

ISSN 01404-8058

**REVISTA**

**BRASILEIRA**

**DE**

**MASTOLOGIA**



volume 6  
número 2  
agosto de 1996



Terapia Endócrina

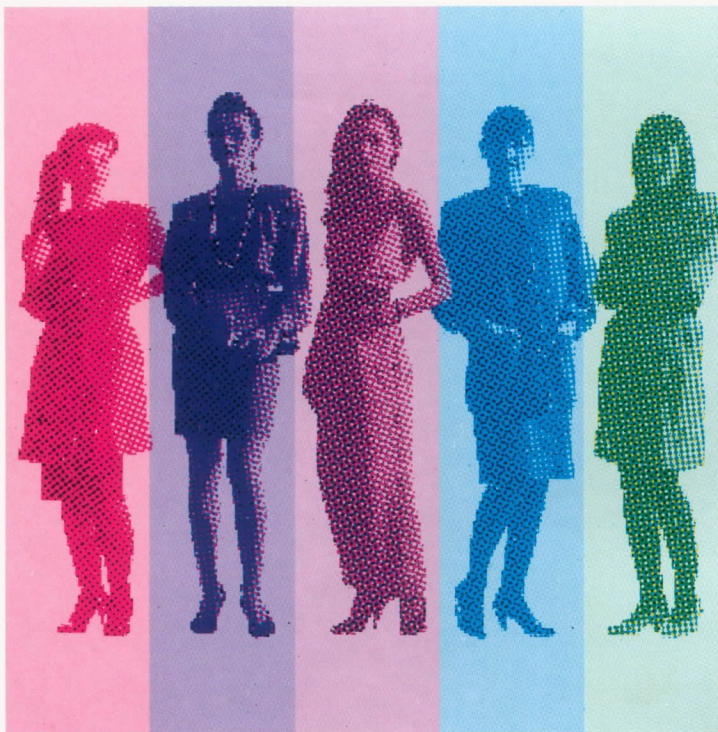
- Nos casos de
- déficit de dopamina
  - altos níveis de prolactina

# DOPERGIN<sup>®</sup>

Lisurida 0,2 mg

## O mais potente inibidor da prolactina

**Dopergin<sup>®</sup>** 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 lactopiose (quando houver indicação médica); mastites; galactorréia; redução da produção excessiva de leite (galactoseiase 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, mastodínia; 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 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.



# REVISTA BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

## **EDITOR**

Alfredo Carlos S. D. Barros

## **EDITOR ADJUNTO**

Ricardo Antonio 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<sup>o</sup>

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 Antonio de Souza  
Helder F. Bittar  
Hiram S. Lucas  
Indelécio G. Chaves

Isaac 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  
Josélino 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 Pereira dos 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

*Presidente*

Henrique M. Salvador Silva

*1º Vice-Presidente*

Roberto Hegg

*2º Vice-Presidente*

Radiá Pereira dos Santos

*Secretário Geral*

Maurício Magalhães Costa

*1º Secretário*

Paulo Vicente Oliveira Lima

*2º Secretário*

Agenor Porto Mousinho

*Tesoureiro Geral*

Mônica Maria V. M. Travassos

*1º Tesoureiro*

Carlos Eduardo Martins Fontes

*2º Tesoureiro*

Antônio Eliezer A. Mota Filho

*Editor Científico*

Alfredo Carlos S. D. Barros

*Editor Adjunto*

Ricardo Antônio Boff

### Revista Brasileira de Mastologia

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Volume 6

Número 2

Agosto de 1996

#### Produção Editorial e Impressão

Lemos Editorial & Gráficos Ltda.

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

*Diretor Responsável:* Paulo Lemos

*Diretora Executiva:* Silvana De Angelo

*Gerente de Publicidade:* Idelcio D. Patrício e Jorge Rangel

*Produtor Editorial:* Antonio Carlos De Angelo

*Diagramadora:* Fabiana Fernandes

*Revisão:* Luiz Roberto Malta

#### 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



## EDITORIAL

---

- 53** LESÕES MAMÁRIAS NÃO PALPÁVEIS: CRITÉRIOS PARA INDICAÇÃO DE BIÓPSIA

*Antonio L. Frasson*

## ARTIGOS ORIGINAIS

---

- 56** CINÉTICA CELULAR DO EPITÉLIO DO FIBROADENOMA MAMÁRIO DURANTE AS FASES PROLIFERATIVA E SECRETORA DO CICLO MENSTRUAL

*Mary Miyazawa Simomoto, Afonso Celso Pinto Nazário, Luiz Henrique Gebrim, Geraldo Rodrigues de Lima, Manuel de Jesus Simões*

- 66** CÂNCER DE MAMA EM HOMENS: EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL SÃO MARCOS (1986-1995)

*Antonio Fortes de Pádua Filho, Raimundo Gerônimo da Silva, Jailson Rodrigues Mendes, Raimundo Gerônimo da Silva Junior*

- 70** TRÍPLICE INTERPOSIÇÃO DE RETALHOS: TÉCNICA PESSOAL EM MAMOPLASTIA REDUTORA E MASTOPEXIA

*Alberto M. L. Caldeira, Alfonso Lucas*

- 80** RECIDIVA LOCAL DE CÂNCER DE MAMA: RESSECÇÃO DE PAREDE TORÁCICA COM NOVA TÉCNICA DE RECONSTRUÇÃO

*Wilmar José Manoel, Carlos Inácio de Paula, Roberto César De Conti, Deidimar Cassia Batista, Sérgio Aidar*

## ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

---

- 86** CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* DE MAMA: BASES HISTOPATOLÓGICAS E ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

*Filomena M. Carvalho, Alfredo Carlos S. D. Barros, José Aristodemo Pinotti*

- 95** ANGIOGÊNESE TUMORAL

*Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva, Edmund Chada Baracat, Geraldo Rodrigues de Lima*

## RELATO DE CASO

---

- 102** HIPERPLASIA LOBULAR ESCLEROSANTE: TUMOR BENIGNO DA MAMA DE MULHERES NEGRAS

*Regina P. Zambotti, Maria Fernanda Milanezi, Laurival Antonio De Luca, Fernando Carlos Schimitt, Gilberto Uemura*

# 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) 822-5092

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, Apresentação do Caso e Discussão. Referências bibliográficas: no máximo 5.

## III. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Devem ser ordenadas alfabeticamente, com base no último sobrenome do autor principal, e numeradas. As citações serão identificadas no texto 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.



## LESÕES MAMÁRIAS NÃO PALPÁVEIS: CRITÉRIOS PARA INDICAÇÃO DE BIÓPSIA

*Rev bras Mastol 1996; 6:0-0*

Enquanto até recentemente a maioria das pacientes com câncer de mama se apresentavam com tumores volumosos, o uso cada vez mais freqüente da mamografia em pacientes assintomáticas, tem permitido identificação de tumores pequenos, muitas vezes de milímetros, tornando o diagnóstico precoce através da mamografia um dos maiores avanços ocorrido na área da oncologia. Esta antecipação diagnóstica é estimada entre 3-5 anos para pacientes com mais de 50 anos, e de 2-3 anos na faixa etária de pacientes mais jovens. De fato, quando analisamos os estudos de rastreamento realizados no mundo, verificamos um benefício significativo de redução de mortalidade de em torno de 25% em 10 anos de seguimento. A única controvérsia ainda existente está relacionada com a idade na qual a mamografia deve ser iniciada, e o intervalo apropriado entre a realização dos exames, já que os estudos realizados em pacientes com menos de 50 anos não são unânimes em mostrar benefício neste grupo de mulheres.

Se, por um lado, os benefícios advindos do diagnóstico precoce são imensos, a aplicação inadequada do método, a falta de critérios definidos para a indicação de biópsia, ou falhas durante as etapas de manejo das lesões observadas apenas à mamografia poderá levar a uma descrença do método. É fundamental, portanto, que os profissionais que se dedicam ao diagnóstico precoce tenham um treinamento específico nesta área, diferente daquele necessário para as lesões palpáveis. É importante saber reconhecer aquelas alterações gerais que devem passar despercebidas (calcificações vasculares, linfonodos intramamários, calcificações grosseiras em cistos, calcificações difusas em microcistos etc.), daquelas que necessitam uma avaliação mais cuidadosa, muitas vezes com exames adicionais como magnificação, compressão ou ecografia, a fim de definir quais lesões deverão ser submetidas a biópsia e quais, por não apresentarem qualquer aspecto suspeito, poderão ser seguidas com um risco mínimo de falso negativo.

A chance de que uma lesão nodular que à mamografia se apresenta com todas as bordas bem definidas se trate de um carcinoma é extremamente baixa, inferior a 2% (em nosso estudo, avaliando 218 casos de nódulos, não observamos nenhum caso de carcinoma quando as lesões se apresentavam com todas as bordas bem definidas). No trabalho de Sickles este índice foi de 2%, no de Knutzen foi de 1% e no de Ciatto foi inferior a 1%. Em relação às microcalcificações, quando estas se apresentam puntiformes e regulares, com tamanhos e formas semelhantes e esparsas, também a chance de malignidade é muito baixa (em nossa experiência, avaliando 142 casos de microcalcificações, não observamos nenhum caso de

câncer entre os 41 casos biopsiados que se apresentavam com este aspecto), sendo que Sickles observou 1 caso em 1234 lesões biopsiadas.

No entanto, nódulos que se apresentam com as bordas parcialmente definidas, irregulares ou espiculadas devem ser biopsiados. Nestes casos, a chance de malignidade é extremamente alta (40,2% em nossa casuística) justificando plenamente o procedimento. Por outro lado, microcalcificações que se apresentam agrupadas, irregulares, com diferentes formas, diferentes tamanhos e densidade, também devem ser biopsiadas, pois nestes casos a chance de malignidade também é extremamente elevada (45,5% em nossa casuística).

Em relação aos nódulos associados a microcalcificações, os mesmos conceitos são aplicáveis. Lesões nodulares com bordas bem definidas associadas a calcificações grosseiras representam uma chance de malignidade muito baixa, que não exigiria uma biópsia imediata. Por outro lado, lesões nodulares com bordas mal definidas, associadas a microcalcificações agrupadas e irregulares deveriam ser submetidas à biópsia imediata.

