência: Introdução, Método, Resultados e Discussão. Referências bibliográficas: no máximo 20.
2. Os relatos de caso devem obedecer à seguinte seqüência: Introdução, Apresentação do Caso e Comentários, Referências bibliográficas: no máximo 5.

Referências bibliográficas

Devem ser ordenadas alfabeticamente, com base no último sobrenome do autor principal, e numeradas. As citações serão identificadas no texto por suas respectivas numerações sobrescritas. Para apresentação das referências, devem ser adotados os critérios do International Committee of Medical Journal Editors, os quais podem ser consultados no endereço eletrônico HYPERLINK "<http://www.pcrs.br/vancouver.htm>" www.pcrs.br/vancouver.htm. Exemplos:

a) Artigos em periódicos

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

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

b) Capítulos de livros

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

c) Livros

HUGHES LE, MANSEL RE, WEBSTER DJT. Bening disorders and diseases of the breast. Concepts and clinical management. London: Baillière-Tindall. 1989.

d) Referência de trabalhos apresentados em eventos

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

e) Referência de trabalho de autoria da entidade

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

f) Referência de tese

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

g) Artigo de periódicos em formato eletrônico

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

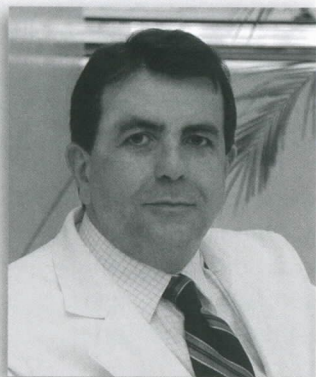
Ilustrações

Solicita-se que tabelas, gráficos, figuras e fotografias sejam apresentadas em folhas separadas, com legendas individualizadas, o 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 preciso ter qualidade profissional para permitir rotação.

Pontos a conferir

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

1. O resumo está de acordo com o abstract?
 Sim Não
 2. Os unitermos estão de acordo com as key words?
 Sim Não
 3. Na terceira página, consta o título em inglês?
 Sim Não
 4. A carta de autorização para publicar o artigo, com a assinatura do autor e co-autores, foi enviada?
 Sim Não
 5. A divisão de tópicos está correta?
 Sim Não
 6. O artigo está com o número máximo de laudas?
 Sim Não
 7. Referências
 - a) O número de referências está correto?
 Sim Não
 - b) Todos os artigos citados no texto estão presentes nas referências?
 Sim Não
 - c) Todos os artigos presentes nas referências estão citados no texto?
 Sim Não
 - h) Os artigos estão digitados de acordo com as normas da RBM?
 Sim Não
 - i) Os artigos estão em ordem alfabética?
 Sim Não
8. Tabelas
 - a) As legendas são auto-explicativas?
 Sim Não
 - b) As tabelas apresentam autores que não estão apresentados nas referências?
 Sim (acrescentar nas referências) Não
9. Figuras e fotos
 - a) As legendas são auto-explicativas?
 Sim Não
 - b) Todas as figuras/fotos estão citadas no texto e vice-versa?
 Sim Não
10. Os valores numéricos (principalmente porcentagens) estão calculados corretamente?
 Sim Não
11. O disquete a ser enviado contém todo o texto do artigo em Word?
 Sim Não
12. As fotos eletrônicas estão em formato JPG com 300dpi?
 Sim Não



AS DIFICULDADES DA REVISTA BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

PORQUE A REVISTA TEM SAÍDO ATRASADA

A Sociedade Brasileira de Mastologia é pujante, tem quase 2.000 sócios, entre mastologistas e profissionais de especialidades afins, e exerce importante função representativa e educativa. Espera-se de sociedade assim um jornal científico de alta qualidade, que reflita a produção científica nacional e que seja editado regularmente.

Estamos atingindo parcialmente estas metas, porque a revista tem sido editada com artigos originais consistentes, com relatos de casos interessantes e com artigos de revisão selecionados bem elaborados. A apresentação da revista, considerando-se qualidade do papel, encadernação e diagramação, é caprichada e moderna. A tiragem tem sido de 3.000 exemplares.

Pelo menos no ano de 2005 não tivemos problemas financeiros em virtude do patrocínio das despesas pelo laboratório Novartis, ao qual expressamos nossos profundos agradecimentos.

O corpo editorial da Revista tem sido ativo e aplicado, exercendo suas funções de *peer-review* de maneira rápida e criteriosa. Todos os artigos enviados para publicação são avaliados por pelo menos dois elementos, um do corpo editorial e um dos editores.

Recuperamos o credenciamento junto ao índice bibliográfico latino-americano LILACS, a revista foi reconhecida pela CAPES e está classificada como QUALIS B, e estamos perseguindo a inclusão no SciELO, que corresponde a um grupo seleto de periódicos latino-americanos que recebem pontuação de fator de impacto, conforme o número de citações na literatura que seus artigos publicados recebem.

Os serviços de secretaria e de produção gráfica da revista têm sido eficientes e corretos.

Mas por que a revista tem sido lançada com atraso?

Para que nossa revista seja editada pontualmente e que seja valorizada em termos bibliométricos é fundamental que receba a produção de trabalhos de autores nacionais com requisitos de qualidade. É aí que está o problema.

Artigos de alto nível, provenientes de estudos observacionais ou experimentais bem conduzidos e com adequada análise estatística são raros. Neste caso são aceitos sem modificações e publicados imediatamente. Artigos bons, que necessitam apenas de modificações existem, mas também são poucos.

Agrava-se o problema porque aproximadamente a metade dos autores não realiza as sugestões de modificações apresentadas pelo Conselho Editorial. Por falta de maturidade científica sentem-se agredidos, irritam-se e não nos re-encaminham os textos.

Alguns artigos não têm o mínimo mérito contextual e, inclusive, seus autores não têm nenhuma intenção de seguir as normas editoriais, as quais para facilitar, são publicadas em todas as edições. Educadamente são devolvidos, com as devidas orientações e justificativas, com finalidade instrutiva.

Outros, com a pretensão de serem artigos de revisão e atualização, são meras apresentações de aulas escritas (tumor filodes é tema recorrente), cujos conteúdos aparecem sobejamente mais bem redigidos em livros-textos. Estamos em época de revisões sistemáticas e metanálises e textos que nada acrescentam à literatura não devem ser publicados, porque não serão lidos, e muito menos citados.

“Em las cosas grandes, la mayor difuldad está em los principios”, escreveu Cervantes. O projeto da revista é grandioso e precisa estar bem embasado.

Temos consciência de que estamos no caminho certo e plantando em solo fértil, até porque passamos a notar progresso no valor das contribuições. Lamentamos apenas que a preocupação com qualidade crie atrasos e gere incompreensões e críticas.

Sentimo-nos estimulados para o ano de 2006, embora estejamos enfrentando, agora, obstáculos para a viabilização financeira da revista, dependente de patrocínio da indústria farmacêutica.

Mais de que apresentar explicações, o objetivo deste editorial é incentivar a elaboração de artigos científicos originais pelos mastologistas brasileiros, em geral médicos de grande capacitação técnica e erudição teórica, mas que não desenvolveram o hábito de publicar suas experiências.

Alfredo Carlos S. D. Barros
Editor da Revista Brasileira de Mastologia



Jeanine Campani
Antonio Luiz Frasson

Centro de Mama
do Ambulatório de
Ginecologia do Hospital
São Lucas da PUCRS

AVALIAÇÃO DA MORBIDADE DO MEMBRO SUPERIOR HOMOLATERAL À CIRURGIA APÓS BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA VERSUS DISSECÇÃO AXILAR EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA

Rev bras Mastol 2005; 4:157-161

UNITERMOS

Câncer de mama;
Morbidade;
Linfonodo sentinela;
Dissecção axilar.

RESUMO

O câncer de mama é uma das neoplasias mais estudadas em todo mundo pelo fato dessa patologia ser responsável por altas taxas de morbidade e mortalidade. O presente estudo teve como objetivo avaliar a morbidade (sensibilidade, dor, mobilidade articular e edema) relacionadas ao membro superior de pacientes com câncer de mama, após biópsia do linfonodo sentinela ou dissecção axilar. Foi realizado um estudo com 25 mulheres, desenvolvido no período de abril a novembro de 2003, junto ao Centro da Mama do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. As características do exame físico das mulheres foram comparadas entre o pré e o pós-operatório e entre as técnicas cirúrgicas. A análise dos dados, do presente trabalho, caracteriza a biópsia do linfonodo sentinela como a técnica com menor morbidade quando comparada com a dissecção axilar.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama tem impacto enorme na saúde da mulher. Isso se deve ao fato dessa patologia ser responsável por altas taxas de morbidade e mortalidade nas mulheres, desde a segunda metade do século passado e também por efeitos psicológicos que afetam a percepção de sexualidade e a própria imagem corporal^{5,6}. O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima, para 2005, que, em todo Brasil, ocorrerão 49.470 novos casos de câncer de mama, com risco estimado de 53 casos a cada 100 mil mulheres⁵.

Entre os diversos tipos de neoplasias, a de mama é a que mais tem merecido a atenção dos pesquisa-

dores. Conseqüentemente, surgem novas modalidades terapêuticas que têm o objetivo de curar ou, pelo menos, controlar a doença, além de oferecerem melhores condições de vida e menos seqüelas para as pacientes após o tratamento⁶.

Por muitas décadas, a dissecção axilar (DA) fez parte do tratamento padrão de pacientes com câncer de mama invasivo^{9,11,12,14,15,18,19}. A linfadenectomia axilar, ou DA, no câncer de mama tem finalidade prognóstica, de planejamento terapêutico pós-operatório e de controle do câncer na axila. Entretanto, apesar de diminuir a taxa de recorrência regional e a necessidade de radioterapia, essa técnica está associada ao aumento da morbidade pós-operatória, taxada de 20%

a 55%, incluindo limitação dos movimentos do braço, diminuição da força, alteração da sensibilidade, dor e linfedema^{1-4,8,9,11,12,14,15,17-20}. O linfedema é a mais temida complicação em longo prazo, ocorrendo em 7% a 56% das pacientes^{1,14,20}.

Essa alta morbidade, observada após a DA, tem orientado estudos comparativos que avaliam a ocorrência de seqüelas pós-operatórias de menor importância ou até mesmo que permitam excluir esse procedimento em alguns casos, pois 75% a 90% dos linfonodos axilares, em casos de câncer de mama precoce (Estadio I), são livres da doença. A biópsia do linfonodo sentinela (BSL) está associada a menor período de internação pós-operatória e deve diminuir a morbidade se comparada com a dissecação axilar.

MÉTODOS

A presente investigação foi um estudo prospectivo, transversal, em uma abordagem quantitativa. Foi desenvolvida no período de abril a novembro de 2003, junto ao Centro da Mama, localizado no ambulatório de Ginecologia do Hospital São Lucas da PUCRS. A amostra foi composta de 25 mulheres com diagnóstico de câncer de mama, que compareceram ao Centro da Mama para tratamento cirúrgico no período referido. Essas foram divididas em dois grupos, conforme o procedimento cirúrgico a que se submeteram: 13 a DA e 12 a BLS. Foram excluídas do estudo mulheres que já haviam realizado, previamente a essa pesquisa, cirurgia da mama com DA ou BLS, ou não estiveram em condições de realizar as atividades propostas durante o estudo.

O instrumento para a coleta dos dados consistiu de uma avaliação, dividida em duas partes. A primeira identificou dados pessoais das mulheres como nome, endereço, idade, etnia, profissão e dados da cirurgia. Na segunda, foi realizada a avaliação dos testes físicos quanto à mobilidade articular, edema, sensibilidade e dor. Os testes foram realizados bilateralmente, mas, para a análise estatística, foram utilizados somente os dados do pré e pós-operatórios do membro superior acometido. Utilizou-se, para avaliar a mobilidade articular, a goniometria; para o edema, as medidas de perimetria e volume; para a sensibilidade, os testes de sensibilidade superficial; e para a dor, a Escala Visual Numérica.

Ocorreram três avaliações, todas elas realizadas pela pesquisadora. A primeira foi aplicada no pré-operatório; a segunda, na primeira consulta após a cirurgia, em torno do quinto ao sétimo dia no ambulatório; e a terceira, no trigésimo dia após a segunda

avaliação. Na segunda e terceira avaliações, foi aplicado somente a parte relacionada aos testes físicos.

Os dados coletados foram analisados através do estudo da média e desvios padrão das diferenças entre o pré e pós-cirúrgicos de até sete e 30 dias. O teste t de *Student* para amostras não pareadas foi utilizado para testar a diferença das médias da diferença entre os dois grupos, enquanto que o teste t de *Student* para amostras pareadas foi utilizado para testar a diferença das médias no mesmo grupo. As diferenças das variáveis dicotômicas foram testadas utilizando-se o teste exato de Fisher. O risco de uma técnica cirúrgica desenvolver maior perda da sensibilidade foi calculado pelo risco relativo. O teste exato de Fisher e o teste t de *Student* avaliaram o valor p nas análises e comparações realizadas. Utilizou-se como sendo significativo $p < 0,05$.

RESULTADOS

A avaliação da sensibilidade demonstrou que no grupo das pacientes submetidas à DA, existiram mais pacientes com alteração da sensibilidade: 69,2% nas avaliações de até sete e 30 dias. Quanto ao grupo das pacientes submetidas à BLS, 25% demonstraram alteração na sensibilidade na avaliação de até sete dias; e 0%, na avaliação de 30 dias (tabela 1).

Analisando o risco relativo nas duas avaliações, verificamos que realmente há maior chance de uma pessoa submetida à técnica da DA ter alteração da sensibilidade quando comparado a uma pessoa submetida à técnica da BLS. No caso da avaliação de 30 dias, verificamos que o risco de uma paciente submetida à DA ter alteração da sensibilidade é 3,25 vezes maior em relação a uma paciente submetida à BLS (tabela 1).

Os resultados da perimetria realizada em seis pontos distintos do membro superior mostraram que, na média das diferenças, houve aumento da circunferência, principalmente no ponto 6, nas pacientes submetidas à DA; enquanto no grupo da BLS ocorreu diminuição observada em todos os pontos. Se compararmos a média das diferenças entre pós e pré-operatórios para as duas técnicas não podemos dizer que elas são diferentes com o nível de significância (95% de certeza) (tabela 2).

A diferença média dos volumes entre pós e pré-operatórios, para as duas técnicas, foram comparadas e estão dispostas na tabela 3. Verificamos que não há significativa diferença entre as técnicas, já que na maioria das pacientes estudadas houve decréscimo do volume, o que não caracteriza a presença de edema e linfedema.

Tabela 1. Alteração da sensibilidade nas técnicas estudadas.

Tempo pós-operatório	Alteração	BLS		DA		RR ^a	p ^a
		n	%	n	%		
Até 7 dias	Normal	9	75	4	30,8	2,44*	0,047
	Alterada	3	25	9	69,2		
30 dias	Normal	12	100	4	30,8	3,25**	0,00046
	Alterada	0	0	9	69,2		

a: risco relativo; b: p-valor segundo teste exato de Fisher; IC: 1,01 < RR < 5,87 ** IC: 1,44 < RR < 7,35.

Tabela 2. Média das diferenças da perimetria entre pós e pré-operatório.

Local	Técnica		p ^a
	DA (cm)	BLS (cm)	
Ponto 1	-0,20	-0,10	0,505
Ponto 2	-0,41	-0,20	0,474
Ponto 3	-0,20	-0,35	0,597
Ponto 4	0,06	-0,30	0,254
Ponto 5	0,05	-0,09	0,691
Ponto 6	0,39	-0,37	0,096

a: p valor, segundo teste t de Student

A tabela 4 mostra a diferença entre o pré-operatório e 30 dias em cada uma das técnicas. Nota-se diferença significativa entre a média das diferenças na abdução e flexão. Pode-se dizer que a perda média de flexão na DA em relação a BLS foi da ordem de $(75,85 - 9) = 66,85^\circ$, na abdução a perda na média fica em torno de $(76,77 - 13,33) = 63,44^\circ$. Quanto ao movimento de extensão, não observamos diferença significativa entre o pré e o pós-operatórios e entre as técnicas. O movimento manteve-se dentro dos padrões da normalidade.

Tabela 4. Diferença das médias da diferença goniométrica entre as técnicas.

Avaliação/técnica	Média*	DP ^a	Mediana*	P ^b
Flexão:				
DA	-75,85	19,62	-80	< 0,00001
BLS	-9,00	33,62	0	
Extensão:				
DA	-0,15	10,08	0	0,76
BLS	1,00	8,33	0	
Abdução				
DA	-76,77	26,43	-84	0,0001
BLS	-13,33	35,95	0	

a: desvio padrão; b: p valor, segundo teste t de Student; *em graus

Tabela 3. Diferença dos volumes entre pós e pré-operatório.

Técnica	Média*	DP ^a	Mediana*	P ^b
DA	-6,55	118,05	-24,46	0,45
BLS	-37,23	82,35	-18,29	

a: desvio padrão; b: p valor, segundo teste t de Student; * mililitros (ml).

Dentre as 12 pacientes submetidas à BLS, 3 (25%) referiram sentir dor após 30 dias de pós-operatório, enquanto que das 13 submetidas à DA, 9 (69,2%) referiram dor nesta avaliação, sendo a diferença entre as técnicas significativa ($p = 0,047$). Porém, a diferença entre as técnicas na avaliação de até sete dias não é significativa, tendo 5 (38,5%) das pacientes submetidas à DA referido dor e 8 (66,7%) das submetidas à BLS (tabela 5).

DISCUSSÃO

A avaliação da sensibilidade demonstrou que, no grupo de mulheres submetidas à BLS, há mais pacientes sem alteração da sensibilidade quando comparadas às submetidas à DA. Essas diferenças foram significativas e mantiveram-se em todas as avaliações. Observamos que, na avaliação de até sete dias de pós-operatório, 3 (25%) das mulheres submetidas à BLS apresentaram alteração da sensibilidade, enquanto, na última avaliação, ocorreu o retorno à normalidade em 100% das mulheres. Porém, as mulheres submetidas à DA apresentaram, nas duas avaliações de pós-operatório, alteração da sensibilidade.

Encontramos concordância quanto à avaliação da sensibilidade no nosso estudo e em alguns principais relatos da literatura quanto à BLS. Haid e col.^{8,9} e Schrenk e col.¹⁰ descreveram que 100% das pacientes submetidas a BLS não apresentaram alteração da sensibilidade^{8,16}. Alguns autores descrevem que dormência, formigamento e queimação no braço são, provavelmente, resultado da secção de um ou mais ramos do nervo intercostobraquial durante a DA^{10,15}.

Tabela 5. Avaliação da dor entre as técnicas.

Período de avaliação	Avaliação	DA		BLS		p ^a
		n	%	n	%	
Pré-operatório	Com dor	3	23,1	3	25	1
	Sem dor	10	76,9	9	75	
Até 7 dias	Com dor	5	38,5	8	66,7	0,24
	Sem dor	8	61,5	4	33,3	
30 dias	Com dor	9	69,2	3	25	0,047
	Sem dor	4	30,8	9	75	

a: p-valor segundo teste exato de Fisher

Para classificarmos como linfedema, consideramos somente os casos com diferença na perimetria igual ou superior a 2 cm entre o mesmo membro superior, avaliado no pré e pós-operatório, e a diferença de 10% ou mais no volume^{8,11,13,20}.

Verificamos, em nosso estudo, que não há significativa diferença entre as técnicas quanto ao volume e que na maioria das pacientes estudadas houve decréscimo desse. Quanto às medidas obtidas através da perimetria, observamos que, na média das diferenças, houve aumento da circunferência em três dos seis pontos mensurados na técnica da DA, mas que não ultrapassou 2 cm. Assim, consideramos que as diferenças obtidas caracterizaram a presença de edema na região superior ao terço médio do braço, o qual podemos caracterizar como leve e, decorrente do período de pós-operatório imediato.

Nas amplitudes de movimento do membro superior, constatamos diferença significativa entre a média das diferenças na abdução e flexão. Conforme Kuehn e col, consideramos a restrição dos movimentos significativas quando apresentavam diferença de mais que 10° entre o pré e o pós-operatório¹¹.

Em nosso estudo, observamos que a limitação dos movimentos ocorreu imediatamente no pós-operatório, sendo mais significativa nas pacientes submetidas à DA. Essa queixa ocorre, provavelmente, como consequência da dor proveniente da tração exercida na cavidade axilar, na parede torácica ou nos músculos e

pela própria cicatriz na cavidade axilar e na mama^{3,12,20}. No entanto, Camargo e Marx descreveram que o principal fator limitante da movimentação é a modificação da fisiologia das estruturas da cavidade axilar, decorrentes da DA, que podem levar a aderências e a dificuldades na movimentação articular do ombro³.

