

ISSN 01404-8058

REVISTA
BRASILEIRA
DE
MASTOLOGIA



volume 5

número 3

dezembro de 1995



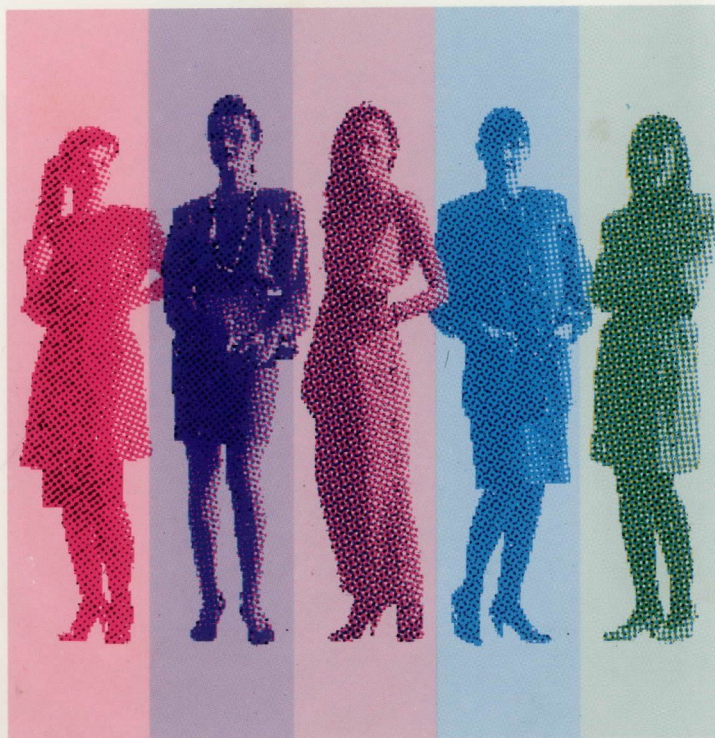
- Nos casos de
- déficit de dopamina
 - altos níveis de prolactina

DOPERGIN[®]

Lisurida 0,2 mg

O mais potente inibidor da prolactina

Dopergin[®] agonista da dopamina inibidor da prolactina. **Composição:** 1 comprimido de Dopergin contém 0,2 mg de hidrogenomaleato de lisurida. **Indicações:** inibição da lactogênese e da lactopese (quando houver indicação médica); mastites; galactiorréia; redução da produção excessiva de leite (galactosestase pós-parto); amenorréia induzida pela prolactina; outros transtornos do ciclo menstrual ocasionados pela prolactina (por exemplo, insuficiência lútea); esterilidade feminina devido a prolactina; transtornos hiperprolactinêmicos da libido ou da potência no homem (por exemplo, como consequência de tumores hipofisários); doenças pré-menstruais, sempre que estiverem relacionadas com níveis elevados de prolactina (por exemplo, mastodinia; acromegalia). **Apresentação:** Caixas com 28 comprimidos. Para maiores informações, consulte nossos impressos mais detalhados ou por carta ou telefone com Schering do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. Rua Cancioneiro de Evora, 225 - Tel. 9(011) 536-4611. Schering AG, República Federal da Alemanha.



Maior eficácia
com a
menor dose

Outra importante contribuição da pesquisa
Schering à Ginecologia do futuro.



REVISTA BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

EDITOR

Alfredo Carlos S. D. Barros

EDITOR ADJUNTO

Ricardo Boff

REDATORES

Afonso Celso P. Nazário

Múcio Diniz Pontes

CONSELHO EDITORIAL

Presidente

Henrique M. Salvador Silva

Antonio L. Frasson
Carlos Ricardo Chagas
Ezio Novais Dias
Filomena M. Carvalho
Henrique B. Brenelli
Jairo Coelho Jr.

Maciel O. Mathias
Mario Mourão Neto
Maurício M. Costa
Racso Yule Queiroz
Ruffo de Freitas Jr.
Vinícius M. Budel

CONSELHO CONSULTIVO

Presidente

Antonio S. S. Figueira F^o

Adalberto Abraão Siufi
Alcides Ferreira dos Santos
Ana Rosa Dellagiustina
Antonio F. Pádua Filho
Antonio Franco Montoro
Aurélio Zecchi de Souza
Carlos Alberto Ruiz
Carlos Gilberto Crippa
Carlos Henrique Mencke
Carlos Inácio de Paula
Cláudia Studart Leal
Cláudio Kemp
Delcio Scandiuzzi
Diógenes Baségio
Domingos A. Petti
Edison M. Barbosa
Fausto F. Baracat
Fernando A. Miranda Henriques
Gilberto N. Erichsen
Guilherme B. de Castro
Gustavo Antônio de Souza
Helder F. Bittar
Hiram S. Lucas
Indelécio G. Chaves

Issac Fermann Neto
Ivanildo T. Arruda
Ivo Barreto
Jacir Balen
Jaime Queiroz Lima
João Augusto P. Amaral
João Bosco M. Silveira
João Carlos Sampaio Goes
João E. Beltrão
João Luiz C. Soares
João Sampaio Goes Jr.
José Antonio Ribeiro Filho
José Aristodemo Pinotti
José Eduardo Nestarez
José Ulcijara Aquino
Josélio M. Franco
Laerte Justino de Oliveira
Lair C. B. Ribeiro
Lenise O. G. Barbosa
Licurgo N. B. Junior
Luiz Antonio L. da Silveira
Luiz Ayrton Santos Jr.
Luiz Henrique Gebrim

Maira Caleffi
Marconi M. Luna
Marcos Alberto de A. Aquino
Marcos Rogério Ceccato
Miguel Torres T. Leite
Mônica Maria V. M. Travassos
Nelson B. Cymbalista
Paulo M. F. Philbert
Paulo Maurício S. Pereira
Pedro Wilson L. Lima
Radiá P. Santos
Régis S. de Azevedo
Roberto Gomes
Roberto Hegg
Roberto Lima
Ricardo Mazzei
Sebastião Cabral Filho
Sérgio Bruno Hatschbach
Sérgio F. Juaçaba
Sérgio Zerbini Borges
Tomas Y. J. Kim
Virgilio F. de Araújo Jr.
Wilson Batista

DIRETORIA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

<i>Presidente</i>	Henrique M. Salvador Silva
<i>1º Vice-Presidente</i>	Roberto Hegg
<i>2º Vice-Presidente</i>	Radiá Pereira dos Santos
<i>Secretário Geral</i>	Maurício Magalhães Costa
<i>1º Secretário</i>	Paulo Vicente Oliveira Lima
<i>2º Secretário</i>	Agenor Porto Mousinho
<i>Tesoureiro Geral</i>	Mônica Maria V. M. Travassos
<i>1º Tesoureiro</i>	Carlos Eduardo Martins Fontes
<i>2º Tesoureiro</i>	Antônio Eliezer A. Mota Filho
<i>Editor Científico</i>	Alfredo Carlos S. D. Barros
<i>Editor Adjunto</i>	Ricardo Antônio Boff

Revista Brasileira de Mastologia

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia
Volume 5 Número 3 Dezembro 1995

Produção Editorial e Impressão

Lemos Editorial & Gráficos Ltda.
Rua Sílvia, 416 - CEP 01331-010 - São Paulo - SP
Tel.: (011) 283-5689 - Fax: (011) 283-4009
Diretor Responsável: Paulo Lemos
Diretora Executiva: Silvana De Angelo
Gerente de Publicidade: Idelcio D. Patrício e Jorge Rangel
Revisor: Anselmo Facundini
Diagramadora: Fabiana Fernandes

Assinaturas

Sociedade Brasileira de Mastologia
Rua Álvaro Alvim, 37 - GRS 726/727
CEP 20031-010 - Centro - Rio de Janeiro - RJ
Tel./fax: (021) 262-7306

Circulação: Quadrimestral
Tiragem: 3.000 exemplares



REVISTA BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Volume 5 Número 3 Dezembro de 1995

ÍNDICE

EDITORIAL

- 05 **A NOVA FASE DA REVISTA BRASILEIRA DE MASTOLOGIA**
Alfredo Carlos S. D. Barros, Henrique M. Salvador Silva

ARTIGOS ORIGINAIS

- 07 **ACURÁCIA DA SENSÇÃO TÁTIL DA PAAF NO DIAGNÓSTICO DE LESÕES MAMÁRIAS**
Juarez Antônio de Souza, Ruffo de Freitas Jr, Marise Amaral R. Moreira, Georhton Rodrigues Philocreon
- 11 **CATETER VENOSO TOTALMENTE IMPLANTÁVEL PARA QUIMIOTERAPIA EM CÂNCER DA MAMA**
Racso Yule Queiroz, Antônio César Hummel, Fernando Miranda
- 16 **ANGIOGÊNESE INDUZIDA POR IMPLANTES DE CARCINOMA MAMÁRIO HUMANO EM CÓRNEAS DE COELHO. EFEITO DA CARTILAGEM DE TUBARÃO SOBRE A NEOFORMAÇÃO VASCULAR**
Ismael D. C. Guerreiro da Silva, Luiz Henrique Gebrim, Afonso C. P. Nazário, Geraldo Rodrigues de Lima
- 20 **O RETALHO TRAM COM REINERVAÇÃO SENSITIVA PARA RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA**
Léo Doncatto, Júlio Hochberg, Maira Caleffi
- 24 **PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA MASTALGIA EM UMA POPULAÇÃO UNIVERSITÁRIA BRASILEIRA**
Alfredo Carlos S. D. Barros, Eduardo Von Adamek, Ana Paula Muller, Cláudia Veynoglou, Rita de Cássia Marcelino, Cibele Calsavara, José Aristodemo Pinotti

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

- 31 **ALTERAÇÕES GENÉTICAS EM CÂNCER DE MAMA**
Maria Aparecida Nagai
- 42 **APOPTOSE NO LÓBULO MAMÁRIO**
Afonso C. P. Nazário, Débora Garcia y Narvaiza, Geraldo Rodrigues de Lima

RELATO DE CASO

- 46 **CÂNCER DE MAMA NO HOMEM**
Múcio Diniz Pontes, Daniella Depes, Elci Barreto, Fausto Baracat, Joaquim Araújo Neto, Odair Ferraro

NORMAS EDITORIAIS

I. INFORMAÇÕES GERAIS

A Revista Brasileira de Mastologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia, com periodicidade quadrimestral. Aceita matérias inéditas para publicação, na forma de artigos originais, artigos de atualização e relatos de casos.

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:

Alfredo Carlos S. D. Barros
Editor da Revista Brasileira de Mastologia
Rua Afonso Brás, 525 - cj. 31
04511-011 São Paulo - SP
Fone: (011) 822-2600
Fax: (011) 822-3900

II. APRESENTAÇÃO DOS TRABALHOS

É necessário que os trabalhos sejam apresentados em 3 vias, datilografados em espaço duplo em páginas separadas e numeradas no ângulo superior direito. Se possível devem ser também gravados e apresentados em disquete, mencionando-se o nome do arquivo e software utilizado.

a) Primeira Página

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

b) Segunda Página

- Resumo, com no máximo 200 palavras
- Unitermos, no máximo cinco, formulados com base no Index Medicus

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

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

III. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Devem ser ordenadas alfabeticamente, com base no último sobrenome do autor principal, e numeradas. As citações serão identificadas no texto através de suas respectivas numerações datilografadas em elevado. Para apresentação das referências é necessário que sejam seguidos os exemplos abaixo:

a) artigos em periódicos

DUPONT W, PAGE D. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 146-151.

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

b) capítulos de livros

SWAIN SM, LIPPMAN ME. Locally advanced breast cancer. In: Bland KI, Copeland EM. *The Breast. Comprehensive management of benign and malignant diseases*. Philadelphia: W. B. Saunders. 1991; 843-862.

c) livros

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

IV. ILUSTRAÇÕES

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



A NOVA FASE DA REVISTA BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Rev bras Mastol 1995; 5(3): 5

A Revista Brasileira de Mastologia está completando 5 anos. Neste período passou de uma simples idéia à realidade. Foi criada e desenvolvida a partir do trabalho intenso de seus editores anteriores.

Agora a nossa revista está iniciando nova fase. A grandiosidade atual da Sociedade Brasileira de Mastologia, com aproximadamente 2.000 sócios, assim requer. É necessário dispormos de um veículo de publicação de alta qualidade, destinado a divulgar o pensamento dos mastologistas brasileiros.

A revista passou por total reformulação. Nova produção visual, nova diagramação, nova encadernação. A conceituada editora de revistas médicas, a Lemos Editorial & Gráficos Ltda., passou a ser responsável por sua produção e impressão, bem como pela comercialização das páginas promocionais.

Seu conteúdo científico igualmente se aprimorou. São publicados preferencialmente artigos originais, e também artigos de atualização e relatos de casos. Todos os trabalhos são submetidos à avaliação do Conselho Editorial, constituído por profissionais experientes em publicações médicas. O Conselho Consultivo, formado por elementos representativos da Mastologia nas diferentes regiões do país, dará apoio ao Conselho Editorial e irá avaliar continuamente as atividades da revista. Espera-se que a revista, agora mais valorizada, possa receber as melhores contribuições nacionais na especialidade.

A tiragem efetiva passou a ser de 3.000 exemplares. Os membros da nossa sociedade, em dia com suas anuidades, receberão a revista gratuitamente pelo correio. Os exemplares restantes serão destinados para assinantes pagantes. Inicialmente a revista será oferecida em sistema de rodízio para sócios de sociedades de especialidades afins, como Ginecologia, Cirurgia Plástica, Oncologia e Radiologia, no sentido de captar assinaturas pagas.

A revista ainda é quadrimestral, sendo que a partir de 1997 sua periodicidade será trimestral. Já foi conseguido o seu cadastro internacional (ISSN), e está sendo solicitada a sua inclusão no Index Medicus.

Para que os objetivos atuais sejam atingidos existem inúmeras dificuldades. Uma revista com as novas características apresenta custo elevado e demanda muito esforço. Precisa da confiança e do suporte dos anunciantes da indústria farmacêutica e de equipamentos. Necessita da imprescindível contribuição científica de nossos autores. E, acima de tudo, precisa contar com o apoio integral dos mastologistas brasileiros.

Alfredo Carlos S. D. Barros
Henrique M. Salvador Silva



Juarez Antônio de Souza
Ruffo de Freitas Júnior
Marise Amaral R. Moreira
Georthon Rodrigues Philocreon

Trabalho realizado nos
Departamentos de Ginecologia
e Obstetrícia e Anatomia
Patológica da Faculdade de
Medicina da Universidade
Federal de Goiás.

ACURÁCIA DA SENSÇÃO TÁTIL DA PAAF NO DIAGNÓSTICO DE LESÕES MAMÁRIAS

Rev bras Mastol 1995; 5(3): 7-10

UNITERMOS

Câncer de mama;
Diagnóstico;
Punção por agulha.

RESUMO

Estudo prospectivo, incluindo 103 pacientes submetidas a PAAF e exame histológico posterior. A sensação tátil da PAAF foi definida como: 1. cisto (saída de líquido); 2. ar (sem resistência = lipoma); 3. resistência uniforme (macio = fibroadenoma); 4. resistência acentuada (fibroadenose) e 5. arenoso (ranger = carcinoma). No diagnóstico clínico houve 30% dos casos com suspeita de câncer e 70% sem suspeita clínica de malignidade. Após a punção, 31% dos casos foram considerados malignos e 69% benignos. A sensação tátil da punção foi de: cisto 19%; ar 6%; resistência uniforme 38%; resistência acentuada 8% e arenoso 29%. A histologia revelou: cistos 15%; fibroadenoma 37%; fibroadenose 13%; outros benignos 11% e câncer 24%. A acurácia da sensação tátil, considerando-se o arenoso como positivo (suspeito para malignidade), foi: sensibilidade 72%; especificidade 85%; VPN 90%; VPP 60% e acurácia total 82%. A maioria das lesões com sensação arenosa à punção foi diagnosticada como câncer na histologia. Já o fibroadenoma apresenta sensação tátil de resistência uniforme em 69% das vezes. A sensação arenosa nos permitiu reforçar a suspeita clínica de neoplasia. Quando se associou a suspeita clínica de malignidade à sensação arenosa, conseguiu-se englobar, dentro do grupo de suspeitos, todos os casos de câncer.

INTRODUÇÃO

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) tem sido um método muito utilizado na abordagem diagnóstica das lesões mamárias e, junto com o exame físico e a mamografia, são conhecidos como "tríplice diagnóstico". Parte desta ampla utilização da PAAF se deve ao fato de ela poder ser utilizada a nível ambulatorial, ser um método simples, reprodutível, de baixo custo e de alta acurácia¹.

Visando melhorar a acurácia do exame clínico durante a punção de uma lesão mamária através da

sensação tátil do examinador, foi preparada pelo Colégio Britânico de Citopatologia, juntamente com o programa de "screening" para o câncer de mama do Reino Unido, a classificação apresentada na tabela 1.

Esta classificação, apesar de parecer consistente, não teve ainda avaliada sua real contribuição ao diagnóstico clínico. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar a acurácia da sensação tátil da PAAF, separada e combinada ao exame físico, no diagnóstico de lesões mamárias.

MÉTODOS

No período de junho de 1993 a abril de 1995 (22 meses), 192 pacientes foram submetidas à PAAF no Setor de Mastologia do Hospital das Clínicas da UFGO de forma prospectiva. Seguindo a classificação sugerida pelo Colégio Britânico de Citopatologia, a sensação tátil do examinador, no momento da punção, foi descrita e anotada na ficha de estudo (tabela 1).

As punções foram realizadas pelo preceptor ou pelos residentes de Ginecologia, utilizando-se uma seringa de 5 ml montada em pistola de "Cameco" e acoplada a agulha 25 X 7 (22G).

Das 192 pacientes, 103 foram incluídas nesta análise, por terem confirmação posterior de suas lesões, por histologia.

Os dados e as frequências obtidos foram digitados e checados com o uso do programa estatístico Walter Gregory. Para análise da acurácia, considerou-se como padrão ouro o exame histopatológico e, como positivo na sensação tátil (suspeito para malignidade), somente o aspecto arenoso (ranger), sendo os demais considerados negativos. Fórmulas estatísticas, previamente descritas, foram utilizadas para os testes de acurácia².

RESULTADOS

A idade média das pacientes foi de 39 anos, variando entre 15 e 71 anos, sendo que 71% se situavam na faixa etária de 30 a 50 anos. O quadrante súpero-lateral foi o mais punccionado (42%), e o lado da mama distribuiu-se de maneira equitativa. O tamanho médio do tumor foi de 2,6 cm, variando entre 0,5 e 15 cm.

A hipótese diagnóstica clínica pré-punção foi de lesão benigna em 72 casos (70%) e de maligna em 31 casos (30%). A hipótese diagnóstica pós-punção foi de benignidade em 71 casos (69%) e de malignidade em 32 casos (31%). Esta diferença não foi significativa.

A sensação tátil mais freqüente da punção foi a resistência uniforme, correspondente a 39 casos (38%), seguida pelo aspecto arenoso, com 30 (29%). Assim, 29% de punções foram consideradas de aspecto maligno (ranger) e o restante, 71%, de aspecto benigno.

A histologia revelou 38 casos (37%) de fibroadenomas, 25 (24%) de neoplasias malignas, 15% de cistos, 13% de fibroadenose e 11% de outros benignos. A distribuição da sensação tátil na punção, de acordo com o achado histológico, é mostrada na tabela 2.

Tabela 1

Classes da sensação tátil da PAAF	
Sensação	Apresentação clínica
Saída de líquido	Cisto
Ar (sem resistência)	Lipoma
Resistência uniforme (macio)	Fibroadenoma
Resistência acentuada	Fibroadenose
Ranger (arenoso)	Carcinoma

Considerando a sensação de ranger (arenosa) como positivo (suspeito para malignidade) e os demais aspectos como benigno, obteve-se a acurácia da sensação tátil, mostrada na tabela 3.

Quando foram estudados só os casos de neoplasia maligna, observou-se que em três casos não havia suspeita clínica de malignidade. Entretanto, em todos eles, a sensação tátil foi de ranger. Assim, a associação das características clínicas da lesão com o aspecto de ranger da punção permitiu suspeitar de todos os casos de câncer (tabela 4).

DISCUSSÃO

O nódulo mamário é a segunda causa mais freqüente de queixa nos ambulatórios de Mastologia³, porém a mais importante. Cerca de 90% dos carcinomas se manifestam clinicamente por nódulo palpável⁴, sendo muito importante, para tal, o tríptico diagnóstico (exame físico, mamografia e PAAF). No Setor de Mastologia da HC/UFGO, a PAAF tem sido realizada, de maneira sistemática, em todos os nódulos palpáveis⁵.

A sensação tátil da PAAF permite uma classificação simples, que foi introduzida para auxiliar no diagnóstico de lesões mamárias. No presente estudo, foi observado que, dos 38 casos de fibroadenoma, 26 (69%) apresentaram aspecto uniforme à punção, porém o fibroadenoma rangeu em sete casos (18%) e teve resistência acentuada em cinco casos (13%).

Em relação à fibroadenose, a sensação tátil da punção apresentou as mais variadas características, variando de cisto até a sensação arenosa, na mesma proporção.

Dos 25 casos de câncer, a sensação tátil foi arenosa em 18 (72%), porém em 20% houve resistência unifor-

Taxol ecologicamente correto

No 3o. trimestre de 1993, o FDA aprovou o processo de produção de Taxol semi-sintético, a partir das folhas do teixo europeu (*Taxus baccata-L*). Desde o protocolo deste processo junto ao FDA, cessou o corte de árvores para produção de Taxol.

Isto foi o coroamento de todo o esforço de pesquisa da Bristol-Myers Squibb, aliando ciência e natureza, para defesa da vida e dos seres humanos.

Dosagem adequada

Taxol administrado em infusão por **3 horas a 175mg/m²**, a cada **21 dias**, permite uma conveniente administração ambulatorial, sem a necessidade do uso de Citocinas, sendo em geral bem tolerado.

Pré-medicação

- Esteróide oral (Dexametasona) 20mg .
- Anti-Histamínico (Difenidramina ou similar) 50mg.
- Antagonista de receptor H2 (Cimetidina) 300mg ou Ranitidina 50mg.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. PROCEEDINGS ASCO 1995 ABSTRACT 771 - TAXOL AND CISPLATIN (TP) IMPROVES OUTCOME IN ADVANCED OVARIAN CANCER (AOC) AS COMPARED TO CYTOXAN AND CISPLATIN (CP). WP McGuire, WJ Hoskins, MF Brady, PR Kucera, EE Partridge, KY Look, and M Davidson for the Gynecologic Oncology Group (GOG) Buffalo, NY 14263.
2. PROCEEDINGS ASCO 1995 ABSTRACT 1067 - PHASE III TRIAL OF COMBINATION CARBOPLATIN AND TAXOL IN NONSMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC). D. Vatai V. Israel S. Zaretsky, and R.B. Natale. USC/Norris Cancer Center, Los Angeles CA 90033.
3. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, Vol. 13, No. 8 (August), 1995: pp 1860 - 1870 - PACLITAXEL AND CARBOPLATIN IN COMBINATION IN THE TREATMENT OF ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER: A PHASE II TOXICITY, RESPONSE, AND SURVIVAL ANALYSIS. By Corey J. Langer C. Leighton, Robert L. Comis, Peter J. O'Dwyer, Cecilia A. MacAleer, Colleen A. Bonjo, Paul F. Engstrom, Samuel Litwin, and Robert F. Ozols.
4. PROCEEDINGS ASCO 1995 ABSTRACT 362 - ORDER OF ADMINISTRATION AND PHARMACOKINETICS OF PACLITAXEL (P) BY 3 H INFUSION AND DOXORUBICIN (D) BY IV BOLUS. L.Gianni, A. Locatelli, L. Viganò, G. Capri, A. Gian, E. Munzone, E. Tarenzi, F. Fulfaro, G. Bonadonna. Instituto Nazionale Tumori, Milan, Italy.



TAXOL[®]

PACLITAXEL

Ciência e Natureza a Serviço da Oncologia

OVÁRIO:

TAXOL + PLATIRAN - 77%¹

PULMÃO NSCLC:

TAXOL + PARAPLATIN - 63%^{2,3}

MAMA:

TAXOL + RUBEX - 94%⁴

Para maiores informações sobre eficácia, contra-indicações, advertências, precauções e reações adversas, consulte a bula do produto ou a Divisão Médica, Rua Carlos Gomes, 924, Santo Amaro - São Paulo, SP - CEP 04743-903 - Fone: (011) 624-3011 Ramal 2232.