É importante que as equipes dedicadas ao diagnóstico precoce tenham os recursos necessários para a identificação de pequenas lesões (equipamento adequado com possibilidade de exames adicionais e filmes e processadora de excelente qualidade, além de treinamento constante), para que se possa reduzir ao mínimo o número de casos falso-positivos, com o objetivo de diminuir as consequências tanto materiais quanto psicológicas da adoção de um inadequado procedimento de diagnóstico precoce. Por outro lado, é necessário salientar a necessidade de não diminuir muito a indicação de biópsias, para evitar casos falsamente negativos. De fato, a mulher portadora de um carcinoma não palpável e que não é reconhecido à mamografia como suspeito, pode não apenas perder a oportunidade de melhorar o seu prognóstico e de receber um tratamento conservador, como também ser “falsamente tranquilizada”, podendo, inclusive, frente a um sucessivo aparecimento de um sintoma, baseada na negatividade do exame mamográfico precedente, retardar o encaminhamento de uma avaliação diagnóstica. As seguintes medidas deveriam ser colocadas em prática com a finalidade de otimizar o manejo de pacientes portadoras de lesões mamárias não palpáveis:

1. Enfatizar a necessidade de estabelecer critérios radiológicos bem definidos para lesões insuspeitas ou provavelmente benignas, suspeitas ou provavelmente malignas, que permitam evitar a biópsia naquelas lesões tipicamente benignas.
2. Realizar controles mamográficos das lesões consideradas como benignas, a fim de identificar os casos interpretados falsamente como negativos ao exame mamográfico inicial.
3. Controlar periodicamente os próprios resultados em termos de proporção de casos falso-positivos e falso-negativos, e a relação entre casos benignos e malignos quando foi aconselhada uma biópsia.
4. Localizar pré-operatoriamente a lesão e identificar, na peça operatória, o achado que motivou a biópsia, através da visualização em caso de nódulo, ou da confirmação com a radiografia e a verificação da presença das microcalcificações na histologia, evitando assim resultados falsamente negativos.
5. Os centros dedicados à busca de lesões não palpáveis devem ser responsáveis pela qualidade do equipamento utilizado e pelo próprio treinamento. Deve haver treinamento para o diagnóstico e tratamento de lesões não palpáveis e troca de informações constantes entre os diferentes membros da equipe (mastologista,

radiologista, patologista), criando uma equipe multidisciplinar que interaja nas decisões e acompanhe todas as etapas referentes ao manejo e seguimento destas lesões. Os benefícios da investigação são imensos, desde que sejam observados rigorosos critérios na realização da mamografia, na interpretação das imagens obtidas, na metodologia para o aprofundamento da investigação através de métodos complementares e no manejo da peça operatória. Nos casos de dúvida mamográfica, as mulheres devem ser chamadas para serem reexaminadas através de novas projeções mamográficas ou do uso da ecografia.

Os benefícios do diagnóstico precoce na redução da mortalidade por câncer de mama e no aumento da qualidade de vida das pacientes após o tratamento são universalmente aceitos. No entanto, o manejo de lesões mamárias não palpáveis descobertas pela mamografia provoca diversos problemas de ordem clínica. Quando o manejo é incorreto, muitos benefícios esperados com o diagnóstico precoce são perdidos. A iniciativa do Colégio Brasileiro de Radiologia, com o Programa de Controle de Qualidade em Mamografia, do Departamento de Radiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, desenvolvendo uma linha de pesquisa de Radiodiagnóstico em Mastologia e de outros Centros que abordam de forma multidisciplinar o manejo destas lesões, vem ao encontro desta necessidade de assegurar a qualidade que garanta atingir os objetivos determinados pelas vantagens do diagnóstico precoce.

*Antonio L. Frasson*



Mary Miyazawa Simomoto  
Afonso Celso Pinto Nazário  
Luiz Henrique Gebrim  
Geraldo Rodrigues de Lima  
Manuel de Jesus Simões

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

## CINÉTICA CELULAR DO EPITÉLIO DO FIBROADENOMA MAMÁRIO DURANTE AS FASES PROLIFERATIVA E SECRETORA DO CICLO MENSTRUAL

*Rev bras Mastol 1996; 6:56-65*

### UNITERMOS

Fibroadenoma;  
Mama;  
Cinética celular.

### RESUMO

O fibroadenoma de mama é neoplasia benigna mista de alta incidência, principalmente em mulheres jovens. Este aspecto e a demonstração de receptores de estrogênio e progesterona reforçam sua hormônio-dependência. Por outro lado, admite-se atualmente que a glândula mamária humana normal sofre variações estruturais e funcionais marcantes durante o ciclo menstrual, em resposta às flutuações hormonais. Estudos recentes demonstraram que a atividade proliferativa do epitélio mamário elevava-se significativamente na fase lútea. Sendo o fibroadenoma alteração do desenvolvimento mamário, este poderia sofrer as mesmas variações cíclicas observadas na mama normal. Tentamos, a partir de um modelo simples de contagem de mitoses das células epiteliais do fibroadenoma, avaliar se existiria esta variação cíclica. Selecionamos 20 mulheres com fibroadenomas de mama diagnosticados clinicamente, sendo 10 na fase proliferativa e 10 na secretora. Os cálculos do índice mitótico não mostraram diferença significativa entre as fases proliferativa e secretora do ciclo menstrual, contrariando desta forma a possível ciclicidade do epitélio do fibroadenoma, como ocorre na mama normal. Concluímos, portanto, que o epitélio do fibroadenoma comporta-se como uma neoplasia verdadeira, sofrendo regulação modulada possivelmente por mecanismos parácrinos, o que justificaria o seu crescimento auto-limitado.

### INTRODUÇÃO

O fibroadenoma de mama é neoplasia benigna mista, constituída por quantidades variáveis de tecidos conjuntivo fibroso e epitelial<sup>19</sup>. É mais freqüente em jovens, incidindo entre os 20 e 30 anos e coincide, pois, com o período de maturação folicular e a esteroidogênese. Este aspecto e a demonstração de receptores de estrogênio e progesterona

no fibroadenoma reforçam sua estreita hormônio-dependência<sup>7</sup>.

Apresentam-se como nódulos pequenos, em média com crescimento de até dois a três centímetros. Lesões maiores que cinco centímetros podem sugerir variantes especiais como os fibroadenomas gigante, juvenil, hiper celular (tumor filodes), ou ser puerperal. Na grande maioria dos casos o nódulo é único, porém, em 13,4% a

# 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

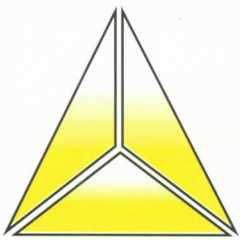
Aproxime a imagem do rosto até quase tocar a ponta do nariz. Com a vista relaxada, evitando focalizar no plano da imagem, afaste lentamente a figura. Assim deverá surgir o efeito tridimensional.

## Esclerovitan® Plus

A VITAMINOTERAPIA PRÁTICA, EFICAZ E SEGURA  
DA MASTOPATIA FIBROCIÍSTICA\*

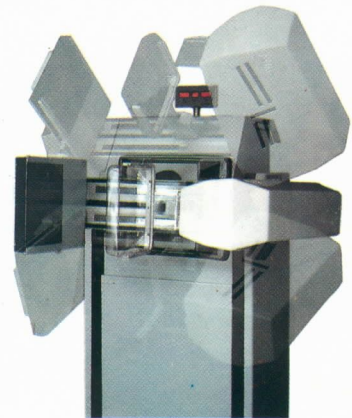
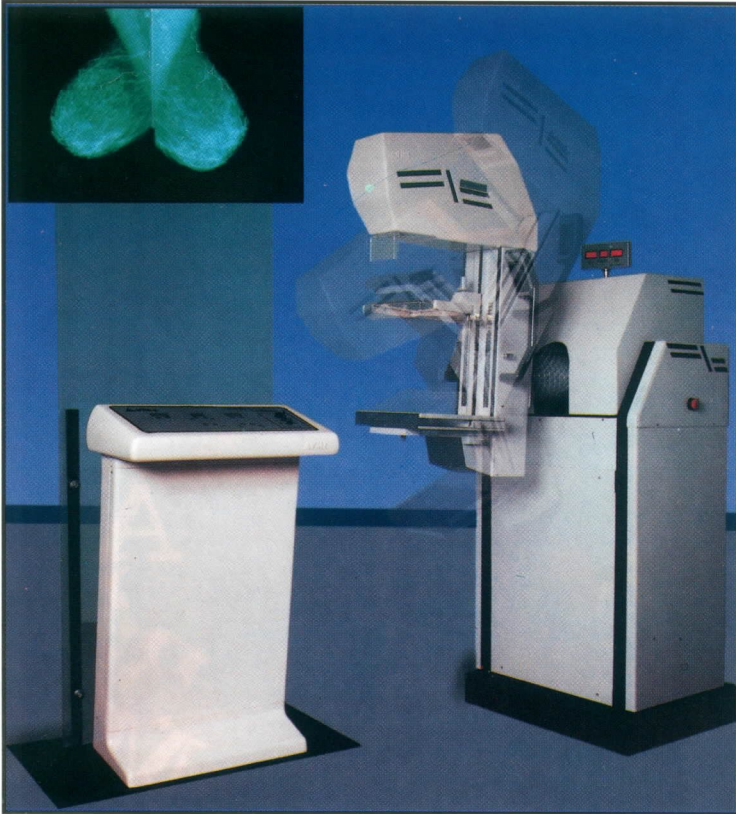
### MERCK

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



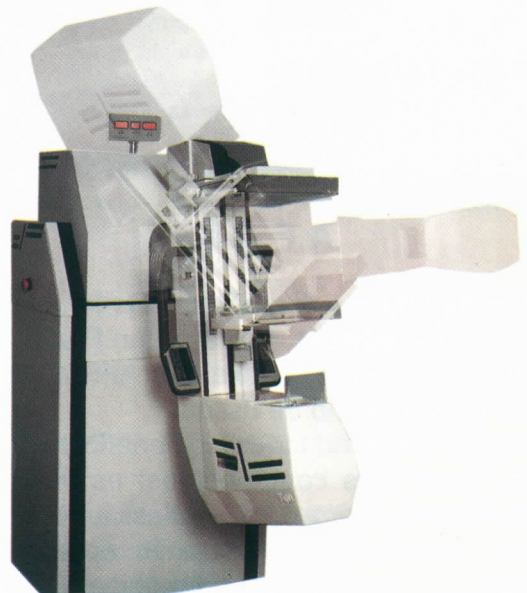
# PADRÃO EM RAIOS- X

## DESIGN MUNDIAL ALTA FREQUÊNCIA BRAÇO ARTICULADO



*GRAPH-MAMMO AFA* 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

16% são múltiplos. Do ponto de vista clínico são bem delimitados, móveis, arredondados ou bocelados, indolores e de consistência fibroelástica. Sua transformação maligna é rara. Nesta eventualidade o tipo histológico habitual é o lobular *in situ*. Durante a gravidez podem apresentar atividade secretória, aumentar de volume e sofrer necrose isquêmica, ocasionando dor<sup>14</sup>.

No tocante ao comportamento biológico, o fibroadenoma pode regredir, permanecer no mesmo tamanho ou crescer progressivamente. A grande maioria, entretanto, aumenta até dois ou três centímetros, ficando nestas dimensões até a pós-menopausa, quando então é comum regredir. É interessante observar que a celularidade diminui com o avançar da idade.

Os estrogênios parecem estar intimamente ligados à sua gênese. A secreção inadequada de progesterona permite haver estímulo estrogênico persistente no tecido glandular e perilobular. É possível que a secreção inapropriada de prolactina e o distúrbio do metabolismo androgênico estejam também envolvidos; contudo, a real importância de cada um destes fatores não está ainda de todo definida<sup>2</sup>. O grau de receptores estrogênicos nos fibroadenomas é significativamente maior do que em outras neoplasias benignas (lipomas, papilomas e os linfangiomas), mas não há diferença significativa quando a positividade do receptor é comparada com as alterações fibrocísticas. A quantidade de receptores estrogênicos e progestínicos varia no decorrer do ciclo menstrual. Os fibroadenomas de pacientes tratadas com a associação oral de estrogênio e progesterona não tiveram dosagens alteradas de receptores de progesterona citosólicos e nucleares, quando comparadas às da fase lútea de outras sem hormonioterapia. Em pacientes tratadas com progesterona, quando havia secreção inadequada, o receptor progestínico nuclear foi marcadamente maior que o citosólico<sup>7</sup>. Os receptores estrogênicos se concentram no epitélio e, os de progesterona, no estroma<sup>17</sup>.