A dor é a queixa mais freqüente encontrada nos estudos sobre a morbidade pós-operatória em cirurgias de câncer de mama. Ela apresentou maior prevalência nas pacientes submetidas à DA, ocorrendo em 38,5% e 69,2% nas avaliações de até sete e 30 dias, respectivamente. Em 66,7% das pacientes submetidas à BLS, a queixa de dor foi maior na avaliação de até sete dias, tendo na última avaliação acometido somente 25% das mesmas.

Alguns autores consideram que a dor no braço e no ombro depois da DA ocorra, provavelmente, devido à secção de um ou mais ramos do nervo intercostobraquial durante o procedimento cirúrgico^{1,3,15,19}. O linfedema também pode causar dor¹⁵. Camargo e Marx descreveram que a dor no pós-operatório tardio, na maioria dos casos, tem origem em pontos dolorosos localizados em músculos, ligamentos, tendões, áreas pericapsulares e fâscias, chamados de pontos gatilho, caracterizando as síndromes dolorosas miofasciais³.

Como conclusão, pode-se afirmar que a análise dos dados do presente trabalho caracteriza a BLS como a técnica com menor morbidade quando comparada com a DA.

KEY WORDS

Breast cancer;
Morbidity;
Sentinel lymph node;
Axillary dissection.

ABSTRACT

EVALUATION OF MORBIDITY IN THE IPSILATERAL SUPERIOR LIMB WITH SURGERY AFTER SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY *VERSUS* AXILAR DISSECTION ON PATIENTS WITH BREAST CANCER

Breast cancer is one of the most studied neoplasias in the world. It is due to the fact that this pathology is responsible for high rates of morbidity and mortality in women since the second half of the last century. The objective of the present study is to evaluate morbidity (sensibility, pain, joint mobility and edema) related to the superior limb of patients with breast cancer after biopsy of sentinel lymph node or axillary dissection. A study was performed in 25 women, from April to November of 2003 at the Breast Center of Sao Lucas Hospital at PUCRS. The characteristics of the physical exam were compared between the pre and post surgical and between the surgical techniques. Analysis of the data in the present paper characterizes the biopsy of the sentinel lymph node as a technique with less morbidity when compared to axillary dissection.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BLANCHARD DK, DONOHUE JH, REYNOLDS C. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Arch Surg* 2003;138:482-8.
2. BURAK WE, HOLLENBECK ST, ZERVOS EE. Sentinel lymph node biopsy results in less postoperative morbidity compared with axillary lymph node dissection for breast cancer. *Am J Surg* 2002;183:23-7.
3. CAMARGO MC, MARX AG. Reabilitação Física no Câncer de Mama. 1a. ed. São Paulo: Roca. 2000.
4. COSTER S, POOLE K, FALLOWFIELD LJ. The validation of a quality of life scale to assess the impact of arm morbidity in breast cancer patients post-operatively. *Breast Cancer Res Treat* 2001;68(3):273-82.
5. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Estimativa da incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>
6. FARIA SL, LEME LHS, OLIVEIRA FJA DE. Câncer de Mama Diagnóstico e Tratamento. Rio de Janeiro: Medsi; 1994.
7. FENTIMAN IS. Diagnóstico e tratamento do Câncer de Mama. 1a. ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.
8. HAID A, KUEHN T, KONSTANTINIUK P et al. Shoulder - arm morbidity following axillary dissection and sentinel node only biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:705-10.
9. HAID A, KÖBERLE-WÜHRER R, KNAUER M et al. Morbidity of breast cancer patients following complete axillary dissection or sentinel node biopsy only: a comparative evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2002;73:31-6.
10. HARRIS JR, LIPPMAN ME, MORROW M et al. Doenças da Mama. 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2002.
11. KUEHN T, WOLFGANG K, DARSOW M et al. Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients - clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. *Breast Cancer Res Treat* 2000;64:275-86.
12. LEIDENIUS M, LEPPÄNEME, KROGERUS L. Motion restriction and axillary web syndrome after sentinel node biopsy and axillary clearance in breast cancer. *Am J Surg* 2003;185(2):127-30.
13. LILJEGREN G, HOLMBERG L. Arm morbidity after sector resection and axillary dissection with or without postoperative radiotherapy in breast cancer stage I. Results from a randomised trial. *Eur J Cancer*. 1997;33(2):193-9.
14. MAGALDI CM, BARROS ACSD, MAGALDI FM et al. Avaliação da Morbidade e Funcionalidade do Membro Superior em Mulheres submetidas à Linfadenectomia Axilar Total e Biópsia de Linfonodo Sentinela por Câncer de mama. *Rev Bras Mastol*. 2005;1:9-14.
15. SCHIJVEN MP, VIGERHOETS AJJM, RUTTEN HJT et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol*. 2003;29:341-50.
16. SCHRENK PRIEGER R, SHAMIYEH A, WAYAND W. Morbidity following Sentinel Lymph Node Biopsy versus Axillary Lymph Node Dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88(3):608-14.
17. SENER SF, WINCHESTER DJ, MARTZ CH et al. Lymphedema after Sentinel Lymphadenectomy for breast carcinoma. *Cancer*. 2001;92(4):748-52.
18. TEMPLE LKF, BARON R, CODY HS et al. Sensory morbidity after sentinel lymph node biopsy and axillary dissection: a prospective study of 233 women. *Ann Surg Oncol* 2002;9(7):654-62.
19. VERVERS JMMA, ROUMEN RMH, VINGERHOETS AJJM et al. Risk, severity and predictors of physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:991-9.
20. VOOGD AC, VERVERS JMMA, VINGERHOETS AJJM et al. Lymphoedema and reduced shoulder function as indicators of quality of life after axillary lymph node dissection for invasive breast cancer. *Brit J Surg* 2003;90:76-81.

Endereço para correspondência:

Jeanine Campani
Rua Santa Clara, 219, apto. 1003, Copacabana
22041-010 – Rio de Janeiro – RJ
Fone: (21)2256-6120; e-mail: campani@gmail.com

Para mulheres menopausadas após tratamento
adjuvante padrão com tamoxifeno

Tratamento de adjuvância
estendida comprovado.²

Essa é a confiança que
FEMARA® oferece.

FEMARA® é a primeira e única opção com vantagens comprovadas em comparação
ao placebo como tratamento de adjuvância estendida²

* **42%** de redução da recidiva, independentemente do estado
linfonodal axilar ou antes da quimioterapia ($p=0,00003$)¹

* **39%** de redução nas metástases à distância ($p=0,003$)¹

* **39%** de redução da mortalidade em pacientes com linfonodo axilar positivo ($p=0,035$)¹

www.femara.com.br

FEMARA® (Letrozol)

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

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

Posologia: Adultos e pacientes idosos: A dose recomendada de FEMARA® é de 2,5 mg uma vez ao dia. O tratamento com FEMARA® deve continuar até que a progressão do tumor seja evidente. Nenhum ajuste de dose é necessário para tratamento de pacientes idosos. Pacientes com insuficiência renal ou hepática: Nenhum ajuste na dosagem é necessário para pacientes com insuficiência renal ou hepática (clearance (de puração) de creatinina 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.

Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação.

Reg. MS: 1.0068.0100. Medicamento de venda sob prescrição médica. Uso adulto.

MATERIAL DESTINADO À CLASSE MÉDICA.

Referências:

1. Dados de arquivo. Novartis Oncology, East Hanover, NJ. 2. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Updated analysis of the NCIC CTG MA.17 randomized placebo (P) controlled trial of letrozole (L) after five years of tamoxifen in postmenopausal women with early stage breast cancer [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol. 2004;23:87. Abstract 847.



NOVARTIS
ONCOLOGIA

NOVARTIS BIOCIÊNCIAS S.A.
Setor Farmas - Av. Prof. Vicente Rao, 90
FAX 5532-4556 - São Paulo - SP - 04706-900
Caixa Postal 21460 - 09 - Marca registrada
www.novartis.com.br

Femara®
(letrozol)



PRÓSTATA



PULMÃO



MAMA



MIELOMA
MÚLTIPLO



RIM

Proporcione qualidade de vida ao paciente com metástases ósseas



ZOMETA® é
comprovadamente
eficaz no tratamento
das metástases ósseas
de diversos tipos de
tumores.^{1 a 5}

ZOMETA®



ácido zoledrônico

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 hipercalcemia induzida por tumor) em pacientes com tumor maligno avançado com comprometimento ósseo.

• Tratamento da hipercalcemia 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 - Hipercalcemia induzida por tumor, a dose recomendada é de 4 mg administrada em infusão intravenosa única, durante 15 minutos. Pacientes que mostrarem resposta completa e recaída ou que são refratários ao tratamento inicial, devem ser retratados com Zometa 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 hipercalcemia como, níveis séricos de cálcio, fosfato 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 Zometa; o seu uso nesta população não é recomendado. Em pacientes que necessitem de repetidas doses de Zometa, 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 ZOMETA 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 fosfato; 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 Bibliográficas: 1. Monografia do Produto 2. Rosen L, Gordon D, et al - Long-Term Efficacy and Safety of Zoledronic Acid Compared with Pamidronate Disodium in the Treatment of Skeletal Complications in Patients with Advanced Multiple Myeloma or Breast Carcinoma. Cancer 98 (8): 1735-44 3. Saad F, Gleason D, et al - Long-Term Efficacy of Zoledronic Acid for the Prevention of Skeletal Complications in Patients with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer. JNCI vol 96 (11); pp 879-882 4. Berenson J and Hirschberg - Safety and Convenience of a 15-Minute Infusion of Zoledronic Acid. The Oncologist vol 9 (3); pp 319-329 5. Rosen L, Gordon D, et al - Zoledronic Acid Significantly Reduced the occurrence of Skeletal Related Events (SREs) in patients with Osteolytic Bone Metastases from Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and other Solid Tumor. Lung Cancer 2001 vol 34 (suppl): 67.

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

A vida com qualidade, nosso compromisso.
www.zometa.com.br

NOVARTIS
ONCOLOGIA

NOVARTIS BIOCÊNCIAS 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



Renato Zocchio Torresan
César Cabello dos Santos
Hélio Okamura
Giuliano Mendes Duarte
Marcelo Alvarenga

Centro de Atenção Integral
à Saúde da Mulher (CAISM)
e Hospital de Clínicas da
Universidade Estadual de
Campinas (UNICAMP)

AVALIAÇÃO DO TECIDO GLANDULAR E NEOPLASIA RESIDUAL NO RETALHO CUTÂNEO APÓS MASTECTOMIAS COM PRESERVAÇÃO DE PELE POR CÂNCER DE MAMA

Rev bras Mastol 2005; 4:164-170

UNITERMOS

Mastectomia;
Neoplasia residual;
Câncer de mama.

RESUMO

O objetivo do trabalho foi avaliar a prevalência de tecido glandular e neoplasia residual no retalho cutâneo de pacientes submetidas à mastectomia com preservação de pele (MPP). Quarenta e duas mulheres portadoras de carcinoma de mama, estadios 0 a III, foram submetidas à MPP entre junho de 2003 e janeiro de 2004. Antes da cirurgia, foram desenhadas duas linhas na pele da mama, representando as incisões da MPP e da mastectomia convencional. Após a cirurgia, o retalho cutâneo que permaneceria após a MPP foi retirado. Neste, foram avaliadas a presença de tecido glandular mamário, através da identificação de unidades ducto tubulares alveolares (UDTL), assim como, a presença de neoplasia residual, por microscopia óptica. Estes dados foram correlacionados com outros parâmetros clínicos e patológicos, através de teste exato de Fisher e curva ROC. Em 25/42 (59,5%) dos casos havia UDTL remanescente, associada significativamente com espessura do retalho cutâneo > 5 mm. Em 4/42 das pacientes havia neoplasia residual na pele, associada à espessura > 5mm e presença de UDTL. A curva ROC mostrou que conforme a espessura do retalho cutâneo diminui, também diminui a prevalência de UDTL. Foi concluído que alta prevalência de UDTL e de neoplasia residual estiveram associadas a espessuras de retalhos cutâneos > que 5 mm.

INTRODUÇÃO

O conceito de mastectomia com preservação de pele foi introduzido em 1991 e inclui a mastectomia total ou radical, com ressecção do mínimo de pele possível, o complexo aréolo-papilar, a área de cicatriz prévia e pele sobre o leito do tumor, seguida de reconstrução mamária imediata¹⁷. A preservação do envelope cutâneo da mama, assim como do sulco inframamário, permite resultado cosmético superior às técnicas convencionais de mastectomias^{9,12} e menor necessidade de intervenções cirúrgicas para simetriações de mama

oposta, independente da técnica de reconstrução utilizada¹¹. Porém, se a dissecação entre a pele e a glândula mamária não for realizada de maneira meticulosa, excessivo volume de tecido mamário ficará remanescente, aumentando o risco para as recorrências locais ou de permanência de tumor na pele¹³. Vários estudos têm mostrado que a mastectomia com preservação de pele (MPP) é oncológica segura, com taxas de recidivas locais e à distância similares às mastectomias convencionais seguidas de reconstrução mamária imediata, e variando de 2% a 9,5% em até cinco anos^{7,9,15,16}. A maioria das recorrências locais ocorre no retalho

cutâneo¹⁶ e, provavelmente, são atribuídas ao envolvimento dos linfáticos da derme por células neoplásicas e à infiltração direta do tumor na pele⁸.

No entanto, poucos estudos têm sido publicados em relação à presença de tecido glandular mamário residual na pele restante, assim como, as alterações proliferativas e/ou neoplasia residual neste tecido.

MÉTODOS

Quarenta e duas mulheres portadoras de carcinoma de mama, estágio 0, I, II e III (sem comprometimento clínico de pele), foram submetidas à MPP no período de junho de 2003 à janeiro de 2004 no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Para todas as pacientes foi exposto o termo de consentimento, antes da cirurgia. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

Antes da cirurgia, foram desenhadas duas linhas na pele da mama, representando as incisões da MPP e da mastectomia convencional (figura 1). Após a MPP, o envelope cutâneo foi retirado, fixado em cartolina e submetido para avaliação histológica (figura 2). As cirurgias prosseguiram com a reconstrução mamária imediata, sendo utilizado o retalho músculo-cutâneo do reto abdominal – TRAM *flap* ou o retalho músculo-cutâneo do grande dorsal com implante de silicone. Para cada retalho de pele foram mensuradas as espessuras mínimas e máximas e preparadas 80 lâminas, coradas pelo método de eosina-hematoxilina para análise por microscopia óptica, com o objetivo de identificar e quantificar as unidades ducto-terminais lobulares (UDTL) e descrever as alterações epiteliais proliferativas e neoplasia residual (figura 3).

A associação entre a presença de UDTL, neoplasia residual e espessura do retalho cutâneo com outros parâmetros clínicos como idade, índice de massa corpórea, estado de menopausa, estadiamento clínico e patológico, volume mamário, densidade mamográfica, quimioterapia neo-adjuvante, tipo de cirurgia e presença de componente *in situ* extenso, foi avaliada pelo teste exato de Fisher. Para estudar a espessura da pele como variável contínua, construiu-se para cada uma das espessuras, uma curva ROC (*receiver operator characteristic*), expressando a relação entre a sensibilidade e o complemento da especificidade nos diferentes pontos de corte, estabelecendo-se como ponto de corte a espessura da pele em 5 mm. A análise dos dados foi realizada com *software* SAS (SAS Institute

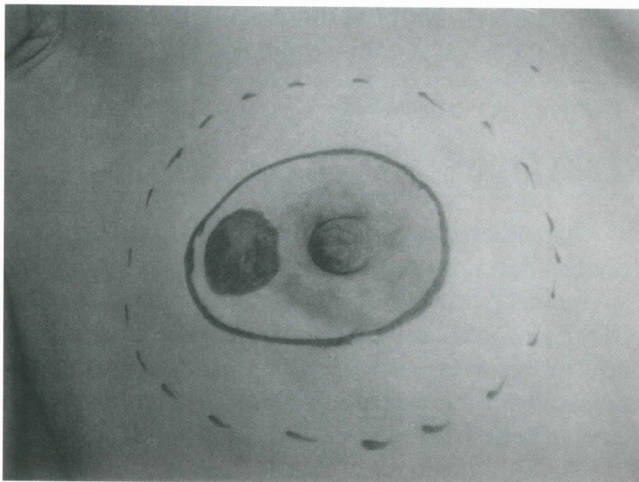


Figura 1. linhas de incisão na pele da mama – MPP (contínua) e convencional (tracejada).

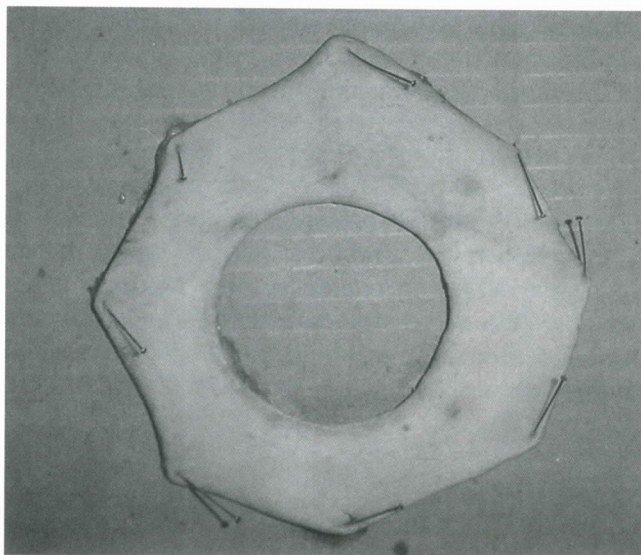


Figura 2. retalho cutâneo após a MPP, fixado em cartolina.

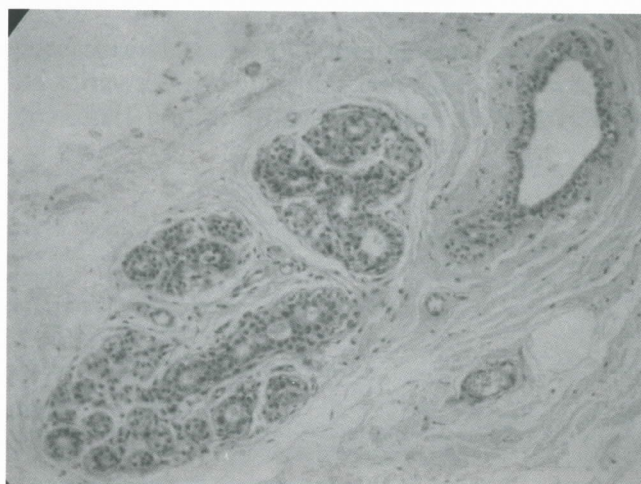


Figura 3. Unidade ducto-terminal lobular no retalho cutâneo (Fotomicroscópio 25X – Nikon).

Inc. SAS/STAT, 2001). A diferença estatística significativa foi alcançada com p-valor = 0,05.

RESULTADOS

As características da amostra e das pacientes envolvidas nesta pesquisa são mostradas nas tabelas 1 e 2. A presença de tecido glandular mamário residual (UDTL) ocorreu em 25 (59,5%) das 42 pacientes e, entre as variáveis estudadas, a espessura do retalho cutâneo > 5 mm, associou-se significativamente com a presença de UDTL.

Em quatro das 42 pacientes (9,5%) encontramos neoplasia residual na pele, sendo dois casos de carcinoma ductal invasor, um caso de carcinoma ductal *in situ* e um caso de carcinoma lobular *in situ*. Em todos estes casos, existia UDTL residual e a presença de neoplasia na pele associou-se significativamente com a quantidade maior de UDTL residual e com a espessura do retalho cutâneo maior que 5 mm. (tabela 3).

A associação entre a espessura do retalho cutâneo e a presença de UDTL foi avaliada pela curva ROC, cujos valores estão expressos na figura 4 e tabela 4. Com espessura de 5 mm, há 28% de probabilidade de existir UDTL no retalho cutâneo (taxa de falso-negativo 28% ou sensibilidade de 72%). Conforme a espessura diminui, a probabilidade de UDTL residual também decresce.

DISCUSSÃO

Neste estudo, mais da metade das pacientes submetidas à MPP apresentaram UDTL residual no retalho de pele e em menos de 10% foi encontrada neoplasia residual.

A quantidade de tecido glandular remanescente após a mastectomia tem sido estimada por vários autores. Trabalhos realizados na década de 1960, com

mastectomias subcutâneas mostraram que esta técnica remove cerca de 85% a 95% de tecido mamário¹⁴. Em 1973, Goldman e Goldwyn realizaram mastectomias subcutâneas pelo sulco inframamário em 12 cadáveres e encontraram tecido glandular residual em 42%⁶.

Barton e col., após realizarem biópsias nos limites anatômicos das mastectomias, relataram tecido glandular residual em 25% das pacientes submetidas à mastectomia subcutânea e em 21% nas mastectomia radicais, sendo que o material analisado representaria cerca de 0,2% do volume da glândula¹. Por outro lado, Slavin e col. retiraram faixas de pele, de 1 cm de comprimento por 0,5 cm de largura das margens de ressecção após a MPP de 32 pacientes com carcinoma de mama inicial, com o total de 114 amostras teciduais. O estudo histológico não apontou a presença de tecido ductal mamário nas amostras coletadas¹⁶.