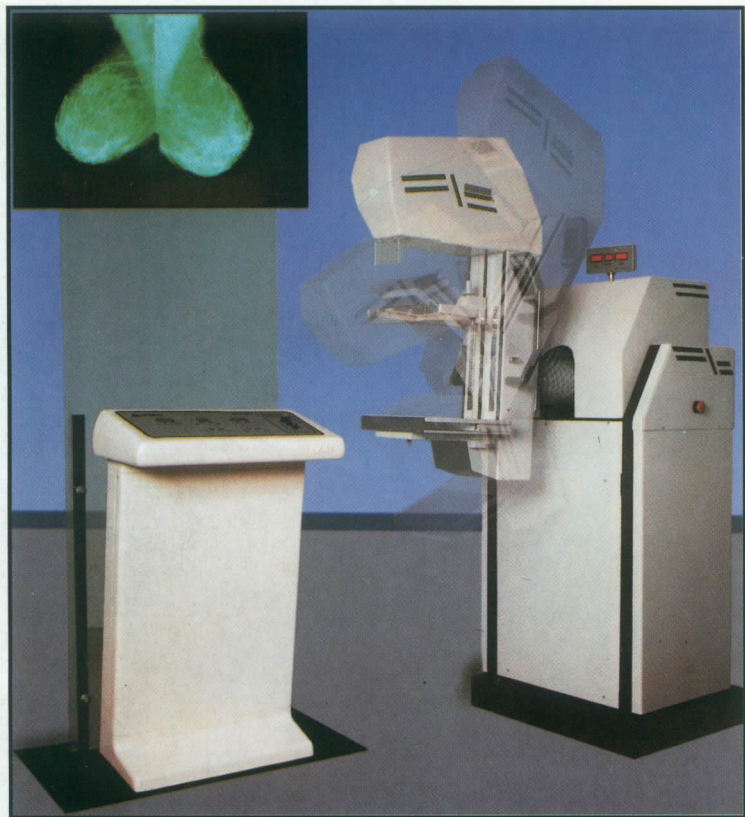


ONCOLOGIA

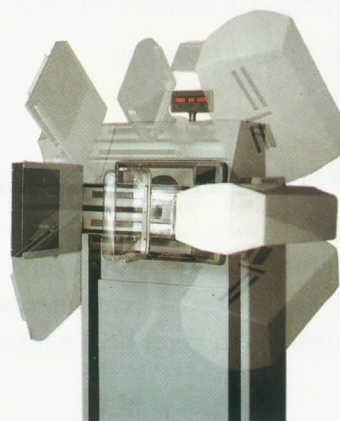
Bristol-Myers Squibb Brasil



PADRÃO EM RAIOS- X

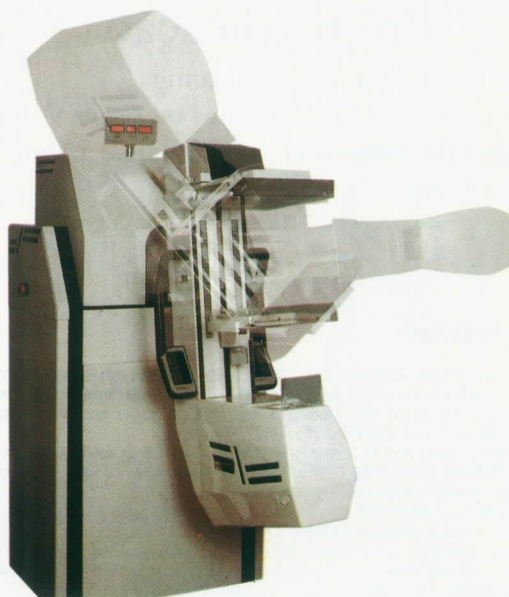


DESIGN MUNDIAL
ALTA FREQUÊNCIA
BRAÇO ARTICULADO



GRAPH-MAMMO AF-A foi projetado obedecendo aos mais rígidos padrões de qualidade possibilitando imagens de alta resolução importantes no diagnóstico precoce do câncer de mama.

- Braço Articulado.
- Movimentos motorizados:
 - Vertical - Rotação - Angulação do Bucky
- Gerador de Alta Frequência.
- Exposímetro Automático.
- Potter Bucky / Grade Anti-difusora / Fibra Carbono.
- Compressão motorizada.
- Descompressão automática.
- Dispositivo completo para magnificação.
- Tubo metálico anodo giratório molibidênio.
- Foco 0,1 / 0,3 mm - Janela de berilo.
- Alimentação trifásica - 220/380 V - 50/60hz



VMI - INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA
Rua Cacuera, 735 - Bairro Liberdade - CEP: 31270-350 - Belo Horizonte - MG - Brasil
Fone: (55) (031) - 441 - 6446 - Fax: (55) (031) - 441 - 6463

Tabela 2**Distribuição da sensação tátil da punção de acordo com o achado histológico**

Sensação à PAAF	Diagnósticos histológicos					Total
	Cisto	Fibroadenoma	Fibroadenose	Outros	Câncer	
Cisto	14	0	4	1	1	20 (19)
Ar	0	0	1	4	1	6 (6)
Uniforme	2	26	3	3	5	39 (38)
Resistência acentuada	0	5	3	0	0	8 (8)
Ranger	0	7	2	3	18	30 (29)
Total	16 (15)	38 (37)	13 (13)	11 (11)	25 (24)	103 (100)

Números entre parênteses representam a taxa percentual.

me, sensação de ar em 4% e aspirado cístico com massa residual pós-punção em 4%.

É importante salientar que, nos sete casos em que a sensação tátil não foi arenosa, todos apresentavam características clínicas suspeitas de malignidade. Em outros três casos, clinicamente benignos, a sensação da PAAF foi arenosa. Desta forma, com a associação dos dois métodos, houve suspeita de malignidade em todos os casos de câncer, antes da obtenção do resultado da citologia (tabela 4).

Em resumo, a sensação tátil da PAAF apresenta altas especificidade (85%) e sensibilidade. Apresenta alto valor preditivo negativo (90%), porém baixo valor preditivo positivo, significando que tanto carcinomas quanto fibroadenomas podem ranger durante a punção. A sensação tátil da PAAF ratifica o diagnóstico clínico, principalmente nos casos benignos. A associação da sensação arenosa ao exame físico permitiu suspeitar de todos os casos de câncer na presente série.

Tabela 3**Acurácia da sensação tátil da punção**

Sensibilidade	72%
Especificidade	85%
Valor preditivo positivo	60%
Valor preditivo negativo	90%
Acurácia total	82%
Histologia = padrão ouro	
Aspecto arenoso = positivo	
Demais aspectos = negativo	

Tabela 4**Distribuição dos casos de câncer de acordo com o achado clínico e a sensação tátil da punção**

Sensação tátil	Aspecto clínico	
	Suspeito	Benigno
Arenoso	15	3
Cisto	1	0
Ar	1	0
Uniforme	5	0
Resistência acentuada	0	0
Total	22	3

Sensibilidade associada = 100%

KEY WORDS

Breast cancer;
Diagnosis;
Fine needle aspiration cytology.

ABSTRACT

ACCURACY OF TACTILE SENSATION OF FNAC IN THE DIAGNOSIS OF BREAST LESIONS

A prospective study was carried out to analyze the accuracy of tactile sensitivity of fine needle aspiration cytology (FNAC) as part of the diagnosis of breast lesions. One hundred three patients with breast lesions were included, all of whom being submitted to FNAC during the diagnostic evaluation and a posterior histologic sample. The tactile sensitivity was categorized as: cystic (presence of fluid), air (no resistance=lipoma), uniform resistance (soft = fibroadenoma), hard resistance (fibrous tissue) and gritty (carcinoma). Tactile sensitivity showed: cystic, 19%; air, 6%; uniform resistance, 38%; hard resistance, 8%; and gritty, 29%. Histology revealed: cysts, 15%; fibroadenoma, 37%; fibroadenosis, 13%; other benign, 11%; and cancer, 24%. The accuracy of tactile sensitivity, considering the gritty as positive (suspected of malignancy) was sensitivity, 72%; specificity, 85%; NPV, 90%; PPV, 60%; and overall accuracy, 82%. It is concluded that the gritty aspect of FNAC is related to cancer in approximately three-quarters of the cases and fibroadenoma is presented as an uniform resistance in 69% of the cases. Tactile sensitivity of FNAC ratifies the clinical aspects of breast lesions, and the two together predicted all the cancer cases in the present series.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FREITAS Jr R, HAMED H, FENTIMAN IS. Fine needle aspiration cytology of palpable breast lesions. *Br J Clin Pract* 1992; 46: 187-190.
2. SCHMIDT MI, DUNCAN BB. O método epidemiológico nas condutas e na pesquisa clínica. In: Rouquayrol, MZ. *Epidemiologia e Saúde*, 3ª ed. Rio de Janeiro: MEDSI-Ed. Científica. 1988: 205-220.
3. MENKE CH, BIAZUS JV, CAVALHEIRO JA, CALEFFI M. Conduta em nódulo de mama. *Femina* 1990; 18: 68-70.
4. DEVIT JE. How breast cancer presents. *Can Med Assoc J* 1983; 129: 43-47.
5. FRANÇA JB, FREITAS Jr R, De CONTI RC, PHILOCREON GR. Conduta diagnóstica nos nódulos palpáveis da mama: Rotina do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de Goiás. *Femina* 1993; 21: 932-943.

Endereço para correspondência:

*Dr. Ruffo de Freitas Júnior
Alameda das Rosas, 533
Setor Oeste
74110-060 - Goiânia - GO*



Racso Yule Queiroz
 Antônio César Hummel
 Fernanda Miranda

Trabalho realizado no Setor de Mastologia do Hospital Santa Lúcia e Unidade de Mastologia do Hospital de Base do Distrito Federal.

CATETER VENOSO TOTALMENTE IMPLANTÁVEL PARA QUIMIOTERAPIA EM CÂNCER DA MAMA

Indicações e técnica

Rev bras Mastol 1995; 5(3): 11-15

UNITERMOS

Câncer de mama;
 Cateter venoso;
 Quimioterapia.

RESUMO

No período de 1º de novembro de 1990 a 31 de dezembro de 1995, foram colocados 34 cateteres venosos totalmente implantáveis em 32 pacientes com câncer da mama. Havia dificuldade de venóclise periférica e as pacientes necessitavam quimioterapia por longo tempo. A técnica de implante consistia na dissecação da veia jugular externa ou veia cefálica, feitura de um túnel subcutâneo, e o receptáculo para a infusão de quimioterápicos localizava-se em região infraclavicular. Em geral, o procedimento foi realizado com anestesia local e sedação. Todas as pacientes eram do sexo feminino e com idade variando de 25 a 68 anos. As indicações foram: câncer da mama disseminado, 22 pacientes; câncer bilateral sincrônico ou metacrônico, 7 pacientes; recidiva loco-regional, 2 pacientes; e quimioterapia adjuvante após mastectomia unilateral, 1 paciente. As complicações que exigiram a retirada do cateter foram: abscesso, 2 casos; trombose venosa profunda, 1 caso; e deiscência de sutura com exposição do cateter, 1 caso. Os autores concluem que pacientes com câncer da mama que necessitam quimioterapia antineoplásica por longo tempo e apresentam dificuldade de venóclise periférica se beneficiam com a utilização de cateteres centrais totalmente implantáveis.

INTRODUÇÃO

A progressiva importância da quimioterapia na abordagem multidisciplinar do câncer da mama, com consequente aumento de sobrevida ou intervalo livre de doença em casos operáveis, assim como uma melhor qualidade de vida na doença disseminada, faz necessários repetidos acessos venosos para a administração de drogas anti-neoplásicas e retirada de sangue para estudo laboratorial. O sistema venoso periférico torna-se inadequado à medida que ocorrem sucessivas venopunções, bem como nos casos de edema linfático bilateral dos membros superiores. Assim, a utilização de uma veia adequada para infusão de quimioterápicos torna-se problema doloroso para a paciente.

O uso de veias periféricas inadequadas pode contribuir para o extravasamento de drogas vesicantes, causando áreas de necrose em pele e tecido celular subcutâneo e, às vezes, pode-se associar uma infecção. O manejo de lesões ocasionadas pelo extravasamento de quimioterápicos é problema difícil, pois em geral são pacientes imunodeprimidos¹.

Os cateteres venosos totalmente implantáveis vieram trazer mais comodidade a estes pacientes, pois permitem a administração de drogas sem os inconvenientes citados, além de serem vantajosos quando comparados aos cateteres parcialmente implantáveis^{2, 3, 4, 5, 6}.

O presente trabalho visa a experiência dos autores com relação à técnica de implante e indicações do siste-

ma venoso totalmente implantável, exclusivamente em pacientes com neoplasma maligno de mama que apresentavam dificuldades de acesso venoso para a administração de quimioterápicos.

MÉTODOS

Apresentação do sistema

O sistema totalmente implantável utilizado foi o Implantofix (B. Braun). É constituído por um reservatório acoplado a um cateter de silicone (figura 1). O reservatório é formado por uma câmara cônica, tendo ao centro uma membrana de silicone. O cateter é radiopaco e o acesso à câmara é feito através da membrana de silicone, que permite um mínimo de duas mil punções, desde que sejam usadas agulhas especiais para tal.

Técnica do implante

1. A implantação é feita em sala cirúrgica e com cuidados de assepsia e antissepsia.

2. A anestesia local com sedação é suficiente na maioria das situações, porém a anestesia geral pode ser necessária em determinados casos.

3. A paciente é posicionada em decúbito dorsal, com ligeira hiperextensão e rotação do pescoço para o lado oposto ao do implante. As vias de acesso mais utilizadas são a veia jugular externa ou a veia cefálica.

4. O acesso à veia jugular externa é feito através de uma incisão transversa na pele, a cerca de 2 cm acima da borda clavicular superior. Em seguida, diseca-se a veia, reparando-a com dois fios de seda 3-0, fazendo-se a ligadura da porção superior.

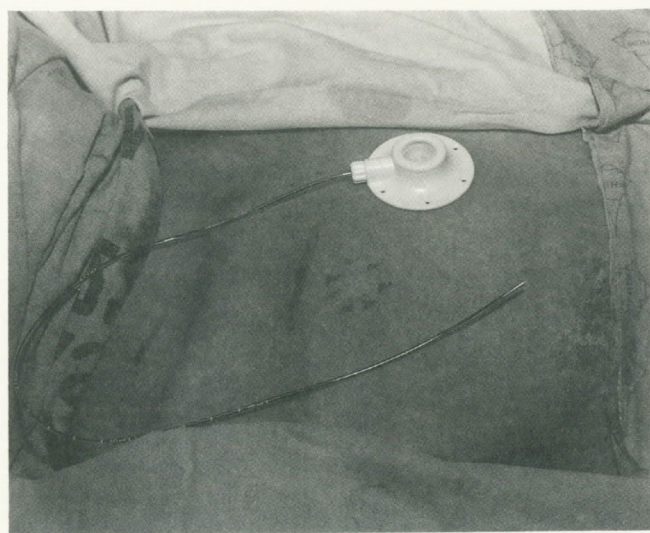


Figura 1 - Cateter venoso totalmente implantável; desenho das incisões cutâneas e loja para o reservatório.

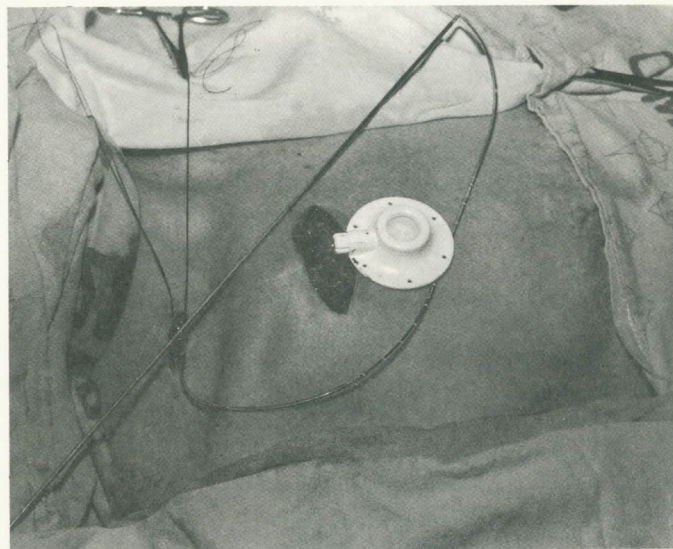


Figura 2 - O cateter comunica as duas incisões através de túnel subcutâneo.

5. Confecciona-se uma loja subcutânea em região peitoral, através de uma incisão transversa de 4 cm. Faz-se um retalho dermogorduroso inferior, criando-se uma loja para o reservatório de infusão.

6. Faz-se um túnel no tecido celular subcutâneo, comunicando a incisão cervical com a peitoral, sendo que o cateter é passado através deste túnel (figuras 1 e 2).

7. O reservatório é colocado em sua loja, sendo fixado ao fáscia muscular com 2 pontos de vicryl 3-0 ou monocryl 3-0 (figura 3).

8. Abre-se a veia jugular externa e introduz-se o cateter, cortando-se o excesso do mesmo, caso seja necessário.

9. Síntese das feridas operatórias com mononylon 4-0 ou monocryl 4-0. Tem-se o cuidado para que a incisão peitoral fique acima do reservatório, pois a fibrose cicatricial futura pode dificultar a punção desta câmara. Faz-se o controle radiológico para verificar a posição da ponta do cateter, que deve ficar o mais próximo possível da junção da veia cava superior com o átrio direito (figura 4).

10. Irriga-se o sistema com solução fisiológica heparinizada sob pressão positiva (figura 5).

Indicações

O cateter é utilizado para quimioterapia em câncer da mama nas seguintes circunstâncias:

1. Pacientes com dificuldade de venopunções repetidas em veias adequadas.

2. Após linfadenectomia axilar bilateral, seja sincrônica ou metacrônica, onde torna-se desaconselhável a venopunção em membros superiores (figura 6).

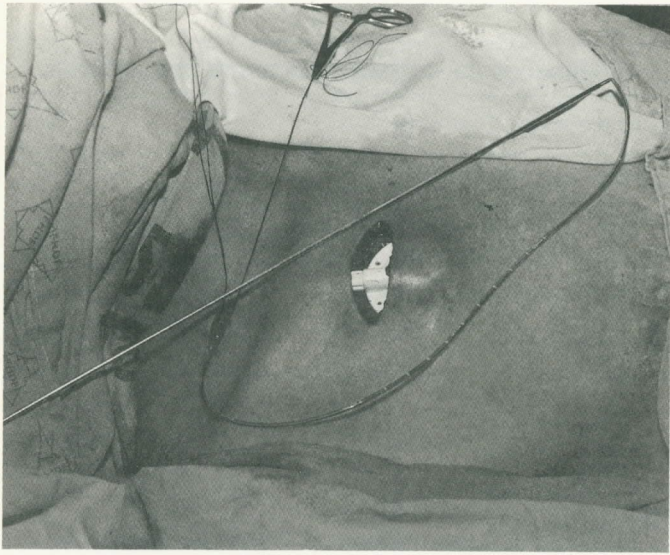


Figura 3 - Reservatório colocado em sua loja peitoral; veia jugular externa dissecada.

Cuidados

Os cateteres devem ser irrigados com solução fisiológica heparinizada (100 U de heparina para 1 ml de soro) após cada uso. Quando o cateter não estiver sendo usado, é necessária a irrigação a cada 3 ou 4 semanas. Antes da punção da câmara receptora, realiza-se antisepsia rigorosa da pele que a recobre. Ao retirarmos a agulha, devemos fazer sempre com pressão positiva, para evitar que o sangue reflua e coagule na ponta do cateter. Têm sido utilizadas agulhas especiais, com pontas menos rombas e bisel lateral, pois causam menor dano na membrana de silicone do sistema. Na coleta de sangue para análise laboratorial, é necessário aspirar 5 ml do conteúdo do sistema e abandonar, para a posterior coleta do sangue necessário.

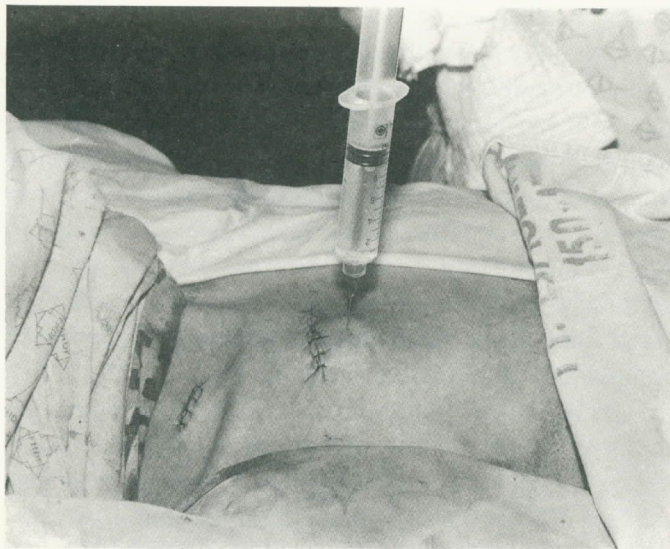


Figura 5 - Irrigação do sistema com solução heparinizada.

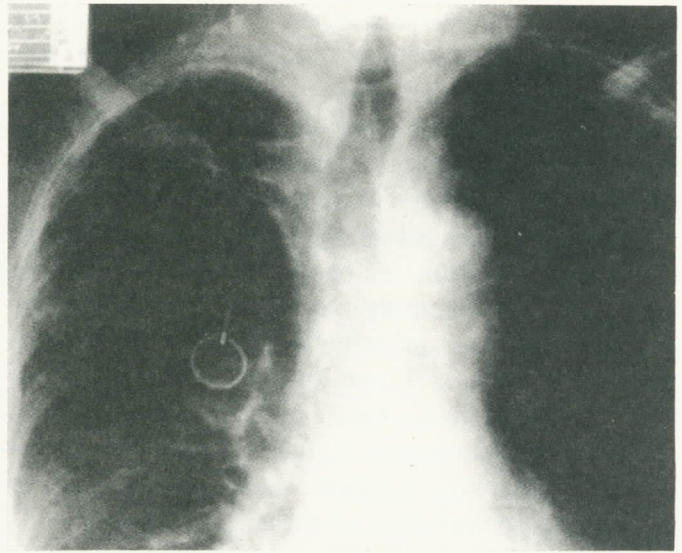


Figura 4 - Controle radiológico após implante do sistema.

Casuística

No período de 1º de novembro de 1990 a 31 de dezembro de 1995, foram colocados 34 cateteres venosos centrais totalmente implantáveis em 32 pacientes com neoplasma maligno de mama. Todas eram do sexo feminino e com idade variando de 25 a 68 anos (média de 44, 8 anos).

A via de acesso mais comumente utilizada foi a veia jugular externa, em 27 implantes (79,4% dos casos). A veia cefálica foi cateterizada em uma proporção menor (5 implantes), e as veias femoral e safena interna, uma vez cada (tabela 1). Todas as veias foram cateterizadas através da dissecação das mesmas, exceto o implante em

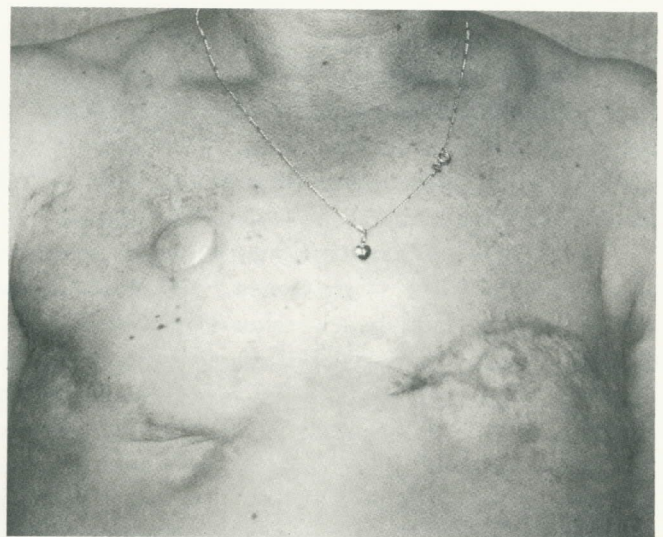


Figura 6 - Sistema totalmente implantável após mastectomia bilateral.

veia femoral, que foi realizado através de punção venosa.

Nestes 2 casos em que o implante foi feito em veias dos membros inferiores, não havia condições técnicas para a realização do procedimento em regiões peitorais, devido a recidiva tumoral, sendo que o reservatório ficou posicionado em fossa ilíaca ipsilateral à cateterização venosa.

As indicações para o implante do sistema foram: doença disseminada, 27 pacientes; linfadenectomia axilar bilateral sincrônica ou metacrônica com indicação de quimioterapia adjuvante, 7 pacientes; recidiva loco-regional, 2 pacientes; e quimioterapia adjuvante após mastectomia radical modificada unilateral, 1 paciente (tabela 2). Esta última indicação foi devida ao fato de a paciente ser obesa e apresentar dificuldade de venoclise periférica.

Tabela 1

Vias de acesso utilizadas para a cateterização venosa		
Via de acesso	nº	%
Jugular externa	27	79,5
Cefálica	5	14,7
Safena interna	1	2,9
Femoral	1	2,9
Total de implantes	34	100

RESULTADOS

Do total de 32 pacientes, quando do levantamento, 12 morreram da doença básica e com o cateter em boas condições. Aquelas cuja indicação do implante do sistema foi a realização de quimioterapia adjuvante tiveram o cateter retirado após o término da terapêutica. Houve uma paciente que permaneceu com o cateter cerca de 1 ano após o término da quimioterapia adjuvante, sendo então retirado.

As complicações que exigiram a retirada do cateter ocorreram em 4 dos 34 implantes e são mostradas na tabela 3. A única complicação relacionada com a técnica do implante foi 1 caso de deiscência da sutura em loja da região peitoral, com conseqüente exposição da câmara receptora. Houve uma paciente que não tolerou a presença do cateter, sendo retirado cerca de 30 dias após o implante.

Nas obstruções ocasionadas por trombos na ponta do cateter, realizou-se a lise do trombo através da utilização de solução de estreptoquinase 1:5.000 (1 ml de soro fisiológico para cada 5.000 U de estreptoquinase).

Tabela 2

Indicações do sistema totalmente implantável		
Indicações do Sistema	nº	%
Câncer disseminado	22	68,8
Câncer bilateral	7	21,9
Recidiva loco-regional	2	6,2
Obesidade (Qt adjuvante)	1	3,1
Total de pacientes	32	100

DISCUSSÃO

Os cateteres venosos totalmente implantáveis permitem a realização de quimioterapia com maior comodidade por parte da paciente. Necessitam uma manutenção relativamente simples, que consiste na irrigação com solução heparinizada a cada 3-4 semanas ou sempre que for utilizado.

Nossa experiência atual com o implante do sistema parece temporariamente aceitável. Tivemos apenas uma complicação relacionada com a técnica do implante. Foi 1 caso de deiscência da sutura em loja no receptáculo em região peitoral, com exposição do mesmo. Este cateter foi retirado e realizou-se um novo implante em lado oposto. Um detalhe técnico que nos parece muito importante é a confecção da loja receptora do reservatório. Deve ser feito um descolamento generoso do retalho cutâneo para que não ocorra tensão na linha de sutura e também para que o reservatório fique abaixo desta linha, pois a fibrose cicatricial futura poderia dificultar as punções da membrana de silicone.

Alguns estudos têm demonstrado taxas de infecção tardia variando de 5% a 13%^{4, 7, 8}. Esta complicação ocorreu em 2 dos nossos casos, que correspondeu a 5,8% do total de implantes. O abscesso em torno do reservatório é uma indicação formal de retirada do sistema. Tivemos apenas 1 caso de infecção imediata. Logo após o implante, a paciente apresentou eritema, edema, calor e endurecimento em torno do túnel e da loja do reservatório. Neste caso, foi realizada antibioticoterapia e não houve necessidade de retirada do sistema.