Do ponto de vista morfológico, o tumor é pseudo-encapsulado, com nítidas margens e de fácil enucleação. Apresenta cor branco-amarelada e superfície lisa, forma esférica ou contorno bocelado, mas guarda limites nítidos. Ao corte, o tecido apresenta-se firme, pontilhado por elevações minúsculas que vão do amarelo ao rosa, com áreas amolecidas (estruturas glandulares) que realçam acima da superfície de corte, quando exibem sensação de aspereza e rugosidade. Ocasionalmente, encontram-se áreas amolecidas e gelatinosas que são discretamente opalescentes, acinzentadas ou avermelhadas (edema e hemorragia). Focos de calcificação e de infartos hemorrágicos podem existir, mas são raramente encontrados<sup>19</sup>.

À microscopia, é constituído de estroma representado por trama de células fibroblásticas com núcleos pequenos e alongados, que envolvem uma proliferação atípica de dutos e ácinos. As fendas encontradas nos fibroadenomas são recobertas por uma ou duas camadas de epitélio glandular. Descrevem-se duas variedades: a pericanalicular, onde o número de células dutais e estroma é constante e a intracanalicular, na qual prepondera o crescimento conjuntivo. Clinicamente, esta classificação não apresenta relevância e, do ponto de vista bioquímico, o teor de receptores de progesterona nas variáveis intracanalicular ou pericanalicular não difere significativamente<sup>17</sup>. Estudos ultraestruturais e imuno-histoquímicos sugerem que a célula de origem do fibroadenoma seria o fibroblasto, ao invés do mioepitélio<sup>18</sup>.

O fibroadenoma se desenvolve a partir de um único lóbulo, embora lóbulos adjacentes possam ser incorporados. Demonstra-se que o fibroadenoma e o tumor filodes originariam-se do fibroblasto intralobular, enquanto o sarcoma, do fibroblasto interlobular. Em muitos aspectos, a influência hormonal é semelhante à da mama normal, pois o fibroadenoma apresenta atividade secretória na gestação e involui na menopausa. Isto implicaria, no que se refere ao manejo destes casos, que os fibroadenomas pequenos e bem caracterizados, em mulheres com menos de 25 anos, poderiam ser apenas observados. Acima desta idade, o diagnóstico de certeza se torna mais difícil somente por aspectos clínicos, pois com freqüência o fibroadenoma perde as suas características habituais; aqui indica-se biópsia para confirmação diagnóstica, devido à maior incidência de carcinomas<sup>5</sup>. A atual classificação das doenças benignas de mama sob o termo genérico de ANDI – “Aberrations of Normal Development and Involution” – coloca o fibroadenoma como alteração benigna mamária, decorrente de processo anormal do desenvolvimento lobular, e se este for muito acentuado, levará ao desenvolvimento da forma gigante (maior que 5 cm, esta sim considerada doença *sensu strictu*). Foram demonstrados lóbulos hiperplásicos, histologicamente idênticos aos fibroadenomas clínicos, que são tão freqüentes e que poderiam ser considerados normais e estariam presentes em todas as mamas<sup>5</sup>.

Por outro lado, admite-se atualmente que a glândula mamária normal sofre variações estruturais e funcionais marcantes durante o ciclo menstrual, em resposta às flutuações hormonais. Masters e col. demonstraram que o índice de ligação de timidina às células do epitélio mamário decrescia na fase folicular e aumentava significativamente na secretora<sup>9</sup>. Meyer estudou as variações cíclicas na cinética celular de dutos mamários

terminais normais e fibroadenomas. O índice de timidina tritiada na mama normal foi baixo entre o 2º e o 15º dias do ciclo, elevando-se de forma significativa entre o 16º e o 30º dias<sup>10</sup>.

Ferguson e Anderson observaram, da mesma maneira, que o índice mitótico aumentava significativamente na fase lútea, com pico no 25º dia, coincidindo com a segunda elevação do estradiol e com o acme de progesterona<sup>3</sup>. Potten e col., avaliando a cinética celular do lóbulo pelos índices mitótico e de ligação à timidina tritiada, verificaram semelhante aumento na fase lútea; ambos os índices declinavam com a idade<sup>16</sup>.

Nazário, também em nosso meio, demonstrou que a glândula mamária sofre alterações morfológicas intensas durante o ciclo menstrual e que os graus de proliferação e de atividade metabólica do epitélio, avaliados pelo índice mitótico e volume nuclear médio eram significativamente maiores na fase secretora em decorrência da ação da progesterona ou do sinergismo entre ela e o estradiol<sup>12</sup>.

Deste modo, se o fibroadenoma é considerado por vários autores não ser verdadeira neoplasia, mas desvio do desenvolvimento normal<sup>5</sup>, seria de se esperar que sofresse as mesmas variações cíclicas observadas no tecido mamário normal.

Neste sentido, motivamo-nos a esclarecer se o fibroadenoma também sofreria variação cíclica em sua atividade proliferativa.

## MÉTODO

Foram selecionadas 20 pacientes atendidas nos setores de Mastologia da Disciplina de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina e do Hospital Ipiranga de São Paulo, no período de janeiro de 1991 a setembro de 1992, as quais se submeteram à enucleação de fibroadenomas.

Incluíram-se mulheres jovens, eumenorréicas há pelo menos seis meses, isto é, apresentando ciclos regulares de 28 ou mais ou menos dois dias, conhecedoras da data da última menstruação e com exames ginecológico e citológico cervico-vaginal normais.

Foram eliminadas as pacientes que haviam recebido medicação hormonal nos últimos 12 meses, as gestantes, as que amamentaram nos últimos 12 meses, as que apresentaram endocrinopatias ou as que tomaram qualquer droga na época da biópsia, além dos casos onde o exame anatomopatológico não confirmou o diagnóstico de fibroadenoma.

**Tabela 1**  
**Caracterização da fase do ciclo menstrual**

Caso	Dia do ciclo	Progesterona* (ng/ml)	Fase do ciclo
1	10	0,2	Proliferativa
2	12	0,3	Proliferativa
3	12	1,1	Proliferativa
4	11	0,2	Proliferativa
5	12	1,1	Proliferativa
6	12	0,2	Proliferativa
7	2	0,2	Proliferativa
8	12	0,9	Proliferativa
9	5	<0,1	Proliferativa
10	9	<0,1	Proliferativa
11	30	6,3	Secretora
12	24	7,4	Secretora
13	29	3,1	Secretora
14	20	7,7	Secretora
15	30	6,6	Secretora
16	22	5,5	Secretora
17	21	4,4	Secretora
18	28	3,2	Secretora
19	20	25	Secretora
20	20	3,2	Secretora

\* Valores normais: Fase proliferativa: até 1,5 ng/ml  
Fase secretora: > 3,0 ng/ml

As pacientes foram divididas, ao acaso, em dois grupos, sendo 10 na fase proliferativa e igual número da secretora (tabela 1).

O ciclo menstrual foi caracterizado de acordo com as datas da última menstruação e com a dosagem de progesterona sérica. Esta foi realizada por radioimunoensaio e considerou-se boa atividade luteínica valores iguais ou superiores a 3,0 ng/ml.

Os fibroadenomas foram retirados por biópsia excisional em ambulatório, utilizando-se anestesia local e dissecação cuidadosa. As cirurgias foram realizadas entre 10:00 e 11:00 horas, a fim de minimizar as possíveis variações circadianas na cinética celular<sup>9</sup>.

Apresentam-se, na tabela 1, os dados do dia do ciclo menstrual em que a biópsia foi realizada e os respectivos valores séricos de progesterona.

Os casos foram analisados do ponto de vista morfológico, sem o conhecimento prévio da fase menstrual em que as pacientes se encontravam, para evitar qualquer tendenciosidade na leitura.

O plano geral da pesquisa foi previamente aprovado pelas Comissões de Ética Médica do Hospital São Paulo e do Hospital Ipiranga de São Paulo.

## Preparação Histológica

Após a retirada dos nódulos por biópsia excisional, estes eram partidos ao meio e fixados imediatamente em líquido de Bouin, onde permaneciam por três dias.

O material era desidratado em álcool etílico, depois diafanizado pelo xilol e impregnado pela parafina líquida em estufa, regulada à temperatura de 59° C. As peças eram então incluídas na parafina do terceiro banho.

Os cortes dos blocos assim obtidos foram feitos em micrótomo tipo Minot (marca American Optical, modelo 820), ajustado para 5 micrômetros. Os cortes foram colados em lâminas à temperatura de 37° C, durante 24 horas, para secagem, colagem e coloração pelos métodos de hematoxilina e eosina. Foram utilizadas 20 lâminas com dois cortes para cada estudo em microscopia de luz, sendo 10 na fase proliferativa e igual número na fase secretora.

O diagnóstico morfológico de fibroadenoma foi firmado por anatomopatologista e, então, iniciou-se o estudo morfológico.

## Determinação do Índice Mitótico

O índice mitótico foi calculado utilizando-se cortes semi-seriados de 5 micrômetros de espessura, corados pela

hematoxilina e eosina, com o auxílio de microscópio Zeiss, com ocular de aumento de 8x e objetiva de aumento 100x, perfazendo um aumento final de 800x.

Os cortes foram divididos em quatro quadrantes, e realizamos a contagem das figuras de mitose presentes em 1000 núcleos, sendo 250 núcleos em cada quadrante.

Os núcleos contados foram os mais íntegros possíveis, sem sinais degenerativos e de secção transversa.

Desta forma, obteve-se o índice mitótico, cujo numerador era o número de mitoses encontradas dividido pelo total de núcleos contados, ou seja, 1000.

Neste total de 20.000 núcleos, obtivemos 10 índices mitóticos para cada fase do ciclo menstrual, num total de 20.

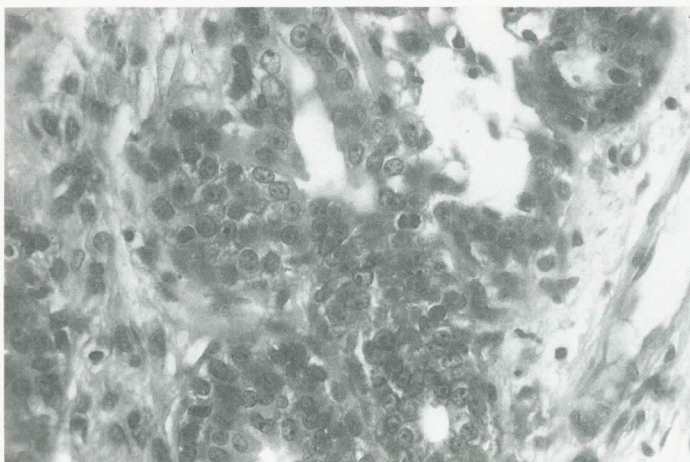
## Método estatístico

A avaliação estatística dos resultados foi realizada por testes não paramétricos, devido à natureza da distribuição dos valores ou da variabilidade das medidas efetuadas. Foram aplicados os seguintes testes:

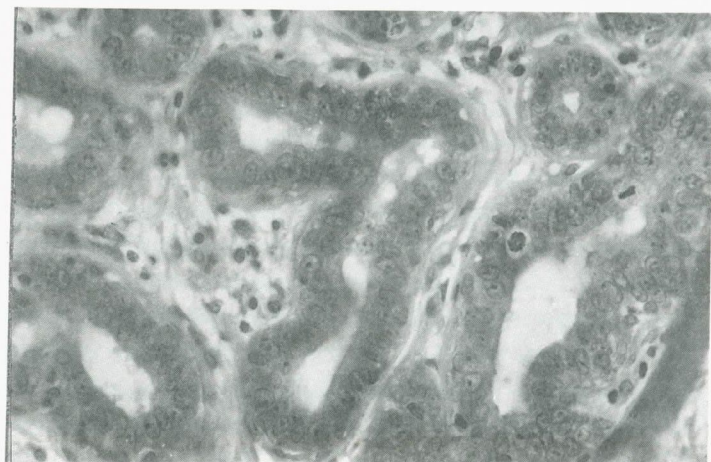
a. Teste exato de Fischer para tabelas 2 x 2, com o objetivo de comparar os grupos da fase proliferativa ou secretora, em relação à paridade e lactação;

b. Teste de Mann-Whitney para duas amostras independentes, na comparação das pacientes das fases proliferativa ou secretora, com relação à idade, época da menarca, idade do primeiro e último partos, número de gestações e de partos, valores de índice mitótico.