Em nosso estudo, através de metodologia diferente daquelas citadas acima, mostramos que existe tecido glandular residual após a MPP, em 59,5% dos casos e, conforme mostra a tabela 3, este tecido glandular residual esteve associado à espessura do retalho cutâneo maior que 5 mm. Em nossa amostra, as cirurgias foram realizadas sempre pelos mesmos dois cirurgiões, seguindo a técnica padrão de MPP descrita por vários autores^{9,12,17}.

Nossos dados mostram também que conforme a espessura da pele vai diminuindo, há menor probabilidade de existir tecido glandular residual no retalho cutâneo. No entanto, quando este retalho é muito delgado há déficit do suprimento vascular, com conseqüente necrose e inviabilidade da pele. Verheyden relata que em 20 pacientes submetidas à *nipple-sparing mastectomy* com espessura de retalho cutâneo de 4 a 5 mm, as necroses mínima, moderada e extensa da pele ocorreram em 16,7% e 6,7% e 10% das pacientes¹⁶.

Como as vantagens cosméticas da MPP têm correlação direta com a preservação da maior parte possível do envelope cutâneo da mama, um dos desafios, com o qual o cirurgião se depara na realização da MPP, é conseguir preservar o máximo de pele possível com o mínimo de tecido glandular residual. Alguns autores recomendam que a espessura da pele deve ser em torno de 7 a 8 mm², outros relatam 2 a 3 mm nas pacientes magras e 5 a 10 mm nas obesas⁴. Para Haagenzen, o plano de dissecação ideal situa-se imediatamente acima da camada superficial da fáscia superficial da mama⁷. No entanto, Beere col., estudando 62 espécimes de mamoplastia redutora, demonstraram que a fáscia superficial estava ausente em 44% do material estudado. Quando presente e homogênea, não havia tecido glandular mamário além desta, mas em

Tabela 1. Características das pacientes.

Característica	n	média	DP
Idade	42	43,24	9,03
IMC*	42	25,73	4,64
Tamanho tumor	35	2,31	1,38
Espessura retalho cutâneo	42	0,53	0,16
Número UDTL por retalho cutâneo	42	10,17	14,98

*IMC: índice de massa corpórea

Tabela 2. Descrição da amostra e associação com a presença de UDTL no retalho cutâneo.

	UDTL						p-valor*
	n	%	Ausente		Presente		
			n (17)	%	N (25)	%	
Estado de menopausa							
pré menopausa	32	76,2	12	70,6	20	80,0	
pós menopausa	10	23,8	5	29,4	5	20,0	
Estadiamento clínico							0,81
0	6	14,3	3	17,6	3	12,0	
I	15	35,7	7	41,2	8	32,0	
II	20	47,6	7	41,2	13	52,0	
III	1	2,4	0	0,0	1	4,0	
Volume da mama							0,30
Pequena	12	28,6	3	17,6	9	36,0	
Média e Grande	30	71,4	14	82,4	16	64,0	
Densidade mamográfica**							0,35
baixa (N1 e P1)	22	52,4	7	41,2	15	60,0	
alta (N2 e DY)	20	47,6	10	58,8	10	40,0	
Quimioterapia neoadjuvante							0,26
Sim	3	7,1	0	0,0	3	12,0	
Não	39	92,9	17	100,0	22	88,0	
Tipo de cirurgia							0,66
mastectomia radical modificada	34	81,0	13	76,5	21	84,0	
mastectomia total com nível 1	7	16,7	3	17,6	4	16,0	
mastectomia total	1	2,4	1	5,9	0	0,0	
Estadiamento clínico patológico							0,40
0	7	16,7	3	17,6	4	16,0	
I	12	28,6	3	17,6	9	36,0	
II	16	38,1	9	52,9	7	28,0	
III	7	16,7	2	11,8	5	20,0	
Componente intraductal extenso							0,99
Sim	9	25,7	4	28,6	5	23,8	
Não	26	74,3	10	71,4	16	76,2	
sem resposta	7		3		4		
Neoplasia residual na pele							0,13
Ausente	38	90,5	17	100,0	21	84,0	
Presente	4	9,5	0	0,0	4	16,0	
Espessura borda interna do retalho pele							0,05
≤ 5 mm	26	61,9	14	53,8	12	46,2	
> 5 mm	16	38,1	3	18,8	13	81,3	

Nota: *Teste Exato de Fisher; **N1: padrão normal, P1 ductos proeminentes 1, P2: ductos proeminentes 2, DY: displasia (classificação de Wolfe)

Tabela 3. Associação entre espessura da pele com a prevalência e quantidade de UDTL e presença de neoplasia residual.

	Espessura BI				p-valor*
	≤ 5 mm		> 5 mm		
	n (26)	%	n (16)	%	
<i>neoplasia residual na pele</i>					0,02
ausente	26	100,0	12	75,0	
presente	0	0,0	4	25,0	
<i>UDTL</i>					0,03
0	14	53,8	3	18,8	
1 a 10	7	26,9	4	25,0	
> 10	5	19,2	9	56,3	
<i>UDTL</i>					0,05
ausente	14	53,8	3	18,8	
presente	12	46,2	13	81,3	

* Nota: teste exato de Fisher

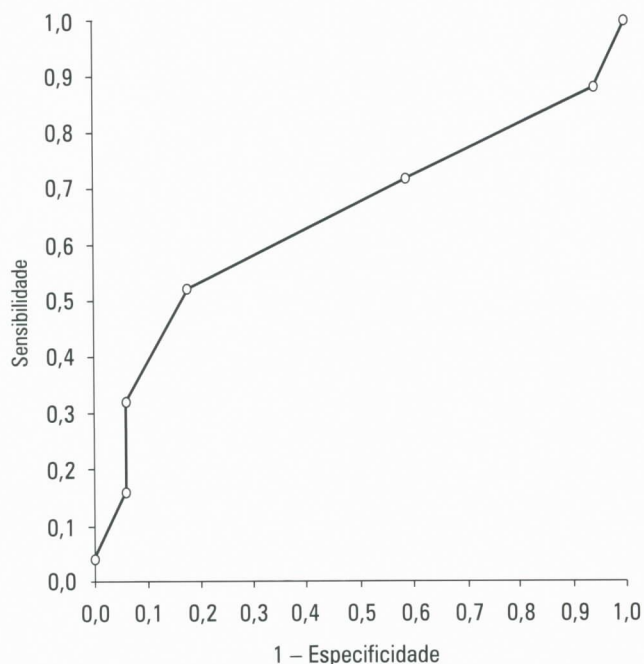


Tabela 4. Associação entre presença / ausência de UDTL e espessura de pele (ponto de corte para espessura de pele = 5mm).

Espessura da pele	UDTL total		Total
	Presente	Ausente	
> 5 mm	18	10	28
≤ 5 mm	7	7	14
Total	25	17	42
Senbilidade	Especificidade	VPP*	VPN**
72%	41,2%	64,3%	50,0%

Sensibilidade IC 95% (58,4% - 85,6%); Especificidade IC 95% (26,3% - 56,1%); *VPP: valor preditivo positivo; **VPN: valor preditivo negativo.

Figura 4. Curva ROC: associação entre a espessura como variável contínua expressando a relação entre sensibilidade e complemento da especificidade em diferentes pontos de corte.

Ponto de corte (mm)	Sensibilidade (CI 95%)	Especificidade (CI 95%)	VPP*	VPN**
3	100	0	59,5	-
4	88,0 (78,2 a 97,8)	5,9 (0,0 a 13,0)	57,9	25
5	72,0 (58,4 a 85,6)	41,2 (26,3 a 56,1)	64,3	50
6	52,0 (36,9 a 67,1)	82,4 (70,8 a 93,9)	81,3	53,8
7	32,0 (17,9 a 46,1)	94,1 (87,0 a 100,0)	88,9	48,5
8	16,0 (4,9 a 27,1)	94,1 (87,0 a 100,0)	0	43,2
10	4,0 (0,0 a 9,9)	100,0	100	41,5

*VPP: Valor preditivo positivo; **VPN: Valor preditivo negativo.

42% dos casos a fáscia era irregular, com várias ilhotas de tecido glandular em seu meio. Mostram também que quando a fáscia existe, na maioria dos casos não pode ser detectada macroscopicamente e em 50% das pacientes a distância desta para a pele é menor que 1,1 mm, independente de peso e IMC, o que torna inviável que a visualização da fáscia superficial possa servir como referencial do plano de dissecação³.

Existe concordância entre os autores de que se a dissecação entre a pele e o tecido mamário na MPP não for realizada de maneira metódica, maior quantidade de tecido glandular ficará remanescente no retalho cutâneo e conseqüentemente haverá maior risco para as recorrências locais^{4,13,15}, embora a ocorrência da recidiva local tenha sido associada a fatores relacionados à agressividade tumoral, como o tamanho do tumor, ausência de expressão para receptores estrogênicos, alto grau histológico, invasão linfovascular e não somente à permanência de glândula residual⁵.

Como mostramos, na maior parte das pacientes há tecido glandular remanescente, mas suas implicações, com aumento do risco para novos tumores ou recidivas locais, ainda permanece incerta. A preservação do envelope cutâneo nas MPP é motivo de preocupação, uma vez que a maior parte das recorrências ocorre na pele ou no tecido celular subcutâneo (por disseminação direta ou envolvimento linfático) e estão relacionadas, na maior parte dos casos, ao pior prognóstico. Vários autores têm demonstrado, em estudos não-randomizados, que a MPP é oncológicamente segura quando comparada com as mastectomias convencionais seguidas de reconstrução mamária imediata, com taxas de recidivas em torno de 2% a 9,5% com seguimento médio de até sete anos^{9,10,15,16}.

Medina-Franco e col., em estudo com 173 pacientes submetidas à MPP e seguimento de 73 meses, encontrou 4,5% de RL, das quais 75% apresentaram metástases e morreram após 21 meses¹². Carlson e col., estudando retrospectivamente 539 pacientes, es-

tadios 0 a IV, submetidas à MPP e com seguimento médio de 65 meses encontrou 5,5% de RL, das quais 77,4% desenvolveram doença à distância⁵. Newman e col., em estudo com 372 pacientes, relata taxa de RL de 6,2%, das quais após tratamento local e seguimento médio de 26 meses, 61% das pacientes estavam vivas sem evidência de doença¹³. Nesses estudos, os autores demonstram que a RL é fator associado ao pior prognóstico e morte relacionada à doença, no entanto, a maior parte das RL ocorreram nos casos de tumores mais avançados ou mais agressivos, o que levaria a pensar que a recorrência local estaria mais associada à biologia tumoral do que à modalidade cirúrgica.

Inversamente, em nosso estudo, em quatro dos 42 casos (9,5%) encontramos neoplasia residual na pele que permaneceria após a MPP, o que provavelmente implicaria em RL, relacionadas à técnica cirúrgica e não a outros fatores importantes como o estadiamento. A permanência de neoplasia residual esteve associada à espessura do retalho de pele e à quantidade de tecido glandular remanescente. Ho e col., estudando 30 espécimes de mastectomia total, em cortes de 5 mm a partir da projeção do tumor na pele até 5 cm de distância deste, encontraram 20% de comprometimento da pele, sendo que este envolvimento associou-se com retração cutânea, tamanho tumoral e infiltração perineural⁸. Nesses casos, se houvesse indicação e se fosse realizada MPP, provavelmente altas taxas de RL seriam encontradas.

Portanto, apesar das evidências da MPP ser considerada oncológicamente segura, com estudos mostrando que as recorrências estão relacionadas à agressividade tumoral e oferecer melhores resultados cosméticos para as pacientes, os aspectos relacionados à técnica cirúrgica devem ser bem avaliados, principalmente a espessura do retalho cutâneo. No presente estudo, encontramos alta prevalência de tecido glandular mamário no retalho cutâneo que foi associada à espessura maior de 5 mm e com a presença de neoplasia residual.

KEY WORDS

Mastectomy;
Residual tumor;
Breast cancer.

ABSTRACT

EVALUATION OF GLANDULAR TISSUE AND RESIDUAL TUMOR IN THE SKIN FLAP AFTER SKIN-SPARING MASTECTOMIES DUE BREAST CANCER

The objective of the study was to evaluate the prevalence of glandular tissue and residual tumor in the skin flap after skin-sparing mastectomies (SSM). Forty-two breast cancer female patients, stage 0 – III, without clinical skin involvement, underwent SSM from June 2003 to January 2004. Before surgery, two lines were drawn on the breast skin, representing SSM and conventional mastectomy incisions. After surgery, the skin flap that would remain after SSM was removed and immediate breast reconstruction was begun. The presence and amount of remaining glandular breast tissues were histologically evaluated in the skin flap, identifying terminal duct-lobular units (TDLU) under an optical microscope, as well as the presence of residual disease. These data were correlated with other clinical and pathological parameters, using the Fisher exact test and ROC curve. The prevalence of residual breast tissue in the sample was 59,5% (25/42) and the presence of TDLU was significantly associated with skin flaps thicker than 5mm. Residual disease was found in 9,5% (4/42) of the women and associated with skin flaps > 5mm thick and presence of TDLU. The ROC curve showed that, as skin flaps reduces in thickness, the presence of TDLU also decreases. It was concluded that a high prevalence of glandular breast tissue and residual disease in the skin flap were associated with skin flaps thickness > 5mm.

REFERÊNCIAS

1. BARTON FE, ENGLISH JM, KINGSLEY WB, FIETZ M. Glandular excision in total glandular mastectomy and modified radical mastectomy: a comparison. *Plast Reconstr Surg* 1991;88:389-94.
2. BLAND KI, COPELAND EM. Princípios gerais da mastectomia. In: Bland KI, Copeland, E. M. *A mama: tratamento compreensivo das doenças benignas e malignas*. São Paulo: Manole, 1994:646-61.
3. BEER GM, VARGA Z, BUDI S, SEIFERT B, MEYER VE. Incidence of the superficial fascia and its relevance in skin-sparing mastectomy. *Cancer* 2002;94:1619-25.
4. CARLSON GW. Skin sparing mastectomy: anatomic and technical considerations. *Am Surgeon*, 1996;62: 151-55.
5. CARLSON GW, SYBLO TM, LYLES RH et al. Local recurrence after skin-sparing mastectomy: tumor biology or surgical conservatism? *Ann Surg Oncol* 2003;10:108-12.
6. GOLDMAN LD, GOLDWYN RM. Some anatomical considerations of subcutaneous mastectomy. *Plast Reconstr Surg* 1973;51:501-5.
7. HAAGENSEN CD. *Diseases of the breast*. Philadelphia: WB Saunders, 1986.
8. HO CMH, MAK CKL, LAU Y, CHEUNG WY, CHAN MCM, HUNG WK. Skin involvement in invasive breast carcinoma: safety of skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2003;10:102-7.
9. KROLL SS, SCHUSTERMAN MA, TADJALLI HE, SINGLETARY SE, AMES FC. Risk of recurrence after treatment of early breast cancer with skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol* 1997;4:193-7.
10. KROLL SS, KHOO A, SINGLETARY ES, et al. Local recurrence risk after skin-sparing and conventional mastectomy: a 6-year follow-up. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:421-25.
11. LOSKEN A, CARSON, GW, BOSTWICK J, JONES GE, CULBERTSON JH, SCHOEMANN M. Trends in unilateral breast reconstruction and management of the contralateral breast: the Emory experience. *Plast Reconstr Surg* 2002;10:89-97.
12. MEDINA-FRANCO H, VASCONEZ LO, FIX J, HESLIN MJ, BEENKEN SW, BLAND, KI, URIST, MM. Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. *Ann Surg* 2002; 235:814-19.
13. NEWMAN LA, KUERER HM, HUNT KK, KROLL SS, AMES FC, ROSS MI, FEIG, BR et al. Presentation, treatment, and outcome of local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 1998;5:620-6.
14. PENNISI VR, CAPOZZI A. Subcutaneous mastectomy: an interim report on 1244 patientes. *Ann Plast Surg* 1984;12:340.
15. SIMMONS RM, FISH SK, GAYLE L et al. Local and distant recurrence rates in skin-sparing mastectomies compared with non-skin-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol* 1999;6: 676-81.
16. SLAVIN SA, SCHNITT SJ, DUDA RB et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: oncologic risks and aesthetic results in patients with early-stage breast cancer. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:49-62.
17. TOTH BA, LAPPERT P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plast Reconstr Surg* 1991;87:1048-53.
18. VERHEYDEN, C.N. Nipple-sparing total mastectomy of large breasts: the role of tissue expansion. *Plast Reconstr Surg* 1998;101:1494-00.

Endereço para correspondência:

Renato Zocchio Torresan
Rua Barão de Ataliba, 72 / 31
13024-140 – Campinas – SP
E-mail: torresan@terra.com.br



Eduardo Millen
 Augusto José Cavalcanti Neto
 Renata Reis Pinto
 Edson Boasquevisque
 Gustavo Boasquevisque
 Alessandra Serpa Vertematti

Santa Casa de
 Misericórdia de
 Barra Mansa, RJ

BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA ORIENTADA POR LINFOTOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA HELICOIDAL

Rev bras Mastol 2005; 4:171-176

UNITERMOS

Neoplasia mama;
 Linfonodo sentinela;
 Tomografia computadorizada.

RESUMO

O principal fator prognóstico no câncer de mama é o comprometimento linfonodal. O estudo do linfonodo sentinela (LS) é um método de alta confiabilidade e minimamente invasivo. Os métodos atualmente empregados são a linfocintilografia e o azul patente, ambos apresentando dificuldades técnicas. Estudos preliminares utilizando tomografia e contraste não-iônico, em mamas com lesão em estágio inicial para avaliação do LS têm-se mostrado úteis. A finalidade deste estudo é discutir a capacidade de localização do LS através da linfografia por tomografia computadorizada (LTC) intersticial para orientar a biópsia cirúrgica. Em 16 pacientes com câncer de mama foram realizados cortes helicoidais contíguos de 3 mm de espessura, antes e após infusão subcutânea periareolar de 2 ml de Ioversol em nove pontos diferentes. As imagens foram adquiridas imediatamente, três e sete minutos pós-contraste. Foram realizadas reconstruções com 1 mm de espessura e obtidas imagens tridimensionais pós-contraste. A localização dos linfonodos detectados pela tomografia foi comparada com as técnicas do corante vital e radioguiada. Na amostra, o LS foi encontrado no nível previamente marcado pela tomografia. Em quatro pacientes, o LS apresentou comprometimento metastático. Houve concordância na localização tomográfica e cirúrgica do LS em 100% dos casos.

INTRODUÇÃO

O principal fator prognóstico no câncer de mama é o *status* dos linfonodos axilares²⁻⁶. Durante a última década, a biópsia do linfonodo sentinela (BLS) consagrou-se como método de escolha na avaliação do *status* axilar linfonodal das pacientes sem comprometimento clínico axilar (N0) e, sobretudo, naquelas nas quais este risco é reduzido³. Múltiplos estudos foram realizados para avaliar a aplicabilidade, acurácia, técnicas e suas associações para realização, seleção das pacientes ideais, curvas de aprendizado, segurança e presença de efeitos colaterais⁶. A principal preocu-

pação sempre foi a incidência de recidivas axilares, complicação grave e infreqüente (0 a 3%) após a linfadenectomia radical⁸.

Tradicionalmente, considera-se o LS o primeiro linfonodo a receber a drenagem linfática da área tumoral³⁻¹⁴. Borgstein propôs que este seja representativo de toda a drenagem linfática da mama, ao invés de ser apenas da área tumoral, uma vez que a injeção de contrastes, em diferentes pontos da mama, tenha sempre drenado para o mesmo linfonodo¹.

Estes estudos comprovaram que o índice de recorrência axilar após a BLS é comparável à descri-

ta para a linfadenectomia, o que consagra o método como de escolha na avaliação de pacientes N0⁸.

Atualmente, as duas técnicas empregadas para a localização e realização da BLS são a injeção de corante vital (*Blue Dye* ou Azul de Isosulfan) e a utilização de radiofármacos e sonda de detecção (Gamma Probe). A associação das duas técnicas é o método que apresenta maior sensibilidade⁶.

As vantagens da utilização do corante vital são baixo custo e acessibilidade mesmo em pequenos centros¹⁰. Como desvantagens requer curva de aprendizagem prolongada, não identificação de LS extra-axilares (intramamários e mamários internos), maior dificuldade na localização em pacientes obesas e ausência de pontos de referências anatômicos pré-operatórios⁶.

O emprego de radiofármacos (^{99m}Tc) apresenta maior sensibilidade que o uso de corantes, além de indicar o número e localização de LS e parassentinelas, identifica LS em locais não previstos, e possibilitar ao cirurgião programação de incisões cirúrgicas menores e até únicas, guiada pelo gamma probe⁶. Apresenta como desvantagens o alto custo, necessidade de equipe técnica especializada e, sobretudo, não disponibilidade em hospitais não dotados de medicina nuclear².