A trombose venosa profunda é uma complicação que pode ocorrer e não está correlacionada ao manuseio do sistema. Tivemos apenas 1 caso de trombose da veia subclávia em uma paciente em que o sistema estava colocado do lado esquerdo. Curiosamente, existem alguns relatos mostrando que esta complicação

ocorre com mais frequência em pacientes com o sistema implantado deste lado^{9, 10}.

Acreditamos que, os cateteres venosos centrais totalmente implantáveis, constituem em grande benefício para pacientes portadoras de câncer da mama que necessitam terapêutica anti-blástica por longo tempo e que não apresentam condições satisfatórias de venoclise periférica. Além disto, a nossa experiência é única, pois não existem relatos acerca da utilização deste sistema somente em portadoras de neoplasmas malignos de mama.

Tabela 3

Complicações com a retirada do sistema		
Complicações	n=34	%
Abscesso	2	5,8
Trombose venosa profunda	1	2,9
Deiscência de sutura	1	2,9
Total de complicações	4	11,6

KEY WORDS

Breast cancer;
Chemotherapy;
Venous catheter.

ABSTRACT

TOTALLY IMPLANTABLE VENOUS CATHETER FOR CHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER. INDICATIONS AND TECHNIQUE

From November 1990 to December 1995, 32 patients with breast cancer had implanted 34 totally implantable venous catheters. There was difficulty for superficial venous puncture, and the patients had necessity chemotherapy for long time. The surgical technique was performed by dissection the extern jugular vein or cephalic vein, a subcutaneous tunnel was made, and the port was placed in the pectoralis region. The procedure was performed by using local anaesthesia and sedation. All the patients were women and the age ranged from 25 to 68 years. The indications were: advanced breast cancer, 22; synchronous or metachronous breast tumors, seven; local and regional recurrence, two; and adjuvant chemotherapy after mastectomy, one patient. The catheters were removed in the following complications: abscess, two; subclavian venous thrombosis, one; and port exposition after opening of the wound, one case. The authors conclude that the totally implantable venous catheter is useful in chemotherapy of patients with breast cancer, mainly those with difficulty for superficial venous puncture.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CABRERA OP, LIBERATI M. Lesões por extravasamento de quimioterapia. *Acta Oncol Bras* 1986; 6:113-117.
2. BROVIAC JW, COLE JJ, SCRIBNER BH. A silicone rubber atrial catheter for prolonged parenteral alimentation. *Surg Gynecol Obstet* 1973; 132:602-606.
3. LOPES A, GONÇALVES EL, SABOIA LV, DIAS MB, GENTIL FC. Cateterismo venoso central com sistema totalmente implantável como meio auxiliar no tratamento do câncer. *Acta Oncol Bras* 1988; 8:105-112.
4. PEGUES D, RAVIGLIONE, MC. Comparison of infections in Hickman and implanted port catheters in adult solid tumor patients. *J Surg Oncol* 1992; 49:187-190.
5. SHULMAN RJ, ROBERTSON LJ, MATTHEW AM. A totally implanted venous access system used in pediatric patients with cancer. *J Clin Oncol* 1987; 5:137-140.
6. MANGINI C, ROSSI BM, LOFTI C, LOPES A. Cateteres venosos centrais de longa permanência. *Acta Oncol Bras* 1994; 14:207-212.
7. GUERNIER C, FERREIRA J, PECTOR JC. Prolonged venous access in cancer patients. *Eur J Surg* 1989; 15:553-555.
8. STANISLAW GV, SKOUTELIS AT, WURZEL CL. Reability of implantable central venous access devices in patients with cancer. *Arch Surg* 1987; 122:1280-1283.
9. GOULD JR, CARLOSS HW, SKINNER WL. Groshong catheter - associated subclavian venous thrombosis. *Am J Med* 1993; 95:419-423.
10. PUEL V, CAUDRY M, LE METAYER P. Superior vena cava thrombosis related to catheter malposition in cancer chemotherapy given through implanted ports. *Cancer* 1993; 72:2248-2252.

Endereço para correspondência:

Racso Yule Queiroz
Hospital Santa Lúcia; SHLS 716; bloco E; sala 6
70390-700 - Brasília - DF



Ismael Dale C. Guerreiro da Silva
 Luiz Henrique Gebrim
 Afonso Celso Pinto Nazário
 Geraldo Rodrigues de Lima

Trabalho realizado na
 Disciplina de Ginecologia da
 Universidade Federal de
 São Paulo.

ANGIOGÊNESE INDUZIDA POR IMPLANTES DE CARCINOMA MAMÁRIO HUMANO EM CÔRNEAS DE COELHO. EFEITO DA CARTILAGEM DE TUBARÃO SOBRE A NEOFORMAÇÃO VASCULAR

Rev bras Mastol 1995; 5(3): 16-19

UNITERMOS

Angiogênese;
 Câncer de mama;
 Cartilagem de tubarão.

RESUMO

O efeito antiangiogênico da cartilagem de tubarão foi avaliado através da colocação de um fragmento deste tecido em íntima associação com implantes de carcinoma ductal infiltrante em córneas de coelho. A amostra constituiu-se de 4 grupos: implantes de tecido mamário normal (controle), de carcinoma ductal infiltrante, de carcinoma associado à cartilagem de tubarão e um último grupo, no qual se realizou trauma cirúrgico. Em cada grupo, foram estudadas 10 córneas. A diferença entre a angiogênese nos grupos com carcinoma (130,3 vasos/córnea) e com carcinoma e cartilagem (131,6 vasos/córnea) não mostrou diferença significativa. No grupo com parênquima normal, encontrou-se média de 42,7 vasos/córnea, valor significativamente menor do que aqueles obtidos nos implantes de carcinoma. A neovascularização no grupo com trauma cirúrgico (12,6 vasos/córnea) não diferiu estatisticamente quando comparada ao grupo controle. Os autores concluem que o uso da cartilagem de tubarão, nos moldes como é hoje comercializada, não se constitui em terapêutica confiável.

INTRODUÇÃO

A neoformação vascular induzida por neoplasias malignas é pressuposto essencial para o seu crescimento⁵. As células em transformação neoplásica vão adquirindo características peculiares; uma delas, indubitavelmente, é a sua capacidade de secretar substâncias angiogênicas no meio circundante.

De fato, a inibição de genes supressores do crescimento tumoral e a ativação de oncogenes durante o processo de malignização são etapas fundamentais, as quais, entre outras coisas, condicionam a formação e a secreção de fatores angiogênicos².

A melhor compreensão do processo angiogênico neoplásico e a estreita dependência da célula tumoral pelo oxigênio fizeram com que vários autores tentas-

sem conseguir bloqueio do aporte sanguíneo ao tumor, através de táticas antiangiogênicas.

Brem e Folkman³ demonstraram que fragmentos de cartilagem de coelhos recém-nascidos colocados ao lado de implantes de carcinoma V2 em córneas de coelho levavam à inibição do crescimento tumoral e da angiogênese. Da mesma forma, Lee e Langer¹⁰ referem bloqueio da neoformação vascular na córnea de coelhos quando se utilizaram de extratos de cartilagem.

Com o intuito de avaliar a eficácia da cartilagem de tubarão (*Sphyrna levini*) como bloqueadora da neoformação vascular induzida pelo carcinoma ductal infiltrante, realizamos implantes desse tumor em córneas de coelho deixando um fragmento de cartilagem em íntima associação com a neoplasia.

3D 3D 3D 3D 3D



A.F.B.M. ?

A dúvida pode estar no diagnóstico. Se for AFBM, a melhor terapia será, sem dúvidas, Esclerovitan Plus.

Esclerovitan Plus deu à terapia das AFBM a dimensão da simplicidade, da isenção de riscos.

Esclerovitan Plus reúne todos os benefícios da associação adequada entre seus componentes: as vitaminas E, A e B6. Sua fórmula composta exclusivamente por doses terapêuticas destas vitaminas, não apresenta os riscos comuns dos tratamentos com hormônios e similares, e age produzindo a diminuição da dor, espontânea ou à palpação, e do desconforto mamário.

* A partir de 03/94 a denominação correta é :
Alterações Funcionais Benignas da Mama (AFBM)
Resolução da Associação Brasileira de Mastologia.

INSTRUÇÕES PARA VISUALIZAÇÃO

Aproxime a imagem do rosto até quase tocar a ponta do nariz. Com a vista relaxada, evitando focalizar no plano da imagem, afaste lentamente a figura. Assim deverá surgir o efeito tridimensional.

Esclerovitan® Plus

A VITAMINOTERAPIA PRÁTICA, EFICAZ E SEGURA
DA MASTOPATIA FIBROCÍSTICA*

MERCK

MERCK S.A. Indústrias Químicas
Estrada dos Bandeirantes, 1099
CEP 22710-571 Rio de Janeiro - RJ

O tratamento hormonal sob medida para os vários estágios da endometriose

- Eficácia comprovada em todos os estágios da endometriose, eliminando ou reduzindo os focos e proporcionando rápido alívio dos sintomas dolorosos.
- Segurança confirmada por vasta experiência clínica e mais de 15 anos de uso em todo o mundo, sendo seus efeitos colaterais reversíveis e controláveis com ajuste de dose.
- Versatilidade posológica, proporcionando melhor adequação da dose às necessidades reais do paciente.
- Complementa a opção cirúrgica, reduzindo o tamanho dos endometriomas, facilitando sua extração, eliminando os microfocos e diminuindo o potencial de recorrência.



DANAZOL[®]
Ladogal
200mg

Composição: danazol. **Apresentações:** caixas com 50 cápsulas de 50 e 100 mg; caixa com 30 cápsulas de 200 mg. **Indicações:** endometriose, mastite fibrocística e outros transtornos endócrinos em que o controle da liberação de gonadotrofinas hipofisárias - LH e FSH - seja de valor terapêutico. **Ação farmacológica:** Ladogal é um derivado esteroide sintético da etisterona, com efeito supressivo sobre o eixo hipofisário-gonadal. Ladogal interfere na síntese dos esteróides gonadais e inibe os picos intermenstruais de LH e FSH. Ladogal exerce também uma ampla gama de ações sobre proteínas plasmáticas: aumento da protrombina, do plasminogênio, da eritropoetina, redução do fibrinogênio e das globulinas de ligação dos hormônios tireóideo e sexual. Ladogal provoca atrofia do endométrio, redução dos tecidos endometriais ectópicos e supressão das funções do ovário. Os efeitos supressivos de Ladogal sobre o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal são reversíveis, e a atividade cíclica volta ao normal cerca de 60 a 90 dias após o término do tratamento. **Posologia:** Ladogal não é recomendado para crianças e idosos. A dose usual para adultos está entre 200 e 800 mg diários por via oral, divididos em até 4 tomadas. Sugere-se dose inicial de 400 mg/dia na endometriose adaptada segundo a resposta, mantendo tratamento por 6 a 9 meses. Nas **metopatasias**, iniciar com 200-300 mg/dia, adaptar a dose à paciente, manter por 3 a 6 meses. Na preparação para cirurgia de endometriose, 400-600 mg/dia durante 4 a 6 semanas. **Cuidados especiais:** contra-indicado na gravidez (recomendar o uso de contraceptivos não hormonais durante o tratamento), lactação, epilepsia, enxaqueca, disfunção cardíaca, renal ou hepática graves, diabetes, história de trombose. Pode interagir com anticonvulsivantes, insulina, varfarina, anti-hipertensivos, ciclosporina, esteróides gonadais e alcaloides. **Efeitos indesejáveis:** acne, edema, rubor, hirsutismo leve, diminuição do tamanho e sensibilidade da mama, engrossamento da voz, sudorese, pelos ou cabelos gordurosos, aumento de peso, hipertrofia do clitóris, alteração da menstruação, hipertensão intracraniana benigna, vaginite com prurido, secura, queimação e sangramento, labilidade emocional, erupções cutâneas, vertigem, cefaleia, náuseas e alopecia. **Superdosagem:** uma eventual sobredose não deve ocasionar reações sérias imediatas. Recomenda-se emese provocada e lavagem gástrica para prevenir eventuais efeitos retardados. Manter a paciente em observação.

sanofi  WINTROP

Maiores informações à disposição da classe médica
SANOFI WINTROP FARMACÉUTICA LTDA.
Av. Brasil, 22155 - Guadalupe - CEP 21670-000 - Rio de Janeiro - RJ

MÉTODOS

Animais de experimentação

Para realizar esse estudo, utilizaram-se 22 coelhos, o que representa um total de 44 córneas avaliadas. Os animais eram fêmeas brancas da raça Nova Zelândia, virgens, com três a quatro meses de idade e pesando aproximadamente 2,5 kg.

Amostras tumorais

Os fragmentos de tumor foram obtidos por ocasião da cirurgia (mastectomias) a que foram submetidas mulheres portadoras de carcinoma de mama sem tratamento prévio. As amostras eram colhidas no momento da cirurgia e, para minimizar a falta de nutrientes ao tumor, eram imediatamente mergulhadas no meio de conservação Eagle's, como preconizado por Jikihara e col.⁹

Amostras de parênquima mamário não neoplásico

O parênquima mamário não neoplásico foi obtido na porção periférica de fibroadenomas extirpados sob anestesia local, segundo os critérios de Fanger e Ree⁽⁴⁾, após aprovação do Comitê de Ética do Hospital São Paulo. Uma vez obtidos, os fragmentos eram imediatamente mergulhados no meio de conservação Eagle's. Os implantes eram feitos imediatamente após a coleta do material.

Amostras de cartilagem de tubarão

Os fragmentos frescos de cartilagem de tubarão jovem (*Sphyrna levini* - tubarão-martelo) foram cedidos pelo Departamento de Biologia Molecular da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP - EPM). Possuíam cerca de 2 mm³, mantidos em geladeira a -20°C.

Técnica do implante

A técnica do bolso corneano foi aquela proposta por Gimbrone e col.⁷ As coelhas eram previamente anestesiadas com 75 mg de cloridrato de ketamina intramuscular ou com 25 mg de tiopental sódico endovenoso aplicado na veia marginal da orelha. Instilamos, também, em ambas as córneas, algumas gotas de cloridrato de tetracaína, que tinham como objetivo o efeito anestésico local. Todo o procedimento foi realizado em condições assépticas com auxílio de microscópio cirúrgico.

Utilizamos 40 córneas subdivididas em 4 grupos assim designados:

Grupo A: controle (10 córneas), onde implantamos parênquima mamário normal;

Grupo B: trauma cirúrgico (10 córneas), onde o bolso corneano foi deixado vazio;

Grupo C: (10 córneas), com implantes de carcinoma ductal infiltrante;

Grupo D: (10 córneas), onde implantamos carcinoma associado à cartilagem de tubarão.

Os fragmentos de parênquima mamário normal, carcinoma e cartilagem possuíam volume aproximado de 2 mm³.

Dessa forma, em um mesmo coelho testamos as duas eventualidades, ou seja, o mesmo animal constituía o caso controle dele próprio. Utilizamos, nessa etapa do estudo, um total de 24 córneas; contudo, 4 córneas foram excluídas por apresentarem infiltrado inflamatório importante no exame histológico.

Paralelamente a este grupo, realizou-se também o implante de parênquima mamário normal (2 mm³) em outras 10 córneas (grupo A), objetivando-se obter parâmetros quantitativos da angiogênese induzida por tecidos não neoplásicos.

A neovascularização induzida pelo trauma mecânico foi avaliada em outras 10 córneas (grupo B) para que pudéssemos saber até que ponto o simples trauma interferiria em nossos resultados. Para tal, empregamos idêntica metodologia na feitura do "bolso corneano" sem, no entanto, deixar tecido em seu interior.

Método histopatológico

Realizou-se estudo histopatológico pela técnica da hematoxilina eosina (HE) das amostras que deram origem aos fragmentos implantados. Confirmamos, assim, a presença de carcinoma ductal infiltrante e parênquima mamário não neoplásico.

Ao final de 10 dias, os animais eram sacrificados e tinham seu globo ocular retirado e imediatamente fixado em solução de formol a 10%.

A região da córnea entre o implante e o limbo (região onde se formam os vasos) era retirada através de cortes perpendiculares aos capilares, interessando toda a espessura da córnea. A inclusão em parafina foi feita de maneira a oferecer cortes com visão frontal dos vasos.

Em seguida, fez-se novo estudo histopatológico, onde se avaliou a presença de infiltrado leucocitário associado aos microvasos como preconizado por Gimbrone e col.⁷ Excluímos do estudo 4 córneas, por apresentarem considerável infiltrado inflamatório; esta eventualidade obrigou-nos a realizar 4 novos implantes com intuito de igualar numericamente todos os grupos.

Tabela 1

Coelhas submetidas a implantes corneanos segundo o número de vasos neoformados por córnea nos grupos A (controle), B (trauma), C (carcinoma) e D (carcinoma e cartilagem de tubarão)

	A (Controle) (n=10)	B (Trauma) (n=10)	C (Carcinoma) (n=10)	D (Carcinoma e cartilagem) (n=10)
	40	10	130	140
	59	12	142	122
	36	15	136	136
	38	16	98	118
	42	13	128	120
	50	16	132	142
	52	11	140	138
	30	10	135	129
	39	12	129	130
	41	12	132	141
Média	42,7	12,6	130,2	131,6

Análise de variância por postos de Kruskal-Wallis

(AxBxCxD)

$$H_{\text{calc}}=32,93^* \quad H_{\text{crit}}=7,82$$

Uma vez confirmada a ausência de infiltrado inflamatório importante em todas as lâminas partimos então para a contagem dos microvasos.

Método histométrico

Para contar os microvasos, utilizamos ocular quadriculada Carl Zeiss KPL 8X e objetiva de 10X, o que resultava em aumento final de 80X. A angiogênese foi, dessa forma, quantificada em estudo duplo-cego, onde se incluíram apenas os vasos contendo hemácias em seu interior.

Método estatístico

Para análise dos resultados foi aplicada a análise de variância por postos de Kruskal-Wallis, com a finalidade de comparar o número de vasos sanguíneos entre os quatro grupos estudados. Esta análise foi complementada pelo teste de comparações múltiplas⁸. Fixou-se em 0,05 ou 5% ($\alpha \leq 0,05$) o nível de rejeição da hipótese de nulidade, assinalando-se com um asterisco os valores significantes.

RESULTADOS

A avaliação quantitativa das 40 córneas mostrou valor médio de 42,7 vasos/córnea no grupo A com parênquima mamário normal. Este resultado foi significativamente menor do que aquele observado nos implantes de carcinoma com ou sem cartilagem, cujos valores foram, respectivamente, 130,2 vasos/córnea no grupo C e 131,6 vasos/córnea para o grupo D. A média de vasos neoformados induzidos pelo tecido não neoplásico (42,7 vasos/córnea), no grupo A, mostrou-se superior àquela ocorrida nas córneas onde o estímulo angiogênico foi exclusivamente o trauma (grupo B), com 12,6 vasos/córnea. Esta diferença, entretanto, não foi estatisticamente significativa.

O grupo com trauma (grupo B), média 12,6 vasos/córnea, também se mostrou estatisticamente menos vascularizado quando comparado aos grupos com carcinoma puro (grupo C, média 130,2 vasos/córnea) ou com cartilagem (grupo D, média 131,6 vasos/córnea).

Quando comparamos a angiogênese que surgiu nos implantes de carcinoma puro (grupo C, média 130,2 vasos/córnea) com aquela observada nos implantes de tumor e cartilagem (grupo D, média 131,6 vasos/córnea), não encontramos diferenças estatisticamente significantes (tabela 1).

DISCUSSÃO

O modelo de estudo para a neoformação vascular aqui adotado, constitui-se em metodologia confiável e já se encontra consagrado desde a metade da década de 70 quando foi pela primeira vez descrito por Gimbrone e col.⁷

Desde então, vem sendo um dos mais utilizados por todos os pesquisadores que se interessam pela angiogênese. Ainda assim, com intuito de evitar qualquer interferência do processo inflamatório em nossos resultados, excluímos 4 córneas (10%) do nosso material por constatarmos presença de infiltrado inflamatório proeminente na região do implante.

A maneira por nós encontrada para investigar a possibilidade do trauma cirúrgico interferir em nossos resultados, foi realizar a feitura do bolso corneano sem, contudo, incluir tecido em seu interior. Dessa forma, conseguimos descartar a possibilidade do trauma interferir nos resultados.

Uma das nossas primeiras constatações, obtidas através desse modelo, foi demonstrar a importante capacidade angiogênica do carcinoma dutal infiltrante quando comparado ao parênquima mamário não neoplásico, onde a neoformação vascular ocorreu numa proporção pelo menos três vezes menor do que aquela observada nos implantes de carcinoma.

Constatamos, também, que a cartilagem de tubarão não mostrou nenhum efeito antiangiogênico sobre a neoformação vascular induzida pelo carcinoma dutal infiltrante, pois o número de vasos encontrados nos implantes de carcinoma com e sem cartilagem foi exatamente o mesmo.

Até o presente momento muitas estratégias antiangiogênicas já foram testadas, algumas com sucesso, como por exemplo, a utilização de heparina, de

medroxiprogesterona e de anticorpos monoclonais contra fatores angiogênicos^{1,6,9}.

Quando ao uso da cartilagem de tubarão, muito embora não tenhamos conseguido demonstrar a sua eficácia, não descartamos, por completo, a eventual existência de um fator antiangiogênico pelo fato desse tecido ser totalmente avascular. Acreditamos que o isolamento desse fator e a sua produção em maior quantidade poderá representar estratégia eficaz no bloqueio da angiogênese tumoral.

De fato, Moses e col.¹¹ já isolaram da cartilagem um fator de 27.650 daltons, o qual se mostrou eficaz no bloqueio da neoformação vascular em membrana córioalantóide de ovos de galinha. Entretanto, a utilização da cartilagem de tubarão nos moldes como é hoje comercializada, inclusive em países do Primeiro Mundo, não constitui, a nosso ver, terapêutica antiangiogênica confiável.

KEY WORDS

Angiogenesis;
Breast carcinoma;
Shark cartilage.

ABSTRACT

INDUCED ANGIOGENESIS BY BREAST HUMAN CARCINOMA ON RABBIT CORNEA. EFFECT OF SHARK CARTILAGE UPON TUMOR ANGIOGENESIS

The inhibition of tumor angiogenesis mediated by shark cartilage was evaluated by an experimental model using the rabbit cornea. The authors studied 4 groups, each one with 10 rabbit corneas: normal breast tissue (control), breast human infiltrative cancer, breast cancer plus shark cartilage and surgical injury. The difference between carcinoma group (130,3 vessels/cornea) and carcinoma/shark cartilage group (131,6 vessels/cornea) didn't show statistical difference. In the normal breast group, the authors found 42,7 vessels/cornea; the difference with carcinomas groups was statistically significant. The angiogenesis observed in the surgical injury group (12,6 vessels/group) didn't show statistical difference when compared with control. The results show that shark cartilage doesn't appear to have any therapeutic effect upon tumor angiogenesis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BATTIWALLA ZF, SHETHNA YI. An antiserum to tumor angiogenesis factor: Therapeutic approach to solid tumors. *Anticancer Res* 1989; 9:1809-1814.
2. BOUCK N. Tumor angiogenesis: The role oncogenes and tumor suppressor genes. *Cancer Cells* 1990; 2:179-185.
3. BREM H, FOLKMAN J. Inhibition of tumor angiogenesis mediated by cartilage. *J Exp Med* 1975; 141:427-439.
4. FANGER H, REE HJ. Cyclic changes of human mammary gland epithelium in relation to the menstrual cycle - an ultrastructural study. *Cancer* 1974; 34:571-585.
5. FOLKMAN J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285:1182-1186.
6. FOLKMAN J, WEISS PB, JOULLIE MM. Control of angiogenesis with synthetic heparin substitutes. *Science* 1989; 243:1490-1493.
7. GIMBRONE MA, COTRAN RS, LEAPMAN SB et al. Tumor growth and neovascularization: An experimental model using the rabbit cornea. *JNCI* 1974; 52:413-427.
8. HOLLANDER M, WOLFE SA. Nonparametric statistical methods. New York: John Wiley & Sons. 1973; 503.
9. JIKIHARA H, NOBUYUKI T, YAMAMOTO R et al. Inhibition effect of medroxyprogesterone acetate on angiogenesis induced by human endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:207-211.
10. LEE A, LANGER R. Shark cartilage contains inhibitors of tumor angiogenesis. *Science* 1983; 221:1185-1187.
11. MOSES MA, LUDHALTER J, LANGER R. Identification of an inhibitory of neovascularization from cartilage. *Science* 1990; 248:1408-1410.

Endereço para correspondência:

Dr. Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva
Rua Pedro de Toledo, 399
04039-031 - São Paulo - SP



Léo Doncatto
Júlio Hochberg
Maira Caleffi

Trabalho realizado no
Departamento de Cirurgia e
Ginecologia do Hospital Escola
Materno Infantil Presidente
Vargas de Porto Alegre.

O RETALHO TRAM COM REINERVAÇÃO SENSITIVA PARA RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA

Rev bras Mastol 1995; 5(3): 20-23

UNITERMOS

Câncer de mama;
Reconstrução mamária;
Sensação de tato.

RESUMO

O uso de "TRAM flap" é um grande avanço em reconstrução mamária, porém ainda necessitamos recriar a capacidade sensitiva da nova mama. A proposta desta técnica cirúrgica foi anastomosar os 11 nervos intercostais iniciais do "TRAM flap" com nervos intercostais torácicos conforme descrito por Doncatto e Hochberg. Estudamos doze pacientes submetidas a reconstrução mamária, com "TRAM flap" bipediculados. Foram seis pacientes reinervadas e seis constituíram o grupo controle. A recuperação do tato superficial foi a grande conquista desta cirurgia em todas as pacientes reinervadas (100%) no 6º mês. No grupo controle apenas um caso (16,6%) recuperou a sensibilidade. O retorno do tato superficial foi constatado na região próxima à cicatriz do umbigo do "TRAM flap" e aumentando de intensidade provavelmente devido à quantidade dos receptores reinervados do centro para a periferia nos 4 quadrantes mamários. Os testes de pressão profunda, vibração, dor superficial e temperatura não diferiram nos dois grupos.