Em todos os testes, fixou-se em 0,05 ou 5% (risco alfa menor ou igual a 0,05), o nível para a rejeição da hipótese de nulidade, assinalando-se com asterisco os valores significantes.



**Figura 1** - Fotomicrografia de parte de fibroadenoma na fase proliferativa. Coloração H.E. Aumento de ± 650 vezes.



**Figura 2** - Fotomicrografia de parte de fibroadenoma na fase secretora. Coloração H.E. Aumento de ± 650 vezes.

**Tabela 2**  
**Índice mitótico (em ‰) do epitélio do fibroadenoma mamário, nas fases proliferativa e secretora do ciclo menstrual**

	Fase proliferativa	Fase secretora
	2	2
	6	1
	2	7
	14	10
	12	3
	15	5
	6	1
	6	2
	8	19
	2	11
Média	7,3	6,1

Teste de Mann - Whitney  
 U crítico = 23  
 U calculado = 39

## RESULTADOS

Não houve diferença significativa entre o índice mitótico observado na fase proliferativa em relação ao da fase secretora (tabela 2 e figuras 1 e 2).

## DISCUSSÃO

O fibroadenoma, considerado por alguns como uma aberração do desenvolvimento mamário, comportou-se em nosso estudo de forma inesperada, isto é, não mostrou a ciclicidade característica do epitélio mamário normal.

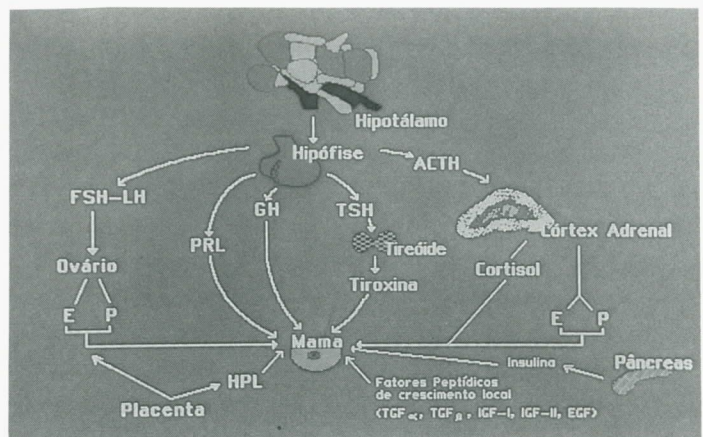
Em relação ao fibroadenoma, analisando-se a literatura pertinente, defrontamo-nos apenas com único trabalho que avaliou a cinética celular consoante a fase do ciclo; de fato, Meyer, em 1977, estudando as variações cíclicas na cinética celular de dutos mamários terminais normais e nos fibroadenomas, demonstrou que o índice de timidina triatida foi baixo entre o segundo e o décimo quinto dia, elevando-se de forma significativa entre o décimo sexto e o trigésimo dia<sup>10</sup>. Este índice era maior nos fibroadenomas do que nos dutos terminais normais, diferença esta atribuída à menor média de idade das pacientes. De fato, levando-se em conta que a síntese de DNA pode durar até 12 horas, a média do tempo de "turnover" das células dos dutos terminais normais seria

de aproximadamente 22 dias em mulheres com 20 anos, com ciclos eumenorreicos, podendo aumentar até 147 dias aos 40 anos de idade. Nos fibroadenomas, o tempo de duplicação seria de aproximadamente 33 dias, porém, em tumores antigos este tempo poderia se prolongar. A comparação com células dutois terminais normais em pacientes da mesma idade sugere que o crescimento anormal dos dutos do fibroadenoma pode representar maior longevidade de suas células, ao invés de aumento de proliferação<sup>10</sup>.

Outra possibilidade seria a existência de diferentes tipos de clones celulares intratumorais contrapondo-se com a distribuição regular do lóbulo mamário.

Os resultados obtidos por Meyer foram diversos daqueles por nós encontrados, pois não pudemos verificar diferença significativa da atividade proliferativa do fibroadenoma durante o ciclo menstrual, talvez em decorrência da metodologia utilizada.

A glândula mamária, como já amplamente demonstrado, sofre alterações em sua estrutura histológica relacionada ao ciclo menstrual. Estudos em material de autópsias mostraram hipertrofia glandular no período pré-menstrual e regressão pós-menstrual. Outros autores contestaram tais resultados em pesquisas nas quais não encontraram alterações cíclicas marcantes no epitélio glandular, observando apenas modificações no tecido conjuntivo intralobular, o qual se tornava frouxo na fase pré-menstrual. Alguns consideravam a mama não gravídica como estando em repouso funcional, conceito que só posteriormente foi abolido; demonstrou-se que a glândula mamária sofre alterações histológicas intensas durante o ciclo menstrual e que a cinética celular do epitélio mamário comporta-se de forma diversa ao endométrio<sup>3</sup>. A cinética celular da mama normal é



**Figura 3** - Controle endócrino da glândula mamária humana (Adaptado de Nazário e col., 1994)<sup>12</sup>.

modulada por mecanismos complexos, de natureza endócrina, parácrina e autócrina (figura 3). Destacamos a insulina, o hormônio do crescimento, a prolactina, a somatostatina, os hormônios tireoidianos, os corticóides, o hormônio lactogênio placentário e os fatores peptídicos de crescimento local<sup>8,13</sup>. O hormônio de crescimento, a insulina e a tiroxina teriam efeito mamotrófico indireto, ao estimular o metabolismo de forma geral<sup>13</sup>. No caso dos corticóides, da prolactina e do hormônio lactogênio placentário, a atuação seria diretamente sobre o epitélio mamário, produzindo crescimento duto e lobular<sup>13,15</sup>. Os esteróides sexuais são destacadamente os mais importantes no controle do desenvolvimento mamário<sup>13,15</sup>. O estradiol agiria sobre a atividade mitótica mediante ação nos fatores de crescimento ou em seus receptores, como o fator alfa de transformação de crescimento, fatores insulinóides I e II e o fator de crescimento epidermal<sup>8</sup>. A progesterona poderia agir estimulando a síntese do fator epidermal de crescimento.

Admitia-se que a unidade morfofuncional mamária, o lóbulo, teria regulação semelhante ao endométrio, com proliferação pré-ovulatória e atividade secretora na fase lútea. Estudos recentes esclareceram melhor o papel dos esteróides sexuais, demonstrando-se que havia atividades metabólicas e proliferativas mais intensas durante a fase lútea, com pico de mitose ocorrendo no 25º dia do ciclo<sup>3,9,12</sup>.

A classificação proposta por Hughes e col., visava melhor compreensão e manejo das afecções benignas mamárias, baseada na noção de que a maioria destas representaria aberrações menores no processo normal de desenvolvimento, nas alterações cíclicas e na involução glandular. O acrograma ANDI (“Aberrations of Normal Development and Involution”) foi introduzido para classificar as alterações mamárias sobre o prisma da patogênese, descartando o termo “doença fibrocística” e seus sinônimos, em favor de terminologias que descrevessem clínica ou histologicamente as lesões. O fato marcante do desenvolvimento mamário na menarca é o aparecimento de estruturas lobulares no sistema duto em desenvolvimento. Neste período, entre os 15 e 20 anos, ocorreriam a hipoplasia mamária, o mamilo invertido, a hiperplasia mamária juvenil e o fibroadenoma<sup>5</sup>.

Segundo Hughes e col.<sup>5</sup>, a mama sofre alterações cíclicas bem nítidas clinicamente, com aumento de volume pré-menstrual e involução pós-menstrual, porém, segundo os autores, não existiriam bases histológicas para este fato, apesar de o estímulo hormonal ser bem reconhecido nas atividades epiteliais e estromais. A fibrose, a adenose e a infiltração linfóide comumente ocorrem, mas não poderiam ser correlacionadas com os episódios de mastalgia e nodularidade. O efeito mais radical da amamentação e da

gravidez sobrepõe-se às alterações cíclicas e, em geral, leva a um estado histológico “normal”. Entretanto, após a gestação existem áreas de involução com regressão e fibrose, junto a outras com pronunciada atividade glandular, que podem persistir por anos.

Hughes e col.<sup>5</sup> também consideravam o fibroadenoma como aberração do desenvolvimento normal do lóbulo mamário em virtude de suas características clínicas, histológicas e comportamentais. De fato, a semelhança freqüente com hiperplasias lobulares simples, seu comportamento autolimitado, sua hormônio-dependência caracterizada pela capacidade secretória no período gravídico e sua regressão até calcificação na pós-menopausa justificavam a postulação de que o fibroadenoma fosse um desvio do desenvolvimento mamário normal.

Entretanto, Hughes considerava os fibroadenomas maiores que cinco centímetros (gigantes), ou em maior número que cinco (múltiplos), como raros e com tendência ao crescimento contínuo; assim caracteriza-se a doença e indica-se a exérese<sup>5</sup>. Em nossa opinião, considerando não haver mudança nos padrões histológicos entre estes fibroadenomas “especiais” e os nódulos pequenos e em menor número, não consideramos suficientemente pertinente a divisão doença ou aberração do desenvolvimento por este critério, nos levando a pensar que muitos casos seriam então subavaliados, estando em estágio intermediário ou progressivo da doença. Outros autores, buscando uma resolução prática para o impasse de se realizar a exérese do fibroadenoma ou manter conduta expectante, concluíram que a certeza diagnóstica é fundamental, sendo indispensável a punção aspirativa diagnóstica para afastar doença maligna. É interessante observar que, em um grupo de fibroadenomas onde foi feito seguimento de 12 meses, houve crescimento em mais da metade dos casos. O crescimento não apresentou correlação com a idade nem com o uso de anticoncepcionais orais. Mesmo sem crescimento aparente, os fibroadenomas persistiram e apenas cerca de 16% deles diminuíram ou desapareceram. Estudos em peças de mastectomia, portanto em pacientes muito mais idosas que o pico de incidência dos fibroadenomas, mostraram que estes tendem a ser menos celulares e sofrem hialinização, podendo até se desfazer em meio ao parênquima residual<sup>6</sup>.