A associação das duas técnicas é a que oferece melhores resultados, com maior sensibilidade e é considerada o padrão ouro para localização do LS⁶.

Suga e col. demonstraram importante aplicabilidade clínica da linfografia por tomografia computadorizada com uso de contraste não-iônico para a identificação do LS. Esta técnica apresenta excelente correlação na demonstração dos vasos linfáticos aferentes e o LS através dos cortes tomográficos anatômicos seccionais detalhados, em comparação à inabilidade anatômica do corante e cintilografia. Adicionalmente, fornece a possibilidade da realização de estadiamento pré-operatório do tórax e abdome superior em tempo único^{11,12}.

MÉTODO

Dezesseis pacientes com câncer de mama foram incluídas no protocolo de linfografia por tomografia computadorizada após obtenção do consentimento informado. A linfografia por tomografia computadorizada foi realizada em um aparelho helicoidal com fileira única de detectores (Siemens, Somatom Espirit +, Forshin, Alemanha). Todas as pacientes foram colocadas em posição supina com os braços elevados. Realizaram-se cortes helicoidais contíguos de 3 mm

de espessura, incluindo toda a glândula mamária e respectiva região axilar. Antes e após infusão subcutânea periareolar de 2 ml de Ioversol (Optry® 320, Mallinckrodt, St. Louis – USA), em nove pontos diferentes. As imagens foram adquiridas imediatamente, três e sete minutos após a infusão do contraste. A técnica tomográfica foi de 110 Kv e 70 mA, com 17 cm de FOV, matriz de 512 x 512, velocidade de 1,2 mm/s, número de cortes variando de 100 a 150 imagens e o tempo de aquisição de 25 a 40s.

Durante a exposição as pacientes foram orientadas a manter a mesma posição e apnéia inspiratória no mesmo nível em todos os tempos de aquisição. Os cortes tomográficos foram reconstruídos com 1 mm de espessura e obtidas imagens tridimensionais pós-contraste, utilizando-se a técnica de projeção de intensidade máxima (MIP) e/ou técnica de renderização de superfície (3D) (figuras 1 a 3). Com auxílio da tomografia e de dois radiologistas a localização precisa do LS subjacente foi identificada na pele com marcação cutânea através de caneta hidrográfica.

Durante as cirurgias injetou-se 2 ml de azul patente em região periareolar em quatro pontos diferentes, com leve massagem aplicada nos locais por período de 5 minutos em média. Em cinco pacientes, utilizou-se ainda o gamma probe. Posteriormente, através de incisão cutânea, no nível previamente marcado no cavo axilar, realizou-se dissecação dos planos adjacentes, de forma suave, para identificar o ducto linfático coletor corado e posterior localização do LS e/ou linfonodos parassentinelas. Este foi encaminhado para análise histológica peroperatória. A linfadenectomia axilar só foi realizada nos casos em que o exame histológico peroperatório demonstrou comprometimento dos linfonodos examinados.

RESULTADOS

Em todas as pacientes observamos a drenagem de contraste iodado pelos vasos linfáticos para a região axilar, sendo que em uma notamos a presença de vaso linfático drenando para cadeia mamária interna. A densidade de contraste no vaso foi superior na fase imediata pós-contraste, caindo levemente no terceiro e sétimo minutos, considerando-se, assim, a fase imediata como o pico do contraste.

O LS foi identificado previamente ao contraste, sendo que apenas 11 dos LS apresentaram captação na avaliação imediata, uma não apresentou intensificação pelo contraste na fase imediata, porém, houve intensificação após o terceiro minuto. Nesta, o linfonodo parassentinelas demonstrou captação do contraste de



Figura 1. Reconstrução MIP, plano axial (pós-contraste).



Figura 2. Reconstrução MIP, plano sagital oblíquo (pós-contraste).

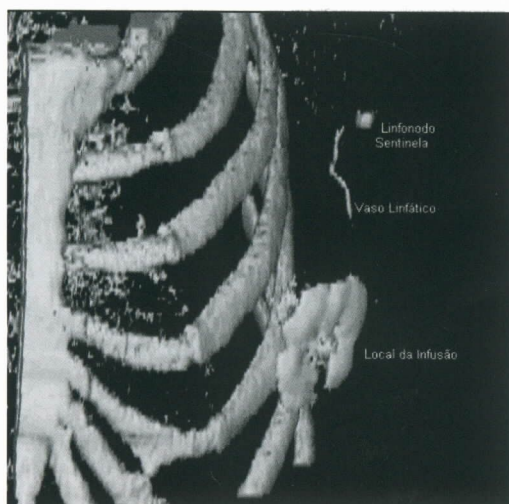


Figura 3. Reconstrução tridimensional periareolar evidenciando o local da punção, vaso linfático de drenagem e linfonodo sentinela (pós-contraste).

forma intensa, localizando-se em nível mais profundo ao músculo peitoral menor (Nível II de Berg). No total, a linfografia por TC foi capaz de demonstrar 17 LS e seis parassentinelas. A média das dimensões dos linfonodos foi de 0,8 cm no maior diâmetro, sendo que o maior linfonodo encontrado tinha cerca de 1,7 cm, no maior eixo.

Em uma das pacientes, com diagnóstico pré-operatório de carcinoma lobular invasivo de 1 cm de diâmetro, diagnosticado pelo tríplice diagnóstico (exame clínico, mamografia complementada por ultra-sonografia e citologia), cuja programação inicial era quadrantectomia, a tomografia identificou a presença de segunda lesão a 3 cm de distância, alterando assim a programação cirúrgica para adenomastectomia, BLS e reconstrução imediata com prótese. O exame histológico intra-operatório comprovou os achados de tomografia, não detectados previamente por exame clínico, mamografia e ultra-sonografia mamária (figura 4).

Após a linfografia por TC, marcou-se a projeção cutânea como previamente descrito, e os pontos de referência anatômica relacionados ao LS foram transmitidos ao cirurgião. Nos casos nos quais foi realizado linfocintilografia, houve correspondência na marcação cutânea dos dois métodos.

Em todas as pacientes utilizou-se como corante o azul *patent*, para identificação intra-operatória do linfonodo. Em cinco delas, utilizou-se adicionalmente a linfocintilografia com ^{99m}Tc e gama probe. Houve correlação em todos os casos entre a localização do LS e o ponto de marcação cutânea. Esta possibilitou melhor programação da incisão e redução do tempo cirúrgico, uma vez que o cirurgião já conhecia, no pré-operatório, os parâmetros anatômicos precisos,

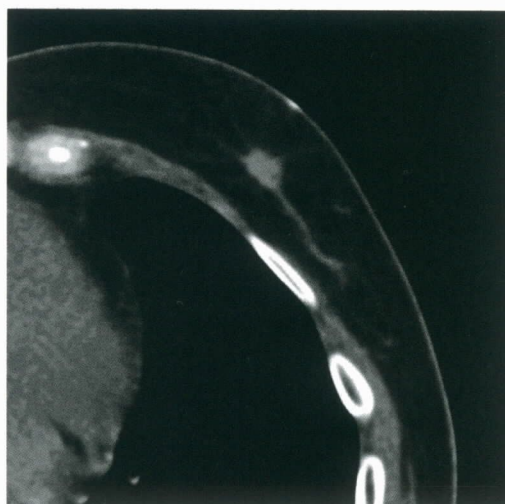


Figura 4. Carcinoma lobular invasivo com extensão intraductal (multifocal).

além da coloração em azul do coletor linfático para a identificação do LS (figura 1).

Uma das pacientes tinha tumor bilateral sincrônico e o estudo por linfografia por TC foi realizado para ambas as lesões.

Os achados histopatológicos das biópsias dos tumores estão descritos de acordo com a tabela 1. Em apenas quatro pacientes, houve invasão tumoral nos LS, incluindo a paciente que tinha o linfonodo maior que 1 cm. Em um deles não foi realizada a dissecação axilar, pois havia sido programado quimioterapia neo-ajuvante, com intuito de redução do diâmetro tumoral e a biópsia do sentinela foi realizada com intuito fornecer dados prognósticos para a programação desta. A BLS pré-quimioterapia possibilitou fidedigna informação do *status* axilar, sem interferência da quimioterapia sobre o *status* linfonodal, possibilitando melhor programação terapêutica.

DISCUSSÃO

A realização da biópsia do linfonodo sentinela, em substituição à linfadenectomia axilar, apresenta

resultados semelhantes em estudos realizados por diversos autores^{6,8-10,14}. Recente publicação da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) avalia diferentes critérios para a realização deste procedimento, assim como seus níveis de evidência⁶.

De acordo com a ASCO, a associação das técnicas radioguiada e do corante vital, são as que apresentam maior sensibilidade, embora em 69 estudos randomizados controlados, com inclusão de 8.059 pacientes, a sensibilidade da BLS variou entre 71% e 100%, com índice médio de falso-negativo de 8,4% nos estudos avaliados⁶. A presença de obesidade, assim como idade avançada, são fatores que diminuem a sensibilidade do método, com redução da capacidade de identificação do LS, o que, obrigatoriamente, conduz o cirurgião a realizar a linfadenectomia axilar nestes casos⁶.

Conforme os resultados obtidos, a linfografia por TC permitiu determinar precisamente a drenagem linfática das mamas e sua relação com o LS, além de demonstrar pontos de referência anatômica através das técnicas de reconstrução tridimensional para mapeamento axilar pré-operatório, facilitando, assim, o entendimento espacial da via de drenagem linfática mamária e melhor programação do acesso cirúrgico ao LS.

Tabela 1. Achados clínico-histológicos das pacientes submetidas à biópsia do linfonodo sentinela guiada por linfotomografia computadorizada com ioversol.

N	Nome	Idade	Tipo Histológico	Tumor (cm)	LN Sent	Axila	Lado
1	LVG	31	CDI	1,0	Negativo		JQSSSE
2	NAN	46	CDIS comedo	2,5	Negativo		JQSSSD
3	NAN	46	CDI	1,0	Negativo		QSLE
4	ZRC	77	CDI	2,0	Negativo		QSLD
5	RIG	31	CDI	2,5	+	0/14 LN	QSLE
6	RAB	34	CDI	3,0	+	11/13 LN	QSLE
7	AFCC	40	CDIS comedo	3,0	Negativo		QSLE
8	ARNS	53	CLI *	0,5	Negativo		JQQIIE
9	DF	67	CDI	1,3	Negativo		JQQLLD
10	OMG	55	CDI	1,5	Negativo		JQQLLE
11	JC	27	CDI	1,8	Negativo		RRAAE
12	MCCC	54	CLI	4,0	Parasent +	**QT Neo	QSLE
13	MGS	43	CDI	2,0	Negativo		QSLE
14	NDS	58	CDI	0,5	Negativo		QSLE
15	RCTO	53	CDI	2,0	Negativo		JQQIIE
16	YHCR	52	CDI	1,0	+	0/13	RRAAE

*(8) CLI multicêntrico detectado pela TC; Modificado programação cirúrgica de quadrantectomia para adenomastectomia com reconstrução imediata; **(12) Paciente encaminhada para QT neoadjuvante. Não realizada a linfadenectomia axilar.

Em relação às demais técnicas, foi a única capaz de oferecer ao cirurgião mapeamento linfático tridimensional e informar pontos de referência anatômicos, o que facilitou a realização da BLS. Apresenta ainda a possibilidade de rastreamento de metástases toracoabdominais em tempo único sem interferir no resultado das imagens após a realização da infusão subcutânea do contraste. Esse dado é interessante, sobretudo naquelas pacientes com tumores localmente avançados, onde não há comprometimento clínico axilar, e pretende-se iniciar a quimioterapia neo-adjuvante, sem no entanto, perder a informação prognóstica axilar^{7,13}. De acordo com o painel de consenso da ASCO, estas devem ser preferencialmente submetidas à BLS pré-quimioterapia, e caso este não apresente comprometimento, não há justificativas para posterior linfadenectomia⁶.

Quando comparados aos resultados obtidos com o uso do azul *patent* e do gamma probe, pudemos observar concordância entre os três métodos empregados, o que demonstra a aplicabilidade desta em associação com o azul *patent* na localização do LS.

Em hospitais onde a medicina nuclear não está encontra disponível, não é possível a realização da BLS radioguiada por ^{99m}Tc com o uso do gamma probe.

Por sua vez, diversos autores demonstraram menor sensibilidade da técnica com o emprego isolado do corante vital⁶⁻⁸. A possibilidade da associação do mapeamento linfático tomográfico computadorizado helicoidal ofereceu melhor sensibilidade à técnica do corante. Em nosso meio, existe maior disponibilidade à realização desta, do que o uso do gamma probe e medicina nuclear.

Uma vez que houve concordância da linfografia por TC com os métodos habitualmente empregados para localização do LS em 100% dos casos, pudemos demonstrar a aplicabilidade deste para a identificação deste linfonodo.

Infelizmente apenas a localização deste não foi capaz de prever seu envolvimento tumoral, obrigando a realização da excisão cirúrgica do linfonodo. A busca incessante por métodos não-invasivos para predição do *status* linfonodal, como PetScan^{4,5,15}, linfografia computadorizada associada à avaliação de critérios de captação pré e pós-contrastes do LS ou até mesmo a associação de biópsia percutânea guiada por estereotaxia do LS deve ser estimulada, com objetivo de redução de morbidade, custos e sem, no entanto, deixar de obter a informação prognóstica destes.

KEY WORDS

Breast cancer;
Sentinel lymph node;
Computed tomography.

ABSTRACT

BREAST SENTINEL LYMPH NODE MAPPING BY COMPUTED TOMOGRAPHY

The main prognostic factor in breast cancer is the lymph node status. Sentinel lymph node mapping (SLNM) can be done by several non invasive techniques. Patent blue dye is the most common used technique, followed by radioactive particles with intraoperative probe detection of the lymph node uptake. Recent studies with computerized tomography (CT) using iodide contrast medium, demonstrated lymph node chain after injection of contrast around the lesion. The aim of this study is to evaluate this method in comparison to Patent blue dye and histology. Sixteen patients with breast cancer were studied with helicoidal CT using non ionic iodide contrast medium (2ml) injected around the areole area. After gentle massage during two min, image acquisition was done immediately, three min and seven minutes, with 3mm thickness. Reformatting to one mm and 3D reconstruction were obtained. Patent blue dye and probe techniques were done during surgery. Four of sixteen patients (25%) submitted to this investigation, had positive lymph node histopathology for cancer. One of the positive patients (25%), did not show lymph node enhancement as all others did, after contrast injection. The procedure seems to be very useful to study the SLN.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BORGESTEIN PJ, MEIJER S, PIJERS RJ, VAN DIEST PJ. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method. *Ann Surg* 2000;232:81-9.
2. FRASSON AL, MILLEN E, ZERWES FP, WINNIKOW E, LUINI A, GATTI G. Biópsia do linfonodo sentinela em câncer de mama. In *Propedêutica em Mastologia 1a ed.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005, p.399-413.
3. GIULIANO AE, KIRGAN DM, GUENTHER JM et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401.
4. GRECCO M, CRIPPA F, AGRESTI R et al. Axillary lymph node staging in breast cancer by 2- fluoro-2-deoxy-d-glucose-positron emission tomography: clinical evaluation and alternative management. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(8):630-4.
5. LOVRICS PJ, CHEN V, COATES G et al. A prospective evaluation of positron emission tomography scanning, sentinel lymph node biopsy, and standard axillary dissection for axillary staging in patients with early stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11(9):846-53.
6. LYMAN GH, GIULIANO A, SOMMERFIELD MR et al. American society of clinical oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early – stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(30):1-8.
7. MAMOUNAS EP, BROWN A, ANDERSON S et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from national surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2694-702.
8. NAIK MA, FEY J, GEMIGNANI M, SACHINI V et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow up of 4008 procedures. *Ann Surg* 2004;240(3):462-71.
9. PUROSHOTANAD, UPPONIS, KLEVESATHMB et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4312-21.
10. SAKORAFAS GH, TSIOTOU A, BALSINGER BM. Axillary lymph node dissection in breast cancer – current status and controversies, alternative strategies and future perspectives. *Acta Oncol* 2000;39:455-66.
11. SUGA K, OGASAWARA N, OKADA M, MATSUNAGA N. Interstitial CT lymphography-guided localization of breast sentinel lymph node: preliminary results. *Surgery* 2002;133(2):170-9.
12. SUGA K, OGASAWARA N, YUAN Y et al. Visualization of breast lymphatic pathways uit an indirect computed tomography lymphography using non ionic monometric contrast médium iopamidol. *Investigative. Radiology* 2003;38(2):73-84.
13. TROCHA SD, GIULIANO AE. Sentinel node in the era of neoadjuvant therapy and locally advanced breast cancer. *Surg Oncol* 2003;12:271-6.
14. VERONESI U, PAGANELLI G, GALIMBERTI V et al. Sentinel lymph node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997;349:1864-7.
15. ZORZONOZA G, VELLOSO-GARCIA MJ et al. 18F- FDG PET complemented with sentinel lymph node biopsy in the detection of axillary involvement in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:15-9.

Endereço para correspondência:

Eduardo Millen
Rua 40 nº 14, 10º andar, sala 1003, Vila Sta Cecília
27345-360 – Volta Redonda, RJ
E-mail: eduardomillen@uol.com.br



Estela Regina Eidt
Radiá dos Santos
Maria Célia Resende Djahjah
Hilton Augusto Koch

Serviço de Radiologia
da Mama do Complexo
Hospitalar Santa Casa
de Porto Alegre

CORRELAÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO BI-RADS EM MAMOGRAFIA E ECOGRAFIA COM O RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO NA AVALIAÇÃO DAS LESÕES MAMÁRIAS IMPALPÁVEIS SOB A FORMA DE LOCALIZAÇÕES PRÉ-OPERATÓRIAS

Rev bras Mastol 2005; 4:177-181

UNITERMOS

Lesões mamarias impalpáveis;
Mamografia;
Ultra-sonografia mamária
Biópsia.

RESUMO

Foram analisados 100 lesões mamárias, as quais foram submetidas à marcação pré-operatória, por serem impalpáveis, e foi utilizado o critério Bi-rads (*Breast Imaging and Data System*), caracterizando as lesões e sua indicação para a exérese. Foi avaliada a correlação entre a indicação da retirada da lesão e seus achados anatomopatológicos, calculando o seu valor preditivo positivo de 52,2%, sendo que os dados da literatura falam deste valor dentro de 20% a 40%. Nos casos Bi-rads 5, todos os resultados anatomopatológicos foram malignos, dentro do Bi-rads 4, 17 casos apresentaram resultado histológico benigno, cinco casos pré-malignos e 17 casos malignos, no Bi-rads 3, dos 31 casos encontrados, 29 apresentaram resultados benignos e dois casos malignos, no Bi-rads 2, todos os 13 casos foram histologicamente benignos.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais freqüente no mundo e o primeiro entre as mulheres (cerca de 1 milhão de novos casos estimados). No Brasil, o número de novos casos de câncer de mama esperados para 2005 é de 49.470 casos com risco estimado de 53 casos a cada 100 mil mulheres¹¹.

A mamografia tem como objetivo primário a detecção do câncer de mama clinicamente oculto em estágio precoce de seu crescimento, na esperança de interromper a história natural da neoplasia maligna em mulheres acima de 40 anos^{8,12,13}. É a única moda-

lidade de rastreamento que pode detectar com certeza uma malignidade oculta em mulheres assintomáticas. Os cânceres detectados apenas pela mamografia são propensos a serem de tamanho menor e estágio mais anterior (estágios 1 e 2) que os cânceres clinicamente evidentes (estágios 3 e 4) e por isso apresentarem prognóstico mais favorável.

Por essa razão, seu papel como exame de rastreamento é de suma importância e o advento da mamografia de alta resolução trouxe aumento de detecção de vários tipos de alterações, muitas das quais não provenientes do câncer. Ainda não há um teste que possa diferenciar lesões malignas das benignas, com

a mesma exatidão que a análise histológica^{1,2,5}. Deve-se destacar a diferença entre detecção e diagnóstico. A detecção é a capacidade de encontrar anomalias e o diagnóstico é a capacidade de determinar se a patologia é benigna ou maligna. Se forem realizadas biópsias de todas as lesões subclínicas, encontradas nas mamografias, o número de cânceres encontrados será altíssimo, mas o número de pacientes biopsiadas sem necessidade será inaceitável, e os custos destes procedimentos muito elevados^{8,9}. Por causa dos custos envolvidos, o número de biópsias executadas em consequência da mamografia é realizada à medida do valor preditivo positivo (VPP). Historicamente, o VPP para uma anormalidade suspeita não-palpável, encontrada na mamografia, varia de 20% a 40%. O VPP não pode ser avaliado isoladamente. Deve ser avaliado conjuntamente com outros fatores. Um dos elementos primários que influencia o VPP é a probabilidade prévia de câncer na população. Como a probabilidade prévia de câncer aumenta com a idade da população de mulheres que está sendo rastreada, o VPP é influenciado pela idade, isso reflete no aumento gradual na incidência de câncer na população e ocorre com o aumento crescente de sua idade^{7,14}.