INTRODUÇÃO

A grande conquista da reconstrução mamária será a recuperação da sensibilidade da nova mama. Para tanto, é necessário que se proporcione o desenvolvimento de uma nova via nervosa para condução dos estímulos que permitam a devolução da sensibilidade da mama recriada através da reinervação do retalho. Recriar a mesma capacidade sensitiva da mama primitiva é difícil, porém pode ser possível fazer com que a mama reconstruída seja percebida pela paciente em maior ou menor grau⁸. O retorno da sensibilidade pode contribuir na melhora da sensualidade, da inibi-

ção e de um desempenho sexual mais seguro. Somente reconstruindo todas as partes da via neurocondutora a função sensitiva pode ser restabelecida. Os primeiros estudos anatômicos desta região, a formulação de uma proposta técnica de reinervação e a sua aplicação clínica^{2,5} demonstraram a viabilidade técnica através de resultados clínicos. Novos avanços na cirurgia de reinervação com a anastomose término-lateral de Viterbo têm permitido renovar a possibilidade de criar o "TRAM flap" com sensibilidade sem prejuízos à área doadora¹⁴.

A glândula mamária recebe sensibilidade lateral de ramos cutâneos anteriores do terceiro ao sexto nervos

intercostais, medialmente de ramos cutâneos anteriores do segundo ao sexto nervos intercostais. A pele superior da mama é inervada por ramos supraclaviculares do plexo cervical. O quarto nervo lateral cutâneo é o único nervo do mamilo, passando através da estrutura mamária. As fibras autônomas da mama acompanham a artéria torácica lateral e os nervos intercostais, indo para a pele, para músculos lisos da aréola e mamilo, como também para vasos e tecido glandular.

O retalho músculo-cutâneo de reto abdominal, "TRAM flap", recebe a inervação do décimo e décimo primeiro e ainda uma pequena parte pelo décimo segundo nervos intercostais. O centro da ilha de pele é inervado pelo décimo primeiro nervo intercostal e seus ramos colaterais. Os ramos anteriores do nervo lateral cutâneo são distribuídos para a pele, estendendo-se ântero-inferiorente próximo à margem do músculo reto abdominal (linha semilunar)^{2, 5, 4, 10}.

O propósito deste estudo é apresentar os primeiros resultados de 6 casos submetidos a reconstrução mamária com reinervação sensitiva do retalho.

MÉTODO

O estudo clínico constou de doze mulheres, com idade entre 30 e 60 anos, submetidas a mastectomia e reconstrução mamária imediatas ou tardias de até 2 anos, utilizando-se o retalho TRAM. O estudo foi aleatório e prospectivo, sendo seis destes casos reinervados pela técnica proposta por Doncatto e Hochberg, 1995, de microneurografia término-lateral^{2, 5}. As pacientes foram operadas pela mesma equipe, no Hospital-Escola Presidente Vargas, em Porto Alegre, seguindo a mesma rotina cirúrgica estabelecida para estas cirurgias. A técnica cirúrgica consiste em anastomosar os décimo-primeiros nervos intercostais do retalho TRAM com o quarto, quinto, sexto ou sétimo nervos intercostais. Uma abertura de 1,0 mm é feita no epineuro, onde o do décimo primeiro nervo intercostal é anastomosado em uma posição término-lateral, usando três pontos de sutura com nylon de 7-0 a 10-0. A técnica é aplicável independente do desenho do retalho: unipediculado, bipediculado, "supercharge ou free flap"^{2, 5}.

As pacientes do estudo clínico foram submetidas à avaliação mensal pelo método proposto por Adams e Victor¹. Foram testados o tato superficial, a pressão profunda, a temperatura, a vibração e a dor superficial. Os testes foram considerados presentes quando as pacientes afirmavam sentir os estímulos testados. A intensidade da percepção do estímulo não foi considerada.

RESULTADOS

Todos os doze casos operados foram TRAM bipediculados. Os seis casos reinervados foram com anastomose entre os 11° nic-4° nic. O 4° nic mostrou-se unitroncular. O tato superficial foi o teste presente que diferenciou os grupos. Nos casos reinervados houve o surgimento da sensibilidade desde o 2° mês em um dos seis casos. No 6° mês todas as pacientes apresentavam teste de tato superficial positivo (100%). Já o grupo controle teve apenas um caso positivo (16,6%). No grupo reinervado, a sensibilidade se iniciou no centro da ilha do TRAM e estendeu-se para a periferia. Os testes de pressão profunda, vibração e temperatura mantiveram-se idênticos nos dois grupos, sendo positivos em todos os casos. Os testes de temperatura e dor superficial estiveram presentes em um caso de cada grupo. A tabela 1 apresenta estes resultados.

DISCUSSÃO

O mecanismo de regeneração observado nos retalhos livres permite o entendimento da regeneração sensitiva das mamas reconstruídas com "TRAM flap". Estudos anatômicos desenvolvidos^{2, 5} mostraram que os nervos sensitivos do "TRAM flap" terminam na base da epiderme e derme; após atravessar a bainha lateral dos músculos retos abdominais, ambos os décimo-primeiros nervos intercostais perfuram em seu terço lateral, passam sua bainha anterior e dirigem-se para a derme da ilha de pele do "TRAM flap".

Na regeneração em nervos periféricos o crescimento axonal primeiramente usa a bainha neurilemal completa e íntegra como conduto, os nervos dos pedículos dos retalhos contribuem para a recuperação sensitiva, que ocorre também através da margem do retalho e do leito receptor¹⁰. Trabalhos de Viterbo, repetidos por Ross⁹, em 1995, atestaram a eficácia desta nova técnica de neurografia do tipo látero-terminal e término-lateral.

Os doze casos operados foram bipediculados em ambos os grupos; houve anastomose entre o 11° nic (nervos intercostais) e o 4° nic em todos os casos. Isto deveu-se ao fato de estas anastomoses serem geralmente únicas e o nervo usado na anastomose ser o do músculo reto contralateral. Outro fato importante foi que o 4° nervo foi unitroncular em todos os casos anastomosados. Os conhecimentos anatômicos demonstraram que o décimo-primeiro nervo intercostal foi o nervo ideal para o retorno da sensibilidade do "TRAM flap". Ele perfura o músculo reto, subcutâneo e divi-

Tabela 1

**Resultados de avaliação sensitiva após 6 meses da cirurgia
(S=sensibilidade; PP=pressão profunda; V=vibração; T=temperatura; D=dor)**

Grupo reinervado						Grupo controle					
	S	PP	T	V	D		S	PP	T	V	D
Nº do caso						Nº do caso					
1-	+	+	+	+	+	1-	+	+	+	+	+
2-	+	+	-	+	-	2-	-	+	-	+	-
3-	+	+	-	+	-	3-	-	+	-	+	-
4-	+	+	-	+	-	4-	-	+	-	+	-
5-	+	+	-	+	-	5-	-	+	-	+	-
6-	+	+	-	+	-	6-	-	+	-	+	-

de-se em múltiplos ramos e termina na derme da ilha de pele^{2, 4, 5} sendo o responsável pela sensibilidade da ilha de pele^{2, 5}. A anastomose término-lateral será entre as linhas axilar anterior e média porque nesta região 70 a 90% das fibras são sensitivas^{3, 6}.

O tato superficial foi o teste que diferenciou os dois grupos. O grupo reinervado teve manifestações de retorno de sensibilidade em um caso já no 2º mês de pós-operatório, manifesto na região próxima à cicatriz do umbigo. Todos os casos apresentaram tato presente no 6º mês. Notou-se um aumento de intensidade e de densidade de receptores reinervados, nos 4 quadrantes mamários. Este achado não encontra citação na bibliografia consultada. O grupo controle teve um caso de tato superficial presente, fato que pode ser explicado por reinervação aleatória¹⁰.

O teste de vibração em nosso estudo foi idêntico nos dois grupos, sendo todos positivos. Eles foram referidos como inferiores em intensidade e algumas vezes até como mínimos pelas pacientes quando comparados com o teste da mama contra-lateral. Tem sido relatado um aumento progressivo no limiar de pressão vibratória em reconstrução com "TRAM flap" em muito curto espaço de tempo⁸. Observamos que o teste de pressão profunda esteve presente e igual em todos os casos, de ambos os grupos. A reinervação do músculo pode permitir que o toque profundo, movimento, e localização estejam significativamente aumentados em reconstruções padrões⁸.

Entretanto, a menos que toda a via seja reconstruída, a função normal não poderá ser antecipada. A temperatu-

ra e a dor superficial foram os testes de pior desempenho, pois apenas um caso em cada grupo mostrou-se positivo. Sendo que ambas as pacientes tiveram sinais positivos para regeneração da via termo-algésica, deve-se considerar a possibilidade de ocorrer ressensibilização ao acaso para a paciente não reinervada¹⁰. Já foi constatado que o retalho neurovascular arterial pode proporcionar o retorno da sensação, o completo retorno da dor, toque leve e da sensação de toque profundo em alguns poucos casos.

Após seis meses de evolução dos casos de reinervação do "TRAM flap", encontra-se um melhor resultado de tato superficial pós-operatório. Se a paciente aprender e entender a reeducação sensitiva do pós-operatório, terá consigo novos sentimentos da reconstrução mamária e terá uma resposta visual para localizar a posição do retorno da sensibilidade^{7, 8}.

As possibilidades de retorno da sensibilidade em reconstruções mamárias são grandes, entretanto a função erétil da aréola e do mamilo ainda é um mistério, pois ocorre através da ação de fibras simpáticas dos músculos lisos em resposta ao toque.

Em conclusão, este estudo demonstra a possibilidade da reinervação sensitiva do "TRAM flap" em reconstrução mamária. As pacientes reinervadas demonstraram retorno do tato superficial como teste sensitivo que as diferenciaram daquelas pacientes não reinervadas. Os demais testes foram semelhantes nos dois grupos. A revisão da literatura e os estudos clínicos preliminares mostram ser possível o retorno da sensibilidade das novas mamas reconstruídas com retalho músculo-cutâneo de reto abdominal com anastomoses término-laterais.

KEY WORDS

Breast cancer;
Breast reconstruction;
Tactile sensation.

ABSTRACT

TRAM FLAP REINNERVATION FOR BREAST RECONSTRUCTION

The use of TRAM flap is a great advance in breast reconstruction, but now it is necessary to recreate the mammary sensitivity of the new breast. The proposal of this new technique is to anastomose the 11th intercostal nerves of the TRAM flap with thoracic intercostal nerves according to the work by Doncatto and Hochberg. Twelve patients submitted to mammary reconstruction with TRAM flap were studied. Six patients were reinnervated and six were the control group. The recuperation of the tactile sensation was a great improvement with this reinnervation technique. It was observed in all patients of the reinnervated group after 6 months. In the control group only one case presented sensation. Tactile sensation was observed close to the umbelical scar in the TRAM flap. The tests for deep pressure, vibration, superficial pain and temperature were not different in the two groups.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAMS R, VICTOR M. Principles of Neurology. New York: McGraw-Hill. 1993; 711-729.
2. DONCATTO L, HOCHBERG J. TRAM flap reinervado para reconstrução mamária. Anais do 32º Congresso Brasileiro de Cirurgia Plástica. São Paulo, Robles, 1995.
3. FRELLING G, HOLLE J, SULZGUEBER SC. Distribution of motor and sensory fibers in the intercostal nerves. *Plast Reconstr Surg* 1980; 62:240.
4. GOUDNER E, GRAY DJ, O'RAHILLY R. Anatomia. Estudio por regiones del cuerpo humano. Barcelona: Salvata. 1982; 356-463.
5. HOCHBERG J, DONCATTO L. Sensory reinnervation of the TRAM flap for breast reconstruction. An anatomical study and technique proposal. Anais do 64th Annual Scientific Meeting of the American Society of Plastic and Reconstructive Surgeons. Montreal 1985; 227-229.
6. LEE DELLON A, MacKINNON S. An alternative to classical nerve graft for the management of the short gap. *Plast Reconstr Surg* 1988; 82:849.
7. LITTLE JW, FONTANA DJ, McCULLOCH DT. The upper-quadrant flap. *Plast Reconstr Surg* 1981; 68:175.
8. SLEZAC S, McGIBBON B, LEE DELLON A. The sensational transverse rectus abdominis musculo cutaneous flap (TRAM): Return of sensibility after TRAM breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 1992; 28:210.
9. ROSS DA, MATSUDA H, ZUCKER RM. Anais do 64th Annual Scientific Meeting of American Society of Plastic and Reconstructive Surgeons. Montreal 1995; 156-157.
10. TAYLOR GI, GIANOUTSOS MP, MORRIS SF. The neurovascular territories of the skin and muscle: anatomic study and clinical implications. *Plast Reconstr Surg* 1994; 94, 130.
11. TERZIS JK, VINCENT MP, WILKINS LM et al. Reinnervation of glabrous skin in baboons. Properties of cutaneous mecanoreceptores subsequent to nerve transection. *J Neurophis* 1980; 44:214.
12. TESTUT L. *Traité D'Anatomie Humaine*. Paris: Octave Doin. 1897; 301-307.
13. TURKOF E, JURECKA W, SIKOS G, PIZA-KATZER HI. Sensory recovery in myocutaneous noninnervated free flaps: a morphologic, immunohistochemical and electron microscopic study. *Plast Reconstr Surg* 1993; 92:238.
14. VITERBO FVON. Neurografia látero-terminal. Tese. Faculdade de Medicina de Botucatu, 1992.

Endereço para correspondência:

Léo Doncatto
Rua Mostardeiro, 780 cj. 202
Moinhos de Ventos
90420-000 - Porto Alegre - RS



Alfredo Carlos S. D. Barros
 Eduardo Von Adamek
 Ana Paula Muller
 Cláudia Veynoglou
 Rita de Cássia Marcelino
 Cibele Calsavara
 José Aristodemo Pinotti

Trabalho realizado na Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro em São Paulo.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA MASTALGIA EM UMA POPULAÇÃO UNIVERSITÁRIA BRASILEIRA

Rev bras Mastol 1995; 5(3): 24-30

Vencedor do Prêmio Alberto Coutinho de 1994 da Sociedade Brasileira de Mastologia

UNITERMOS

Mastalgia;
 População feminina.

RESUMO

Realizou-se investigação epidemiológica sobre a ocorrência de mastalgia em uma população de 1.079 mulheres, com idade entre 17 e 45 anos, alunas de diversos cursos da Universidade de Santo Amaro, em São Paulo. A pesquisa foi realizada com base no preenchimento de questionários de forma anônima e voluntária. O questionário foi dirigido para a obtenção de dados relativos a fatores epidemiológicos e clínicos. A prevalência de mastalgia na população estudada foi de 66,26%, sendo 60,88% na forma leve, 4,55% na forma moderada e 0,84% na forma intensa. Observou-se maior frequência de mastalgia em nulíparas, sugerindo que gestações sucessivas tendem a proteger do sintoma. Das entrevistadas que referiram o uso de anticoncepcional oral, apenas em 27,95% o sintoma se agravou. Conclui-se que a mastalgia tem elevada prevalência na população estudada, sendo a forma leve predominante, que o número de filhos parece interferir no aparecimento do sintoma e que o uso de anticoncepcionais orais não implica, na maioria das vezes, piora do quadro.

INTRODUÇÃO

O sintoma de dor mamária, também denominado mastalgia, é um problema clínico reconhecido há séculos, e foi bem descrito em publicações médicas antigas, como na clássica publicação de Sir Astley Cooper no início do século XIX¹. Contudo, tem-se a impressão de que sua incidência esteja aumentando nas últimas décadas, talvez por motivos ligados às alterações de estilo de vida e de padrão reprodutivo das mulheres de nossos dias. Isto

leva a um superdimensionamento de suas repercussões, ao comprometer a população feminina cada vez mais participante das diversas funções da sociedade atualmente.

Embora o tema seja bastante importante, porque a adequada caracterização epidemiológica da questão se traduz em subsídios valiosos para o esclarecimento fisiopatológico da mastalgia e para o planejamento de suas medidas preventivas e terapêuticas, as pesquisas de caráter comunitário sobre o tema são muito raras, e não se tem notícia de nenhuma publicação nacional a respeito.



Nolvadex[®]

tamoxifeno

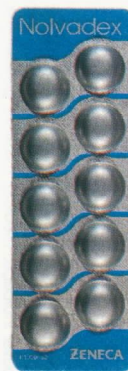
Refletindo Qualidade de Vida.

Dose única diária:

- Retarda a recidiva e melhora a sobrevida no câncer precoce de mama.¹
- Traz benefícios máximos quando o tratamento supera 2 anos.^{1,4}
- Há evidência de efeito cardioprotetor: reduz a incidência de IM fatal em pacientes com câncer de mama.^{1,2}
- Produz efeito favorável sobre os lipídios sanguíneos.³
- Protege contra a diminuição da densidade mineral óssea.⁵
- Experiência mundial superior a 7 milhões de pacientes/ano.

Referências Bibliográficas:

1. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group *Lancet* 1992; **339**: 1-15, 71-85.
2. McDonald CC. & Stewart HJ *BMJ* 1991; **303**: 435-7.
3. Love RR *et al. J Nat Cancer Inst* 1990; **82**: 1327-32.
4. Stewart HJ. *NCI Monographs* 1992; **11**: 117-20.
5. Love RR *et al. N Engl Med* 1992; **326**: 852-6.



NOLVADEX[®]: Citrato de tamoxifeno; NOLVADEX 10mg e NOLVADEX D 20mg. **INDICAÇÕES**: Câncer de mama. **CONTRA-INDICAÇÕES**: Gravidez. **PRECAUÇÕES**: Estudos de longo prazo mostraram tumores gonadais em camundongos e tumores hepáticos em ratos (a relevância clínica não foi estabelecida). Um número de tumores primários sucessivos, ocorrendo em outros locais além do endométrio ou da mama contralateral, foi relatado em ensaios clínicos realizados após o tratamento do câncer de mama em pacientes recebendo tamoxifeno (nenhuma relação foi estabelecida e a significância clínica não está clara). **Lactação**. Supressão da menstruação em algumas pacientes na pré-menopausa. Combinação com anticoagulantes cumarínicos e agentes citotóxicos. Prurido vulvar, corrimento vaginal, erupção cutânea, intolerância gastrointestinal, inflamação do tumor, tontura. Ocasionalmente, retenção de fluidos e alopecia. Pequeno número de pacientes com metástases ósseas desenvolveu eventos tromboembólicos, risco aumentado quando em combinação com agentes citotóxicos. Distúrbios visuais, inclusive alterações corneanas, catarata e retinopatia. Tumores ovarianos císticos ocasionalmente em mulheres na pré-menopausa. Relatos pouco frequentes de eucopenia após a administração de NOLVADEX, algumas vezes associada a anemia e/ou trombocitopenia. Em raras ocasiões foi relatada neutropenia, que algumas vezes pode ser grave. **POSOLOGIA**: 20mg ao dia em dose única ou fracionada (2 comprimidos de 10mg). Não ocorrendo resposta satisfatória após 1 ou 2 meses, deve-se aumentar a dose para 20mg 2 vezes ao dia. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**. Antes de prescrever, consulte a bula do produto. © Marca Registrada. Para informações adicionais, consulte o Serviço de Informação Médica da Zeneca. EID 11/ID/1011752.



TEL / FAX
0800-14-5577

ZENECA
TRAZENDO SAÚDE À VIDA

Zeneca Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rod. Raposo Tavares, Km 26,9

06700-000 - Cotia - SP

Tel.: (011) 7923-1200 - Fax: (011) 492-4574



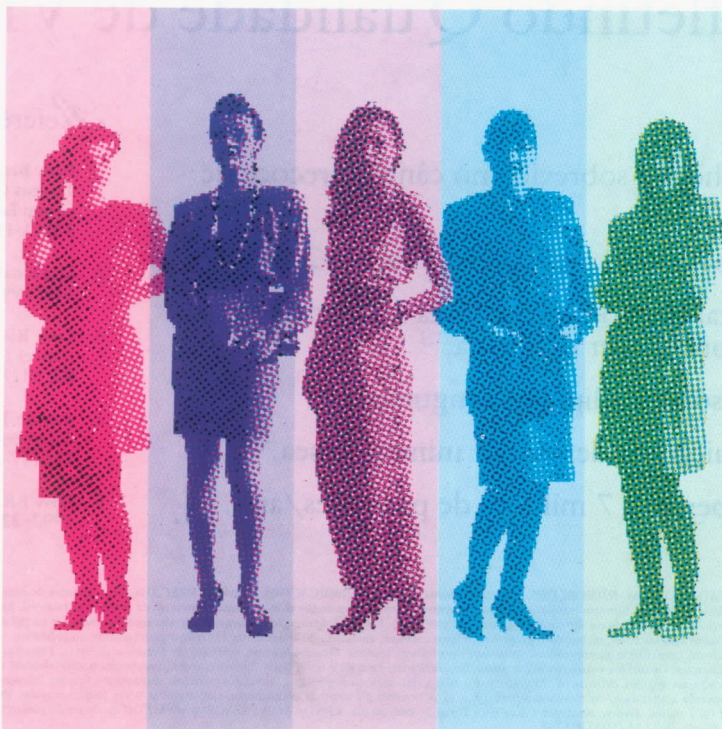
- Nos casos de
- déficit de dopamina
 - altos níveis de prolactina

DOPERGIN[®]

Lisurida 0,2 mg

O mais potente inibidor
da prolactina

Dopergin[®] agonista da dopamina inibidor da prolactina. **Composição:** 1 comprimido de Dopergin contém 0,2 mg de hidrogenomaleato de lisurida. **Indicações:** inibição da lactogênese e da lactopese (quando houver indicação médica); mastites; galactorréia; redução da produção excessiva de leite (galactosestase pós-parto); amenorréia induzida pela prolactina; outros transtornos do ciclo menstrual ocasionados pela prolactina (por exemplo, insuficiência lútea); esterilidade feminina devido a prolactina; transtornos hiperprolactinêmicos da libido ou da potência no homem (por exemplo, como consequência de tumores hipofisários); doenças pré-menstruais, sempre que estiverem relacionadas com níveis elevados de prolactina (por exemplo, mastodinia; acromegalia). **Apresentação:** Caixas com 28 comprimidos. Para maiores informações, consulte nossos impressos mais detalhados ou por carta ou telefone com Schering do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. Rua Candelário de Évora, 225 - Tel. 9(011) 536-4611. Schering AG, República Federal da Alemanha.



Maior eficácia
com a
menor dose

Outra importante contribuição da pesquisa
Schering à Ginecologia do futuro.

A referência internacional mais citada provém da Inglaterra. Leinster e col., em 1987, divulgaram dados baseados em informações coletadas de mulheres submetidas a "screening" mamográfico de câncer que revelaram que 69% das mulheres referiram algum grau de mastalgia². Nos Estados Unidos se admite que pelo menos metade da população feminina apresenta o sintoma de mastalgia, mas faltam dados epidemiológicos e populacionais mais precisos³.

Hughes e col.⁴, em seu livro "Benign Disorders and Diseases of the Breast", tido atualmente como a principal fonte bibliográfica sobre o estudo da patologia benigna das mamas, referem que aproximadamente 40% das mulheres padecem de mastalgia. Esta cifra foi obtida por eles em decorrência de pesquisa junto a 820 operárias escocesas.

Em Vancouver, no Canadá, Hislop e Elwood⁵ fizeram um inquérito entre 726 enfermeiras e puderam constatar que 215 (29,6%) delas já haviam recebido tratamento medicamentoso para alívio de dor mamária. Este dado leva a supor que a porcentagem total de mulheres acometidas, inclusive com graus mais leves de sintomatologia que não justificasse prescrição médica, fosse muito maior.

Como se vê pelas poucas publicações disponíveis, é importante e atual um estudo epidemiológico pormenorizado do problema. Esta pesquisa foi realizada com a finalidade de contribuir para aclarar a questão, abordando uma população universitária feminina brasileira em idade reprodutiva, e seus objetivos específicos foram calcular a prevalência da mastalgia, discriminar a frequência dos diversos graus de intensidade do sintoma, analisar a possível influência da idade e dos antecedentes obstétricos sobre a prevalência de dor mamária, e também pesquisar o efeito do uso de anticoncepcionais orais em mulheres com mastalgia.

MÉTODO

Entre os meses de maio e junho de 1994, 1.079 alunas dos diversos cursos superiores da Universidade de Santo Amaro, em São Paulo, responderam a um questionário onde se pesquisavam dados referentes à ocorrência de mastalgia. As mulheres entrevistadas apresentavam-se todas em idade reprodutiva, com idade entre 17 e 45 anos.

O questionário foi aplicado por alguns dos próprios autores da pesquisa por meio de entrevistas individuais. O preenchimento do questionário foi voluntário e anônimo e o mesmo foi recolhido imediatamente após cada

entrevista. Este questionário, instrumento principal da pesquisa, está apresentado na íntegra no quadro I. Como se pode notar, fundamenta-se na pesquisa de mastalgia em classificação original de intensidade sintomática proposta pelos próprios autores, que subdivide a intensidade da mastalgia em graus:

- I (leve)** as mamas são pouco dolorosas, a dor não interfere com as atividades normais e não requer analgésicos;
- II (moderada)** as mamas são moderadamente dolorosas, a dor chega a interferir com as atividades normais e às vezes requer analgésicos;
- III (intensa)** as mamas são intensamente dolorosas, a dor interfere com as atividades normais e costuma requerer analgésicos.

Tabela 1

Comparação entre o número de casos com e sem mastalgia		
	n	%
Com mastalgia	715	66,26
Sem mastalgia	364	33,74
Total	100	100

p < 0,0001

Além disso, nos três graus de intensidade dolorosa, foi feita ainda outra subdivisão em a e b, conforme o sintoma ocorresse predominantemente no período pré-menstrual ou no ciclo menstrual inteiro, respectivamente.

Outros dados foram também pesquisados, como idade e antecedentes obstétricos, sendo estes últimos avaliados em termos do número de paridades.