O fenômeno de necrose que ocorre nas neoplasias malignas, raramente ocorre nos fibroadenomas, independente do seu tamanho. Guerreiro da Silva, avaliando a angiogênese do fibroadenoma, no carcinoma duto infiltrante e no tecido mamário adjacente, demonstrou que esta é três vezes menor no fibroadenoma do que na

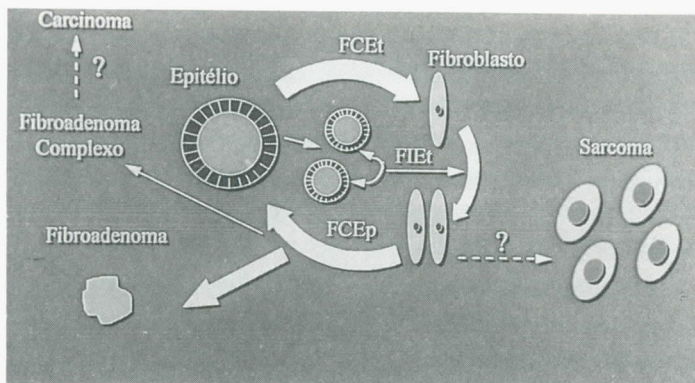
neoplasia maligna, porém sem qualquer indício de necrose. Este fenômeno ocorreria devido ao fibroadenoma talvez não necessitar de aporte sanguíneo maior do que o fornecido aos tecidos normais, uma vez que sua angiogênese não mostrou diferença significativa, quando comparada à do tecido normal. A distribuição dos vasos no tumor benigno foi semelhante à do tecido normal, porém com menor concentração no tecido conjuntivo fibroso<sup>4</sup>. Os tumores sólidos, independente de sua origem, precisam de um estroma ativo para o seu desenvolvimento. Estes não são compostos exclusivamente por células neoplásicas, mas por infiltrados celulares de linfócitos, macrófagos, mastócitos, fibroblastos e histiócitos ao lado de fibras colágenas, proteoglicanas, laminina e fibronectina, elementos estes importantes para o estabelecimento da rede vascular em formação. Os fatores de crescimento transformante alfa e beta, o fator de crescimento fibroblástico, o fator de crescimento endotelial derivado de plaquetas e o fator de crescimento insulinóide tipo I, entre outros, exercem papel fundamental.

Estudo morfológico avaliando a interdependência entre o epitélio e estroma nos tumores fibroepiteliais demonstrou existir relação espacial entre as mitoses do estroma e o epitélio circunjacente dos fibroadenomas<sup>20</sup>. A ocorrência de mitoses foi significativamente maior em local mais próximo ao epitélio do que distante dele. Estes resultados levantaram a hipótese de que existiriam fatores humorais produzidos pelo epitélio; eles teriam raio de ação restrito a uma distância aproximada de 200 mm, que corresponde ao alcance da difusão passiva de oxigênio. Estes fatores agiriam sobre os fibroblastos, estimulando a síntese de DNA, induzindo desta forma seu crescimento. Incluem-se neste grupo os fatores de

crescimento derivados de plaquetas o fator de crescimento epidermal e o fator de crescimento insulinóide tipo 1 (IGF-1). Haveria também produção de fatores de angiogênese, que seriam mitogênicos às células endoteliais e causariam a neovascularização típica de tumores. Nas regiões estudadas onde havia maior concentração de epitélio, o efeito da distância ao suprimento sanguíneo mais próximo dificilmente poderia ser distinguida dos efeitos dos fatores de crescimento produzidos pelo estroma. O peptídeo bombesin, que é mitogênico para fibroblastos de ratos *in vitro*, também é produzido por algumas linhagens de tumores mamários. Além disto, há evidência de que o estroma também influenciaria o crescimento do epitélio, pois os fibroblastos mamários aumentariam a resposta do epitélio ao estrogênio em meio de cultura; a adição de fibroblastos a linhagens celulares de carcinoma mamário aumenta significamente o seu crescimento<sup>20</sup>. Este efeito encontrado levou os autores a admitirem a existência de alça de controle local onde o fator de crescimento produzido no epitélio agiria no estroma; desta forma, induziria a produção de um fator de crescimento estromal, este sim necessário ao crescimento epitelial. Esta interdependência estaria perdida nas neoplasias malignas, porém parcialmente preservada nos casos dos tumores fibroepiteliais. Estes seriam, então, lesões especializadas do estroma mamário que estimularam o crescimento do epitélio associado, mas que permaneciam com certa dependência do componente epitelial. Com o progredir do tumor, esta dependência seria perdida e, talvez, em pequena parcela de casos, poderia haver transformação sarcomatosa, não havendo inibição do crescimento estromal pelo epitélio, que estaria ausente e englobado pela neoplasia conjuntiva (figura 4).

Nossos resultados demonstraram que o fibroadenoma, avaliado por critérios morfométricos, como número de mitoses, não sofre variação cíclica durante o ciclo menstrual, mas apresenta uma resposta de crescimento persistente aos hormônios, tendo um crescimento maior que o esperado para o parênquima normal, nos levando à conclusão de que, de certa forma, tem crescimento independente, como uma neoplasia.

É possível que este comportamento decorra de um mecanismo de controle local influenciando na proliferação do fibroadenoma, mais do que por mecanismos endócrinos como o observado na mama normal. De fato, a relativa interdependência metabólica do tumor em relação às variações dos esteróides ovarianos nos faz supor que seu crescimento seja modulado de forma preponderante por mecanismos assíncronos dependentes de fatores de crescimento locais parácrinos. Como já foi ressaltado,



**Figura 4** - Modelo de controle parácrino no crescimento do fibroadenoma.

parece haver estreita inter-relação entre o crescimento epitelial e estromal nos tumores fibropiteliais. Em uma fase inicial, a proliferação anormal do estroma levaria, secundariamente, ao crescimento do tecido epitelial adjacente, em especial pela ação dos fatores de crescimento derivados de plaquetas, do fator de crescimento epidermal e do fator de crescimento insulinóide tipo I.

Em uma segunda fase, o epitélio proliferado, por seu turno, secretaria fatores de inibição de crescimento estromal, o qual permaneceria, pois, sob sua dependência (figura 4).

De acordo com o comportamento biológico da neoplasia, o tumor estromal poderia progredir até uma fase de total autocontrole, caracterizando então o sarcoma, no qual não haveria resquício de tecido epitelial.

Este mesmo comportamento observado nos fibroadenomas mamários foi recentemente relatado nos leiomiomas uterinos. Miranda e col., estudando leiomiomas típicos, com endométrio dos tipos secretor, proliferativo e hipotrófico, contou mitoses nos três grupos, não encontrando diferença estatisticamente significativa entre eles. Concluíram ser o leiomioma uma neoplasia com baixo índice de proliferação celular e que responde de forma pouco intensa à variação cíclica dos esteróides ovarianos, pois não houve diferença na contagem de mitoses nas fases secretora e proliferativa<sup>11</sup>. O fibroadenoma da mama, por igual, apresentava várias características de comportamento biológico semelhantes ao leiomioma uterino, como crescimento na gravidez, involução na pós-menopausa e baixo índice de proliferação celular.

Acreditamos, de acordo com nossos resultados e com dados recentes de literatura, que embora o fibroadenoma apresente algumas facetas clínicas e histopatológicas que possam lembrar o tecido mamário normal, tem cinética celular compatível com a de uma neoplasia verdadeira.

Assim, a seleção de casos que poderiam ser acompanhados clinicamente deveria ser mais rigorosa, uma vez que embora seu crescimento seja autolimitado, é, contudo, progressivo.

Fato preocupante é a demonstração recente de que algumas formas de fibroadenoma poderiam levar a um maior risco de desenvolvimento de neoplasia maligna epitelial.

Neste particular, Dupont e col., estudando o risco de pacientes com fibroadenomas desenvolverem doença maligna, observaram que estas lesões tinham variabilidade histológica consoante as associações com outras alterações benignas. Verificaram que os fibroadenomas elevam o risco para câncer de mama invasivo para 2,1 e o risco ascendia para 3,1 quando as pacientes tinham fibroadenomas complexos, isto é, associados a cistos, adenose esclerosante, calcificações epiteliais ou alterações apócrinas papilares. As pacientes com alterações benignas proliferativas ao redor do fibroadenoma tiveram risco relativo de 3,8. Se houvesse história familiar de câncer de mama e fibroadenoma complexo, o risco relativo seria 3,7, quando comparado a controles com história familiar somente. Os 2/3 das pacientes que apresentaram fibroadenomas não complexos e história familiar negativa não tiveram seu risco aumentado. Os autores concluíram que o fibroadenoma constitui-se em fator prognóstico para o câncer de mama, de expressão tardia<sup>1</sup>.

A nosso ver, embora o fibroadenoma seja neoplasia de diagnóstico e tratamento simples, seu comportamento biológico não está totalmente esclarecido. Se, por um lado, alguns parâmetros biológicos apresentam ciclicidade à semelhança da mama normal, como já referido no tocante aos lisossomos, por outro, do prisma da cinética celular apresenta comportamento diverso.

De fato, em nosso estudo, não observamos variação cíclica na morfometria do epitélio do fibroadenoma, sugerindo talvez que o controle de sua proliferação possa ser mediado por fatores parácrinos.

Portanto, o conhecimento mais apurado de todas as suas facetas biológicas permitirá que tenhamos maior segurança na terapêutica expectante em cada caso em particular. Em virtude de sua elevada incidência, a melhor definição de seu comportamento biológico e hormônio-dependência poderá, sem dúvida, reduzir o número de biópsias.

## KEY WORDS

Fibroadenoma;  
Breast;  
Cell Kinetics.

## ABSTRACT

### CELL KINETICS OF THE EPITHELIUM OF MAMMARY FIBROADENOMA DURING THE SECRETORY AND PROLIFERATIVE PHASES OF THE MENSTRUAL CYCLE