O objetivo do estudo é determinar a sensibilidade o valor de predição positivo de malignidade e a acurácia das categorias 4 e 5 do padrão de classificação *breast imaging reporting and data system* (Bi-rads), correlacionando a imagem com os resultados anatomopatológicos de lesões impalpáveis de mama, com orientação de fio guia e a exérese da lesão no serviço de radiologia, especificamente voltado para a imagem da mama. Além disso, calculou-se sensibilidade, especificidade, valor de predição positiva de malignidade, comparando-se com resultados encontrados na literatura.

MÉTODO

Estudo transversal retrospectivo, baseado em dados coletados no Serviço de Radiologia da Mama do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, divididos em dois hospitais, Dom Vicente Sherer e Santa Rita. As pacientes revisadas foram aquelas que apresentaram em seu exames alterações mamográficas e ecográficas, segundo critérios do Bi-rads, com indicação de biópsias (localização pré-operatória) da mama mesmo nos casos em que não eram indicativos de biópsias, à indicação do seu médico assistente, no período de 1 de janeiro de 2004 a 31 de dezembro de 2004.

As localizações pré-operatórias, realizadas no Hospital Dom Vicente, usaram mamógrafo Mammomat 3000 da Siemens e ecógrafo Schimatzu, a agulha

utilizada foi a de Kopans, e as técnicas utilizadas foram a estereotática e placa fenestrada (biplanar) por ecografia com transdutor 7,5 Mhz. No Hospital Santa Rita, o mamógrafo utilizado é o Mamomat 1000 da Siemens, a agulha utilizada foi a de Kopans e a técnica utilizada é a da janela fenestrada. Para realização da localização pré-operatória foram realizadas incidências, crânio caudal, perfil absoluto para a localização exata da lesão na placa fenestrada. Na localização por estereotaxia faz-se a janela para encontrar a lesão.

Foram revisados todos os casos armazenados nos arquivos dos dois hospitais (D. Vicente e Santa Rita) sendo que o resultado anatomopatológico foi revisto no Serviço de Patologia da Santa Casa, via Internet, ou solicitado aos médicos assistentes das pacientes. Foi pesquisado: a idade das pacientes, o Bi-rads, se o procedimento e a marcação foram realizadas por mamografia ou ecografia. O resultado da mamografia usando a classificação Bi-rads e o resultado anatomopatológico se foi benigno, pré-maligno ou maligno.

RESULTADOS

1) Dados da amostra

O número total de casos válidos foi de 100. Da amostra inicial de 107 casos, foram excluídos sete por insuficiência de dados (falta de laudo anatomopatológico).

A faixa etária situou-se entre 25 e 77 anos, com média de 53,4 anos (tabela 1).

Todas eram do sexo feminino.

2) Resultados dos exames efetuados

As lesões foram visualizadas através de mamografia e ultra-sonografia mamária nos quais 79 exames eram mamografia e 21 ultra-sonografias mamárias.

Tabela 1. Faixa etária das pacientes.

Faixa etária (em anos)	Pacientes	Frequência (%)
21 a 30	2	2
31 a 40	8	8
41 a 50	31	31
51 a 60	33	33
61 a 70	20	20
71 a 80	6	6
Total	100	100

3) Resultado das análises mamográficas e ultrasonográficas com resultado anatomopatológico

As lesões avaliadas foram divididas em nódulos (52 casos), microcalcificações (41 casos) assimetria focal (4 casos) e distorção da arquiteutura (3 casos).

- 3.1 Nódulos. Em 52 casos estudados, 31 (63%) eram benignos, 20 (35%) malignos e 1 pré-maligno (2%).
- 3.2 Microcalcificações. Em 41 casos estudados, 24 (58%) eram benignas, 4 (10%) eram pré-malignas e 14 (32%) eram malignas.
- 3.3 Assimetria Focal. Em 4 casos estudados, 3 (75%) foram benignos e 1 (25%) maligno.
- 3.4 Distorção da arquiteutura. Em 3 casos, avaliados, 2 (66%) foram benignos e 1 (33%) maligno.

4) Análise segundo as categorias do Bi-rads

Os exames foram laudados através do critério Bi-rads, nos quais foram classificados em (tabela 2):

O tipo de Bi-rads mais encontrado foi o 4, com 39% dos casos.

Correlacionando o tipo de exame com o Bi-rads, na ultra-sonografia o tipo de lesão mais encontrado foram os nódulos e na mamografia as microcalcificações

5) Análise das lesões benignas

Dos 59 casos benignos avaliados, o resultado anatomopatológico com maior frequência encontrado nos nódulos foi fibroadenoma (73%), em segundo lugar encontramos as alterações fibrocísticas benignas (17%) e a mastopatia fibrosa (10%).

Nas microcalcificações, a lesão mais frequentemente encontrada em 54% dos casos é a alteração fibrocística benigna, o fibroadenoma corresponde a 20% e papiloma intraductal a 12,5%, a hiperplasia sem atipias 8,5% e adenose em 5%.

Tabela 2. Bi-rads.

Bi-rads	Pacientes	Frequência (%)
2	13	13
3	31	31
4	39	39
5	17	17
Total	100	100

6) Análise das lesões pré-malignas

Em cinco casos, as lesões foram classificadas como pré-malignas. Hiperplasia atípica foi a única lesão encontrada em quatro casos, nas microcalcificações e um caso de nódulo.

7) Análise das lesões malignas

Foram observados 36 casos. Nos nódulos, 20 (55%) casos a maior incidência foi o carcinoma ductal invasor correspondendo a 15 (75%) dos casos, carcinoma *in situ* (CDIS) foi diagnosticado em três (15%) casos e lobular Invasor em dois (10%).

Nas microcalcificações, 14 (38%) casos, o carcinoma ductal *in situ* foi o de maior incidência com dez (72%) casos, sendo que nove (90%) casos de carcinoma ductal *in situ* de alto grau e quatro (28%) casos de carcinoma ductal invasor.

Tanto na assimetria focal quanto na distorção da arquiteutura ambas com um caso o resultado anatomopatológico encontrado foi de carcinoma ductal invasor.

Em relação as imagens, tanto mamográficas como ecográficas, consideradas malignas (Bi-rads 4 e 5) no total de 56 exames, foi observado 34 (60,7%) lesões comprovadas histologicamente malignas e 22 (48,5%) histologicamente benignas (incluindo cinco (5%) casos pré-malignos). A partir desses dados, verificamos que os critérios mamográficos e ultra-sonográficos demonstraram a sensibilidade de 94,4%, especificidade de 65,6%, valor preditivo positivo de 60,7%, valor preditivo negativo de 95,4% e acurácia de 76%. A prevalência da patologia maligna foi de 36%.

DISCUSSÃO

Os programas de rastreamento mamográfico para diagnóstico do câncer de mama aumentaram o número de pacientes com lesões mamárias suspeitas de malignidade, assim como o de carcinomas iniciais da mama, em sua maioria clinicamente ocultos.

A faixa etária de maior predominância no estudo foi de 25 a 77 anos com média em 53,4 anos. Já Frasson e col.⁸ verificaram que a média de idade de suas pacientes foi de 52,1 anos, com variação de 17 a 80 anos. Em nossa amostra, a média de idade da população com lesões benignas foi de 50,7 anos e com lesões malignas 56,2, correspondendo com ao que refere Gianotti⁹, na qual sua população com lesões benignas tinha média de idade de 49,9 anos e lesões malignas de 50,3, evidenciando que lesões malignas têm maior ocorrência na população mais idosa.

Sendo que a idade, segundo Kopans¹⁴, é o principal fator que interfere na medida do valor preditivo positivo, pacientes acima de 50 anos a incidência de câncer de mama é maior, demonstrando que estes resultados são reflexão do aumento gradual na incidência do câncer na população que ocorre com o aumento crescente de sua idade.

Avaliando especificamente a mamografia e a ultra-sonografia temos VPP de valores diferentes, na mamografia o VPP, é de 52,2%, e o tipo de lesão mais encontrada são as microcalcificações, que geralmente são menos específicas se comparada aos nódulos, vários estudos demonstram esta relação. Considerando somente a ultra-sonografia mamária o VPP é de 100%, onde a lesão mais encontrada foram nódulos e todos os casos considerados malignos apresentaram histologia comprovando esse resultado.

Em relação as imagens tanto mamográficas como ultra-sonográficas consideradas malignas (Bi-rads 4 e 5) no total de 56 exames foi observado 34 (60,7%) lesões comprovadas histologicamente malignas e 22 (48,5%) histologicamente benignas (incluindo cinco (5%) casos pré-malignos), a partir desses dados verificamos que os critérios mamográficos e ecográficos demonstraram a sensibilidade de 94,4%, especificidade de 65,6%, valor preditivo positivo de 60,7%, valor preditivo negativo de 95,4% e acurácia de 76%. A prevalência da patologia maligna foi de 36%.

O VPP para malignidade encontrado na nossa amostra foi de 52,2% por mamografia, considerado alto se compararmos com a literatura. Segundo Libermann¹⁵ e Orel¹⁶, o valor preditivo aceito seria de 20% a 40%.

Dentro das lesões consideradas suspeitas e altamente suspeitas para malignidade, Bi-rads 4 e 5 apresentou alto índice lesões histologicamente malignas. No trabalho de Febles⁶, ele encontrou um VPP para cada tipo de categoria, sendo que na categoria 4 foi de 33% e na 5 de 92%.

Dentro das lesões malignas, total de 36 casos, 19 (53%) casos foram diagnosticados com carcinoma ductal invasivo na forma de nódulos 15 (76%). Já 13 (36%) casos se apresentaram em forma de carcinoma *in situ*, sendo que dez (76%) casos na forma de mi-

crocalcificações, e o tipo histológico mais comum foi o carcinoma *in situ* de alto grau e quatro (11%) casos foram diagnosticados com carcinoma lobular invasor.

Frasson e col.⁸, no seu estudo em lesões mamárias impalpáveis, quando não biopsiar, encontrou 73% de carcinoma ductal Invasor, 19,7% de carcinoma ductal *in situ*, 1,1% de carcinoma tubular, carcinoma gelatinoso em 3,4% e carcinoma lobular infiltrante em 2,3%.

Analisando as pacientes com achado de benignidade, 59 (59%), o fibroadenoma foi a lesão benigna mais encontrada (73%) das lesões, em segundo lugar as alterações fibrocísticas benignas (17%), em 10% das lesões foram diagnosticadas a mastopatia fibrosa.

Febles⁶ encontrou dentro das lesões benignas do seu estudo 47% dos seus casos o fibroadenoma, 27% de hiperplasia sem atipias e 21% de outros tipos de lesões.

Dentro das lesões pré-malignas foram diagnosticados cinco (5%) casos, estes com diagnóstico de hiperplasia ductal com atipias, comparando com o estudo do Frasson e col.⁸ mantêm-se a mesma percentagem dos casos.

São muitos os estudos publicados que avaliam o VPP para o câncer de mama nas lesões mamárias impalpáveis e com o advento da mamografia de alta resolução e o seu uso rotineiro como rastreamento, hoje é comum nos consultórios dos mastologistas a presença de pacientes que vão á consulta por mamografia alterada havendo a necessidade de uma boa avaliação mamográfica seguindo os critérios do Bi-rads, para a indicação precisa da necessidade da biópsia. A biópsia pode ser por procedimento percutâneo microinvasivo (puncção com agulha fina, corebiopsy, mamotomia) ou por procedimento diagnóstico macroinvasivo com localização pré-operatória (agulhamento e ROLL). Estudando-se vários trabalhos publicados, sabe-se que a exérese cirúrgica ainda apresenta melhor resultado padrão, sendo a sua incidência de erro em torno de 0,2% a 0,8%. Com VPR de 52,2% nas mamografias, que corresponde a valor suficientemente alto para se indicar uma biópsia cirúrgica, embora resulte em grande número de biópsias que demonstram benignidade.

KEY WORDS

Impalpable breast lesions;
Mammography;
Breast ultra sonography;
Biopsy.

ABSTRACT

CORRELATION OF BI-RADS CLASSIFICATION WITH MAMMOGRAPHY, ECOGRAPHY AND HISTOPATHOLOGY OF IMPALPABLE BREAST LESIONS

A hundred breast palpable lesions were analyzed after the pre surgery labeling. The BI RADS (Breast Imaging and Data System) criteria was used. Lesions were identified and indicated to exeresis. The correlation between the indication to lesion's removal and the histopathology findings were evaluated. The predictive positive value was 52,2% while literature data is 20-40%. All histopathology results for BI RADS 5 were malignant. In BI RADS 4 17 cases were benign, 5 cases were pre malignant and 17 were malignant. Of the 31 cases BI RADS 3, 29 were benign e 2 malignant. All 13 BI RADS 2 cases were benign.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABREU E LIMA MC. Comparação entre fragmentos obtidos com agulhas de calibres 14 e 12 em "core biopsy" estereotáxica de lesões palpáveis: diferenças entre tamanho e frequência de tipos de lesões diagnosticadas. Rev Bras Rad 2001;34:5-8.
2. AZEVEDO CM. Radiologia da mama. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan. 1994;105-76,179-82,187-98.
3. BERG WA, D'ORSI CJ, JACKSON VP et al. Does training in the breast imaging reporting and system (BIRADS) improve biopsy recommendations or feature analysis agreement with experience breast imagers at mammography? Radiology 2002;224:871-80.
4. CENTENO A, KOCH R, FREUD L et al. Correlação anatomorradiológica de alterações mamárias através de core biopsy e punção aspirativa por agulha fina. Rev bras Mastol 2004;14:21-7.
5. DOWLATSHAHI K, GENT HJ, SCHMIDT R et al. Nonpable breast tumors:diagnosis with stereotaxic localization and fineedle aspiration. Radiology 1989;170:427-33.
6. FEBLES G, CANESSA C, MATE M et al. Categorización de lesiones mamarias subclinicas:su valor predectivo en relación con los hallazgos histopatológicos. Rev Lat Mastol 2004;5:54-8.
7. FEIG SA. Ductal carcinoma in situ. Implications for screening mammography. Radiol Clin North 2000;38:653-68.
8. FRASSON A, KOCH HA, MORIGUCHI EH et al. Lesões mamárias não palpáveis quando não biopsiar? Rev bras Mastol 1999;9:7-14.
9. GIANNOTTI IA. Correlação entre diagnóstico por imagem e histologia de lesões não palpáveis de mama. Rev Bras Cancerol 2003;49:87-90.
10. GISVOLD JJ, MARTIN JK. Prebiopsy localization of nonpalpable breast lesions. AJR 1984;143:477.
11. INSTITUTO NACIONAL DO CANCER (INCa/MS). Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil, 2005. Disponível em: <http:// www.inca.gov.br/estimativa/2005/index.asp?conteudo_view.asp&ID>. Acesso em: 20 setembro 2005.
12. JACKSON VP. Screening mammography: controversies and headlines. Radiology 2002;225:323-326.
13. KOCH HA, MARANHÃO NM, DUARTE DL et al. Programa de treinamento em mamografia do Colégio Brasileiro de Radiologia. 1ª ed. São Paulo. 2004:38-4,92-3,107-2.
14. KOPANS DB. Imagem da mama. 2ªed. Rio de Janeiro: Medsi 2000:211-28,375-300,439-44,637-51,791-90.
15. LIBERMAN L, ABRAMSON A, SQUIRES FB et al. The breast imaging reporting and data system: positive predictive value of mammographic features and final assesment categories. AJR 1998;171:35-40.
16. OREL SG, KAY N, REYNOLDSC S et al. BI-RADS categorization as a predictor of malignancy. Radiology 1999;211:845-50.

Endereço para correspondência:
Estela Regina Eid
Rua 2500, 380, Centro
Balneário Camboriú, SC
E-mail: estelaeidt@yahoo.com.br



Ricardo Laier Franco
 Laura Ferreira Rezende
 Maria Salete Costa Gurgel

Departamento de
 Tocoginecologia da
 Universidade Estadual
 de Campinas e Clínica
 de Fisioterapia
 Ferreira Rezende

SÍNDROME AXILLARY WEB

Rev bras Mastol 2005; 4:182-185

UNITERMOS

Câncer de mama;
 Movimento do ombro;
 Pós-operatório;
 Síndrome *axillary web*.

RESUMO

Estudo de caso de uma paciente no pós-operatório de mastectomia com linfadenectomia axilar que apresentou evolução com importante restrição de amplitude de movimento de flexão e abdução do ombro, acompanhada de dor e cordões fibrosos musculares, caso concordante com *axillary web syndrome*. Essa síndrome apresenta apenas dois relatos na literatura e esse artigo tem como objetivo relatar o caso obtido e discutir o diagnóstico diferencial do quadro.

INTRODUÇÃO

Em 2001, Moskovitz³, da Universidade de Washington, descreveu uma série de 44 casos mostrando uma complicação não muito rara, mas sem referência na literatura, da abordagem cirúrgica da axila: a *axillary web syndrome* (AWS).

O quadro descrito foi presença de rede de cordões fibrosos visíveis sob a pele da axila, endurecidos e dolorosos, à realização do movimento de abdução do ombro. A rede está sempre presente na axila e se estende pela face medial do braço ipsilateral, frequentemente abaixo da fossa cubital e ocasionalmente até à base do polegar. Tipicamente, são dois ou três cordões palpáveis, endurecidos, dolorosos e não-eritematosos sob a pele. Não apresenta aumento de temperatura e nem sintomas sistêmicos.

Após o relato dessa série de casos, somente mais uma publicação sobre essa síndrome foi escrita em

2003, por uma unidade de mastologia de Helsinky – Finlândia¹. A AWS apresentou-se incidente em 6% das pacientes no pós-operatório de EA ou LS no estudo americano³, e em 72% dos casos após EA e em 20% após LS no estudo finlandês, daí a importância de relatar este caso de AWS para que os profissionais envolvidos no diagnóstico, tratamento e acompanhamento das pacientes com câncer de mama tenham conhecimento a respeito dessa entidade.

APRESENTAÇÃO DO CASO

JMR, 55 anos, foi encaminhada para a Clínica de Fisioterapia Ferreira de Rezende, para reabilitação da amplitude de movimento do ombro no sétimo dia de pós-operatório por câncer de mama. A paciente apresentava, também, diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico há 18 meses e estava em uso de cloroquina 400 mg/dia.

Segundo história clínica, apresentou mamografia com foco de microcalcificações agrupadas e pleomórficas no quadrante súpero-lateral da mama esquerda, com extensão de quatro centímetros e imagens nodulares múltiplas bilaterais. Foi, então, solicitada ultra-sonografia mamária que mostrou múltiplos cistos simples bilaterais em correspondência com os nódulos mamográficos e magnificação do foco de microcalcificações à esquerda, a qual confirmou o achado suspeito inicial.

A paciente foi submetida à exérese das microcalcificações pós-agulhamento mamográfico, cujo anatomopatológico revelou hiperplasia ductal atípica e um foco de carcinoma ductal *in situ* de 2 mm.

Segundo relato da paciente, após discussão exaustiva com equipe multidisciplinar, foi desconsiderada a realização de tratamento cirúrgico conservador, devido a vários fatores, extensão do foco de microcalcificações (4 cm), pequeno tamanho da mama e a contra-indicação relativa da radioterapia devido ao lúpus, sendo, portanto, realizada mastectomia simples com retirada de 22 linfonodos axilares, sem reconstrução imediata por opção da paciente. O anatomopatológico revelou ausência de neoplasia residual e linfonodos axilares negativos para metástase.

No pós-operatório (PO), a paciente permaneceu com dreno de sucção fechada a vácuo por seis dias. Iniciou fisioterapia de reabilitação 24 horas após a retirada do dreno.

Com 14 dias de PO apresentou dor no membro ipsilateral à cirurgia, que piorava com a flexão e abdução do ombro, cujas amplitudes de movimento (ADM) observadas eram de cerca de 160 e 145 graus, respectivamente. Ao exame, também, apresentava três cordões palpáveis endurecidos, fibrosos, não-eritematosos e dolorosos que iniciavam na axila, percorriam a face medial do braço e atingiam a fossa cubital (figuras 1 e 2).

No vigésimo segundo dia, houve piora significativa da sintomatologia algica e da ADM, cerca de 110 graus de flexão e 80 graus de abdução, e ao exame eram notados cordões fibrosos mais evidentes, que agora se estendiam até a base do dedo polegar (figura 3), quando, então, foi iniciado tratamento antiinflamatório não esterooidal para alívio sintomático.

A partir do trigésimo primeiro dia de PO, iniciou melhora progressiva da dor, com menor restrição da ADM do ombro, cerca de 130 graus de flexão e 110 graus de abdução, e regressão importante dos cordões fibrosos.



Figura 1. Cordão fibroso, palpável e endurecido na axila.