Tabela 2

Apresentação dos resultados conforme o grau de intensidade sintomática		
Grau	n	%
0 (ausência)	364	33,73
I (leve)	657	60,88
II (moderado)	49	4,55
III (intenso)	9	0,84
Total	1.079	100

p < 0,0001

Tabela 3**Apresentação dos resultados conforme a classificação sintomática apenas entre as mulheres que referiram mastalgia**

Grau	n	%
I (leve)	657	91,88
II (moderado)	49	6,86
III (intenso)	9	1,26
Total	715	100

p < 0,0001

Nas mulheres entrevistadas que referiram mastalgia pesquisou-se também a possível influência do uso de anticoncepcionais orais sobre a intensidade do sintoma, conforme ocorresse agravamento, manutenção ou melhora de quadro durante o uso dos contraceptivos. Não se procurou entrar em detalhes quanto à composição hormonal dos anticoncepcionais empregados, visto que estas informações se revestiriam de pouca confiabilidade.

As informações obtidas nos questionários foram transpostas para análise computadorizada em aparelho microcomputador PCTECH AT 486, programa Microsoft Excel 5.0. Os dados obtidos foram agrupados e apresentados em tabelas, que foram analisadas estatisticamente pelo teste do qui-quadrado.

RESULTADOS

A análise dos questionários preenchidos pelas 1.079 mulheres entrevistadas revelou que 715 referiram o sintoma de mastalgia, como pode se observar na tabela 1, correspondendo à prevalência de 66,26%. Ao se pormenorizar a análise em função da intensidade dos sintomas foi observado que 657 (60,88%) apresentaram grau leve, 49 (4,55%) grau moderado e 9 (0,84%) grau intenso. Apenas aproximadamente $\frac{1}{3}$ das mulheres pesquisadas, 364 (33,73%), negou a ocorrência de mastalgia em qualquer grau (tabela 2). A tabela 3 apresenta os dados relativos apenas àquelas que referiram mastalgia. A análise estatística por meio do teste qui-quadrado das tabelas 1, 2 e 3 mostra que a distribuição dos resultados verificados foi significativamente diferente (p < 0,0001) do que seria esperado encontrar se a distribuição fosse aleatória.

A grande maioria dos casos referiu reforço sintomático pré-menstrual (661, ou 92,42%), contra apenas 55 (7,68%) que referiram o sintoma com a mesma intensidade durante o ciclo menstrual inteiro. A tabela 4 e o

gráfico 1 exibem as informações referentes à presença ou não do reforço pré-menstrual nos diferentes graus de intensidade dolorosa. Pode-se observar que nos graus I e II existe grande predominância do reforço sintomático pré-menstrual, o que não ocorre no grau III, correspondente à mastalgia intensa, em que embora ainda exista maior frequência de casos com reforço pré-menstrual, a diferença entre os subtipos a e b não é tão marcante. Estas diferenças são significantes pelo teste estatístico (p < 0,001).

Tabela 4**Distribuição dos resultados de acordo com a presença de reforço sintomático pré-menstrual (a) ou não (b)**

Grau	a		b	
	n	%	n	%
I (leve)	657	(94,06)	39	(5,94)
II (moderado)	49	(75,51)	12	(24,49)
III (intenso)	9	(55,55)	4	(44,45)
Total	661		55	

p < 0,0001

A distribuição dos casos de acordo com as diferentes faixas etárias pode ser observada nas tabelas 5 e 6, sendo que neste particular não foi identificada nenhuma associação significativa sob os aspectos clínicos ou estatísticos.

Com relação ao número de filhos e paridade de 0 a 5, 905 (83,87%) eram nulíparas, 71 (6,58%) tinham tido um filho, 48 (4,44%) dois filhos, 38 (3,52%) três filhos e 17 (1,5%) mais de três filhos.

Tabela 5**Porcentagem de mulheres com mastalgia nas diferentes faixas etárias**

Idade (anos)	nº de mulheres entrevistadas	nº de mulheres com mastalgia	%
17-20	353	224	63,45
21-25	426	301	70,65
26-30	149	94	63,08
31-35	65	45	69,23
36-40	54	31	57,40
41-45	32	20	62,59

Tabela 6**Varição de intensidade da mastalgia nas diferentes faixas etárias**

Idade (anos)	Grau de intensidade					
	I		II		III	
	n	%	n	%	n	%
17-20	212	94,64	11	4,91	01	0,44
21-25	278	92,35	18	5,98	05	1,66
26-30	81	86,17	12	12,76	01	1,06
31-35	40	88,88	4	8,88	01	2,22
36-40	27	87,09	4	12,90	00	0,00
41-45	19	95,00	0	0,00	01	5,00

A análise da influência dos antecedentes obstétricos sobre a presença ou não de mastalgia está discriminada nas tabelas 7 e 8.

Tabela 7**Influência do antecedente obstétrico (pelo menos 1 filho) sobre a freqüência de mastalgia**

	n	%	
Nulíparas	905	615	67,96
Pelo menos 1 filho	174	100	57,47

$p < 0,01$

Tabela 8**Influência do número de filhos sobre a freqüência da mastalgia**

Paridade	nº de mulheres entrevistadas	nº de mulheres com mastalgia	%
0	905	615	67,96
1-2	119	69	57,98
≥ 3	55	31	56,36

Pode-se notar na tabela 7 que a freqüência de mastalgia foi significativamente maior ($p < 0,01$) entre as nulíparas, de forma que a ocorrência de pelo menos um filho parece conferir certa proteção ao sintoma doloroso das mamas. Os dados da tabela 8 apontam para que o número maior de filhos exerça ação protetora contra mastalgia; contudo estes resultados não puderam ser ana-

lisados estatisticamente em virtude do reduzido número de universitárias com mais de três filhos.

Das 715 universitárias entrevistadas e que referiram algum grau de mastalgia, 254 (35,52%) relataram que já haviam feito uso de anticoncepcionais orais. A ação dos anticoncepcionais orais sobre a sintomatologia de dor mamária pode ser analisada na tabela 9. Somente uma minoria, 71 mulheres (27,95%) referiu piora do quadro com anticoncepcionais, ao passo que nas demais ou o uso de anticoncepcionais orais não interferiu ou até aliviou os sintomas.

Tabela 9**Influência do uso de anticoncepcionais orais sobre a dor mamária**

	n	%
Sem interferência	154	60,62
Melhora da dor	29	11,41
Piora da dor	71	27,95

DISCUSSÃO

Durante as últimas décadas houve uma grande preocupação na Mastologia com as patologias malignas da mama, o que determinou a realização de inúmeros estudos metodologicamente bem conduzidos em várias partes do mundo.

Recentemente a atenção dos mastologistas voltou a ser chamada, também com ênfase, para as alterações benignas da mama, em função de sua elevada incidência e de sua marcada repercussão sobre o bem-estar das pacientes acometidas, tanto a nível físico como emocional. As pesquisas clínicas e os "trials" terapêuticos só podem ser levados a efeito convenientemente e comparados entre si se forem baseados em conceitos uniformes e reproduzíveis. Este fato, aliado ao reconhecimento da impropriedade das denominações usualmente empregadas, na maior parte das vezes rotulando como patológicos estados evolutivos funcionais da mama, motivou as novas classificações decorrentes dos conhecimentos fisiopatológicos disponíveis.

Atualmente, por recomendação da Sociedade Brasileira de Mastologia, a mastalgia está englobada dentro do quadro de alterações funcionais benignas das mamas (AFBM) que se caracterizam por dor e espessamento mamário à palpação. A este diagnóstico clínico

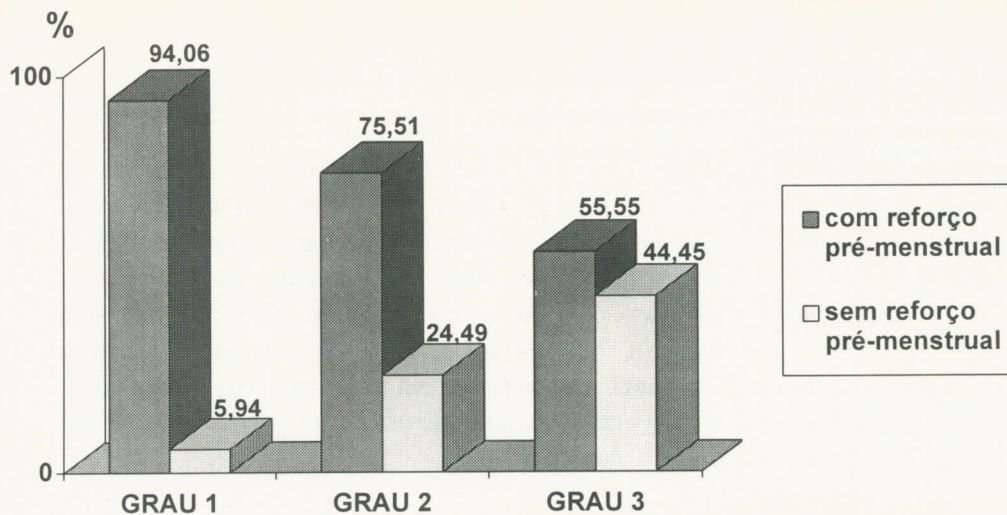


Gráfico 1: Caracterização da mastalgia em função da fase ciclo menstrual e do grau de intensidade do sintoma

Gráfico 1: Caracterização da mastalgia em função da fase ciclo menstrual e do grau de intensidade do sintoma

corresponde o diagnóstico microscópico de alterações fibrocísticas, caracterizadas por microcistos, fibrose de estroma e hiperplasia epitelial leve, constatadas quando se avalia histopatologicamente o tecido mamário de mulheres com AFBM^{7, 8}.

Os resultados do presente estudo deixam bem caracterizado o perfil epidemiológico da mastalgia em mulheres brasileiras, visto que foram obtidas de amostra populacional expressiva e representativa. A mastalgia é realmente um sintoma de alta prevalência em nosso meio, especialmente na sua forma leve.

A prevalência do sintoma de mastalgia é tão elevada que obriga a uma reflexão sobre o que é normal em termos de sensação dolorosa nas mamas. Se admitirmos como critério de normalidade que um processo ocorra em mais da metade da população, parece ser então normal que a mulher sinta algum grau de desconforto doloroso em suas mamas, principalmente de leve intensidade.

Não se pode afirmar que em outros tempos a prevalência de mastalgia fosse a mesma. Como não existem informações epidemiológicas mais antigas, torna-se impossível fazer uma comparação. No entanto, acredita-se que, com base em opiniões pessoais e depoimentos de médicos e pacientes de mais idade, em décadas passadas a frequência do problema era menor.

Este fato se deve provavelmente às mudanças comportamentais e reprodutivas da mulher do final do século XX, que engravida pouco e engravida em fase mais tardia de suas vidas. Os resultados deste estudo colaboram com esta idéia, particularmente quando foi analisada a influência dos antecedentes obstétricos sobre a mastalgia.

O controle do crescimento do tecido epitelial mamário não é totalmente conhecido, mas resulta principalmente da interação entre os hormônios estrogênio, progesterona e prolactina. Sabe-se também que outros hormônios, como os tireoideanos, atuam modulando a ação hormonal geral sobre a mama^{6, 9}.

Os mecanismos exatos da influência hormonal da gravidez, quando existe aumento significativo de esteróides (principalmente estriol), sobre as alterações fibrocísticas da mama não são bem conhecidos; porém, que a ocorrência

de gestação diminui a incidência e costuma aliviar os sintomas de mastalgia é um fato já lembrado por outros autores¹⁰. Vale lembrar que o estriol é um componente estrogênico de fraca atividade tecidual, e que pode ocupar os receptores para o estradiol.

Pode-se também tentar explicar a proteção hormonal da gravidez, através do excessivo número de ciclos menstruais que a mulher que engravida pouco experimenta em toda a sua vida. Pode-se afirmar que uma mulher do começo deste século menstruava em toda a sua vida de 50 a 100 vezes, em decorrência dos ciclos de gestação e lactação sucessivos. Ao contrário, hoje em dia, em média a mulher menstrua de 300 a 400 vezes em sua vida. Isto teoricamente implica que a mulher fique exposta mais tempo e mais vezes à ação do estradiol, fração estrogênica típica do padrão hormonal fora da gravidez.

Felizmente se constatou que apenas reduzida fração das mulheres padece de mastalgia na sua forma moderada ou intensa. Mas em termos populacionais gerais a mastalgia representa mesmo um problema sério. Se admitirmos que devido à dor mamária aproximadamente 5% das mulheres sofrem interferência no seu desempenho social e familiar e inclusive chegam a faltar ao trabalho e à escola, isto representa no contexto global de uma comunidade repercussões importantes. São estes casos de mastalgia moderada ou intensa que merecem atenção médica e muitas vezes prescrição medicamentosa. A forma leve, como se encara hoje, requer via de regra apenas esclarecimento da paciente sobre a natureza do quadro e de sua evolução, para que em função de um melhor equilíbrio emocional ocorra também um alívio sintomático⁸.

A constatação de que o uso de anticoncepcionais orais na maior parte das vezes não agrava o quadro de mastalgia se reveste de grande importância prática. Consubstancia a conduta vigente de que em princípio a mulher portadora de mastalgia pode ser usuária de pílulas anticoncepcionais, e que a piora dos sintomas se verifica apenas em aproximadamente 30% das pacientes.

Este tipo de avaliação epidemiológica sobre a prevalência de mastalgia nas mulheres deve servir de base

para orientação e planejamento das ações básicas de saúde. Considerando que o sintoma é tão prevalente, fica salientada a importância de sua avaliação e orientação nas consultas ginecológicas de rotina, bem como da necessidade do esclarecimento à comunidade feminina da natureza do quadro e de sua benignidade^{11,12}. As campanhas para auto-exame das mamas, por exemplo, representam uma excelente oportunidade para desmistificar a dor mamária, em termos de associação com câncer.

Quadro I - Questionário aplicado para a avaliação de mastalgia

IDADE

NÚMERO DE FILHOS:

1

2

3

mais de 3

CLASSIFICAÇÃO DA DOR MAMÁRIA:

GRAU 0:

As mamas não são dolorosas.

GRAU I: Forma leve.

As mamas são pouco dolorosas; a dor não interfere com as atividades normais e não requer analgésicos.

a. no período pré-menstrual.

b. no ciclo inteiro.

GRAU II: Forma moderada.

As mamas são moderadamente dolorosas; a dor chega a interferir com as atividades normais e às vezes requer analgésicos.

a. no período pré-menstrual.

b. no ciclo inteiro.

GRAU III: Forma intensa.

As mamas são intensamente dolorosas; a dor interfere com as atividades normais e costuma necessitar de analgésicos.

a. no período pré-menstrual.

b. no ciclo inteiro.

APENAS PARA QUEM TEM DOR MAMÁRIA E JÁ FEZ USO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS:

O uso da pílula anticoncepcional

piora

a dor mamária.

melhora

não interfere

KEY WORDS

Female population;
Mastalgia.

ABSTRACT

MASTALGIA EPIDEMIOLOGY IN A BRAZILIAN UNIVERSITY STUDENTS POPULATION

An epidemiological investigation was done about the occurrence of mastalgia in a population of 1079 university female students with ages varying between 17 and 45 years old in Santo Amaro University, in São Paulo. The study was based on a questionnaire filled anonymously and voluntarily. The questions were guided in order to obtain epidemiological and clinical data. The prevalence of mastalgia in the studied population was 66,26%, being 60,88% the mild form, 4,55% the moderate and 0,84% the intense form. A larger occurrence of mastalgia was observed in nuliparous women, suggesting that successive pregnancies tend to protect against the symptom. Of the interviewed individuals that took oral contraceptive pills, only in 27,95% the symptom worsened. It can be concluded that mastalgia has a high prevalence in the studied population, the predominant form is the mild one, the number of children seems to influence the occurrence of the symptom and the use of oral contraceptives does not change significantly the intensity of breast pain in the majority of the women.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. COOPER A. Illustrations of Diseases of the Breast. Londres Longmans, 1829.
2. LEINSTER SJ, WHITEHOUSE GH, WALSH PV. Cyclical mastalgia: clinical and mammographic observations in a screened population. Br J Surg 1987; 74:220-222.
3. LOVE SM, GEMAN RS, SILEN W. Fibrocystic disease of the breast - a non disease? N Engl J Med 1982; 307:1.010-1.014.
4. HUGHES LE, MANSEL RE, WEBSTER DJT. Benign Disorders and Diseases of the Breast. Londres: Bailliere - Tindall. 1989; 1-4.
5. HISLOP TG, ELWOOD JM. Risk factors for benign breast disease: a 30-year cohort study. Can Med Ass J 1981; 124:283-291.
6. HUTTLER RVP. Goodbye to fibrocystic disease. N Engl J Med 1985; 312:179.
7. PINOTTIJA, BARROS ACSD. Alterações fibrocísticas mamárias. Rev Gin Obst 1991; 2:185-191.
8. IREUNIÃO NACIONAL DE CONSENSO EM MASTOLOGIA. Sociedade Brasileira de Mastologia, São Paulo, 1994.
9. SISMONDIC, GIAIM, DE FABIANIE, BIGLIAN. Benign breast disease: an update. Clin Exp Obst Gyn 1990; 17:55-116.
10. WALSH PV, BULLBROOK RO, STELL PM, WANG DY, McDIKER IW, GEORGE WD. Serum progesterone concentration during the luteal phase in women with benign breast disease. Eur J Cancer Clin Oncol 1984; 20:1.339-1.343.
11. HUGHES LE, MANSEL RE, WEBSTER DJT. Aberrations of normal development and involution (ANDI): A new perspective on pathogenesis and nomenclature of benign breast disorders. Lancet 1987; 11:1.316 - 1.319.
12. DUPONT WD, PAGE DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med 1985; 312:146-151.

Endereço para correspondência:

Alfredo Carlos S. D. Barros
Rua Capitão Macedo 91/92
04021-020 São Paulo - SP



Maria Aparecida Nagai

Trabalho realizado na Disciplina de Oncologia, Departamento de Radiologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

ALTERAÇÕES GENÉTICAS EM CÂNCER DE MAMA

Rev bras Mastol 1995; 5(3): 31-41

UNITERMOS

Alterações genéticas;
Câncer de mama.

RESUMO

Evidências moleculares sugerem que o processo de tumorigênese da mama envolve o acúmulo de diversas alterações genéticas. Os eventos genéticos mais frequentemente observados em câncer de mama são a amplificação de oncogenes (c-myc, c-int-2, c-erbB-2) e a inativação de genes supressores de câncer evidenciada pela ocorrência de perdas de heterozigose em diversos segmentos cromossômicos (1p, 3p, 6q, 11p, 11q, 13q, 16q, 17p, 17q e 18q) e pela ocorrência de mutações em genes supressores de câncer já clonados, como os genes TP53 e RB1. A detecção de alterações genéticas associadas ao câncer de mama permitirá uma melhor compreensão do processo de tumorigênese da mama e a identificação de marcadores moleculares que possam ser utilizados no diagnóstico, prognóstico e tratamento da doença.

Os avanços na área de biologia molecular têm provocado grande impacto na Oncologia, ampliando nossa compreensão sobre as bases moleculares do câncer. Diversos conceitos associados ao processo de tumorigênese foram estabelecidos utilizando-se ferramentas da tecnologia de DNA recombinante, e nos últimos anos, o emprego da biotecnologia, objetivando a identificação dos eventos genéticos envolvidos no processo de tumorigênese, têm demonstrado que uma série de alterações genéticas se acumula durante o desenvolvimento e progressão tumoral.

Duas classes de genes associados ao processo neoplásico têm estado sob constante estudo durante os

últimos anos. Os mecanismos de ativação de proto-oncogenes, principalmente a amplificação gênica, bastante freqüente em tumores sólidos, e o estudo dos processos de inativação de genes supressores de tumor constituem-se nas duas maiores áreas de investigação em genética de câncer. Estas duas classes de genes incluem: a) os oncogenes, que são genes celulares normais (proto-oncogenes), que participam do processo de regulação positiva do crescimento celular e que quando ativados por mecanismos, tais como amplificação gênica, translocação, mutação ou rearranjo, codificam proteínas que conferem vantagens de crescimento para as células. Estes genes foram inicialmente associados às retrovíroses e

na sua grande maioria identificados através da capacidade do DNA advindo de células tumorais de transformar células normais em cultura; e b) os genes supressores de tumor, os quais estão presentes nas células normais e atuam na regulação do crescimento celular no sentido de bloquear a proliferação celular.

Ao contrário dos oncogenes, é a inativação dos genes supressores de tumor que contribui para o processo de tumorigênese. A ativação de um dos alelos de um oncogene está associada à aquisição da capacidade tumorigênica. No caso dos genes supressores de tumor, entretanto, a presença de um alelo normal é suficiente para inibir o fenótipo tumorigênico, e portanto, é necessária a inativação de ambos os alelos de um gene supressor de tumor para promover a desregulação do crescimento celular e desenvolvimento tumoral.

Não existem evidências indicando que um oncogene ou gene supressor de tumor em particular desempenhe uma função específica, exclusiva no processo de tumorigênese. Entretanto, há um consenso geral de que o fenótipo maligno seja o resultado do acúmulo de alterações genéticas envolvendo oncogenes e genes supressores de tumor e que diferentes combinações de alterações genéticas em diferentes tumores podem colaborar de maneira específica durante o processo de tumorigênese.

Alterações genéticas em câncer de mama

O câncer de mama é uma doença heterogênea, de curso variável e que atinge uma grande parcela da população feminina mundial. Diversas análises genéticas em tumores de mama sugerem que uma variedade de alterações genéticas adquiridas somaticamente contribui para o desenvolvimento e progressão do câncer de mama. Amplificação gênica é um mecanismo de ativação de oncogenes freqüentemente observado em câncer de mama e que tem sido associado a um fenótipo mais agressivo da doença. Amplificação e ou aumento de expressão dos protooncogenes *c-myc*, *c-erbB-2* e *c-int-2* têm sido associados a um pior prognóstico em câncer de mama^{1, 12, 34, 37}.

Perdas de heterozigose (LOH) representam um dos eventos genéticos mais freqüentes em tumores sólidos. Regiões do genoma freqüentemente deletadas são consideradas como sendo regiões de localização de genes supressores de tumor²⁵. Alta frequência de LOH sobre os cromossomos 1p34-36, 1q23-32, 3p21-25, 6q, 11p15, 13q, 16q, 17p, 17q e 18q tem sido observada em tumores de mama, indicando que a inativação de potenciais genes supressores de tumor localizados nessas regiões cromossômicas contribui para o processo de tumorigênese

da mama^{10, 32}. Em adição, são também observadas a ocorrência de mutação em genes supressores já clonados, como o TP53 e RB1, e alteração na expressão do gene antimetástase nm23 (tabela 1).

Tabela 1

Alterações genéticas em carcinomas de mama		
Amplificação gênica e/ou aumento de expressão		
<i>c-int-2</i>	10-20%	Ativação de oncogenes
<i>c-myc-2</i>	10-30%	
<i>c-erbB-2</i>	10-40%	
Perda de heterozigose (LOH) > 25%		
1p, 1q, 2p		Perdas de segmentos cromossômicos envolvendo potenciais genes supressores de tumor
3p, 5q, 6q		
7q, 8q, 9p		
9q, 10q, 11p		
11q, 13q, 14q		
14q, 15q, 16q		
17p, 17q, 18q		
Mutações		
RB1 Genes supressores já clonados		
TP53		
Diminuição da expressão do gene antimetástase nm23		

Amplificação e aumento de expressão do oncogene *c-myc*

O gene *c-myc* é um dos membros da família de genes *myc* (*c-myc*, *N-myc* e *L-myc*), é homólogo ao oncogene viral *v-myc*, que induz carcinomas e leucemias em aves e felinos. O gene *c-myc* está localizado no braço longo do cromossomo 8 (8q24) e codifica para uma fosfoproteína nuclear, a qual possui na sua estrutura domínios funcionais característicos de proteínas que atuam como fator de transcrição, ou seja, proteínas capazes de se ligarem a sítios específicos no DNA, a fim de modular a transcrição gênica. Diversas evidências indicam que o protooncogene *c-myc* está envolvido no controle de proliferação e diferenciação celular e no mecanismo de apoptose¹³.

Amplificação e ou aumento de expressão do oncogene *c-myc* têm sido observadas em diversos tipos de tumores, sugerindo que o gene *c-myc* ativado possa desempenhar um importante papel biológico no proces-

ASTA Medica Oncológica

A ASTA Medica introduz
um novo caminho
na terapia oncológica.



VINO RE LBINE

navelbine

Aprovado pelo FDA

Eficácia superior em
câncer de mama e pulmão

**ASTA
MEDICA**

Parlodel SRO[®]

BROMOCRIPTINA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA

O PRECIOSO PRESENTE DA VIDA E DO BEM ESTAR



Por trás de uma
queixa de dor
ou nódulo
mamário existe
um sério
agravante:
O MEDO

PARLODEL/PARLODEL SRO: Apresentação: Bromocriptina na forma de mesilato - comprimidos (sulcados): 2,5 mg - cápsulas SRO (Liberação Oral Lenta): 2,5mg e 5 mg - **Indicações:** Distúrbios do ciclo menstrual e infertilidade feminina prolactino-dependentes, síndrome do ovário policístico, complementar à terapia com anti-estrógenos em ciclos anovulatórios, sintomas pré-menstruais, hiperprolactinemia masculina, prolactinomas, acromegalia, prevenção ou supressão da lactação por razões médicas, ingurgitamento mamário puerperal, mastite puerperal incipiente, mastalgia e outras formas de doença benigna da mama, doença de Parkinson. - **Posologia:** 1,25 a 40 mg/dia, dependendo da indicação (**ver informações completas sobre o produto**). **PARLODEL:** Deve ser sempre administrado com alimentos. **PARLODEL SRO:** As cápsulas devem ser deglutidas inteiras. - **Contra-indicações:** Hipersensibilidade à bromocriptina ou outros alcalóides do ergot, toxemia gravídica, hipertensão pós-parto ou puerperal. Para conduta na gravidez (**ver informações completas sobre o produto**). - **Precauções:** PARLODEL não deve ser administrado a pacientes no pós-parto e no puerpério com hipertensão arterial, doença coronariana, ou distúrbios psíquicos. Não é recomendado, no puerpério, o uso concomitante de outros alcalóides do ergot, p.ex.: a ergometrina ou a metilergometrina. Observar que a fertilidade pode ser restaurada (o uso de contraceptivos é recomendado se a gravidez não é desejada); em mulheres normoprolactinêmicas, há desequilíbrio da função lútea com o emprego de altas doses; antes de sua utilização em doenças benignas da mama deve ser excluída a possibilidade de malignidade; podem ocorrer reações hipotensivas (controlar a pressão arterial durante os primeiros dias de tratamento; os pacientes devem ser cautelosos ao dirigir veículos ou trabalhar com máquinas); o álcool reduz a sua tolerabilidade; é necessária cautela em pacientes com histórico de distúrbios psicóticos ou moléstias cardiovasculares graves, e em pacientes com acromegalia e histórico ou evidência de ulceração péptica; atenção para a possibilidade de ocorrência de sintomas de derrame pleural ou fibrose retroperitoneal em pacientes Parkinsonianos em tratamento com altas doses e por longos períodos (**ver informações completas sobre o produto**). - **Interações:** Os níveis plasmáticos da bromocriptina podem se elevar pelo uso concomitante de eritromicina ou josamicina. - **Efeitos colaterais:** Náuseas, vômitos, fadiga, tontura, sonolência, cefaléia, hipotensão ortostática, colapso, confusão, excitação psicomotora, alucinações, constipação, boca seca, câimbras nas pernas. resfriamento dos dedos das mãos e dos pés, reações alérgicas da pele. Pacientes Parkinsonianos em tratamento com altas doses e por longos períodos podem apresentar derrame pleural e fibrose retroperitoneal.