Fibroadenoma of the breast is a benign neoplasia with a mixture of glandular and mesenchymal elements of high incidence and is mainly presented in young women. This aspect and the demonstration of estrogen and progesterone receptors reinforce its hormone dependency. On the other hand, it is also known that the normal human mammary gland undergoes functional and structural changes during the menstrual cycle due to hormonal fluctuations. Recent studies have demonstrated that the proliferative activity of the mammary epithelium is significantly increased during the luteal phase. In order to assess whether fibroadenomas behave like the normal breast under the cyclical activity of hormones we counted the number of mitosis in epithelial cells in both the proliferative and luteal phases. We selected 20 women with clinically diagnosed fibroadenomas, 10 of which were in the proliferative phase while the other 10 were in the secretory phase. Our results show no significant differences in mitotic index between the proliferative and the luteal phases of fibroadenomas. We therefore conclude that the epithelium of fibroadenomas behaves like a true neoplasia whose regulation may occur via paracrine mechanisms which would in turn justify its self-limited growth.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DUPONT WD, PAGE DL, PARL FF et al. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *New Engl J Med* 1994; 311(1): 10-15.
2. FENTIMAN JS. Risk Factors for Benign Breast Disease. In: SMALLWOOD JA & TAYLOR O. *Benign Breast Disease*. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1990.
3. FERGUSON DJP, ANDERSON TJ. Morphological evaluation of cell turnover in relation to the menstrual cycles in the "resting" human breast. *Br J Cancer* 1981; 44: 177-181.
4. GUERREIRO DA SILVA IDC. Angiogênese no fibroadenoma, no carcinoma ductal infiltrante e no tecido mamário adjacente. Estudo histométrico e imuno-histoquímico. São Paulo, 1993 (Tese de Mestrado – Escola Paulista de Medicina).
5. 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; 5: 1316-1319.
6. KERN WH, CLARK RW. Regression of fibroadenomas of the breast. *Amer J Surg* 1973; 126: 59-62.
7. KUTTENN F, FOURNIER S, DURAND JC, MAUVAIS-JARVIS P, BAUDOT N, DOUKANI A. Estradiol and progesterone receptors in human breast fibroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 1225-1229.
8. LIPPMAN ME, DICKSON RB. Mechanisms of normal and malignant breast epithelial growth regulation. *J Steroid Biochem* 1989; 34: 107-21.
9. MASTERS JRW, DRIFE JO, SCARISBRICK JJ. Cyclic variation of DNA synthesis in human breast epithelium. *J Natl Cancer Inst* 1977; 58: 1263-1265.
10. MEYER JS. Cell proliferation in normal human breast ducts, fibroadenomas, and other ductal hyperplasias measured by nuclear labeling with tritiated thymidine. Effects of menstrual phase, age, and oral contraceptive hormones. *Hum Pathol* 1977; 8: 67-81.
11. MIRANDA CRR, FREITAS MMS, BARBIERI NETO J. Avaliação da contagem de mitoses em leiomiomas uterinos durante o ciclo reprodutivo da mulher. *RBGO* 1995; 17: 681-687.
12. NAZÁRIO ACP, RODRIGUES DE LIMA G, SIMÕES MJ. Histofisiologia cíclica da mama. In: DIAS EN, CALEFFI M, SALVADOR SILVA, HM, FIGUEIRA FILHO, ASS. *Mastologia atual*. Rio de Janeiro: Revinter, 1994.
13. O'HIGGINS N. Endocrine influence on the breast. *Ir Med J* 1984; 77: 49-51.
14. PICK PW, IOSSIFEDES IA. Occurrence of breast carcinoma within a fibroadenoma. A review. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 590, 1981.
15. PORTER JC. Hormonal regulation of breast development and activity. *J Invest Dermatol* 1974; 63: 85-92.

Melhor para o seu paciente, melhor para você.



# TAXOL<sup>®</sup>

PACLITAXEL SEMI-SINTÉTICO

*Lançamento*

# 100mg

## A eficiência de Taxol<sup>®</sup> agora com:

### maior comodidade

A nova apresentação de TAXOL<sup>®</sup>100 proporciona maior comodidade ao paciente e ao corpo de enfermagem, poupando tempo na preparação e, conseqüentemente, minorando os custos de tratamento para o paciente.

### maior eficácia

- Prolonga a sobrevida.
- Melhora a qualidade de vida de pacientes com CA de ovário.
- Tem baixo potencial emetizante.
- **Não requer refrigeração:** armazenamento em temperatura entre 2° e 25° C.

### maior segurança

TAXOL<sup>®</sup> semi-sintético é fabricado a partir de matéria-prima renovável, resultando num produto de elevado grau de pureza, com atividade e segurança inigualáveis.

INDICAÇÕES: CA de ovário <sup>(1)</sup>  
2ª linha no CA de mama <sup>(2)</sup>

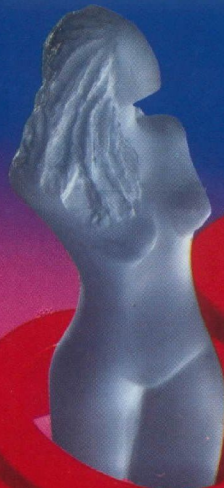
#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(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) Gianni L, Munzone E, Capri G, et al. Paclitaxel in metastatic breast cancer: a trial of two doses by a 3-hour infusion in patients with disease recurrence after with anthracyclines. *JNCI*. 1995;87:1169-1175.



# O tratamento hormonal sob medida para os vários estágios da mastopatia fibrocística



- Eficácia em todos os estágios da mastopatia fibrocística, eliminando ou reduzindo os nódulos e proporcionando rápido alívio da dor e da sensibilidade.
- 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 da paciente.



# Ladogal<sup>®</sup>

DANAZOL<sup>®</sup>

**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 esteróide 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 mastopatias, 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). Jactação, epilepsia, enxaqueca, disfunção cardíaca, renal ou hepática graves, diabetes, história de trombose. Pode interagir com anticonvulsivantes, insulina, varfarina, anti-hipertensivos, ciclosporina, esteróides gonadais e alfacalcidol. **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 superdose não deve ocasionar reações sérias imediatas. Recomenda-se emese provocada e lavagem gástrica para prevenir eventuais efeitos retardados. Manter a paciente em observação.

SANOFI WINTHROP

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

16. POTTEN CS, WATSON RJ, WILLIAMS GT et al. The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity of the normal human breast. *Br J Cancer* 1988; 58: 163-70.
17. RAMANATH-RAO B, MEYER JS, FRY CG. Most cystosarcoma phyllodes and fibroadenomas have progesterone receptor but lack estrogen: Stromal localization of progesterone receptor. *Cancer* 1981; 47: 2016-2021.
18. REDDICK RL, SHIN TK, SAWHNEY D, SIEGAL GP. Stromal proliferations of the breast: An ultrastructural and immunohistochemical evaluation of cystosarcoma phyllodes, juvenile fibroadenoma, and fibroadenoma, and fibroadenoma. *Human Pathol* 1987; 18: 45-49.
19. ROBBINS SL. *Patologia estrutural e funcional*. Editora Internamericana, 1983.
20. SAWHNEY N, GARRAHAN N, DOUGLAS-JONES AG, WILLIAMS ED. Epithelial-stromal interactions in tumors. A morphologic study of fibroepithelial tumors of breast. *Cancer* 1992; 70: 2115-2120.

*Endereço para correspondência:*

Mary Miyazawa Simomoto  
Av. Aratans, 871 - apto. 132  
04081-004 - São Paulo - SP



Antonio Fortes de Pádua Filho  
 Raimundo Gerônimo da Silva  
 Jailson Rodrigues Mendes  
 Raimundo Jerônimo da Silva Júnior

Trabalho realizado no Hospital  
 São Marcos, em Teresina.

## CÂNCER DE MAMA EM HOMENS: EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL SÃO MARCOS (1986-1995)

*Rev bras Mastol 1996; 6:66-69*

### UNITERMOS

Câncer de mama;  
 Mama masculina.

### RESUMO

Os autores realizaram um levantamento estatístico sobre a incidência de câncer de mama masculina nos últimos 10 anos no Hospital São Marcos de Teresina – PI. A idade média dos pacientes diagnosticados era de 62,2 anos, sendo que a maioria dos casos encontrava-se em estádios avançados. O tratamento ministrado foi, em linhas gerais, o mesmo para o câncer de mama feminina. Neste trabalho, ressalta-se a importância de se pensar, desde logo, na possibilidade de câncer nas lesões de mama masculina, a fim de se conseguir um diagnóstico mais precoce.

### INTRODUÇÃO

O câncer de mama masculina é uma doença rara, sendo responsável por menos de 1% dos cânceres em homens<sup>1</sup>, representando, portanto, menos de 1% de todos os cânceres de mama<sup>7,8</sup>. Judeus e negros parecem ser os mais atingidos<sup>9,10</sup>. Não é nítida a história familiar de câncer de mama masculina como acontece no sexo feminino. Função hormonal testicular alterada, síndrome de Klinefelter, radioterapia na infância, caxumba complicada, orquites e exposição crônica no trabalho ao calor excessivo são situações relacionadas com a maior incidência de câncer de mama em homens<sup>2,11,12</sup>.

Tal patologia é geralmente detectada sob a forma de massa palpável não dolorosa. Outros sinais sugestivos de câncer incluem a ulceração e a secreção papilar<sup>3,13</sup>.

A ginecomastia não parece ser fator importante na gênese do câncer de mama masculina. Esta situação é relevante no diagnóstico diferencial<sup>3</sup>.

O conhecimento da população acerca do câncer de mama masculina contribuirá para a detecção em fase mais precoce.

O presente estudo tem como objetivo mostrar a experiência dos últimos dez anos deste serviço com pacientes portadores de câncer de mama masculina, bem como ressaltar a importância de pensar na possibilidade de câncer frente a lesões da mama em homens. Agindo assim, poderíamos chegar ao diagnóstico precoce com conseqüentes possibilidades terapêuticas que levem a longa sobrevivência.

## MÉTODO

De um total de 102.263 peças cirúrgicas que deram entrada no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital São Marcos, durante o período de janeiro de 86 a dezembro de 95, foram isoladas todas aquelas relativas à mama masculina, totalizando 230 casos, sendo 19 cânceres e as 211 restantes representadas por patologias benignas como ginecomastias, adenomas, displasias, fístula mamária, lipoma e lesões de pele.

Dos 19 pacientes com cânceres, 10 tiveram o primeiro tratamento realizado em outros serviços nos sendo enviada somente a peça cirúrgica para o exame histopatológico, sem termos, portanto, realizado tratamentos e/ou seguimento. Os 9 pacientes foram tratados pela equipe de mastologia do hospital e serão avaliados neste trabalho quanto à faixa etária, estadiamento, tratamento realizado, seguimento e tipo histológico. Os resultados serão apresentados sob a forma de tabelas.

## RESULTADOS

A tabela 1 apresenta a frequência das diversas doenças verificadas na mama masculina na instituição.

A incidência quanto à faixa etária mostrou que nos casos detectados os pacientes tinham idade superior a 40 anos, com média de 62,2 anos (tabela 2).

O estadiamento utilizado foi o TNM - 1987. A distribuição foi 25,0% no estágio I, 12,5% no estágio II, 50,0% no estágio III e 12,5% no estágio IV (tabela 3).

Os 9 pacientes receberam tratamento inicial como relatado na Tabela 4. Após o primeiro tratamento, 2 deles não retornaram para realizar o seguimento e os 7 restantes tiveram acompanhamento por um período máximo de 3 anos.

Quanto ao tipo histológico, o carcinoma ductal infiltrante foi o mais encontrado (8 casos) tendo sido diagnosticado também 1 caso de mieloma.

## DISCUSSÃO

Após levantarmos os números relativos à patologia mamária masculina no nosso hospital chegamos à conclusão de que a incidência entre nós também é baixa e a idade média de incidência é a sexta década, o que está de acordo com a literatura<sup>4,5</sup>.