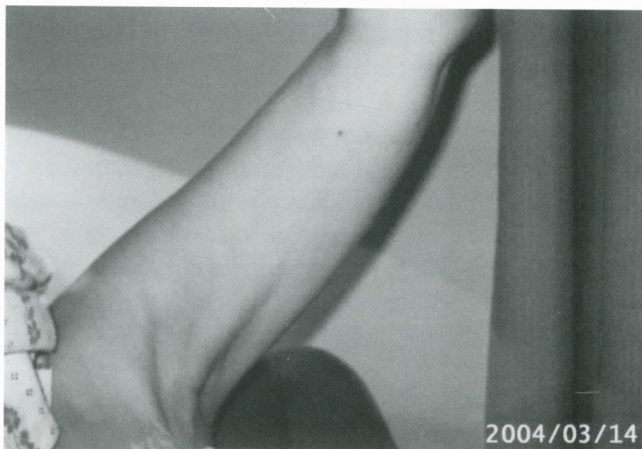


Figura 2. Cordões palpáveis endurecidos que iniciavam na axila, percorriam a face medial do braço e atingiam a fossa cubital.

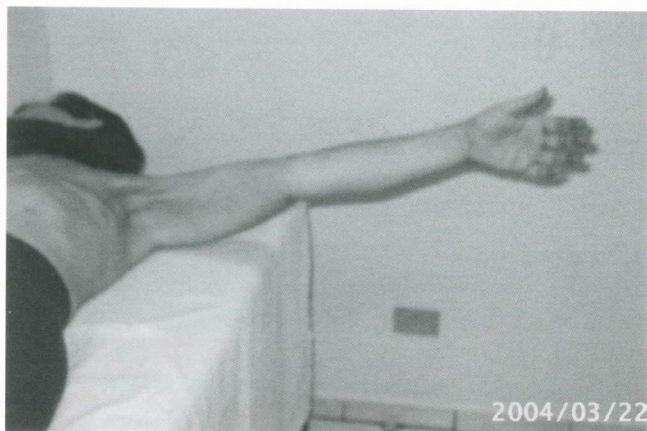


Figura 3. Cordões fibrosos mais evidentes, estendendo-se até a base do dedo polegar.

No octogésimo terceiro dia de PO, a paciente não se queixava mais de dor; ao exame físico houve completo desaparecimento dos cordões fibrosos e não apresentava seqüela funcional do membro superior ipsilateral à cirurgia, com ADM de 160 graus de flexão e 145 graus de abdução (figura 4).

COMENTÁRIOS

A AWS é uma entidade que leva a desconforto importante no pós-operatório de câncer de mama, daí a importância de saber diagnosticá-la e conduzi-la. Ela ocorre entre uma e oito semanas após o procedimento axilar levando a dor e limitação da ADM de abdução do ombro. No entanto, é autolimitada e desaparece entre dois e três meses.

A principal hipótese a respeito de sua fisiopatologia é a ruptura linfovenosa durante o procedimento axilar, não tendo relação com número de linfonodos comprometidos ou com o estágio da doença e sim com o ato cirúrgico. A análise anatomopatológica do cordão fibroso, realizada em quatro casos pelo Dr. Moskovitz mostrou a presença de vasos linfáticos e venosos superficiais dilatados e com trombos no seu interior³. Ocorre uma alteração linfovenosa, com estase e hipercoagulação como consequência da estase venosa superficial, da ruptura linfática e da alteração tecidual causada pela intervenção axilar¹.

Inicialmente, foi levantada a hipótese de doença de Mondor da axila (DM)², que realmente é um diagnóstico diferencial importante e pode ter rela-



Figura 4. Completo desaparecimento dos cordões fibrosos.

ção com lúpus eritematoso sistêmico⁴. A DM é uma tromboflebite superficial das veias torácica lateral ou toracoepigástrica, que também apresenta resolução espontânea². A DM da axila após intervenção cirúrgica para estadiamento do câncer de mama foi descrita pela primeira vez em 2004, em três casos após a realização do LS²; no entanto, a DM normalmente é formada por apenas um cordão fibroso e é restrito à axila, ao contrário da AWS em que são formados de dois a três cordões fibrosos, com início na axila, correndo pela face medial do braço e frequentemente atingindo a fossa cubital, podendo alcançar a base do polegar³. No caso relatado formaram-se três cordões fibrosos palpáveis, não-eritematosos, que iniciaram na axila, percorreram a face medial do braço e atingiram a base do polegar com importante restrição da abdução do membro acometido (menos de 90 graus no PO 14), o que exemplifica muito bem uma AWS típica.

É importante que seja diferenciado apenas de restrição articular ou encurtamento muscular pós-operatório, bem como do medo de dor ao movimento. A paciente inicialmente apresenta boa evolução pós-operatória, começa a queixar-se de dor intensa, acompanhada de limitação da ADM, principalmente do movimento de abdução, que se apresentou limitado em 74% dos casos a 90 graus ou menos³. A retração do tecido, bem como a posição da paciente no intra-operatório, pode levar a alteração linfovenosa. Além disso, a alteração tecidual ocorrida durante a cirurgia pode causar hipercoagulação tissular na região. A estase linfovenosa pode também levar a obstrução do fluxo, induzida pela abordagem axilar.

A prevenção ou a menor incidência da AWS pode ser possível através do entendimento da fisiopatologia e, especialmente, com intervenções cirúrgicas menos agressivas como o LS, que leva à menor ruptura linfática e menor agressão tecidual.

É de suma relevância que os profissionais ligados ao tratamento e acompanhamento das pacientes com câncer de mama tenham conhecimento da AWS, de sua evolução e resolução espontânea, uma vez que esta síndrome tem descrição recente e não tem relação com estágio da doença e com comprometimento dos linfonodos axilares³. A AWS leva à morbidade importante e gera grande ansiedade para o profissional e para a paciente. Dessa maneira, é fundamental a realização do diagnóstico, diferenciando-a de outras complicações pós-operatórias e, que, ciente do curso autolimitado e da não relação com agressividade do câncer de mama, o profissional possa orientar melhor essa paciente³.

KEY WORDS

Breast cancer;
Shoulder movement;
Post-operative period;
Axillary web syndrome.

ABSTRACT

AXILLARY WEB SYNDROME

This study presents the case of breast cancer woman with axillary dissection. After fourteen days postoperatively days a pain began in the member ipsilateral to the surgery that worsened with flexion and abduction of the shoulder and three cords were observed, like Axillary Web Syndrome. There are only two published cases in the literature and this article discuss this syndrome and its diferencial movement diagnosis.

REFERÊNCIAS

1. LEIDENIUS M, LAPPANEN E, KROGERUS L, VON SMITTEN K. Motion restriction and axillary web syndrome after sentinel node biopsy and axillary clearance in breast cancer. *Am J Surg* 2003;185:127-30.
2. MONDOR H. Tronculite sous-cutanée subaigue de la paroi thoracique antérieure. *Men Acad Chir* 1939;65:1271-8.
3. MOSKOVITZ A, ANDERSON B, YEUNG R et al. Axillary Web Syndrome after axillary dissection. *Am J Surg* 2001;181:434-9.

4. PAPPO I, WASSERMAN I, STAHL-KENT V et al. Mondor's disease of the axilla: A rare complication of sentinel node biopsy. *Breast J* 2004;10:253-5.

Endereço para correspondência:

Ricardo Laier Franco
Rua Joazeiro, 70, Jardim dos Estados
37701-077 – Poços de Caldas, MG
E-mail: laier.franco@rantac.com.br



Paulo Luiz Aguirre Costa
Pedro Luiz Guimarães Costa

Hospital Sírio
Libanês, São Paulo

INSTRUMENTOS PARA A DETECÇÃO DAS RADIAÇÕES DE USO INTRA-OPERATÓRIO

Rev bras Mastol 2005; 4:186-190

UNITERMOS

Linfonodo sentinela;
Detector de radiação.

RESUMO

O presente artigo tem como objetivo oferecer bases de uso da metodologia nuclear empregada na cirurgia radioguiada, familiarizando o profissional nas diferentes etapas dos procedimentos de detecção da radiação, em particular na localização do linfonodo sentinela. Discutimos o emprego das moléculas marcadas com isótopos radioativos quanto aos requisitos necessários para seu uso seguro e eficiente naquele escopo e as justificativas químicas da escolha da molécula e do isótopo "marcador". O crescente interesse dos especialistas na chamada cirurgia radioguiada, na definição espacial do linfonodo sentinela e no direcionamento correto do cirurgião para outros volumes a serem ressecados (nódulos, área de distorção arquitetural ou agrupamentos de microcalcificações), diminuindo a extensão física e temporal da cirurgia com significativa diminuição da morbidade e melhores resultados funcionais e estéticos, são suficientes para justificar a sustentação que o método tem recebido da comunidade médica. Oferecemos também neste artigo informações relativas ao melhor uso do equipamento de detecção das radiações como resolução energética, estatística de contagem, interferência de múltiplas fontes de radiação, ângulo do cone de detecção e conseqüente resolução espacial e segurança no uso de fontes radioativas não-seladas

O interesse dos especialistas na aplicação de isótopos radioativos *in vivo* em dispor de um instrumento para a detecção das radiações durante o ato operatório, remonta às observações das primeiras imagens geradas pela metodologia, particularmente naquelas situações nas quais a razão entre a radiação concentrada, no tecido doente e o tecido normal, foi significativa.

Inicialmente foram ensaiados radiofármacos com especificidade conhecida por determinado tecido, como é o caso do iodo pela tireóide, e o uso de detectores a gás tipo Geiger-Müller, colimados e revestidos

com plástico esterilizado, rastreado o leito cirúrgico e oferecendo informações contínuas da presença de radiação. Com isso permitia ao cirurgião a máxima exérese do tecido tireoideano nos casos onde era imperiosa a totalidade da remoção daquela glândula.

O conhecimento de novas moléculas marcadas com isótopos radioativos, que detêm a especificidade por determinado tecido-alvo ou que administradas por vias especiais apresentam dinâmica com seletividade para determinada estrutura, ampliou as perspectivas para o desenvolvimento de sondas de detecção

de radiação que fossem portáteis, sensíveis e com poder resolvente espacial. Esta solução, fundamental para que o volume de interesse, seja selecionado pelo cirurgião, minimiza a remoção desnecessária do tecido circunjacente.

A portabilidade da instrumentação foi resolvida com a miniaturização da eletrônica, resumida a placas e *chips* de baixo consumo de energia, a telas de cristal líquido e às baterias de alta eficiência, garantindo a autonomia do conjunto.

O detector, propriamente, apresenta características peculiares que o torna sensível e capaz de distinguir diferentes energias (resolução energética) resumindo-se hoje aos cintiladores e aos semicondutores.

Definimos a sensibilidade do detector como sendo o máximo de eventos radioativos registrados por unidade de atividade. Essa sensibilidade pode ainda ser relacionada à geometria, sendo definida como a fração da radiação emitida que atinge o detector (corresponde ao ângulo sólido proporcionado pela área de detecção e inversamente proporcional ao quadrado da distância que o separa da fonte). A sensibilidade intrínseca e a fração da radiação que atinge o detector são ali barradas, ou seja, sofrem o processo de interação com o mesmo. Esse processo é diretamente proporcional à densidade do material do qual o detector é construído e de sua espessura e é inversamente proporcional ao aumento da energia do isótopo emissor (fotopico).

A resolução energética é definida como a largura da banda de energia na meia-altura do pulso, conceito este aparentemente complicado, mas facilmente entendido a partir do conhecimento de que os raios-X característicos e os raios gama emitidos pelo decaimento dos átomos radioativos apresentam energias características (espectro de linha). No entanto, em função do espalhamento dessas radiações no processo de detecção, a energia apresenta distribuição com estatística semelhante à distribuição de Poisson perdendo, portanto, a característica inicial. Essa forma de distribuição no detector, com maior ou menor “achatamento” da curva de distribuição da emissão radioativa eletromagnética, oferece a resolução energética do detector em percentual.

$$\text{Resolução energética (meia altura do pulso)} = \Delta E / E \text{ gama}$$

Esse fenômeno decorre da incerteza na detecção da radiação e do número de elétrons produzidos pela radiação no detector (1 elétron/kev nos cintiladores e 300 elétrons/kev nos semicondutores, do qual se depreende que a resolução energética dos detectores a semicondutores é melhor). No caso das sondas de detecção de

radiação para uso intra-operatório, a melhora de resolução energética obvia a detecção da radiação de espalhamento produzida nos tecidos adjacentes, indesejável na relação entre as contagens e os eventos, primariamente provenientes do alvo do cirurgião e secundariamente provenientes da radiação de espalhamento.

A determinação da origem da radiação pelo detector é dada pela resolução espacial e, no caso das sondas de uso intra-operatório é parâmetro fundamental e, seu entendimento, garantirá o adequado uso do instrumento.

A resolução espacial diminui rapidamente com o aumento da distância fonte-detector, o aumento do campo de leitura do detector, o espalhamento oferecido pelo meio e com a redução no número de eventos registrados.

A INTERAÇÃO DA RADIAÇÃO COM A MATÉRIA

Os fenômenos mais frequentes na interação das radiações eletromagnéticas, provenientes do decaimento dos isótopos radioativos utilizados na marcação dos radiofármacos corriqueiramente usados, são o efeito fotoelétrico com a transferência de toda a energia para um elétron orbital do meio (interação) ou o efeito Compton quando apenas parte da energia é transferida para a matéria e a energia residual continua como onda eletromagnética em direção variável, podendo ou não interagir naquele mesmo meio, espalhamento que prejudica a resolução espacial, pois aparenta originar-se de direção diferente da prevista, sendo necessária a seleção da energia no fotopico – fótons primários.

O ajuste da janela energética, de forma a reduzir a detecção da radiação espalhada e garantir a resolução espacial, diminui a sensibilidade do conjunto.

ESTATÍSTICA DA DETECÇÃO DAS RADIAÇÕES

O fenômeno da desintegração radioativa é obviamente aleatório, assim como é a direção que a radiação emitida assume (geometria 4π – isotrópico), portanto, o fluxo de radiação medido, em determinada geometria, admitindo-se que a variação da quantidade de radiação pelo decaimento não é significativa entre duas medidas sucessivas, mostrará variações numéricas devidas à variabilidade intrínseca aos fenômenos envolvidos.

Admite-se que o desvio-padrão de medidas sucessivas de uma amostra radioativa corresponde à raiz quadrada do número de eventos registrados e o coeficiente de variação à razão entre esse valor e o número de eventos detectados. Esta aproximação matemática é válida e demonstrada na distribuição de Poisson.

Se o número de eventos radioativos for suficientemente grande (maiores que 10^4), a distribuição aproxima-se da Gaussiana e passam a valer as regras de contingência dessa distribuição, ou seja: 68%, 95% e 99% dos eventos ocorrem, respectivamente, com um, dois ou três desvios-padrões em relação à média.

Diante desses fatos, não deve o operador surpreender-se com as variações numéricas registradas na mesma condição geométrica, principalmente naquelas ocasiões onde a taxa de contagens (número de eventos por unidade de tempo) é pequena, lembrando que a razão do desvio sofre incremento quadrático com relação ao número de eventos, a saber: 100 contagens/t corresponde a desvio-padrão igual a 10 (10%), 10.000 contagens/t corresponde a desvio-padrão igual a 100 (1%).

A RADIAÇÃO DE FUNDO

Independente de adicionar uma fonte radioativa em um ambiente, sempre será detectada uma quantidade de radioatividade chamada radiação de fundo (*background*). Esta radiação é proveniente dos materiais componentes da alvenaria, do subsolo e de origem cósmica. Esta última tem sua penetração limitada pela camada de ar que envolve a Terra sendo, portanto, mais significativa em regiões mais altas do planeta. No entanto, a radiação de fundo natural não tem significado biológico, mas poderá servir como primeiro parâmetro de aferição do aparelho usado na detecção das radiações, pois, esta medida deverá apresentar-se estável em cada janela energética ao longo do tempo, e valores estatísticos significativos abaixo do usual podem indicar perda de sensibilidade do conjunto, enquanto valores superiores podem indicar contaminação da sonda, interferência no circuito eletrônico associado ao detector ou mesmo falha do mesmo.

No campo cirúrgico, a radiação de fundo tecidual é medida fora das áreas primárias de injeção e drenagem linfática e podem servir com o mesmo propósito, ou seja, referência de área “neutra”. No sítio do linfonodo sentinela, ou sentinelas, após sua remoção o ritmo de contagens irá aproximar-se daquele mensurado na área “neutra”.

Falhas na injeção do radiofármaco na área primária, como injeção no vaso venoso ou arterial, poderão acarretar significativo aumento da radiação de fundo corporal, podendo dificultar as leituras durante o ato operatório, particularmente na área de dissecação do linfonodo sentinela, considerando-se que o diferencial de contagens entre este e o leito cirúrgico poderá ficar estreito. Efeito também em relação à radiação de fundo, que pode dificultar a seleção da área de dissecação cirúrgica, ocorre quando da proximidade entre a área de injeção primária e o sítio de localização do linfonodo sentinela. Neste caso, além da experiência da equipe que atua com o equipamento, é válida a utilização de filtros construídos com metal de alta densidade (chumbo, ligas de estanho etc.) que, utilizados forma técnica, podem minimizar a contribuição dos eventos radioativos oriundos da área de injeção primária e do leito de dissecação do linfonodo sentinela.

EFEITOS BIOLÓGICOS DAS RADIAÇÕES E PROTEÇÃO CONTRA AS RADIAÇÕES

Até o presente, está consignada a presença de radiação natural – radiação de fundo e, portanto, a permanente exposição a essa radiação de todos os seres animados e inanimados na superfície terrestre. Qualquer taxa de exposição à radiação superior a radiação de fundo deve ser medida e, na possibilidade dessa taxa de exposição inabitual ser permanente e poder oferecer doses limites daquelas máximas permitidas para a população, estabelecidas pela legislação internacional e brasileira (AIEA e CNEN – 6 mSv/ano para corpo total), faz-se necessário definir cuidados de proteção contra as radiações para os profissionais envolvidos.

Deve haver preocupação com as estruturas corpóreas desses indivíduos, principalmente com as áreas onde a radiação foi depositada, no caso do cirurgião, patologista e outros auxiliares, os dedos, sendo para esta estrutura o limite de dose de 150 mSv/ano. Os valores, obtidos com a utilização dos radiofármacos e doses habituais para a identificação do linfonodo sentinela e da área de ressecção cirúrgica, são respectivamente de $9,3 \pm 3,3 \mu\text{Sv}$ para os dedos do cirurgião e $0,5 \pm 0,13 \mu\text{Sv}$ para o profissional que manuseia a dose. Para outros membros da equipe a dose de corpo inteiro calculada é de $0,4 \pm 0,4 \mu\text{Sv}$, sem evidências significativas de contaminações ambientais e dos rejeitos.

Os cálculos apresentados permitiram concluir que o cirurgião terá acumulado a dose de 1 mSv nos dedos, após 100 procedimentos, portanto, muito abaixo do limite reconhecido como seguro pelos organismos reguladores de utilização das radiações ionizan-

tes. Igualmente a dose de corpo inteiro para outros elementos da equipe, após 100 procedimentos, em um ano representa dose acumulada de 40 μSv , bastante distante dos limites de segurança conhecidos.

Quanto ao paciente, embora a dosimetria seja pequena e o evento isolado, requer conhecimento e consentimento prévios de que estará sendo submetido à radiação. Lembramos ainda, no que pese a segurança do emprego dos diferentes radiofármacos, que são descritas raras reações anafiláticas.

INTERFERÊNCIAS DO RADIOFÁRMACO NA DETERMINAÇÃO DO LINFONODO SENTINELA E A INSTRUMENTAÇÃO DE USO INTRA-OPERATÓRIO

Um dos primeiros radiofármacos empregados, objetivando o estudo cintilográfico das vias linfáticas e dos linfonodos foi o ouro coloidal (^{198}Au), com sucesso pela regularidade do tamanho das partículas coloidais (3 a 5 nm) e pela emissão de fótons, embora com energia alta para a instrumentação moderna (412 keV), mas que atendia à instrumentação disponível nas décadas de 1960 e 1970. No entanto, a emissão beta desse isótopo proporcionava alta taxa de dose absorvida no sítio da injeção, tornando inadequado o uso desse elemento com finalidade diagnóstica e prevalecendo algumas possibilidades terapêuticas.

A escolha do radiofármaco para a determinação do linfonodo sentinela está associada hoje à estabilidade de marcação da molécula com o isótopo, regularidade do tamanho das partículas, reprodutibilidade dos ensaios e disponibilidade no ambiente de trabalho. O isótopo de escolha é o pertecnetato ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$), em função de sua meia vida (seis horas), energia (140 keV) adequada para detecção pela instrumentação corrente (câmaras a cintilação e detectores portáteis de uso intra-operatório), baixa dosimetria para o paciente e equipe operacional e, disponibilidade nos laboratórios de radioisótopos.