 **SANDOZ**
SANDOZ S.A. - DIV. FARMACÉUTICA
R. Henri Dunant, 500 - São Paulo - S.P.
CEP 04709-900 - Tel.: (011) 525-9322

Maiores Informações à Disposição da Classe Médica

so de tumorigênese. Em câncer de mama alterações genéticas envolvendo o oncogene *c-myc* foram observadas em linhagens celulares em cultura¹⁷ e em tumores primários^{12, 29}. A incidência de amplificação e ou aumento de expressão do oncogene *c-myc* observadas na literatura é bastante variável, e a existência ou não de uma associação entre a ocorrência de alterações genéticas no *c-myc* e o fenótipo agressivo do tumor ainda não está estabelecida. A frequência de amplificação observada varia de 10 a 40% e o aumento de expressão de 26 a 100%^{12, 20, 29, 39}.

Em estudo recente avaliamos o nível de expressão do oncogene *c-myc* em 105 carcinomas de mama primários e observamos a ocorrência de superexpressão em 27,6% desses tumores (figura 1). No grupo de tumores por nós avaliado, o aumento de expressão de *c-myc* apresentou associação significativa com índice mitótico e infiltração linfocitária (tabela 2), mas não com outras características clínico-patológicas de significado prognóstico, como tamanho do tumor, envolvimento de linfonodos e receptores para hormônios esteróidicos.

Embora existam poucos dados na literatura sobre o valor prognóstico de *c-myc* em câncer de mama; alguns estudos mostram uma correlação significativa entre a ocorrência de amplificação^{37, 39} e/ou superexpressão²⁰ do

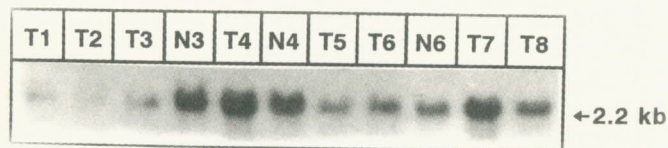


Figura 1. Autorradiograma representativo da análise da expressão do oncogene *c-myc* em biópsias de carcinoma de mama primário. Para a análise de Northern blot, 10 µg de RNA total de cada amostra foram denaturadas com formaldeído, separadas em gel de agarose 1% e transferidas para membranas de nylon. Os filtros obtidos foram hibridizados com a sonda de *c-myc* marcada com ³²P e expostos a filme de raio X. N, RNA do tecido normal; T, RNA do tecido tumoral.

oncogene *c-myc* em carcinomas de mama primários e o prognóstico desfavorável da doença, indicando que alterações genéticas envolvendo o oncogene *c-myc* podem contribuir para a progressão do câncer de mama. Em um estudo recente, Berns e col.¹, analisando 282 pacientes com câncer de mama primário, sugerem a amplificação do oncogene *c-myc* como sendo melhor fator prognóstico do que a amplificação de *c-erbB-2*, particularmente nas pacientes linfonodo-negativas e receptor de estrógeno positivas.

Amplificação e aumento de expressão do oncogene *c-erbB-2*

O protooncogene *c-erbB-2* foi primeiramente identificado como sendo potencialmente oncogênico em neuroblastomas de rato induzidos por etilnitrosuréia. O *c-erbB-2* está localizado no braço longo do cromossomo 17 (17q12-21.3) e codifica para uma glicoproteína de 185 kDa com domínio intracelular com atividade de proteína quinase, que apresenta homologia com o receptor do fator de crescimento epidermal (EGFR). Resultados experimentais utilizando células derivadas de carcinoma de mama em cultura demonstraram que a superexpressão do gene *c-erbB-2* contribui no processo de transformação celular.

O interesse clínico na determinação das alterações genéticas envolvendo o oncogene *c-erbB-2* foi estimulado, principalmente, pelas observações de Slamon e col.³⁴, que demonstraram uma associação entre o aumento do número de cópias do gene *erbB-2* e outros indicadores de prognóstico desfavorável. A hipótese é a de que alterações genéticas no protooncogene *c-erbB-2*, aumentando o nível de atividade de proteína quinase nas células da mama, podem ser um importante fator predispondo a um fenótipo mais agressivo. Nos últimos anos, com o objetivo de avaliar o envolvimento de alterações genéticas em protooncogenes no desenvolvimento e progressão do câncer de mama, o protooncogene *c-erbB-2* tem sido o alvo de muitos estudos. Apesar da importância biológica que o *c-erbB-2* possa desempenhar na etiologia do câncer de mama, os dados encontrados na literatura são bastante controversos com relação à frequência de amplificação e/ou aumento de expressão que variam de 10 a 46% nos carcinomas de mama primários⁵, e ao valor prognóstico de *c-erbB-2* em câncer de mama^{1, 5, 26, 34}. Os resultados obtidos, por diferentes investigadores, sobre as associações entre a ocorrência de alterações genéticas no oncogene *c-erbB-2* com outros fatores prognósticos em câncer de mama têm variado consideravelmente, principalmente com relação a tamanho do tumor status de receptores de estrógeno e progesterona e envolvimento de linfonodos^{1, 5, 34}. Embora a presença de amplificação e/ou superexpressão do *c-erbB-2* seja mais frequentemente observada em tumores em estadiamento avançado (III e IV), alterações genéticas no *c-erbB-2* foram observadas pelo nosso grupo e por outros em tumores de mama em todos os estadiamentos clínicos^{26, 34}, sugerindo que a ativação do gene *c-erbB-2* seja um evento inicial biologicamente importante no processo de tumorigênese da mama e que é mantido durante a progressão do tumor.

Tabela 2

Associações entre o aumento de expressão do oncogene *c-myc* e as características clínico-patológicas de pacientes com carcinomas de mama primários

Características		Expressão do oncogene <i>c-myc</i>		<i>p</i>
		Normal	Aumentada (≥ 2 vezes)	
Status menopausal	pré	33	11	0,61
	pós	43	18	
Idade (anos)	≤ 50	37	13	0,89
	> 50	39	16	
Envolvimento de linfonodos	Negativo	19	8	0,22
	Positivo	50	15	
Tamanho do tumor (cm)	≤ 4	36	14	0,87
	> 4	36	13	
Tipo histológico	Ductal infiltrativo	69	22	0,056
	Medular	2	4	
	Lobular	4	1	
	Outros	2	1	
Infiltração linfocitária	Intensa	9	7	0,026
	Moderada	29	4	
	Ausente	21	9	
Índice mitótico ^a	1-10	24	4	0,05
	11-20	24	9	
	> 20	19	13	
Necrose	Presente	35	14	0,83
	Ausente	25	9	
Receptor de estrógeno	≤ 10 fM/mg prot.	31	13	0,76
	> 10 fM/mg prot.	41	15	
Receptor de progesterona	≤ 20 fM/mg prot.	40	17	0,64
	> 20 fM/mg prot.	32	11	

^a Número de figuras mitóticas por campo.

Diversos estudos têm demonstrado uma associação significativa entre a presença de amplificação e/ou superexpressão de *c-erbB-2* e o prognóstico desfavorável da doença^{34, 37}. Recentemente, avaliamos a ocorrência de amplificação e aumento de expressão do oncogene *c-erbB-2* em 65 carcinomas de mama primários, onde observamos amplificação gênica em 32,3% e elevados níveis de expressão em 23,3% dos tumores examinados²⁶

(figura 2). Nesse estudo, nenhuma associação estatisticamente significativa foi observada entre a ocorrência de amplificação e/ou superexpressão de *c-erbB-2* com outros fatores prognósticos da doença. Entretanto, a análise de seguimento das pacientes mostrou uma associação significativa entre as alterações genéticas observadas e o prognóstico desfavorável das pacientes (figura 3), ou seja, pacientes que apresentaram ampli-

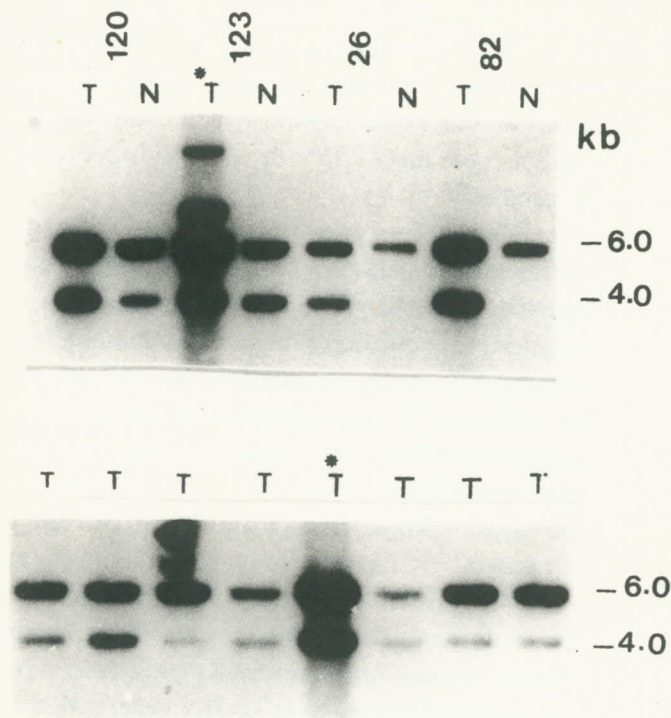


Figura 2. Autorradiogramas representativos da análise de alteração no oncogene *c-erbB-2* em carcinomas de mama primários. Para a análise de Southern blot, 10 µg de DNA genômico foram digeridas com a enzima EcoRI, os fragmentos de DNA foram separados por eletroforese em gel de agarose 0,8%, transferidos para membranas de nylon e hibridizados com a sonda Mac30 (*c-erbB-2*) marcada com ³²P. *DNA do tumor 123TL foi analisado novamente, para testar possível ocorrência de rearranjo. Apenas ampliações foram observadas.

ficação e aumento de expressão, bem como aquelas cujos tumores apresentaram alto nível de amplificação (> 5 cópias do gene) para o oncogene *c-erbB-2*, apresentaram um maior risco de recorrência da doença.

Embora os dados encontrados na literatura sejam controversos quanto ao valor prognóstico da determinação de alterações genéticas no oncogene *c-erbB-2* em câncer de mama, a maioria dos dados indica que a amplificação e/ou aumento de expressão desse oncogene estão associados a tumores mais agressivos, e portanto ao prognóstico desfavorável da doença, podendo selecionar grupos de pacientes que se beneficiariam de uma quimioterapia adjuvante ou servir como alvo para imunoterapia. Estudos recentes mostram que a forma solúvel da proteína *c-erbB-2* pode ser detectada no soro por enzima-imunoensaio¹⁸. Assim sendo, a medida do nível sérico de *c-erbB-2* poderia ser utilizada para monitorar a recorrência após a cirurgia. Além disso, o desenvolvimento de anticorpos monoclonais anti-*c-erbB-2*, que se liguem com

alta afinidade ao domínio extracelular da proteína *c-erbB-2* provocando inibição do crescimento de tumores que apresentem aumento de expressão de *c-erbB-2*, estão sob investigação e podem vir a desempenhar importante papel na terapêutica da doença.

Alterações genéticas envolvendo o cromossomo 17

Alterações genéticas envolvendo o cromossomo 17 são particularmente significantes na tumorigênese da mama incluindo, além da amplificação do oncogene *c-erbB-2*, mutações no gene supressor de tumor TP53 e perdas de heterozigose sobre o braço curto (17p) e o braço longo (17q) desse cromossomo. Estudos sobre perda de heterozigose em câncer de mama familiar e esporádico indicam a existência de pelo menos cinco regiões distintas de perda de heterozigose sobre o cromossomo 17 (figuras 4 e 5). Múltiplos genes supressores de tumor que podem ser importantes na etiologia do câncer de mama estão localizados sobre esse cromossomo, incluindo os genes da proibitina³³, NM23 (17q22)¹⁹, BRCA1 (17q21)²⁴, TP53 (17p13.1) e pelo menos dois outros genes supressores de tumor ainda não identificados^{7, 27}.

Mutações no gene p53

O gene supressor de tumor TP53 mapeado sobre o cromossomo 17p13.1 codifica para uma fosfoproteína de 53kDa, que desempenha um importante papel no controle do ciclo celular e previne o aparecimento do câncer. A proteína p53 recebeu recentemente o título de “guardião do genoma” pelo seu papel de bloquear a divisão celular em células que sofreram injúrias no seu DNA, em alguns casos levando a uma resposta apoptótica¹⁶.

Mutações no gene p53 têm sido detectadas em uma variedade de tumores humanos representando um dos eventos genéticos mais comuns associados à tumorigênese humana³⁵. Da grande maioria dessas mutações resulta uma proteína anormal com uma meia-vida aumentada e que, em consequência, se acumula nas células. O acúmulo da proteína p53 é geralmente, mas nem sempre, devido à ocorrência de mutação, e além disso, diferentes mutações podem ter diferentes efeitos sobre a conformação da proteína e sobre a sua atividade biológica. A proteína p53 apresenta diferentes domínios funcionais, e mutações em regiões diferentes da molécula podem resultar em diferentes efeitos biológicos. Um grande número de anticorpos, reconhecendo diferentes regiões ou epitopos

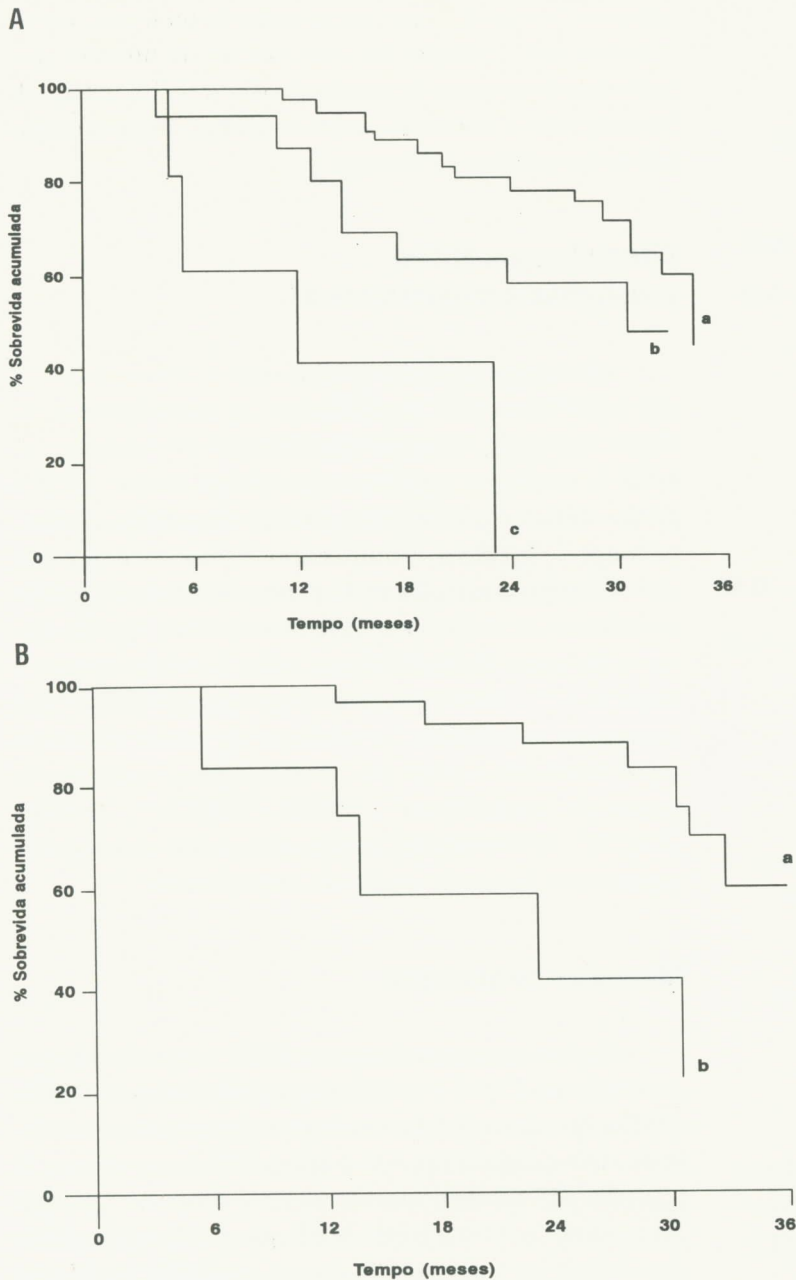


Figura 3. Curvas de intervalo livre de doença em pacientes com câncer de mama primário em função de alterações genéticas no oncogene *c-erbB-2*. A) Amplificação gênica e aumento de expressão: a. Pacientes com tumores sem amplificação do oncogene *c-erbB-2* (simples cópia); b. Pacientes com tumores que apresentaram amplificação gênica moderada do oncogene *c-erbB-2* (2 a 5 cópias); c. Pacientes com tumores que apresentaram alto grau de amplificação do oncogene *c-erbB-2* (>5 cópias). $p=0.04$. B) Amplificação e aumento de expressão: a. Pacientes com tumores sem alteração genética para o oncogene *c-erbB-2*; b. Pacientes com tumores que apresentaram amplificação e aumento de expressão para o oncogene *c-erbB-2*. $p=0.03$.

da proteína normal e mutada, foram desenvolvidos para detectar o acúmulo da p53. Diversos estudos utilizando imunohistoquímica têm observado acúmulo de p53 em

câncer de mama e uma boa correlação entre os resultados de imunohistoquímica, e a ocorrência de mutação, detectada por métodos moleculares, tem sido observada quando se consideram tumores com pelo menos 25% de células positivamente coradas⁹.

Mutações no gene p53 em câncer de mama foram identificadas em cerca de 15 a 40 % dos tumores esporádicos^{6,31} e na linhagem germinativa de pacientes com síndrome de Li-Fraumeni, uma síndrome de câncer hereditário associado ao câncer de mama²¹. Essas mutações em carcinomas de mama esporádicos têm sido associadas com alto grau histológico, baixos níveis de receptor de estrógeno e progesterona e alta fração de células em fase S^{31,36}. Entretanto, os dados relativos ao valor prognóstico de alterações no gene p53 em câncer de mama são bastante controversos. Alguns estudos relatam uma associação entre a ocorrência de mutação no gene p53 e pior prognóstico da doença³⁶, enquanto outros falham em demonstrar o valor prognóstico do p53 em pacientes com câncer de mama³⁰.

Perdas de heterozigose sobre o cromossomo 17

A frequência de mutações no gene p53 em câncer de mama é significativamente menor do que a frequência de LOH observada para o marcador D17S5 (YNZ22.1) localizado na região 17p13.3 distal ao gene p53. Duas regiões distintas de deleção foram identificadas nessa mesma região, uma envolvendo o gene p53 e a outra mais telomérica, distal ao p53, envolvendo o marcador D17S5, indicando a existência de outro gene supressor de tumor nessa região^{7,27}. Perdas de heterozigose para o marcador D17S5 (17p13.3) têm sido correlacionadas com alta capacidade proliferativa²³ e com risco de recorrência²⁷ em carcinomas de mama primários (figura 6). Estudos envolvendo maior número de pacientes, mapeamento utilizando maior número de marcadores de DNA polimórfico para essa região e a clonagem do gene alvo para essas deleções serão necessários para confirmar se alterações genéticas envolvendo o cromossomo 17 distal ao p53 possam vir a ser utilizadas como indicador de prognóstico em câncer de mama.

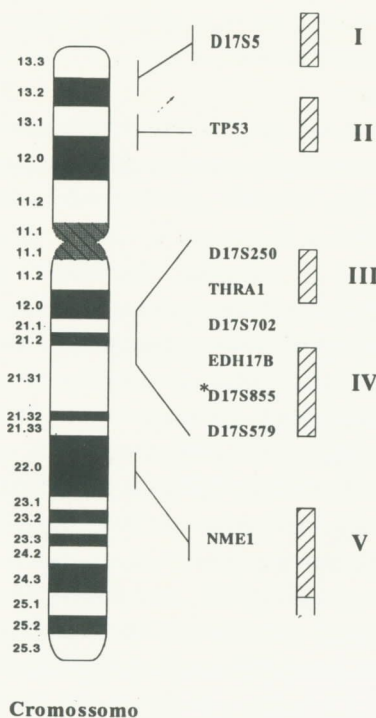


Figura 4. Representação esquemática das regiões de deleção sobre o cromossomo 17 observadas em carcinomas de mama esporádicos. Para o mapeamento de deleção foram utilizados marcadores de DNA polimórfico do tipo micro-satélite, os marcadores utilizados no mapeamento da região 17q21 são os mesmos utilizados nos estudos de ligação genética para câncer de mama e ovário familiar. O marcador D17S855 está localizado em um intron do gene BRCA1.

Nos últimos anos, com o auxílio de um grande número de marcadores polimórficos, construiu-se um mapa de alta densidade para o cromossomo 17q. Diversos grupos têm fornecido evidências indicando a existência de pelo menos três regiões distintas de perda de heterozigose sobre o braço longo do cromossomo 17 em carcinomas de mama esporádicos^{8,28}. Uma dessas regiões (região IV, figura 4) envolve o gene BRCA1, recentemente clonado²⁴, o qual confere susceptibilidade genética a cerca de 45% das famílias com câncer de mama e à maioria das famílias com câncer de mama e ovário¹¹. Perdas de heterozigose afetando a região IV (figura 4), entre os marcadores D17S776 e D17S579, incluindo o marcador D17S855, que está localizado em um dos introns do gene BRCA1²⁴ foi observada em 33% dos carcinomas de mama esporádicos por nós analisados²⁸. O gene BRCA1, entretanto, não parece ser o gene alvo para as mutações somáticas em tumores esporádicos. Nenhuma mutação somática afetando o gene BRCA1 foi observada em um estudo analisando 32 tumores de mama e 12 tumores de ovário esporádicos, que apresentavam LOH para a região 17q (região IV)¹⁵. Esses resul-

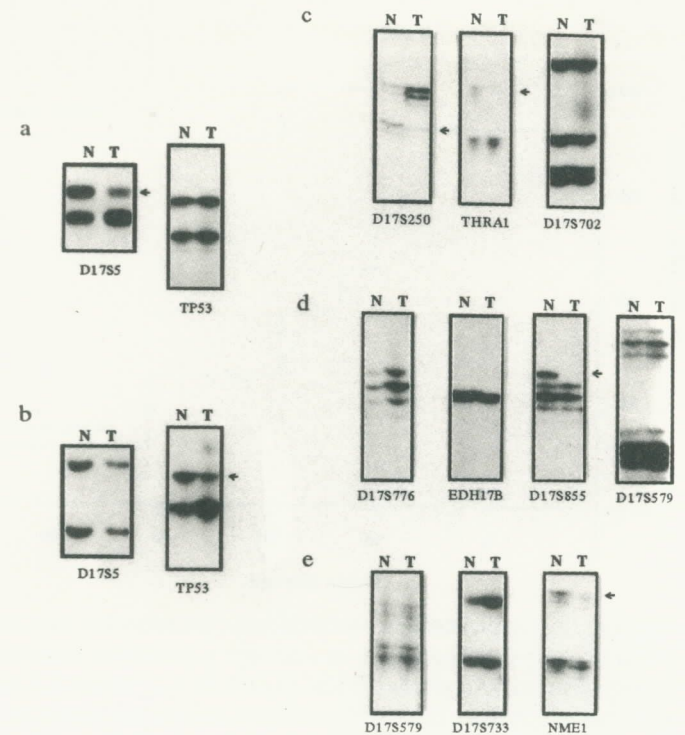


Figura 5. Autorradiogramas representativos da análise de LOH para as cinco regiões de deleção no cromossomo 17 em carcinomas de mama primários representadas na figura 4. O marcador D17S5 (17p) foi analisado por Southern blot como descrito na figura 7. A análise de LOH para os demais loci foi feita por PCR (reação em cadeia da polimerase). a, Tumor informativo apresentando LOH para D17S5 e retendo a heterozigose para TP53 (região I); b, Tumor informativo retendo a heterozigose para D17S5, mas apresentando LOH para TP53 (região II); c, Tumor informativo apresentando LOH para os marcadores D17S250 e THRA1, mas retendo a heterozigose para D17S702 (região III); d, Tumor informativo apresentando perda de heterozigose para o marcador D17S855, mas retendo a heterozigose para D17S776 e D17S579 (região IV); e, Tumor informativo retendo a heterozigose para D17S579 e D17S733, mas apresentando LOH para NME1 (região V). As setas indicam a ocorrência de LOH. N, DNA do tecido normal. T, DNA do tecido tumoral.

tados sugerem que um outro potencial gene supressor de tumor, localizado muito próximo ao BRCA1, pode desempenhar um papel biológico importante em um subgrupo de carcinomas de mama esporádicos.