Chamou-nos a atenção, nos casos estudados, a notícia, por parte dos pacientes, de que quase todos

**Tabela 1**  
**Patologias mamárias em homens diagnosticadas no Hospital São Marcos (1986 - 1995)**

Doenças	Nº Casos	%
Ginecomastia	183	79,6
Câncer*	19	8,3
Mastite	08	3,5
Lesões de pele	07	3,0
Adenoma	05	2,1
Displasia	03	1,3
Fístula mamária	03	1,3
Lipoma	02	0,9
Total	230	100

\* Quanto ao tipo histológico, 18 casos são de carcinoma ductal infiltrante e 1 de mieloma múltiplo

**Tabela 2**  
**Incidência quanto à faixa etária dos 9 casos de câncer de mama em homens diagnosticados no Hospital São Marcos (1986 - 1989)**

Faixa etária (anos)	Nº de casos
40 - 50	1
50 - 60	1
60 - 70	3
70 - 80	3
80 - 90	0
90 -	1
Total	9

**Tabela 3**  
**Estadiamento dos casos de câncer de mama masculina de origem epitelial tratados no Hospital São Marcos (1986 - 1995)**

Estádio	Nº de casos	%
I	2	25
II	1	12,5
III	4	50
IV	1	12,5
Total	8	100

demoram muito para ir ao médico e quando o fazem, as lesões foram submetidas e tratadas com antiinflamatórios e pomadas, às vezes por longos períodos, antes do diagnóstico definitivo. Alguns de nossos doentes

**Tabela 4**  
**Tipo de tratamento inicial realizado com 9 pacientes com câncer de mama masculina**  
**no Hospital São Marcos (1986 - 1995)**

Tratamento	nº de casos
Mastectomia a Madden	4
Mastectomia simples	1
Mastectomia higiênica + castração + quimioterapia	1
Mastectomia a Patey + quimioterapia + radioterapia	1
Mastectomia a Patey + radioterapia	1
Radioterapia	1

passaram por vários profissionais antes do correto diagnóstico. Em nenhum deles houve associação com ginecomastia.

O tratamento em nossa instituição é basicamente o mesmo empregado no câncer de mama feminina<sup>6</sup>. Em face do alto índice de receptores hormonais positivos, a manipulação hormonal ablativa e aditiva devem ser sempre considerada<sup>14</sup>.

O seguimento foi precário. Atribuímos isto à menor aderência dos homens à volta ao controle, à distância entre a residência do doente e o local do tratamento e, por último, à pobreza da população atendida.

Concluimos que é muito importante alertar os colegas médicos e a população para a possibilidade dessa doença, pois, só assim, poderemos evitar o atraso no tratamento, o que, sem dúvida, é de suma importância para o prognóstico.

## KEY WORDS

Breast cancer;  
 Male breast.

## ABSTRACT

### BREAST CANCER IN MEN: EXPERIENCE AT THE SAO MARCOS HOSPITAL (1986-1995)

The authors present a statistical survey of breast cancer in male patients of the São Marcos Hospital during a ten-year period between 1986 and 1995. Most of the cases were detected in advanced stages and the average patients' age was 62.2 years. Treatment for breast cancer in men is similar to that used for treatment of breast cancer in women. Emphasis is given to the necessity of early diagnosis, as well as the necessity of the attention of medical professionals to the existence of this pathology.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AJAYI DO, OSEGHE DN, ADEMIUYI SA. Carcinoma of the male breast in West Africans and a review of world literature. *Cancer* 1982; 50: 1664-1667.
2. ANDERSON DE. Genetic study of breast cancer: identifications of a high risk group. *Cancer* 1974; 34: 1090-1097.
3. CRICHLLOW RC. Carcinoma of the male breast. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 134: 1011-1019.
4. DONEGAN WL, PEREZ-MESA CM. Cancer of male breast. A 30-year review of 28 cases. *Arch Surg* 1973; 106: 273-279.
5. ERLICHMAN C, MURPHY KC, ELHAKIM T. Male breast. A 13 year review of 89 patients. *J Clin Oncol* 1984; 2: 903-906.
6. HOLLEB AL, FEEMAN HP, FARROW JH. Cancer of the male breast. *NY State J Med* 1968; 68: 544-663.
7. METSKENS FL, TORMEY DC, NEIFELD, JP. Male breast cancer: a review. *Cancer Treat Rev* 1976; 3: 83-93.

8. NORRIS HJ, TAYLOR HB. Carcinoma of the male breast. *Cancer* 1969; 23: 1428-1435.
9. SCHEIKE O, VISFELDT J, PETERSON B. Male breast cancer. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1973; 81: 352-358.
10. SCHOTTENFELD D, LILIENFELD AM, DIAMOND H. Some observations on the epidemiology of breast among males. *Am J Public Health* 1963; 53: 890-897.
11. SHEIKE O, VISFELDT J. Male Breast cancer. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1973; 81: 359-365.
12. VISFELDT J, SHEIKE O. Male breast cancer. Histologic typing and grading of 187 Danish cases. *Cancer* 1973; 32: 985-990.
13. YAP HY, TASHIMA CK, BLUMENSCHNEIN GR, ECKLES NE. Male breast cancer. *Cancer* 1979; 44: 748-754.
14. ZUMOFF B, FISHMAN J, CASSONTO J, HELLMAN L, GALLAGHER TF. Estradiol transformations in men with breast cancer. *J Clin endocrinol Metab* 1966; 26: 960-966.

*Endereço para correspondência:*

*Antonio Fortes de Pádua Filho  
Rua Gabriel Ferreira, 372/S - Centro  
64001-250 - Teresina - PI*



Alberto M. L. Caldeira  
Alfonso Lucas

Trabalho realizado no Serviço de  
Cirurgia Plástica do Hospital da  
Beneficência Portuguesa de Rio  
de Janeiro.

## TRÍPLICE INTERPOSIÇÃO DE RETALHOS: TÉCNICA PESSOAL EM MAMOPLASTIA REDUTORA E MASTOPEXIA

*Rev bras Mastol 1996; 6:70-79*

### UNITERMOS

Mastoplastia;  
Conifcação mamária;  
Retalho glândulo-adiposo.

### RESUMO

A remodelagem desfavorável de mamas submetidas a mastoplastia redutora e mastopexia levou os autores a desenvolver uma técnica que possibilitasse a redução da base mamária e do polo axilar, que permitisse uma medialização conveniente do polo lateral e que, além de confiscar substancialmente o tecido mamário, facilitasse a projeção do complexo areolomamilar ao ápice deste cone. No período entre março de 1987 e maio de 1996 foram realizadas 217 intervenções por esta técnica, que consiste na confecção de três retalhos glandulares e preservação máxima da integridade do envelope cutâneo. Ao final desse período ficou demonstrado que os resultados obtidos foram satisfatórios e mais duradouros.

### INTRODUÇÃO

A experiência nos mostrou que a primeira preocupação das pacientes logo após uma mamoplastia redutora ou mastopexia é quanto à qualidade e à posição da cicatriz, e posteriormente à nova forma mamária.

Nossos primeiros casos de mamoplastia datam de 1984. A técnica mais utilizada foi a de Pitanguy<sup>13</sup>, seguida de procedimentos que oferecem uma cicatriz reduzida, como a de Arié-Pitanguy<sup>14</sup> e a de Peixoto<sup>12</sup> (tabela 1).

Após três anos e concordando com as informações publicadas na literatura mundial sobre a nova forma das

**Tabela 1**  
**Outras técnicas - janeiro 1984-fevereiro 1987**

	Nº	%
Pitanguy	28	73,6
Arié-Pitanguy	7	18,4
Peixoto	3	7,9

mamas operadas, concluímos que a grande maioria dos casos não atingiu nossas expectativas ou mesmo as das pacientes, às vezes mesmo na fase pós-operatória imediata.

Acreditamos que poucas técnicas são capazes de garantir uma conformação mamária cônica, sendo que a maior parte produz uma mama com aspecto arredondado<sup>11,12,13</sup>.

Técnicas que não permitem uma ressecção suficiente da base mamária e uma medialização do pólo lateral resultam em mamas alargadas<sup>12,13</sup>. Outras não tratam adequadamente o polo axilar<sup>12,13,14,19</sup>. Talvez o inconveniente comum a todas seja que a mama na fase pós-operatória tardia tende sempre a retomar a sua forma anterior<sup>11,12,13,16,19</sup>.

Buscando uma solução para estes problemas, em março de 1987 iniciamos o desenvolvimento de uma técnica que garantisse à mama uma forma cônica e facilitasse a colocação do complexo areolomamilar no ápice desse cone; uma técnica que tornasse possível a redução da base mamária caso necessário, diminuindo o pólo axilar e medializando este segmento; uma técnica que facilitasse a correção de assimetrias e dificultasse o retorno da mama à sua conformação anterior; em suma, uma técnica universal que possibilitasse sua aplicação nas mais diversas indicações, com qualquer tipo de ressecção da pele e preservação máxima do envelope cutâneo para liberá-lo da sobrecarga de sustentação mamária.

Para satisfazer a estes objetivos idealizou-se a técnica da Tríplice Interposição de Retalhos (T.I.R.).

## MÉTODOS

A T.I.R. foi utilizada num total de 217 casos consecutivos, no período entre março de 1987 e maio de 1996.

A idade das pacientes variou entre 13 e 74 anos, com predominância da faixa etária de 30 a 39 anos (tabela 2).

**Tabela 2**  
**Faixa etária - março 1987-maio 1996**

	Nº	%
11-19	18	8,30
20-29	49	22,58
30-39	85	39,17
40-49	46	21,19
50-59	14	6,45
60-70	5	2,31

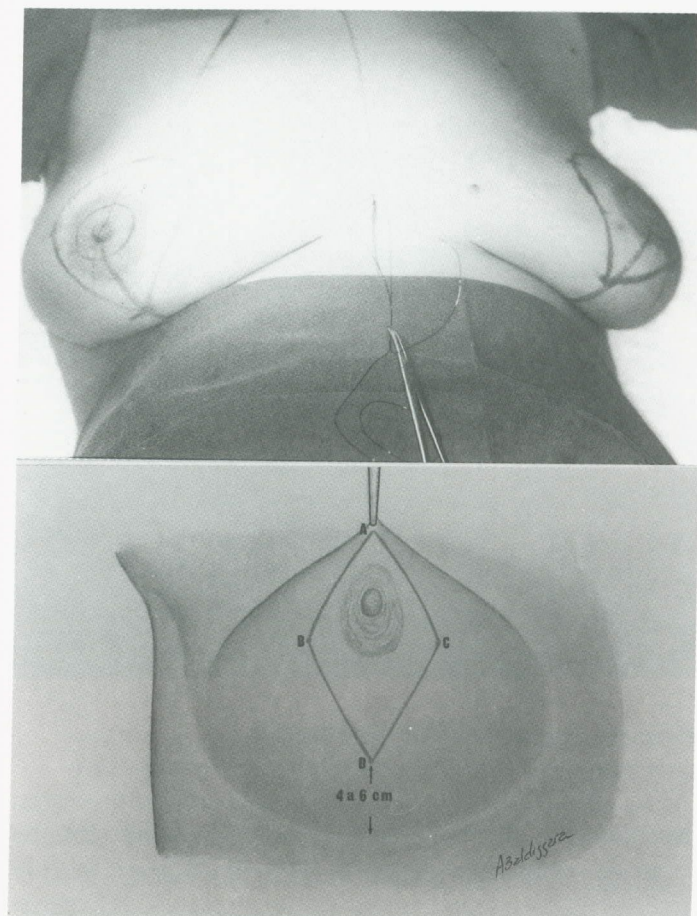
Do total de cirurgias, 109 (50,2%) correspondeu a mamas hipertróficas com ptose e 52 (23,9%) a mamas

hipotróficas com ptose. As indicações podem ser observadas na tabela 3.

**Tabela 3**  
**Diagnóstico**

	Nº	%
Hipertrofia mamária		
Grau I	7	3,2
Grau II	11	5,0
Grau III	6	2,7
Hipertrofia + ptose	109	50,2
Hipotrofia + ptose	52	23,9
Seqüela mastoplastia de redução	23	10,5
Seqüela mastoplastia de aumento	7	3,2
Mama tuberosa	2	0,9

A marcação cutânea e posterior incisão e ressecção do excesso cutâneo depende das condições da pele e do volume mamário.