Quanto às moléculas, propriamente, são elegíveis em nosso meio: a albumina humana, o colóide

de enxofre, o fitato e o dextran (PM 70 e 500, respectivamente). Salientamos que todas estas moléculas são licenciadas pelos órgãos regulamentadores do Ministério da Saúde e, comercializadas de forma estéril e liofilizada em frascos contendo vácuo, evitando a oxidação da ponte química que irá ligar-se ao $^{99\text{m}}\text{Tc}$. A escolha da molécula pelo profissional leva em conta o objetivo do estudo (apenas a visualização das vias linfáticas e das estações linfonodais utilizando-se de albumina humana marcada com $^{99\text{m}}\text{Tc}$), dinâmica do laboratório (uso corrente de colóide- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ou fitato- $^{99\text{m}}\text{Tc}$) e a experiência pessoal do médico nuclear.

As interferências do radiofármaco na determinação do linfonodo sentinela podem decorrer pela variabilidade no tamanho das partículas, resultando na “marcação” de vários linfonodos ou no retardo na progressão das mesmas. A injeção acidental no vaso sanguíneo poderá resultar em aumento da radiação de fundo e diminuindo ou, até mesmo, anulando a oferta do agente radioativo para a via linfática, prejudicando ou invalidando a utilização da sonda de detecção durante a cirurgia. A falha de marcação da molécula pelo radioisótopo pode ser resultante da oxidação da “ponte” química de ligação com o mesmo ou da perda do caráter iônico do pertecnetato ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$). Pode ocorrer ainda a degradação da molécula já marcada pelo tempo de espera antes da utilização (não é recomendável o uso do complexo marcado após seis horas). O fenômeno da presença de $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ “livre” pode também agir como interferente e, o íon isoladamente terá padrão de biodistribuição diferente do desejado e, igualmente, levando a dificuldades na utilização do detector durante a cirurgia.

Imediatamente após a injeção do radiofármaco no tecido vivo, os agentes químicos naturais (“tampões”) entram em ação, simultaneamente com a movimentação das partículas em seu deslocamento e entrada nos vasos linfáticos, podendo modificá-las quimicamente (quelação do fitato pelo cálcio, por exemplo). Partículas maiores terão seu movimento retardado e as muito pequenas têm sua permeação facilitada. Reações inflamatórias locais modificam física e quimicamente o meio, além da maior concentração de células reativas ao processo, podendo acarretar interferências imprevisíveis quanto à mobilidade das partículas radioativas disponibilizadas para o estudo.

KEY WORDS

Sentinel node;
Radiation detector.

ABSTRACT

INTRA-OPERATIVE RADIATION DETECTING INSTRUMENTS

This article has as an objective to offer consistent basis to the usage of Nuclear Medicine in radioguided surgery, familiarizing the health professional in the sequence of procedures of radiation detection, especially locating the sentinel lymph node. Hereby it is discussed the usage of molecules marked with radioactive isotopes, the necessary conditions for the procedure to be safe and efficient and the chemical reasons of the molecule and marking isotope choice. The specialists' increased interest in radioguided surgery, the precise positioning of the sentinel lymph node and the correct pointing of other masses to be excised to the surgeon (e.g. nodes, architectural distortion areas or microcalcification groupings), diminishing the surgery's physical and temporal extension with significant morbidity reduction and better aesthetic and functional results are enough to justify the support this method has been gaining from the medical community. In this article the authors also offer data to the better usage of radiation detection equipment, such as energy resolution, counting statistics, multiple radiation sources interference, detection cone angle and its consequence in spatial resolution and safety in manipulation of non-sealed radioactive sources.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARBER HB, BARRETT HH, HICKERNELL TS et al. Comparison of NaI (TI), CdTe, and HgI₂ surgical probes: physical characterization. *Med Phys* 1991;18:373-81.
2. BARROS A, CARDOSO MA, COSTA PA et al. Radioguided localisation of non-palpable breast lesions and simultaneous sentinel lymph node mapping. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(12):1561-5.
3. BLAHD WH. *Nuclear Medicine*. 2 ed. McGraw-Hill, 1975.
4. BOURGEOIS P, NOGARET JM, HERTENS D et al. How "hot" is the pathologically positive sentinel lymph node in breast cancer patients? *Nucl Med Commun*. 2003, 24(5):513-8.
5. HAKAR RK, AARSVOLD JN. Intraoperative probes. *J Nucl Med Technol* 1999;27(3):195-6.
6. KOIZUMI M, NOMURA E, YAMADA Y et al. Sentinel node detection using ^{99m}Tc-rhenium sulphide colloid in breast cancer patients: evaluation of 1 day and 2 day protocols, and a dose-finding study. *Nucl Med Commun* 2003;24(6):663-70.
7. KRETSCHMER L, ALTENVOERDE G, MELLER J et al. Dynamic lymphoscintigraphy and image fusion of SPECT and pelvic CT-scans allow mapping of aberrant pelvic sentinel lymph nodes in malignant melanoma. *Eur J Cancer* 2003;39(2):175-83.
8. MORTON R, HORTON PW, PEET DJ, KISSIN MW. Quantitative assessment of the radiation hazards and risks in sentinel node procedures. *Br J Radiol* 2003;76(902):117-22.
9. RAMPALU RS, DUDLEY NJ, THOMPSON JZ et al. Radioisotope for occult lesion localisation (ROLL) of the breast does not require extra radiation protection procedures. *Breast* 2003;12(2):150-2.
10. RENYI-VAMOS F, PELEY G, BIDLAK M et al. Radioguided excision of non-palpable breast lesions with simultaneous sentinel lymph node biopsy. *Magy Seb* 2003;56(1):9-15.
11. SILVER, S. *Radioactive Nuclides in Medicine and Biology*. 3 ed. Lea & Febiger 1968: pp.292-322.
12. SUGI K, KANEDA Y, HIRASAWA K, KUNITANI N. Radioisotope marking under CT guidance and localization using a handheld gamma probe for small or indistinct lesions. *Chest* 2003;24(1):155-8.
13. ZANZONICO P, HELLER S. The intraoperative gamma probe: basic principles and choices available. *Semin Nucl Med* 2000;30(1):33-48.

Endereço para correspondência:

Paulo Aguiar da Costa
Hospital Sírio Libanês – Medicina nuclear
Rua D. Adma Jafet, 91 – térreo – Bela Vista
01308-050 – São Paulo, SP
E-mail: pbrcosta@yahoo.com



Auro del Giglio
Ana Rita Manhani Burgos
Patrícia B. Weinschenker

Disciplina de
Hematologia e Oncologia
da Faculdade de Medicina
da Fundação ABC

O ESTUDO DA DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA EM CÂNCER DE MAMA

Rev bras Mastol 2005; 4:190-197

UNITERMOS

Câncer de mama;
Doença residual mínima;
RT-PCR;
Imunocitoquímica.

RESUMO

O termo doença residual mínima (DRM) ou micrometástase refere-se à presença de algumas células tumorais nos tecidos normais não factíveis de serem detectáveis por meio de metodologias propedêuticas convencionais como o exame clínico, métodos de imagem ou análises laboratoriais de rotina. A pesquisa de DRM em pacientes com câncer de mama se faz atualmente através da avaliação da medula óssea ou sangue periférico para a presença de células epiteliais por técnicas de imunocitoquímica ou moleculares como o Rt-PCR. Estudos citogenéticos e moleculares demonstraram que estas células albergam também alterações cromossômicas semelhantes aos tumores presentes nos pacientes e sua consistente associação com um pior prognóstico em pacientes com câncer de mama reforçam sua importância para o processo metastático. Discutiremos sumariamente, a seguir, as bases técnicas da detecção da DRM e os estudos recentes que nos permitiram conhecer algumas das características moleculares e celulares destas células malignas disseminadas. Finalizaremos este artigo com uma discussão dos trabalhos mais recentes acerca do valor prognóstico da detecção da DRM em pacientes com câncer de mama e as futuras direções da pesquisa nesta área.

O termo doença residual mínima (DRM) ou micrometástase refere-se à presença de algumas células tumorais nos tecidos normais não factíveis de serem detectáveis por meio de metodologias propedêuticas convencionais, como o exame clínico, métodos de imagem ou análises laboratoriais de rotina^{1,2}. Podemos, através do estudo da DRM, caracterizar molecular e imunofenotipicamente as células tumorais em trânsito pelos tecidos normais antes que estas se convertam em metástases detectáveis pelos métodos de rastreamento usuais. A pesquisa de DRM tem como objetivo, portanto, avaliar prognóstico de doenças tumorais, poten-

cialmente definir novas estratégias terapêuticas, além de nos prover com conhecimentos acerca do início do processo de metastatização das neoplasias.

A medula óssea (MO) é um sítio facilmente acessível e, normalmente, não contaminado por células epiteliais. Suas células, tanto as hematopoéticas como as do estroma, são de origem mesenquimal, podendo ser distinguidas das células malignas epiteliais por várias técnicas como, por exemplo, as de imunocitoquímica e moleculares²⁻⁴. Da mesma forma, a fração mononuclear do sangue periférico (FMNSP) poderia

prestar-se à detecção de DRM oriunda de tumores epiteliais já que, à semelhança da MO, as células normalmente presentes na FMNSP têm também origem mesenquimal, e a presença de células epiteliais circulantes, em pacientes com câncer, poderia também ser interpretada como DRM^{1,5}. A FMNSP seria idealmente preferível à MO, pois é de muito mais fácil obtenção e maior aceitação para os pacientes, especialmente para estudos seriados.

No passado, questionou-se as células epiteliais circulantes detectadas na MO ou FMNSP seriam viáveis e se teriam capacidade de originar metástases⁶⁻⁸. Estudos moleculares demonstraram que estas células albergam também alterações cromossômicas semelhantes aos tumores presentes nos pacientes e, sua consistente associação com pior prognóstico em pacientes com câncer de mama, reforçam sua importância para o processo metastático.

Discutiremos, sumariamente, a seguir as bases técnicas da detecção da DRM e os estudos recentes que permitiram conhecer algumas das características moleculares e celulares das células epiteliais circulantes ou detectadas na MO desses pacientes. Finalizaremos este artigo com uma discussão dos trabalhos mais recentes acerca do valor prognóstico da detecção da DRM em pacientes com câncer de mama e as futuras direções da pesquisa nesta área.

MÉTODOS PARA DETECÇÃO DE DRM EM CÂNCER DE MAMA

Essencialmente dois tipos de técnica são, hoje, mais utilizados para detecção de DRM em pacientes com câncer de mama na literatura: a imunohistoquímica e técnicas moleculares como a polimerase em cadeia após síntese de DNA complementar (cDNA), a partir de RNA mensageiro pela enzima de transcriptase reversa (RT-PCR).

TÉCNICA DE IMUNOCITOQUÍMICA

O termo imunohistoquímica (ou imunocitoquímica [ICC]) refere-se ao conjunto de reações que têm por objetivo demonstrar a presença de proteínas em tecidos ou células, baseando-se na especificidade da reação antígeno-anticorpo, a qual ocorre *in situ*, isto é, em cortes histológicos ou em preparados citológicos.

A revelação da reação é feita utilizando-se os chamados sistemas de detecção, mais frequentemente através da utilização de anticorpos conjugados com enzimas

como, por exemplo a peroxidase ou fosfatase alcalina ou ainda com elementos fluorescentes (figura 1).

O princípio da pesquisa de DRM em pacientes com câncer de mama por ICC baseia-se na detecção de epitopos epiteliais e estruturas celulares através do uso de anticorpos que não reajam com as células mesenquimais. A maioria dos anticorpos empregados é dirigida contra componentes da membrana celular ou do citoesqueleto. São exemplos de anticorpos dirigidos contra o primeiro grupo: o antígeno epitelial de membrana (EMA), globulina lipídica do leite humano (HMFG) e as citoqueratinas (CK)^{3,9}.

As CK constituem os principais componentes dos filamentos intermediários do citoesqueleto das células normais e neoplásicas de origem epitelial, servindo como marcador para essas células^{10,11}. Anticorpos contra essas proteínas parecem ser altamente específicos, apresentando reações cruzadas em menos de 5% dos casos, embora, existam relatos que estes não apresentem sensibilidade suficiente². A ICC possui alta sensibilidade, pois pode detectar uma célula neoplásica em até cerca de 10⁶ células não-tumorais¹², porém, oferece a desvantagem de sofrer interferências subjetivas e consumir muito tempo para sua realização. Entretanto, a ICC permite a caracterização morfológica das células coradas, permitindo a exclusão de elementos estranhos que apresentem reação cruzada.

Para aumentar a sensibilidade para detecção de DRM, uma alternativa seria a utilização de diversos

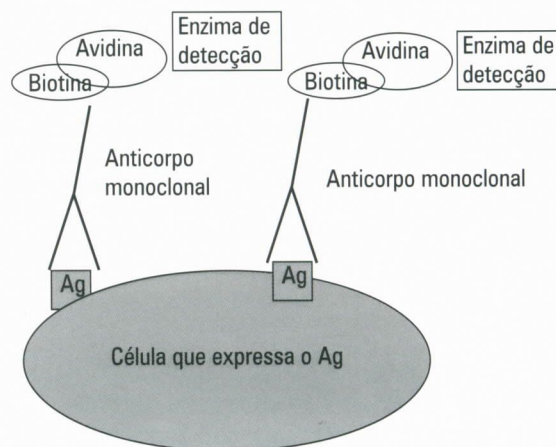


Figura 1. Técnica de imunoperoxidase. Um anticorpo monoclonal ou policlonal específico se liga a um dado antígeno (Ag) como, por exemplo, uma citoqueratina que é então detectada graças ao fato do anticorpo em questão estar acoplado a um substrato, que pode adquirir uma dada coloração, após ser submetido à reação química. No caso, aqui é representado o sistema avidina-biotina. Cada célula pode ter a expressão de várias moléculas do antígeno, permitindo sua ligação a várias moléculas do anticorpo, o que facilita a sua detecção em meio a células que não expressam este antígeno, como é o caso das células hematopoéticas presentes na medula óssea normal.

anticorpos contra vários componentes das CK simultaneamente, o que poderia, ao detectar mais de um epitopo, fazendo frente assim à heterogeneidade fenotípica das células tumorais, sem prejuízo da sensibilidade do ensaio. Uma alternativa para aumento da sensibilidade para detecção de DRM por ICC é a adição ao protocolo de ICC de uma etapa prévia de enriquecimento imunomagnética¹³. O enriquecimento imunomagnético consiste na passagem das células do sangue previamente por anticorpos monoclonais direcionados a antígenos epiteliais ligados a substâncias metálicas que, se submetidas a campo magnético, direcionarão preferencialmente as células tumorais para determinada fração celular que, agora, está enriquecida por estas células epiteliais. A vantagem desta técnica é que podemos analisar uma quantidade de células seis a sete vezes maior que na ICC sem enriquecimento, além de ter capacidade de detecção de células epiteliais cinco vezes maior, quando comparadas com o emprego da ICC isoladamente. O enriquecimento prévio é essencial quando se pesquisa células epiteliais na FMNSP, pois no sangue periférico o número de células epiteliais circulante é menor do que na medula óssea¹. Grande avanço recente na técnica de imunocitoquímica foi a detecção automatizada de células epiteliais, o que permite aos patologistas avaliar várias lâminas de maneira mais rápida e, por conseguinte, avaliar maior volume de sangue total obtido da paciente, assim aumentando ainda mais a sensibilidade da técnica¹⁴.

MÉTODOS MOLECULARES

A pesquisa de DRM pode ser realizada também através da amplificação do seu cDNA, pela técnica RT-PCR. Nesta técnica, após a extração do RNA, este sofre a ação da enzima transcriptase reversa, sendo então obtido o cDNA que é então amplificado através de oligonucleotídeos específicos para antígenos epiteliais como a citoqueratina 19 (CK-19)¹⁵ e *cerb-2*¹⁶ (figura 2).

A pesquisa de CK-19, por esta técnica, é frequentemente utilizada, entretanto, apesar da sua alta sensibilidade (uma célula tumoral em até 10⁶ a 10⁷ células não tumorais)^{2,11} sua especificidade ainda é considerada baixa, devido à possibilidade de ocorrer a amplificação de pseudogenes do CK-19 (gene não-funcional que pode ser expresso também por células não-epiteliais) ou de contaminação, já que fibroblastos e as células endoteliais expressam baixos níveis de CK¹¹. Um progresso recente da técnica de RT-PCR é o uso da amplificação quantitativa (PCR quantitativo) que permite, dentre os casos positivos, aquilatar diferenças de expressão gênica com possível valor prog-

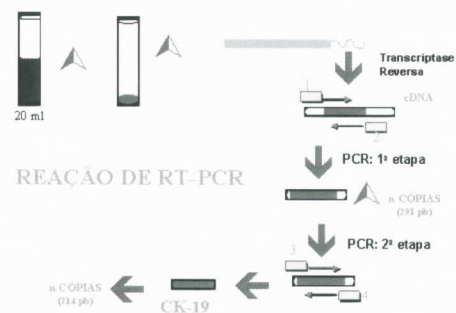


Figura 2. Reação de RT-PCR para detecção de células que expressam antígenos epiteliais na fração mononuclear do sangue periférico. Cerca de 20 ml de sangue são submetidos à centrifugação com Ficol-Hypaque para se separar a fração mononuclear da qual, por sua vez, se extrai o RNA mensageiro (RNAm). O RNAm pela atuação da enzima transcriptase reversa dá origem ao DNA complementar correspondente (cDNA) que, por sua vez, é submetido à técnica de PCR para amplificação com a utilização de oligonucleotídeos específicos (*primers*) para seqüências que codificam antígenos epiteliais como, por exemplo, *cerb-2* e CK-19. A reação de PCR é conduzida em duas etapas para permitir maior sensibilidade da técnica, sendo que a segunda reação amplifica seqüências amplificadas na primeira etapa (*nested* PCR). A seguir, se corre o material oriundo desta reação eletroforéticamente em um gel de agarose e, nos casos em que a reação é positiva, identifica-se uma banda na região que corresponde ao peso molecular esperado para a seqüência amplificada.

nóstico, que passariam despercebidas pela técnica de PCR usual, na qual só poderíamos constatar positividade ou negatividade da reação^{17,18}.

O SIGNIFICADO DA PRESENÇA DE CÉLULAS TUMORAIS NA MEDULA ÓSSEA E SANGUE PERIFÉRICO

Células epiteliais circulante e aquelas presentes na MO albergam alterações cromossômicas (aneusomias e ampliações) comumente presentes nos tumores primários dos quais se originaram^{7,19}. Um estudo recente conduzido por Gangnus e col.⁶ submeteu à técnica de hibridização genômica de células individuais células epiteliais presentes na MO de pacientes com câncer de mama após sua separação por técnicas de imunocitoquímica e cultivo *in vitro*. Este estudo revelou que estas células epiteliais albergavam várias alterações genéticas, algumas das quais inclusive ausentes nos tumores primários. A conclusão que se pode chegar com estes dados é que células neoplásicas presentes na MO de pacientes com câncer de mama são neoplásicas e que, assim como no tumor primário, estão submetidas à pressão seletiva que, associada à instabilidade genética inerente ao processo neoplási-

co, pode lhes outorgar independência de crescimento, que culmina com o desenvolvimento de metástases.

Curiosamente, do ponto de vista proliferativo, estas células epiteliais presentes na MO de pacientes com câncer de mama são geralmente quiescentes, o que poderia contribuir para a sua resistência a agentes quimioterápicos²⁰ que dependam do processo de divisão celular para atuar como, por exemplo, antimitóticos. Em relação à quimioterapia antineoplásica, como veremos adiante, alguns trabalhos demonstraram diminuição destas células após quimioterapia antineoplásica^{5,15,16}. Estes resultados, entretanto, não são consensuais entre todos autores²¹.

Curiosamente, entretanto, estas células aparentemente quimiorresistentes podem ser eliminadas por anticorpos monoclonais para antígenos epiteliais^{22,23}, incluindo o trastuzumab²⁴ que é específico para ligação com a proteína *herb-2*. A proteína *herb-2* que é hiper-expressa em cerca de 30% dos casos de carcinoma mamário é, possivelmente, por pressão seletiva inerente ao processo metastático, hiper-expressa em percentual ainda maior do que este nas células tumorais disseminadas pela MO e FMNSP^{16,20,24}. É possível que esta possibilidade de eliminar células neoplásicas quimiorresistentes disseminadas seja responsável por explicar pelo menos parte do efeito sinérgico do trastuzumab à quimioterapia antineoplásica convencional^{25,26}.