Combinações entre alterações genéticas

Um modelo molecular para a progressão tumoral foi claramente delineado para o câncer de cólon¹⁴, onde a progressão de adenoma para carcinoma foi cor-

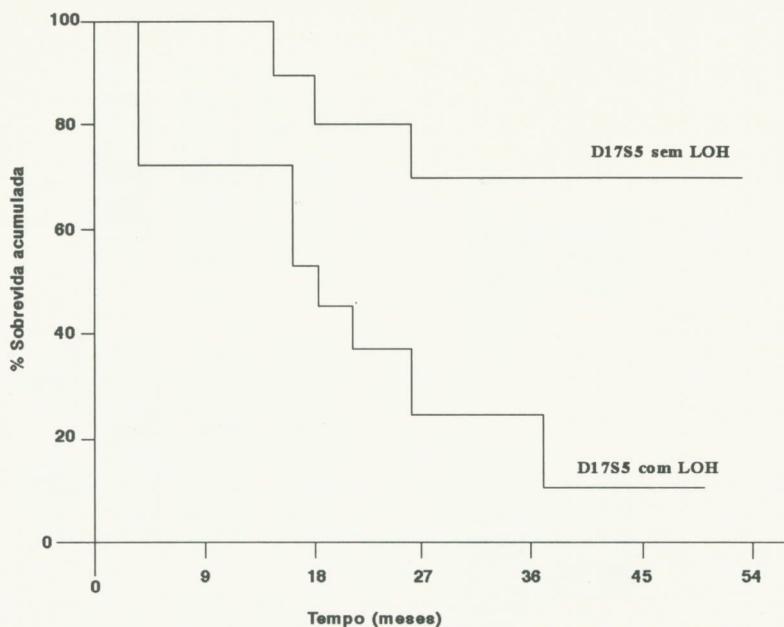


Figura 6. Curvas de intervalo livre de doença em pacientes com câncer de mama primário estratificadas de acordo com a ocorrência de perda de heterozigose para o marcador D17S5 (17p13.3). D17S5 sem LOH (N=14)= pacientes informativas (heterozigotas) com tumores que retiveram a heterozigose para os marcadores D17S5 e TP53; D17S5 com LOH (N=7)= pacientes informativas para os marcadores D17S5 e TP53, com tumores que apresentaram perda de heterozigose para D17S5, mas retiveram a heterozigose para TP53; $p=0.007$.

relacionada com o acúmulo de alterações genéticas específicas que seguem uma ordem seqüencial. Diversos estudos mostraram a ocorrência de alterações genéticas envolvendo diferentes loci (incluindo oncogenes e genes supressores de tumor) em diversos tipos de tumores humanos. Entretanto, até o momento não há nenhuma evidência concreta de ordem temporal na qual eventos genéticos individuais ocorram durante a progressão desses

Figura 7. Amplificação do oncogene *c-erbB-2* em tumores informativos (heterozigotos) para o marcador D17S5. Para a análise de Southern blot, 10 µg de DNA genômico foram digeridas com a enzima de restrição TaqI por 6 a 12 hrs a 65° C, o DNA digerido foi separado por eletroforese em gel de agarose 0,8% e transferido para membranas de nylon. Para a análise de dot blot, diluições contendo 10,0 - 0,3125 µg de DNA genômico foram denaturadas com alkali e aplicadas a membranas de nylon utilizando um aparelho de dot blot (Gibco-BRL). Os filtros de Southern e dot blot obtidos foram hibridizados com as sondas YNZ22.1 (D17S5) e Mac30 (*c-erbB-2*) marcadas com ^{32}P , respectivamente. Paciente 92, tumor sem alteração genética para D17S5 ou *c-erbB-2*; paciente 101, tumor sem perda de heterozigose para D17S5, mas com amplificação para o oncogene *c-erbB-2*; paciente 69, tumor com perda de heterozigose para D17S5, mas sem amplificação para *c-erbB-2*; e paciente 28, tumor com perda de heterozigose para D17S5 e amplificação para *c-erbB-2* (> 5 cópias). N, DNA do tecido normal; T, DNA do tecido tumoral.

tumores. Na verdade, o acúmulo de alterações genéticas parece ser mais importante para o processo de tumorigênese do que a ordem na qual eles ocorrem¹⁴.

Diversos grupos têm investigado a existência de correlação entre os diferentes eventos genéticos que ocorrem em câncer de mama e qual a importância biológica e clínica de diferentes subgrupos de mutações. Correlações entre a ativação de oncogenes e perdas de heterozigose envolvendo diferentes segmentos cromossômicos têm sido observadas em tumores de mama, sem entretanto terem apresentado relação significativa com marcadores de agressividade tumoral. Em um estudo recente Cheikh e col.⁴, analisando a ocorrência de perdas de heterozigose em sete cromossomos e amplificação em cinco oncogenes, em um painel de 191 carcinomas de mama, demonstraram a existência de associações entre a ocorrência de LOH sobre o cromossomo 1p e 17p, e entre LOH sobre o cromossomo 11p e 17p. Nesse estudo foram também observadas associações entre LOH sobre o cromossomo 11p e amplificação do oncogene *erbB-2* e entre LOH sobre o

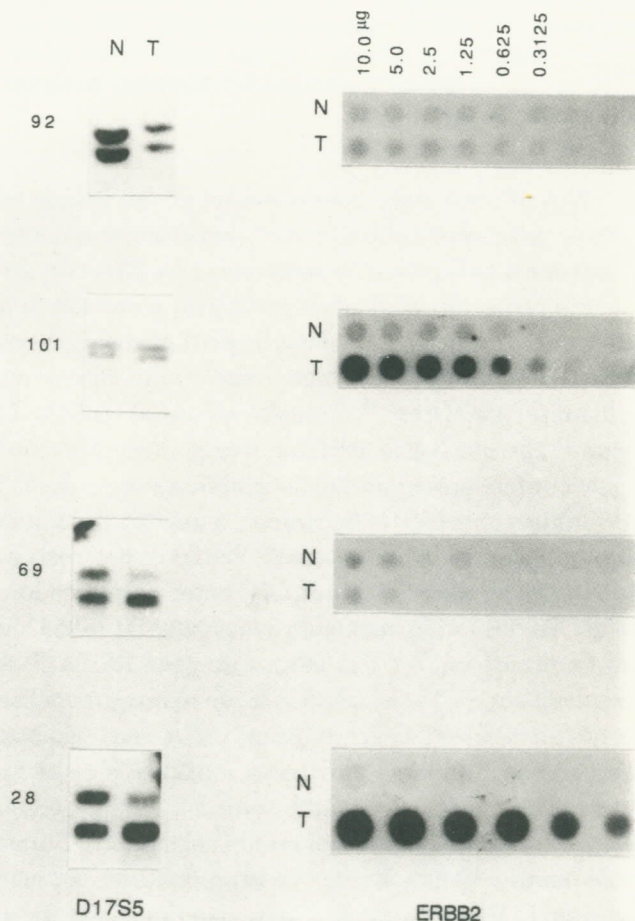


Tabela 3

Risco de recorrência em função de marcadores sobre o cromossomo 17 em 42 pacientes com câncer de mama primário

Categorias	Risco relativo ^a			
	Sem ajuste ^b	<i>p</i>	Ajustado pelo status de linfonodos ^c	<i>p</i>
D17S5 LOH-/c- <i>erbB</i> -2 simples cópia	1,0 ^d		1,0	
D17S5 LOH-/c- <i>erbB</i> -2 amplificado	3,7		3,3	
D17S5 LOH-/c- <i>erbB</i> -2 simples cópia	7,2		5,0	
D17S5 LOH-/c- <i>erbB</i> -2 amplificado	6,8	0,029 ^e	13,2	0,010

^a Modelo proporcional de Cox. ^b Risco relativo considerando-se a população total de pacientes analisados, pacientes negativos e positivos quanto ao envolvimento de linfonodos. ^c Risco relativo considerando-se somente pacientes linfonodo positivos.

^d Categoria de referência, pacientes cujos tumores não apresentaram nenhuma das alterações genéticas analisadas. ^e Pacientes com perda de heterozigose para D17S5 e com amplificação de *c-erbB*-2 versus pacientes sem nenhuma dessas alterações genéticas. D17S5 LOH-, sem perda de heterozigose para D17S5. D17S5 LOH+, com perda de heterozigose para D17S5.

cromossomo 17p e amplificação do oncogene *flg*, definindo diferentes subgrupos de tumores e indicando um possível papel cooperativo entre esses diferentes subgrupos de mutações na progressão do câncer de mama. Bièche e col.², observaram uma associação significativa entre a ocorrência de perda de heterozigose sobre o cromossomo 1p e amplificação no oncogene *c-myc* em carcinomas de mama primários e sugerem que a inativação de um potencial gene supressor de tumor sobre o braço curto do cromossomo 1 poderia estimular a amplificação do oncogene *c-myc*, contribuindo, assim, para a progressão de um subgrupo de tumores de mama.

Alguns estudos têm relatado a existência de uma associação entre a amplificação do oncogene *c-erbB*-2 e o acúmulo da proteína p53. Em um estudo recente, Marks e col.²² sugerem que a amplificação do oncogene *c-erbB*-2 e mutações no gene p53 sejam eventos independentes, que *c-erbB*-2 tem um valor prognóstico no risco de recorrência maior que o p53, mas que alterações genéticas em ambos os genes podem ter um efeito aditivo se considerado o envolvimento de linfonodos. Além disso, há indicações da existência de maior frequência de amplificação para o oncogene *c-erbB*-2 em tumores com perdas de heterozigose sobre o cromossomo 17³². Entretanto, a mesma associação não foi observada por outros grupos^{3, 38}. Recentemente, mostramos que LOH para o cromossomo 17p e amplificação do oncogene *c-erbB*-2 são independentemente associados a risco de recorrência em câncer de mama e que a combinação desses dois eventos genéticos e o envolvimento de linfonodos são aditivos

para indicar pacientes com maior risco de recorrência²⁷ (tabela 3). Esses dados sugerem que a combinação de alterações genéticas específicas em diferentes subgrupos de tumores podem ter um efeito cooperativo para o desenvolvimento do fenótipo maligno. Entretanto, a determinação de subgrupos de eventos genéticos que definam diferentes subgrupos de tumores de mama com diferentes fenótipos e que, conseqüentemente, possam vir a ser utilizados como fatores prognósticos requer ainda o estudo de múltiplos eventos genéticos em grandes painéis de tumores de mama, bem documentados quanto aos dados clínico-patológicos e de seguimento das pacientes.

Comentários finais

A identificação de marcadores que possam predizer o comportamento do tumor é especialmente importante em câncer de mama devido à variabilidade na progressão clínica da doença. Nos últimos anos, estudos utilizando técnicas de biologia molecular têm aumentado a nossa compreensão sobre as bases moleculares do câncer de mama, fornecendo dados valiosos sobre os eventos genéticos associados à etiologia e comportamento da doença. Enfoque especial tem sido dado à obtenção de marcadores prognósticos moleculares independentes, com capacidade de predizer o risco de recorrência em pacientes sem evidência histológica de disseminação da doença para os linfonodos axilares, uma vez que 30% das pacientes linfonodo-negativas recorrem na doença dentro de um

período de 5 anos a partir do diagnóstico. Entretanto, muitos estudos prospectivos em grandes painéis de pacientes ainda serão necessários para determinarmos quais são os eventos genéticos associados aos estádios iniciais e/ou aos diferentes estágios de progressão da doença, e quais as alterações genéticas, isoladas ou em combinação, que poderão ser utilizadas para o assessoramento de risco, diagnóstico, prognóstico e terapia.

De um modo geral, a análise de marcadores moleculares de uso prognóstico em tumores está apenas se iniciando, e a extensão na qual esses marcadores

irão alterar a prática oncológica é ainda uma incógnita. É possível que alguns desses marcadores venham a ser utilizados de maneira complementar aos métodos convencionais, enquanto outros venham revolucionar tais métodos. Atualmente, poucos são os eventos moleculares suficientemente bem estudados, quanto ao papel desempenhado no processo de tumorigênese, que possam ser aplicados na clínica; entretanto, em um futuro não muito distante poderemos ver os resultados das ciências básicas serem aplicados à prática oncológica.

KEY WORDS

Breast cancer;
Genetic alterations.

ABSTRACT

GENETIC ALTERATIONS IN BREAST CANCER

Molecular evidence suggests that the tumorigenic process of the breast involves the accumulation of several genetic alterations. The most frequent genetic events associated with breast cancer are oncogenes amplification (*c-myc*, *c-int-2*, *c-erbB-2*) and tumor suppressor genes inactivation as suggested by the occurrence of loss of heterozygosity at several chromosome arms (1p, 3p, 6q, 11p, 11q, 13q, 16q, 17p, 17q, and 18q) and mutations at cloned tumor suppressor genes (TP53, RB1). The detection of genetic alterations associated with breast cancer will enhance our understanding of the molecular basis of breast tumor development and progression allowing the identification of molecular markers which may be useful in the diagnosis, prognosis and treatment of the disease.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BERNIS EMJJ, KLIJIN JGM, PUTTEN WLJ et al. *C-myc* amplification is better prognostic factor than HER2/neu amplification in primary breast cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 1107-1113.
2. BIÈCHE I, CHAMPÈME MH, LIDEREAU R. A tumor suppressor gene on chromosome 1p32-pter controls the amplification of *myc* family genes in breast cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 4274-4276.
3. BORRENSEN A-L, OTTESTAD L, GAUSTAD A et al. Amplification and protein over-expression of the *neu/HER-2/c-erbB-2* protooncogene in human breast carcinomas: relationship to loss of gene sequences on chromosome 17, family history and prognosis. *Br J Cancer* 1990; 62: 585-590.
4. CHEICKH MB, ROUANET P, LOUASON G et al. An attempt to define sets of cooperating genetic alterations in human breast cancer. *Int J Cancer* 1992; 51: 542-547.
5. CLARK GM, McGUIRE WL. Follow-up study of HER-2/neu amplification in primary breast cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 944-948.
6. COLES C, CONDIE A, CHETTY U et al. p53 mutations in breast cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 5291-5298.
7. COLES C, THOMPSON AM, ELDER PA et al. Evidence implicating at least two genes on chromosome 17p in breast carcinogenesis. *Lancet* 1990; 336: 761-763.
8. CROPP CS, CHAMPÈME M-H, LIDEREAU R et al. Identification of three regions on chromosome 17q in primary human breast carcinomas which are frequently deleted. *Cancer Res* 1993; 53: 5617-5619.
9. DAVIDOFF AM, KERNIS BJM, IGLEHART JD et al. Maintenance of p53 alterations throughout breast cancer progression. *Cancer Res* 1991; 51: 2605-2610.
10. DEVILEE P, VAN VLIET M, VAN SLOUN P et al. Allelotype of human breast carcinoma: a second major site for loss of heterozygosity in chromosome 6q. *Oncogene* 1991; 6: 1705-1711.
11. EASTON DF, BISHOPDT, FORDD et al. Genetic analysis in familial breast and ovarian cancer: Results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 678-701.
12. ESCOT C, THEILLET C, LIDEREAU R et al. Genetic alteration of the *c-myc* protooncogene (*myc*) in human breast carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 4834-4838.

13. EVAN GI, WYLLIE AH, GILBERT CS et al. Induction of apoptosis in fibroblasts by *c-myc* protein. *Cell* 1992; 59: 119-128.
14. FEARON ER, VOGELSTEIN B. A genetic model for colorectal carcinomas. *Cell* 1990; 61: 759-767.
15. FUTREAL PA, LIU Q, SHATTUCK-EIDANS D et al. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science* 1994; 266: 120-122.
16. LANE DP. The regulation of p53 function: Steiner Award Lecture. *Int J Cancer* 1994; 57: 623-.
17. LAVIALLE C, MODJTAHEDIM, CASSINGENA R et al. High amplification level contributes to the tumorigenic phenotype of the human breast carcinoma cell line SW 613-S. *Oncogene* 1988; 3: 335-339.
18. LEITZEL K, TERAMOTO Y, SAMPSONE et al. Elevated soluble *c-erbB-2* antigen levels in the serum and effusions of a proportion of breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1992; 9: 1436-1443.
19. LEONE A, McBRIDE OW, WESTON A et al. Somatic allelic deletion of nm23 in human Cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 2490-2493.
20. LOCKER AP, DOOWLE CS, ELLES IO et al. *C-myc* oncogene product expression and prognosis in operable breast cancer. *Int J Cancer* 1989; 45: 669-672.
21. MALKIN D, LI FP, STYRONG LC et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcoma and other neoplasms. *Science* 1990; 250: 1233-1238.
22. MARKS JR, HUMPHREY PA, WU K et al. Overexpression of p53 and HER-2/neu proteins as prognostic markers in early stage breast cancer. *Ann Surg* 1994; 219: 332-341.
23. MERLO GR, VENESIO T, BERNARDI A et al. Loss of heterozygosity on chromosome 17p13 in breast carcinomas identifies tumors with high proliferation index. *Am J Pathol* 1992; 140: 215-223.
24. MIKI Y, SWENSEN J, SHATTUCK-EIDENS D et al. Isolation of BRCA1, the 17q-linked breast and ovarian cancer susceptibility gene. *Science* 1994; 266: 66-71.
25. MIKKELSEN T, CAVENEK WK. Suppressors of the malignant phenotype. *Cell Growth & Different* 1990; 4: 201-207.
26. NAGAI MA, MARQUES LA, TORLONI H et al. Genetic alterations in *c-erbB-2* protooncogene as prognostic markers in human primary breast tumors. *Oncology* 1993; 50: 412-417.
27. NAGAI MA, PACHECO MM, BRENTANI, MM et al. Allelic loss on distal chromosome 17p is associated with poor prognosis in a group of Brazilian breast cancer patients. *Br J Cancer* 1994; 69: 754-758.
28. NAGAI MA, YAMAMOTO L, SALAORNI S et al. Detailed deletion mapping of chromosome segment 17q12-21 in sporadic breast tumours. *Genes Chrom Cancer* 1994; 11: 58-62.
29. OSHIMACTF, NAGAIMA, MARQUES LA et al. Analysis of *c-myc* mRNA expression in primary breast carcinomas with clinical follow-up. *Inter J Oncol* 1995; 6: 719-723.
30. OSTROWSKI JL, SAWAN A, HENRY L et al. p53 expression in human breast cancer related to survival and prognostic factor: an immunohistochemical study. *J Pathol* 1991; 164: 75-81.
31. SASA M, KONDO K, KOMAKI K et al. p53 alteration correlates with negative ER, negative PgR, and High Histologic Grade in breast cancer. *J Surg Oncol* 1994; 56: 46-50.
32. SATO T, TANIGAMI A, YAMAKAWA K et al. Allelotype of breast cancer: Cumulative allele losses promote tumor progression in primary breast cancer. *Cancer Res* 1990; 50: 7184-7189.
33. SATO T, SAITO H, WENSEN J et al. The human prohibitin gene located on chromosome 17q21 is mutated in sporadic breast cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 1643-1646.
34. SLAMONDJ, CLARK GM, WONG SG et al. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-182.
35. SOUSSI T, LEGROS Y, LUBIN R et al. Multifactorial analysis of p53 alteration in human cancer: A review. *Int J Cancer* 1994; 57: 1-9.
36. THOR AD, MOORE DHII, EDGERTON SM et al. Accumulation of p53 tumor suppressor gene protein: an independent marker of prognosis in breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 845-855.
37. TSUDA H, HIROHASHI S, SHIMOSATO Y et al. Correlation between long-term survival in breast cancer patients and amplification of two putative oncogene-coamplification units; *hst-1/int-2* and *c-erbB-2/ear-1*. *Cancer Res* 1989; 49: 3104-3108.
38. VARLEY JM, BRAMMAR WJ, LANE DP et al. Loss of chromosome 17p13 sequences and mutations of p53 in human breast carcinomas. *Oncogene* 1991; 6: 413-421.
39. VARLEY JM, SWALLOW JE, BRAMMAR WJ et al. Alteration to either *c-erbB-2* (neu) or *c-myc* proto-oncogenes in breast carcinoma with poor short-term prognosis. *Oncogene* 1987; 1: 423-430.

Endereço para correspondência:

Maria Aparecida Nagai
 Av. Dr. Arnaldo, 455
 Cerqueira César
 01246-903 São Paulo - SP



Afonso Celso Pinto Nazário
Débora Garcia y Narvaiza
Geraldo Rodrigues de Lima

Trabalho realizado na
Disciplina de Ginecologia
da Universidade Federal de
São Paulo.

APOPTOSE NO LÓBULO MAMÁRIO

Rev bras Mastol 1995; 5(3): 42-45

UNITERMOS

Apoptose;
Cinética celular;
Mama.

RESUMO

A apoptose consiste na morte celular fisiológica. É programada geneticamente e exerce papel importante no controle da população celular de determinado tecido, levando-o à involução. No epitélio mamário, ocorre ao redor do 28º dia do ciclo, isto é, 3 a 4 dias após o pico da mitose. A queda dos esteróides ovarianos verificada na fase lútea tardia parece ser o fator determinante na expressão dos genes envolvidos. O desequilíbrio entre a mitose e a apoptose poderia acarretar proliferação aberrante de determinado tecido ou sua involução, a depender de fatores promotores ainda não bem estabelecidos.

Distinguem-se dois mecanismos de morte celular, a necrose, processo amplamente conhecido, e a apoptose, que somente nos últimos anos vem sendo melhor estudada. Na necrose, os mecanismos de homeostase não conseguem manter ou restabelecer a condição de estabilidade vital, a lesão pode se tornar irreversível e a célula perde a capacidade de manter a composição específica de seu meio interno, entrando em processo de autólise⁵.

Em 1972, Kerr e col. descreveram outra forma de morte celular, denominando-a de apoptose (do grego *apoptosis*, que descreve a queda ou perda das pétalas das flores ou das folhas das árvores). A apoptose é um processo de morte celular fisiológico, ativo e geneticamente programado; pode ser iniciado ou inibido por uma série de estímulos fisiológicos e patológicos, como veremos adiante⁵.

A apoptose é normal no ciclo da vida celular de vários organismos. Participa da remoção de tecidos, como, por exemplo, durante a embriogênese (desaparecimento das células interdigitais no feto, que originarão os dedos; desenvolvimento do lúmen em estruturas tubulares). É fundamental no processo da metamorfose em certas espécies (remoção da cauda do girino). Promove a substituição do tecido normal, como nas células mamárias durante o ciclo menstrual, aspecto este que será depois discutido com mais detalhe. Por fim, pode ser detectada em neoplasias malignas não tratadas (talvez como forma de controle) e participa da regressão tumoral que se segue após algumas formas de terapia adjuvante^{2,5}.

Do ponto de vista ultra-estrutural, a apoptose ocorre em duas etapas⁵:

Formação dos corpos apoptóticos

O núcleo e seu citoplasma condensam-se, a célula arredonda-se, perde as uniões com as vizinhas e o retículo endoplasmático dilata-se de tal modo que as suas membranas fundem-se. Segue-se fragmentação da célula, formando-se os corpos apoptóticos.

Durante o processo, a forma das organelas é preservada (figura 1). O passo inicial que desencadeia a sequência de eventos descrita não é ainda conhecido. Os corpos apoptóticos não mostram sinais ultra-estruturais de degeneração e, é provável, possuem ainda uma atividade metabólica.

Fagocitose e degradação

Os corpos apoptóticos agrupam-se, no espaço intercelular; aqueles provenientes das glândulas e mucosas são lançados no lúmen e, alguns, nos vasos sanguíneos. Segue-se rápida fagocitose pelos histiócitos ou por células epiteliais, e somente então há evidências de degeneração (figura 1).

Como se pode depreender, a apoptose apresenta importante papel no controle da população celular de determinado tecido, significando, pois, involução. De forma análoga, o encontro de mitoses em um corte histológico, por seu turno, significa proliferação celular⁸.

Ainda não está bem estabelecido quais são os fatores que promovem a apoptose, mas ao que parece, o fenômeno envolve o estímulo do RNA mensageiro e síntese protéica. Fatores nutricionais, endócrinos, autócrinos e imunológicos, incluindo a idade e o envelhecimento celular, parecem estar envolvidos. É interessante observar o papel dos hormônios, os quais podem causar a proliferação e a diferenciação das células em determinadas ocasiões e, em outras, a apoptose. Exemplificando, o hormônio tireoidiano pode provocar, nos anfíbios, crescimento geral do organismo mas determina morte celular difusa nas guelras e na cauda desta espécie⁹.

Recentemente, identificou-se receptor de membra-

CÉLULAS PARENQUIMATOSAS

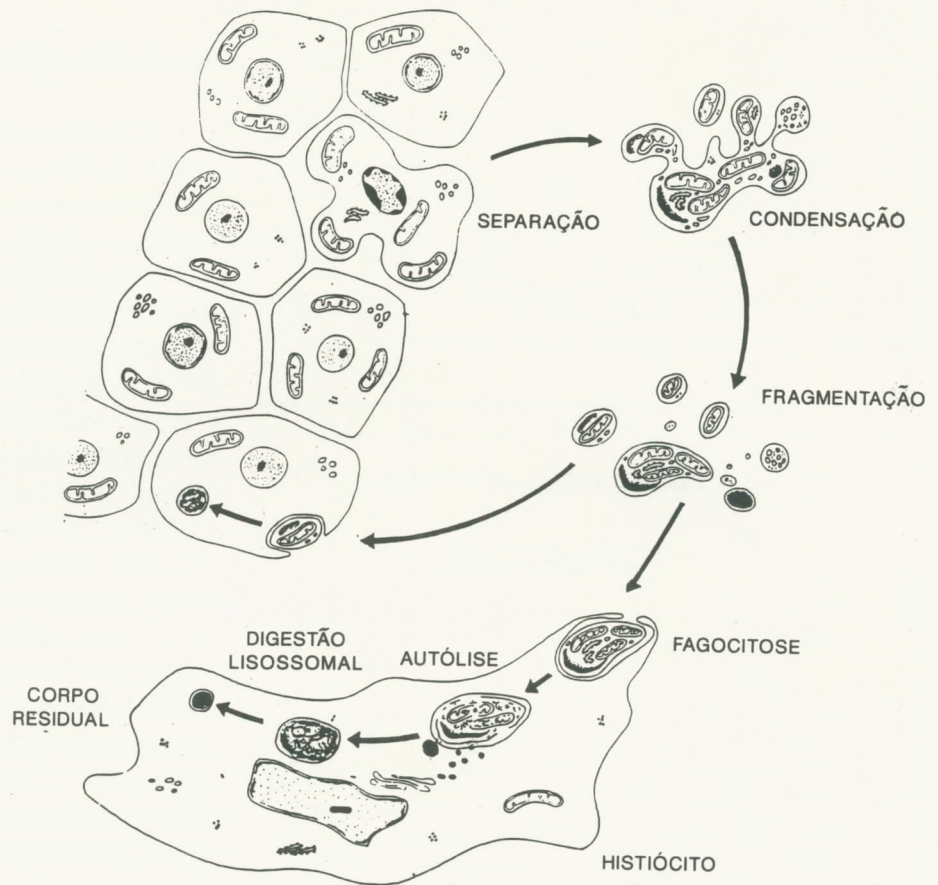


Figura 1. Etapas ultra-estruturais da apoptose (adaptado de Kerr e col., 1972⁵)

na celular que mediará o processo da apoptose, recebendo a designação de Fas/Apo-1².