SIGNIFICADO CLÍNICO DA DRM EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA

A avaliação do significado clínico da DRM na MO de pacientes com câncer de mama foi facilitada por duas revisões sistemáticas recentes. Weinschenker e col.⁹ em nosso grupo, avaliando todos os estudos publicados com pelo menos 20 pacientes com câncer de mama previamente não tratadas com quimioterapia ou hormonioterapia, identificou 14 estudos elegíveis para metanálise com 3.253 pacientes e 532 controles sem câncer de mama. A taxa de positividade da ICC foi de 31% (Intervalo de confiança de 95% IC: 30-33%) e especificidade de 96% (95% IC: 0,94-0,98). Observamos correlação significativa entre a positividade da MO por ICC e positividade do tumor primário para a expressão de receptores de estrogênio, maiores tamanho e grau histológico, assim como com a presença de três ou mais linfonodos axilares acometidos. Com cinco anos de seguimento, a identificação de células epiteliais por ICC na MO correlacionou-se significativamente com a menor sobrevida livre de tumor (risco relativo = 1,60; 95% IC: 1,39-1,83) e sobrevida global

(risco relativo = 1,73; 95% CI: 1,29-2,31). De forma interessante, o impacto prognóstico da positividade da MO por ICC aparentemente diminuiu com o tempo desde sua constatação (figuras 3A e 3B).

Em 2005, Braun e col. avaliaram dados individuais de pacientes oriundos de 9 estudos, em relação à presença de micrometástases na MO de pacientes com câncer de mama³. Alguns destes estudos foram incluídos na metanálise de Weinschenker e col. previamente conduzido com os dados publicados destes estudos. Neste estudo foram incluídos 4.703 pacientes com carcinoma mamário em estádios clínicos I, II, ou III. O período de seguimento foi de dez anos (mediana de 5,2 anos) e a análise estatística foi conduzida através de regressão multivariada de Cox. Detectou-se micrometástases em 30,6% das pacientes. A presença de micrometástases na MO correlacionou-se significativamente com: maiores tamanho e grau histológico do tumor, assim como com maior frequência de comprometimento linfonodal e negatividade para receptores hormonais. A presença de micrometástases correlacionou-se ainda significativamente com sobrevida global e específica menores (taxa de mortalidade univariada de 2,15 e 2,44, respectivamente, $P < 0,001$, para ambas) e com menor sobrevida livre de doença e tempo para

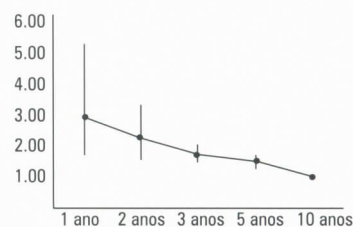


Figura 3A. Impacto da presença das micrometástases sobre taxa de recaída ao longo dos anos⁹.

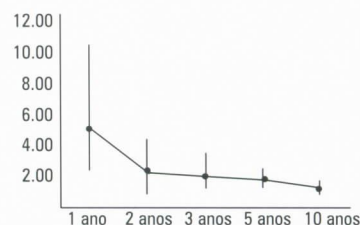


Figura 3B. Impacto da presença das micrometástases sobre taxa de óbitos ao longo dos anos⁹.

metástases sistêmicas (taxa de incidência 2,13 e 2,33, respectivamente, $P < 0,001$, para ambos) por análise multivariada. Note-se também que o valor prognóstico do encontro de micrometástases na MO destas pacientes existiu também para aquelas com axila negativa e que receberam ou não tratamento adjuvante.

Destes dois estudos que, sistematicamente avaliaram os estudos mais importantes conduzidos até o momento acerca do valor prognóstico de DRM na MO de pacientes com câncer de mama, podemos concluir que a DRM representa um fator de prognóstico potencialmente importante para pacientes com câncer de mama quando do seu diagnóstico. É possível, entretanto, que seu valor diminua com o tempo, isto é, após alguns anos de seguimento, se a paciente não recaiu, o valor prognóstico de ter tido na sua MO células epiteliais é provavelmente menor.

Recentemente, um outro estudo interessante, publicado por Cristofanilli e col., avaliou o valor prognóstico da avaliação da DRM no SP de pacientes com câncer de mama metastático⁵. Neste estudo foi utilizada uma técnica de enriquecimento imunomagnético, seguida de detecção semi-automatizada de células epiteliais. Estes autores observaram, nas 177 pacientes estudadas, que aquelas que tinham mais do que cinco células epiteliais circulantes por 7,5 ml de sangue, antes da instituição de tratamento sistêmico, evoluíram significativamente pior, tanto em termos de intervalo livre de progressão de doença (2,7 meses *versus* sete meses, $P < 0,001$), como de sobrevida global (10,1 meses *versus* > 18 meses, $P < 0,001$), quando comparadas com aquelas com menos do que cinco células epiteliais circulantes por 7,5 ml de sangue. Após a instituição de tratamento sistêmico, aquelas pacientes que mantiveram o número maior do que cinco células epiteliais por 7,5 ml de sangue também evoluíram significativamente pior do que aquelas que tinham o número menor de células epiteliais circulantes, tanto para intervalo livre de progressão de doença (2,1 meses *versus* sete meses; $P < 0,001$) como para sobrevida global (8,2 meses *versus* >18 meses; $P < 0,001$). Através de uma análise multivariada observou-se que os níveis de células epiteliais circulantes foram o fator preditivo mais significativo para intervalo livre de progressão como para sobrevida global. Este estudo demonstra que é possível se pesquisar células epiteliais no sangue periférico de pacientes com câncer de mama metastático e que a sua presença pode ser quantificada e este dado pode ter valor prognóstico e também refletir o sucesso do tratamento sistêmico.

Em paralelo ao desenvolvimento de técnicas de ICC, técnicas moleculares, como o RT-PCR foram desenvolvidas para a detecção de células epiteliais na

FMNSP. Em nosso grupo, Novaes¹¹ demonstrou que a sensibilidade da técnica de Rt-PCR para a detecção de células que expressam CK-19, na FMNSP era de 1 para 10⁶. A seguir, Manhani e col.¹⁵, em nosso laboratório, avaliaram 53 pacientes com amostras seriadas de sangue periférico colhidas antes, durante e depois da instituição de quimioterapia neoadjuvante, adjuvante ou paliativa e submeteu-as à técnica de RT-PCR para detecção de células que expressassem CK-19. Estes autores observaram que o percentual de amostras positivas para CK-19 por RT-PCR caiu de 43% (23/53) antes da instituição de quimioterapia para 14,3% (7/49), e 18,9% (7/37) depois de três e seis ciclos de tratamento, respectivamente ($p = 0,0048$). Houve também uma correlação significativa entre negatividade para CK-19 por RT-PCR e resposta à quimioterapia após três meses de tratamento ($p = 0,024$).

Fonseca e col., de nosso grupo¹⁶, utilizaram a técnica de RT-PCR para a detecção de células epiteliais que expressassem o gene *cerb-2*. Em nosso laboratório esta técnica atingiu uma sensibilidade de 1:10⁶ e especificidade de 90%. Ao avaliarmos 16 pacientes com câncer de mama observamos positividade deste ensaio na FMNSP de 25% delas antes da instituição de quimioterapia. Observamos que nas pacientes em que pelo menos uma das amostras foi positiva para expressão de *cerb-2*, 80% das amostras positivas foram obtidas fora de tratamento quimioterápico, enquanto 10% o foram durante o tratamento ($P = 0,017$). Outro fato interessante foi a positividade em pelo menos uma amostra para *cerb-2* em duas pacientes em que nenhuma amostra foi positiva para CK-19.

Soares e col.⁴ procuraram sumarizar de forma sistemática a literatura existente sobre a pesquisa de células neoplásicas por Rt-PCR no sangue periférico de pacientes com câncer de mama, incluindo-se estudos que continham pelo menos dez pacientes com câncer de mama e um grupo controle sem câncer de mama. Identificou-se 24 estudos elegíveis com 1.313 pacientes e 627 controles. Utilizaram-se nestes estudos técnicas de RT-PCR para dez marcadores moleculares. Observou-se a sensibilidade global de 35% (IC 95%: 32-38%) e especificidade de 84% (IC 95%: 79-88%). Notou-se também nestes estudos, várias falhas metodológicas nestes estudos selecionados como, por exemplo, a utilização de diferentes tipos de controles, coletas de amostras em diferentes momentos da evolução clínica das pacientes e a falta de um padrão ouro para comparação dos resultados do RT-PCR. Por estas limitações metodológicas dos estudos selecionados, não conseguimos aquilatar o valor prognóstico da detecção de DRM por Rt-PCR na FMNSP de pacientes com câncer de mama. Com o advento da técnica de Rt-PCR quantitativa¹⁷ e a utilização de múltiplos mar-

cadres simultaneamente, como por exemplo cerb-2 e CK-19, esta área de pesquisa poderá produzir resultados encorajadores em um futuro próximo.

CONCLUSÕES E FUTURAS DIREÇÕES

A pesquisa de DRM, em pacientes com câncer de mama, adquire crescente importância para delineamento prognóstico destas doentes. Se, por um lado, evoluem as técnicas de perfilamento genético do tumor primário²⁷, a pesquisa de DRM tem o potencial de complementar a avaliação destas pacientes, pois as células malignas circulantes já denotam estágio mais avançado do tumor devido à aquisição da capacidade de metastatização e, por conseguinte, a presença de neoplasia mais agressiva, talvez não identificável em todos os casos apenas pelo perfilamento do tumor primário. A heterogeneidade, um nível molecular do tumor primário e de suas

metástases, também pode não tornar exequível que se conheçam todas as particularidades da evolução clonal de um tumor apenas pelo perfilamento genético do tumor primário. O conhecimento da biologia molecular e celular das células malignas circulantes poderá então enriquecer nosso entendimento do processo tumoral como um todo, permitindo-nos inclusive, no futuro, delinear novos alvos terapêuticos.

A possibilidade de se monitorar a DRM, como marcador para avaliação de resposta em pacientes em adjuvância, poderá em breve se tornar rotineira. Some-se a esta utilidade a possibilidade de se monitorar o tratamento com anticorpos monoclonais como o trastuzumab^{24,28} na eliminação de DRM quimiorresistente após o término da quimioterapia sistêmica. Novos marcadores, como a pesquisa de DNA plasmático²⁹ e a padronização de técnicas moleculares como o RT-PCR quantitativo poderão permitir maiores avanços nessa promissora área da oncologia.

KEY WORDS

Breast cancer;
Minimal residual disease;
RT-PCR;
Immunocytochemistry.

ABSTRACT

THE STUDY OF MINIMAL RESIDUAL DISEASE IN BREAST CANCER PATIENTS

Minimal residual disease (MRD) or micrometastasis refers to the presence of tumor cells in normal tissues not amenable to be detected by physical examination, laboratory tests or imaging techniques in current clinical use. The search for MRD in patients with breast cancer is currently conducted through the evaluation of the bone marrow or peripheral blood for the presence of epithelial cells by immunocytochemical or molecular techniques such as RT-PCR. Recent cytogenetical and molecular studies revealed that these cells carry chromosomal abnormalities similar to the primary tumors from which they originated and their consistent association with a worse prognosis in the patients in whom they are detectable reinforces their importance in the metastatic process. We will discuss briefly the technical aspects of the detection of MRD and the studies that evaluated the molecular and cellular characteristics of these disseminated malignant cells. We will then discuss recent work relating to the prognostic implications of MRD in breast cancer patients and the future directions of this research area.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RING A, SMITH IE, DOWSETT M. Circulating tumour cells in breast cancer. *Lancet Oncol* 2004;5(2):79-88.
2. DIEHL IJ, COTE RJ. Bone marrow and lymph node assessment for minimal residual disease in patients with breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2000;26(1):53-65.
3. BRAUN S, VOGL FD, NAUME B et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(8):793-802.
4. SOARES HP, DEL GIGLIO A, SILVA RS, CO, KUMAR A, DJULBEGOVIC B. Reverse transcriptase polymerase chain reaction for minimal residual disease detection in the peripheral blood of women with breast cancer: A meta-analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22, 878. 2003.
5. CRISTOFANILLI M, BUDD GT, ELLIS MJ et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(8):781-91.
6. GANGNUS R, LANGER S, BREIT E, PANTEL K, SPEICHER MR. Genomic profiling of viable and proliferative micrometastatic cells from early-stage breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004;10(10):3457-64.
7. KLEIN C, SCHMIDT-KITTLER O, SCHARDT J, PANTEL K, SPEICHER M, RIETHMULLER G. Comparative genomic hybridization, loss of heterozygosity, and DNA sequence analysis of single cells. *PNAS* 1999;96(8):4494-9.
8. WOELFLE U, CLOOS J, SAUTER G et al. Molecular signature associated with bone marrow micrometastasis in human breast cancer. *Cancer Res* 2003;63(18):5679-84.
9. WEINSCHENKER P, SOARES HP, CLARK O, DEL GIGLIO A. Immunocytochemical detection of epithelial cells in the bone marrow of primary breast cancer patients: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2004;87(3):215-24.
10. BRAUN S, PANTEL K, MÄLLER P et al. Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, or III breast cancer. *N Engl J Med* 2000;342(8):525-33.
11. NOVAES M, BENDIT I, GARICOCHEA B, DEL GIGLIO A. Reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis of cytokeratin 19 expression in the peripheral blood mononuclear cells of normal female blood donors. *Mol Pathol* 1997;50(4):209-11.
12. PANTEL K, COTE RJ, FODSTAD O. Detection and clinical importance of micrometastatic disease. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(13):1113-24.
13. NAUME B, BORGES E, NESLAND JM et al. Increased sensitivity for detection of micrometastases in bone-marrow/peripheral-blood stem-cell products from breast-cancer patients by negative immunomagnetic separation. *Int J Cancer* 1998;78(5):556-60.
14. BAUER KD, DE LA TORRE-BUENO J, DIEHL IJ et al. Reliable and sensitive analysis of occult bone marrow metastases using automated cellular imaging. *Clin Cancer Res* 2000;6(9):3552-9.
15. MANHANI AR, MANHANI R, SOARES HP et al. CK-19 expression by RT-PCR in the peripheral blood of breast cancer patients correlates with response to chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2001;66(3):249-54.
16. FONSECA FL, SOARES HP, MANHANI AR et al. Peripheral blood c-erbB-2 expression by reverse transcriptase-polymerase chain reaction in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Clin Breast Cancer* 2002;3(3):201-5.
17. SLADE MJ, SMITH BM, SINNETT HD, CROSS NC, COOMBES RC. Quantitative polymerase chain reaction for the detection of micrometastases in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(3):870-9.
18. GELMINI S, TRICARICO C, VONA G et al. Real-Time quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) for the measurement of prostate-specific antigen mRNA in the peripheral blood of patients with prostate carcinoma using the taqman detection system. *Clin Chem Lab Med* 2001;39(5):385-91.
19. MULLER P, WECKERMANN D, RIETHMÄLLER G, SCHLIMOK G. Detection of genetic alterations in micrometastatic cells in bone marrow of cancer patients by fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 1996;88(1):8-16.
20. PANTEL K, SCHLIMOK G, BRAUN S et al. Differential expression of proliferation-associated molecules in individual micrometastatic carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(17):1419-24.
21. BRAUN S, KENTENICH C, JANNI W et al. Lack of effect of adjuvant chemotherapy on the elimination of single dormant tumor cells in bone marrow of high-risk breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18(1):80-6.
22. KIRCHNER EM, GERHARDS R, VOIGTMANN R. Sequential immunochemotherapy and edrecolomab in the adjuvant therapy of breast cancer: reduction of 17-1A-positive disseminated tumour cells. *Ann Oncol* 2002;13(7):1044-8.
23. BRAUN S, HEPP F, KENTENICH CR et al. Monoclonal antibody therapy with edrecolomab in breast cancer patients: monitoring of elimination of disseminated cytokeratin-positive tumor cells in bone marrow. *Clin Cancer Res* 1999;5(12):3999-4004.
24. BOZIONELLOU V, MAVROUDIS D, PERRAKI M et al. Trastuzumab administration can effectively target chemotherapy-resistant cytokeratin-19 messenger RNA-positive tumor cells in the peripheral blood and bone marrow of patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10(24):8185-94.
25. SLAMONDJ, LEYLAND-JONES B, SHAK S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783-92.
26. ROMOND EH, PEREZ EA, BRYANT J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1673-84.
27. VAN DE VIJVER MJ, HE YD, VAN'T VEER LJ, DAI H et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(25):1999-2009.
28. PICCART-GEBHART MJ, PROCTER M, LEYLAND-JONES B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659-72.
29. TAMKOVICH SN, LAKTIONOV PP, RYKOVA EY et al. Plasma content of extracellular nucleic acids in donors and patients with mammary tumors. *Bull Exp Biol Med* 2005;139(4):465-7.

Endereço para correspondência:

Auro del Giglio
Rua Mariana Correia 369
01444-000 – São Paulo, SP, Brasil
E-mail:sandrabr@netpoint.com.br



CALENDÁRIO DE EVENTOS

II SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE CÂNCER DE MAMA

Patrocínio: Hospital Israelita Albert Einstein
São Paulo, 10 a 11 de março de 2006
Informações: Tel. (11)3747-1233, ramal 53450

SIMPÓSIO INTERNACIONAL CÂNCER DE MAMA – 2006

Patrocínio: Núcleo de Mastologia do Hospital Sírio Libanês
São Paulo, 28 e 29 de julho de 2006
Informações: Tel. (11) 3284-6680

RIO BREAST CONFERENCE

Patrocínio: Sociedade Brasileira de Mastologia - Regional RJ
Rio de Janeiro, 1 e 2 de setembro de 2006
Informações: Tel. (21) 2247-6945

CONGRESSO LUSO-BRASILEIRO DE MASTOLOGIA

Patrocínio: Sociedade Brasileira de Mastologia – Regional RN
Natal, 20 a 23 de setembro de 2006
Informações: Tel. (84) 3201-0898

CONGRESSO PAULISTA DE MASTOLOGIA

Patrocínio: Sociedade Paulista de Mastologia
São Paulo, 9 a 11 de novembro de 2006
Informações: Tel. (11) 3107-6403

Para mulheres menopausadas após tratamento
adjuvante padrão com tamoxifeno

Tratamento de adjuvância
estendida comprovado.²

Essa é a confiança que
FEMARA® oferece.

FEMARA® é a primeira e única opção com vantagens comprovadas em comparação
ao placebo como tratamento de adjuvância estendida²

* **42%** de redução da recidiva, independentemente do estado
linfonodal axilar ou antes da quimioterapia (p=0,00003)¹

* **39%** de redução nas metástases à distância (p=0,003)¹

* **39%** de redução da mortalidade em pacientes com linfonodo axilar positivo (p=0,035)¹

www.femara.com.br

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 (depuração) de creatinina < 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 (depuração) 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.
Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação.
Reg. MS: 1.0068.01/00. Medicamento de venda sob prescrição médica. Uso adulto.
MATERIAL DESTINADO À CLASSE MÉDICA.

Referências:
1. Dados de arquivo Novartis Oncology, East Hanover, NJ. 2. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Updated analysis of the NCIC CTG MA.17 randomized placebo (P) controlled trial of letrozole (L) after five years of tamoxifen in postmenopausal women with early stage breast cancer [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol. 2004;23:87. Abstract 847.

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

NOVARTIS
ONCOLOGIA

NOVARTIS BIOCIÊNCIAS S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rios, 90
FAX 5532-4566 - São Paulo - SP - 04700-900
Caixa Postal 21460 - Marca registrada
www.novartis.com.br

Femara
(letrozol)

EDITORIAL

As dificuldades da Revista Brasileira de Mastologia. Porque a revista tem saído atrasada

Alfredo Carlos S. D. Barros

ARTIGOS ORIGINAIS

Avaliação da morbidade do membro superior homolateral à cirurgia após biópsia do linfonodo sentinela *versus* dissecação axilar em pacientes com câncer de mama

Jeanine Campani, Antonio Luiz Frasson

Avaliação do tecido glandular e neoplasia residual no retalho cutâneo após mastectomias com preservação de pele por câncer de mama

Renato Zocchio Torresan, César Cabello dos Santos, Hélio Okamura,
Giuliano Mendes Duarte, Marcelo Alvarenga

Biópsia do linfonodo sentinela orientada por linfotomografia computadorizada helicoidal

Eduardo Millen, Augusto José Cavalcanti Neto, Renata Reis Pinto, Edson
Boasquevisque, Gustavo Boasquevisque, Alessandra Serpa Vertematti

Correlação da classificação Bi-Rads em mamografia e ecografia com o resultado anatomopatológico na avaliação das lesões mamárias impalpáveis sob a forma de localizações pré-operatórias

Estela Regina Eidt, Radiá dos Santos, Maria Célia Resende Djahjah, Hilton Augusto Koch

RELATO DE CASO

Síndrome *axillary web*

Ricardo Laier Franco, Laura Ferreira Rezende, Maria Salete Costa Gurgel

ARTIGOS DE REVISÃO

Instrumentos para a detecção das radiações de uso intra-operatório

Paulo Luiz Aguirre Costa, Pedro Luiz Guimarães Costa

O estudo da doença residual mínima em câncer de mama

Auro del Giglio, Ana Rita Manhani Burgos, Patrícia B. Weinschenker