Corpos apoptóticos foram encontrados em neoplasias malignas, inclusive em tumores de crescimento rápido, onde figuras da mitose são frequentes. Talvez o balanço destes processos determine sua taxa de crescimento. Por outro lado, alguns autores consideram que a apoptose desempenha papel direto no mecanismo da carcinogênese. O gene *bcl-2* é um proto-oncogene cuja função seria a de evitar a apoptose. O anti-oncogene *p 53*, que aparece alterado em diversos tumores, apresenta uma forma mutante que determina a inibição do processo apoptótico².

A enzima telomerase, por igual, inibiria o processo de apoptose, mantendo as células em estado de imortalidade³. De fato, os telômeros são condensações existentes nas extremidades dos cromossomos e cuja função seria protegê-los da degeneração e adesão a outros filamentos nucleares. Na célula normal, a cada divisão, o telômero gradualmente se desgastaria até atingir um ponto crítico, quando então a célula entraria em processo de apoptose.

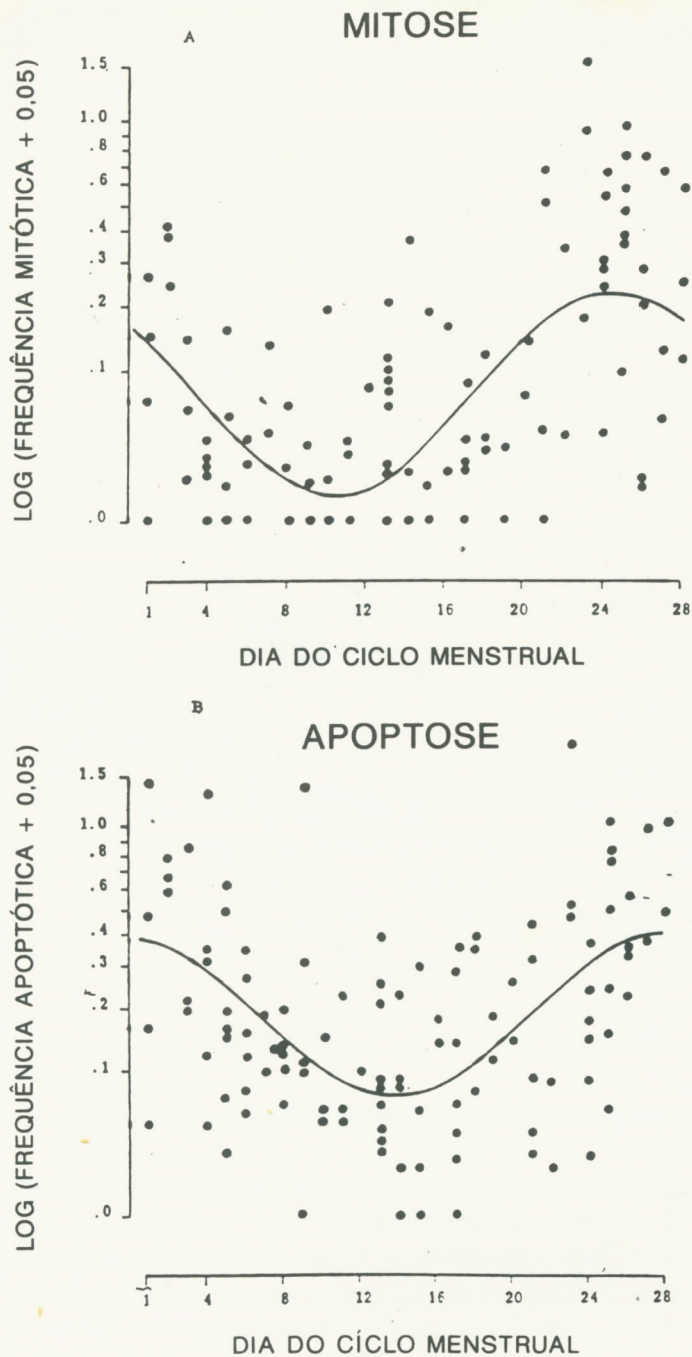


Figura 2. (acima) Atividades proliferativa e apoptótica do lóbulo mamário humano durante o ciclo menstrual (adaptado de Anderson e col., 1982¹)

Na célula neoplásica, a telomerase evitaria o desgaste do telômero, reparando-o à medida que ele se encurta^{4,6}.

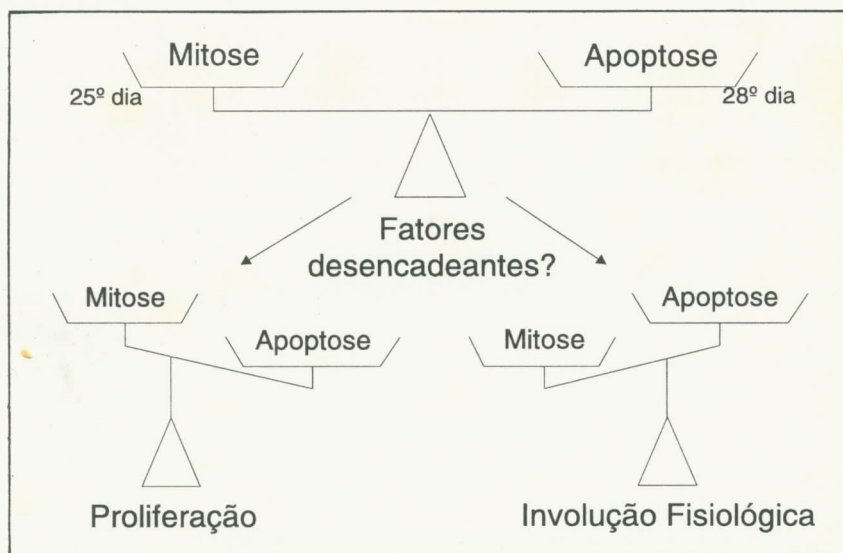
Apoptose no lóbulo mamário humano

O fenômeno da apoptose foi descrito na mama em 1981¹. Embora amplamente estudado nas áreas de hematologia e imunologia, somente nos últimos anos vem sendo investigada no lóbulo mamário.

Como já bem documentado, a proliferação celular do lóbulo mamário obedece a um padrão cíclico, e o pico máximo de mitose ocorre ao redor do 24^o e 25^o dias do ciclo menstrual. Por sua vez, a apoptose também varia ciclicamente, com pico no máximo em torno do 28^o dia, isto é, 3 a 4 dias após o pico de mitose (figura 2)¹. Se a proliferação celular mamária é coincidente com o pico de progesterona e com a segunda elevação de estradiol que ocorrem na fase lútea, no tocante à apoptose, por outro lado, ainda não está claro qual seja seu fator determinante. É possível que a queda dos esteróides sexuais na fase pré-menstrual determine a expressão de genes envolvidos no processo de apoptose^{1,9}. Neste aspecto, é interessante observar que o gene ST3 está envolvido na involução da glândula mamária que ocorre após a lactação; o mesmo gene que se expressa no carcinoma mamário, sugerindo que a apoptose e a divisão celular usem caminhos moleculares semelhantes⁷.

É possível que a proliferação aberrante de determinado tecido decorra de um desequilíbrio entre os dois processos, fisiologicamente harmônicos (figura 3). Havendo predomínio da mitose sobre a apoptose, o lóbulo se proliferaria de forma anômala; caso contrário, haveria a involução fisiológica.

Figura 3. Modulação da cariocinese do lóbulo mamário humano.



KEY WORDS

Apoptosis;
Breast;
Cell kinetics.

ABSTRACT

APOPTOSIS IN THE MAMMARY LOBULE

Apoptosis is a physiological cell death, actively and genetically programmed. It is a normal process into the cellular cycle and plays an important role in the control of tissue cell population. In normal breast tissue, apoptosis occurs in the 28th day of the menstrual cycle, 3 or 4 days after the mitotic peak. Apoptosis takes place with the lowest serum sexual steroids levels and this could be the promoter of the process. When mitosis is higher than apoptosis, there would be a tissue proliferation; on the other hand, the opposite would bring to a tissue involution. The promoters factors, however, are unknown.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDERSON TJ, FERGUSON DIP, RAAB GM. Cell turnover in the "resting" human breast: influence of parity, contraceptive pill, age and laterality. *Br J Cancer* 1982; 46:376-381.
2. CORY S. Fascinating death factor. *Nature* 1994; 367:317-318.
3. COUNTER CM, Botelho FM, Wang P et al. Stabilization of short telomerases activity accompany immortalization of Epstein-Barr virus-transformed human B lymphocytes. *J Virol* 1994; 68(5): 3410-3414.
4. COUNTER CM, HIRTE HW, BACHETTI S et al. Telomerase activity in human ovarian carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:2900-2904.
5. KERR JFR, WYLLIE AH, CURIE AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26:239-242.
6. LANGE T. Activation of telomerase in a human tumor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:2882-2885.
7. LEFEBVRE O, WOLF C, LIMACHER J-M et al. The breast cancer-associated stromelysin-3 gene is expressed during mouse mammary gland apoptosis. *J Cell Biol* 1992; 119:997-1001.
8. NAZÁRIO ACP, RODRIGUES LIMA G. Ação dos esteróides exógenos sobre a glândula mamária humana. *R Bras Mastol* 1994; 4(3):25-30.
9. SAUNDERS JW. Death in embryonic systems. *Science NY* 1966; 154:604.

Endereço para correspondência:

*Afonso Celso Pinto Nazário
Rua Henrique Martins, 483
Jardim Paulista
04504-000 São Paulo - SP*



Múcio Diniz Pontes
Daniella Depes
Elci Barreto
Fausto Baracat
Joaquim Araújo Neto
Odair Ferraro

Trabalho realizado no Serviço de Mastologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

CÂNCER DE MAMA NO HOMEM

Rev bras Mastol 1995; 5(3): 46-48

UNITERMOS

Câncer de mama;
Câncer de mama masculina.

RESUMO

O câncer de mama masculina é raro e sua incidência varia de 0,3% a 1,5%. Neste trabalho é relatado caso de um homem de 46 anos de idade que apresentou câncer de mama estágio I. O exame anátomo-patológico revelou carcinoma infiltrativo de pequenas células. O paciente foi tratado por mastectomia radical modificada e está recebendo tamoxifen, estando assintomático até o momento. Os autores apresentam também revisão da literatura sobre o assunto e discutem a terapêutica do câncer de mama no homem.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama no homem é uma condição rara, correspondendo a 1% de todos os carcinomas mamários.

Acomete o homem numa idade média de 63 anos, bem superior à da mulher; no entanto, é 100 vezes mais raro que o feminino².

Historicamente, o primeiro relato de caso documentado de câncer mamário masculino é de Fabricus Hildanus (1573-1619), mas a doença tinha sido referida anteriormente por John de Arderne (1307), que descreveu num padre o que agora é conhecido por doença de Paget do mamilo.

Franciscus Arcaeus (1493-1573) e Ambroise Pare (1510-1590) também contribuíram nas primeiras referências sobre casos de câncer mamário no homem.

RELATO DE CASO

J.A.S., do sexo masculino, 46 anos de idade, cor branca, procedente de Minas Gerais, procurou o Serviço

de Mastologia do HSPE em outubro de 1994, com queixa de nódulo indolor da mama esquerda. Não possuía antecedentes familiares de câncer de mama.

Ao exame físico foi constatado tumor de 2,0 cm, móvel, de consistência dura, superfície irregular, localizado no quadrante infero-lateral da mama esquerda, sem linfonodos axilares palpáveis.

A mamografia mostrou nódulo de 1,5 cm de diâmetro, contorno bocelado e limites imprecisos, com acentuação da trama vascular e presença de linfonodos axilares, sugerindo estudo anátomo-patológico (figura 1).

O rastreamento não confirmou metástases à distância.

A biópsia de congelação não foi conclusiva, solicitando cortes em parafina, cujo resultado final foi carcinoma de pequenas células infiltrativo, com permeação linfática. A neoplasia apresenta padrão predominantemente difuso com escassa diferenciação tubular (figuras 2 e 3).

Com este resultado, o paciente foi submetido à mastectomia radical modificada (Merola-Patey), cujo resultado definitivo não evidenciou neoplasia residual e nenhum comprometimento linfonodal nos níveis axila-

res I, II e III de Berg, num total de 12 linfonodos.

A terapêutica complementar foi a hormonioterapia, tamoxifen, 10 mg, 2x/dia, via oral, programada para no mínimo dois anos.

O paciente se encontra em acompanhamento clínico no nosso Serviço, sem intercorrências até o momento, em janeiro de 1996.

DISCUSSÃO

O câncer de mama no homem é uma entidade rara, com uma relação de 1:100 comparado com o da mulher.

A unilateralidade é muito alta, mais de 97,5% dos casos, predominando o lado esquerdo. A bilateralidade pode chegar a 2,5%².

A idade média de incidência é em torno de 63 anos, aproximadamente 10 anos mais elevada que a da mulher. A incidência é alta nos Estados Unidos e Inglaterra e baixa no Japão e na Finlândia. É de alta incidência no Egito (6%) e na Zâmbia (15%), com idade média abaixo de 50 anos, provavelmente pelo hiperestrogenismo secundário ou doença hepática parasitária³.

Os principais fatores de risco para o câncer de mama masculino são o hiperestrogenismo, a ginecomastia, a síndrome de Klinefelter, o hipertireoidismo, a radiação e trauma da parede torácica.

Os fatores familiares ou hereditários estão presentes em menos de 15% dos casos.

No exame clínico geralmente se detecta nódulo sólido, indolor, retroareolar, unilateral com diâmetro médio de 3,0 cm em 90% dos casos. Pode ocorrer, em menor frequência, a retração da pele ou do mamilo, descarga papilar serosa ou hemática (20%) e comprometimento linfonodal axilar.

A mamografia mostra nódulo irregular, às vezes espiculado, limites imprecisos e com microcalcificações agrupadas (30%). A mamografia é muito útil na diferenciação do carcinoma de ginecomastia.

A ecografia mamária e a punção aspirativa do nódulo auxiliam o diagnóstico.

O tipo histológico predominante é o carcinoma ductal infiltrante (85%), e mais raramente o medular, mucinoso, cribiforme, papilar, carcinomas de Paget e inflamatório.

Com notável exceção, são descritos carcinomas lobular in situ e invasivo, carcinoma de pequenas células na mama masculina, provavelmente originados de lóbulos formados durante estados hiperestrogênicos^{1,5}.

Numa revisão de 124 casos de carcinoma de mama masculino, descrita por Gough e col.² foram encontradas

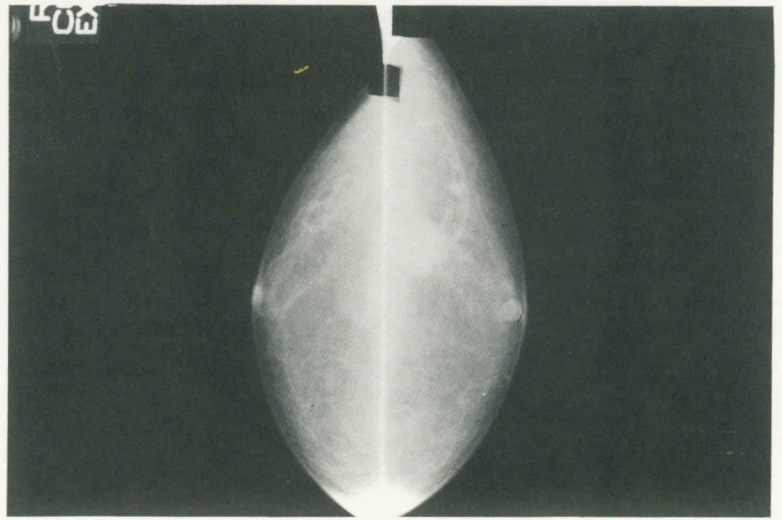


Figura 1. Mamografia mostra nódulo no QIL de mama esquerda com 1,5 cm de diâmetro, de limites imprecisos e acentuação da trama vascular.

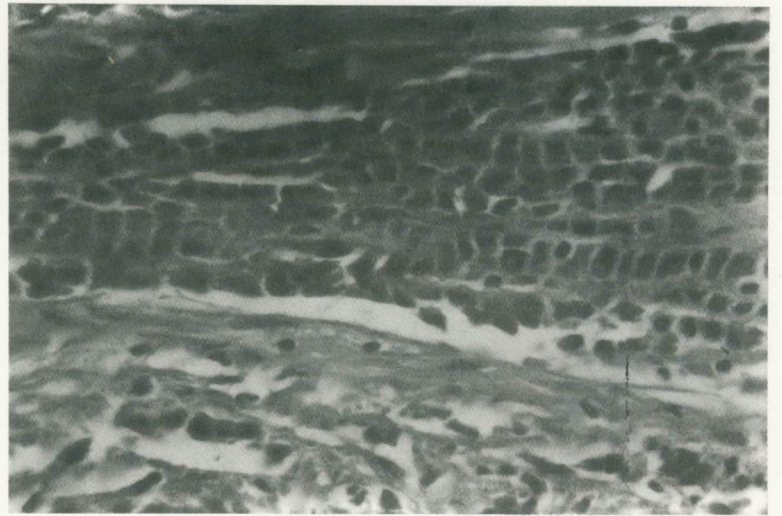


Figura 2. Característica de pequenas células neoplásicas em fila com núcleos hiper Cromáticos e irregulares (HE-400x).

as seguintes percentagens de acordo com o estadiamento clínico da UICC (1987): Estádio 0=3%, I=17%, II=22%, III=35% e IV=11%. Também relataram o grau histológico do tumor com as seguintes percentagens: G1=2%, G2=10%, G3=33% e G4=40%.

Dos diagnósticos diferenciais o principal é a ginecomastia e outros menos relevantes são o linfoma maligno, a leucemia, o lipoma, o fibroma, mastite, tuberculose e metástase secundárias a carcinomas de próstata, pulmão e rim.

A terapêutica primária no câncer de mama masculino com invasão de músculos ou fáscias é a mastectomia radical (Halsted). A mastectomia radical modificada (Patey) é indicada quando não há invasão músculo-fascial, sendo mais

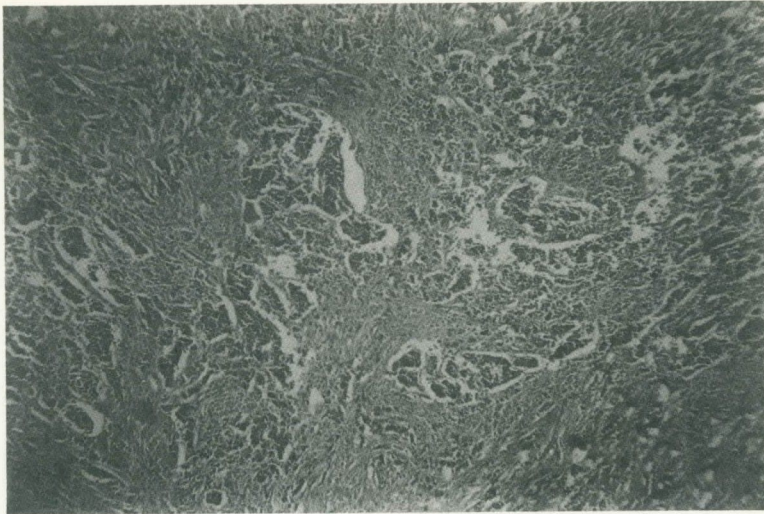


Figura 3. Neoplasia de aspecto infiltrativo e difuso (HE-100x).

funcional e de mesmo prognóstico do que a primeira. Outra alternativa menos utilizada é a mastectomia simples seguida de radioterapia (Wilhelm e Wanebo, 1994).

Como terapêuticas adjuvantes são usadas a quimioterapia (CMF ou FAC), quando axila positiva, por 6 ciclos e a radioterapia.

Os receptores de estrogênio (ER) e de progesterona

(PR) são encontrados, respectivamente, em 85% e 55% dos carcinomas mamários masculinos.

Na hormonioterapia adjuvante emprega-se o antiestrogênio, tamoxifênio, via oral, 10 mg/2x/dia, pelo menos por dois anos, que dá uma sobrevida de 5 anos, nos estádios II e III de 55%⁴.

A orquiectomia fica reservada para os carcinomas avançados, metastáticos ou que não responderam ao tamoxifênio.

O retardo do diagnóstico, a localização central, a maior frequência de acometimento da pele e a rápida invasão de músculo, fáscia e axila tornam o prognóstico do câncer mamário masculino pior que o do feminino. O prognóstico piora principalmente nas axilas positivas e as sobrevidas em 5 e 10 anos são, respectivamente, 38% e 17%. Nas axilas negativas, as sobrevidas em 5 e 10 anos, nos carcinomas homônimos feminino e masculino, são idênticas.

As recidivas loco-regionais geralmente ocorrem nos dois primeiros anos após a cirurgia e são de 25% no estágio I e de 71% no estágio II⁵.

As metástases à distância chegam a 50% nos três primeiros anos e são frequentes nos ossos, pulmões, fígado e SNC.

KEY WORDS

Breast cancer;
Male breast cancer.

ABSTRACT

MALE BREAST CANCER

Male breast cancer is rare and its incidence occurs between 0,3 and 1,5%. In this paper it is presented the case of a 46-year-old man who developed breast cancer diagnosed in stage I. The anatomopathological exam showed infiltrative carcinoma of small cells. The patient was treated by modified radical mastectomy and is receiving tamoxifen, being asymptomatic until this moment. The authors present a literature review about the matter and discuss the treatment of male breast cancer.

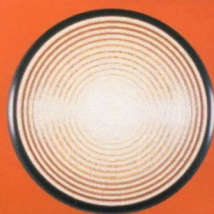
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GIFFLER ER, KAY S. Small-cell carcinoma of the male mammary gland. *Am J Clin Pathol* 1976; 66:715-722.
2. GOUGH DB, DONOHUE JH, EVANS MM et al. A 50-year experience of male breast carcinoma: is outcome changing? *Surg Oncol* 1993; 2:325-333.
3. LIPPMAN ME, LICHTER AS, DANFORTH DN. Diagnosis and management of breast cancer. Philadelphia: W.B. Saunders. 1988; 425-438.
4. RIBEIRO G. Male breast carcinoma. A review of 301 cases from the Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester. *Br J Cancer* 1985; 51:115-119.
5. TAVASSOLI SA. Pathology of the breast. Norwalk: Appleton & Lange. 1992; 645-659.

Endereço para correspondência:

Múcio Diniz Pontes
Av. Juriti, 541 apto. 151
Moema
04520-001 - São Paulo - SP

A ASTA Medica introduz
um novo caminho
na terapia oncológica.



VINO RE LBINE

navelbine

Aprovado pelo FDA

Eficácia superior em
câncer de mama e pulmão

**ASTA
MEDICA**

EDITORIAL

A NOVA FASE DA REVISTA BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Alfredo Carlos S. D. Barros, Henrique M. Salvador Silva

ARTIGOS ORIGINAIS

ACURÁCIA DA SENSAÇÃO TÁTIL DA PAAF NO DIAGNÓSTICO DE LESÕES MAMÁRIAS

*Juarez Antônio de Souza, Ruffo de Freitas Jr,
Marise Amaral R. Moreira, Georthon Rodrigues Philocreon*

CATETER VENOSO TOTALMENTE IMPLANTÁVEL PARA QUIMIOTERAPIA EM CÂNCER DA MAMA

Racso Yule Queiroz, Antônio César Hummel, Fernando Miranda

ANGIOGÊNESE INDUZIDA POR IMPLANTES DE CARCINOMA MAMÁRIO HUMANO EM CÓRNEAS DE COELHO. EFEITO DA CARTILAGEM DE TUBARÃO SOBRE A NEOFORMAÇÃO VASCULAR

*Ismael D. C. Guerreiro da Silva, Luiz Henrique Gebrim,
Afonso C. P. Nazário, Geraldo Rodrigues de Lima*

O RETALHO TRAM COM REINERVAÇÃO SENSITIVA PARA RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA

Léo Doncatto, Júlio Hochberg, Maira Caleffi

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA MASTALGIA EM UMA POPULAÇÃO UNIVERSITÁRIA BRASILEIRA

*Alfredo Carlos S. D. Barros, Eduardo Von Adamek, Ana Paula Muller,
Cláudia Veynoglou, Rita de Cássia Marcelino, Cibele Calsavara,
José Aristodemo Pinotti*

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

ALTERAÇÕES GENÉTICAS EM CÂNCER DE MAMA

Maria Aparecida Nagai

APOPTOSE NO LÓBULO MAMÁRIO

*Afonso C. P. Nazário, Débora Garcia y Narvaiza,
Geraldo Rodrigues de Lima*

RELATO DE CASO

CÂNCER DE MAMA NO HOMEM

*Múcio Diniz Pontes, Daniella Depes, Elci Barreto, Fausto Baracat,
Joaquim Araújo Neto, Odair Ferraro*