**Figura 1** - Marcação das incisões. Marcação losangular.

Considerando as indicações mais frequentes e a expectativa das pacientes quanto ao aspecto da cicatriz, damos preferência às ressecções cutâneas que produzem cicatrizes reduzidas, como a técnica losangular (figura 1), a de Peixoto<sup>12</sup> e a circunferencial<sup>3,8</sup>.

Após a incisão cutânea, é realizada decorticação para proteger a irrigação do complexo areolar e do futuro retalho central<sup>18</sup>. No limite decorticado inicia-se um amplo

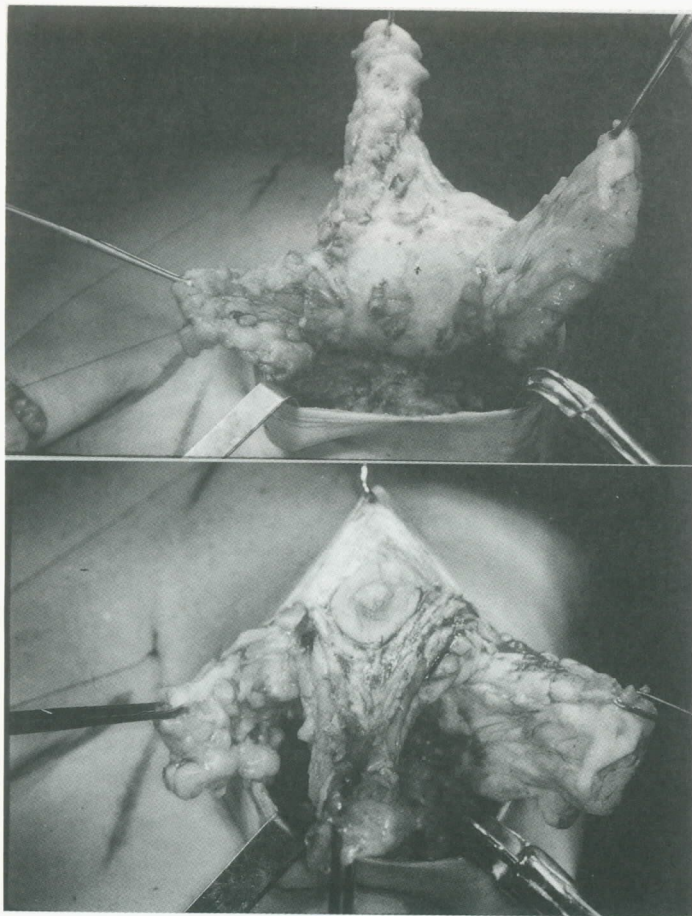


Figura 2 - Descolamento cutâneo-glandular.

descolamento cutâneo-glandular de todo o hemisfério inferior da mama, estendendo-se até a região axilar quando necessário. Este descolamento é feito no plano de clivagem existente entre a glândula e o tecido areolar suprajacente<sup>2</sup> (figura 2).

Segue-se descolamento da base mamária da fáscia peitoral, especialmente cuidadoso na zona para-esternal a fim de preservar os ramos perfurantes (II,III,IV) da artéria

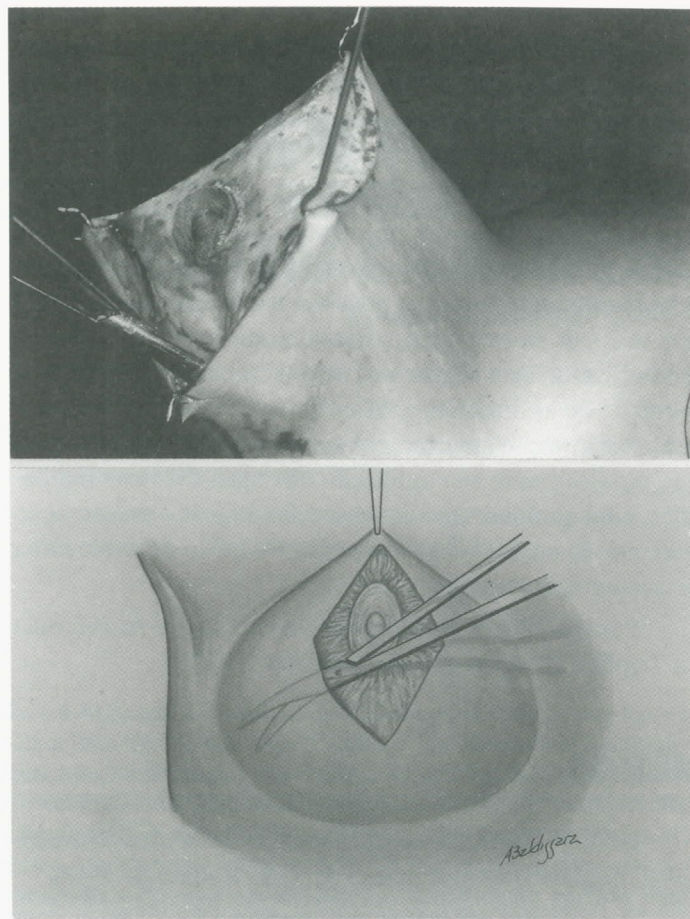


Figura 3 - Retalhos medial, central e lateral já confeccionados.

torácica interna. Levantando todo o tecido mamário e efetuadas duas incisões verticais que convergem para baixo, é confeccionado o retalho central vertical com base adequada à sua extensão. Este retalho é irrigado pelo II ramo perfurante da artéria torácica interna<sup>1</sup>.

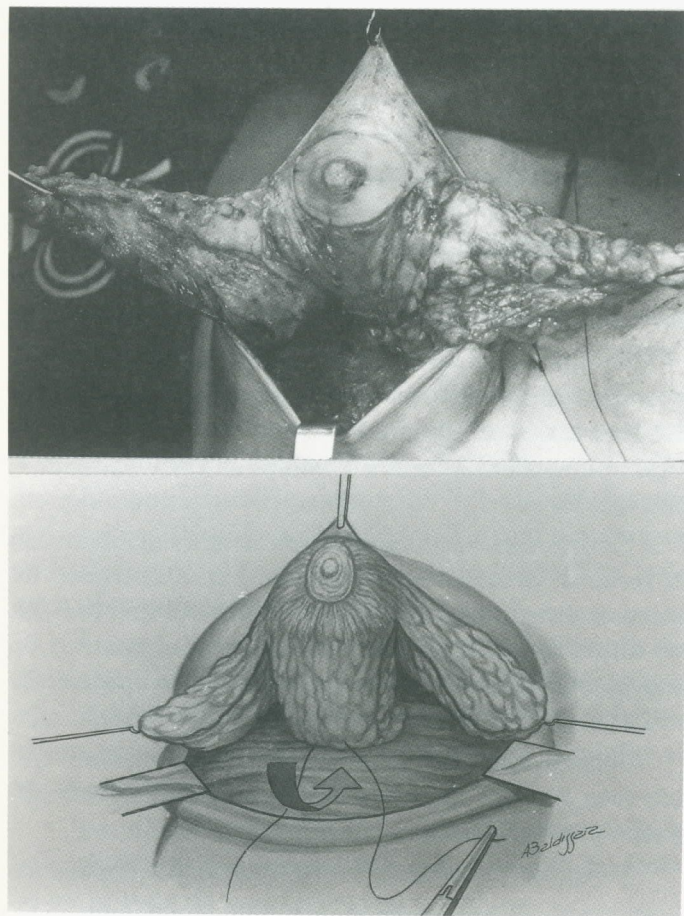
**Tabela 4**  
**Ressecção glandular**

	Nº	%
Rombóide	51	23,5
Base mamária	68	31,3
Associação de ambas	70	32,2
Sem ressecção	28	12,9

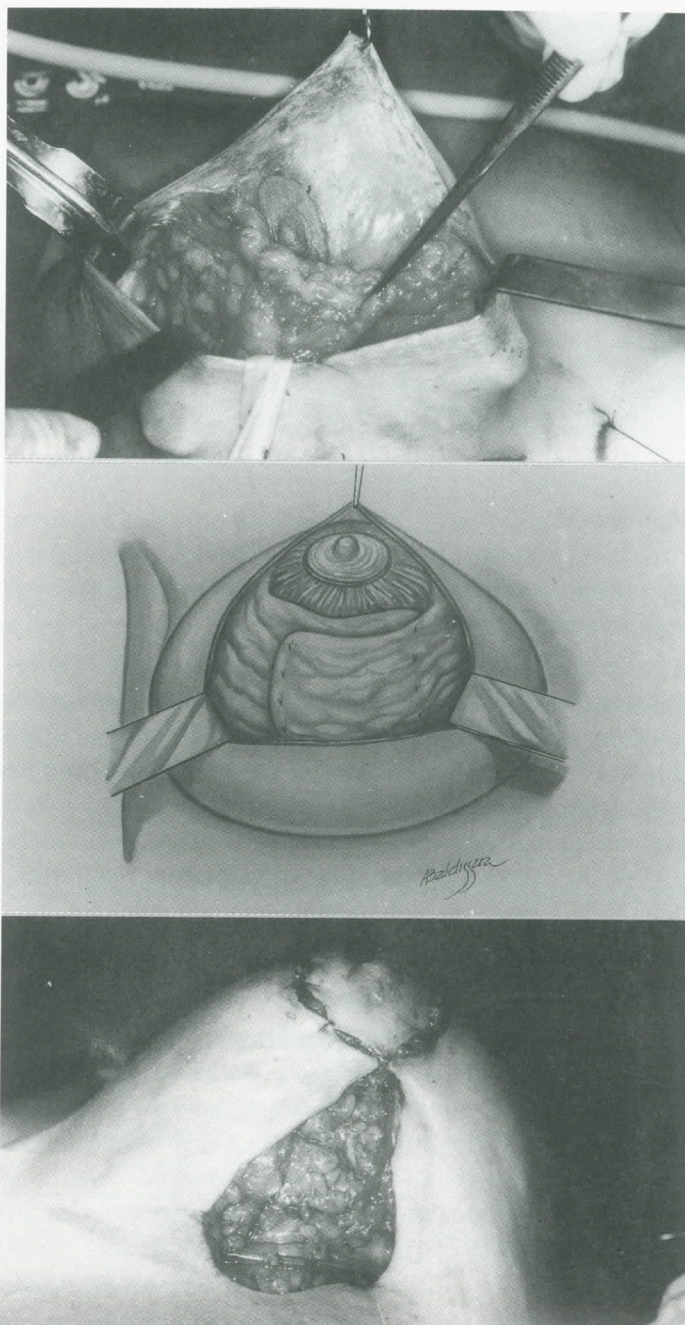
Posteriormente individualizamos dois retalhos de tecido glandular correspondentes aos pilares medial e lateral da mama (figura 3). O retalho horizontal medial é irrigado principalmente pelos III e IV ramos da artéria torácica interna e o retalho horizontal lateral é vascularizado por ramificações da artéria torácica lateral e ramos acromiais.

Após comparar bilateralmente o volume mamário total procede-se à ressecção do tecido glandular realizado de forma rombóide<sup>15</sup> ou oblíqua<sup>12</sup>. Desta forma, caso a mama disponha de uma base ampla haverá a possibilidade de facilitar seu estreitamento e/ou reduzir a altura da projeção do futuro cone mamário. A associação dos dois tipos de ressecção também conduzirá ao resultado final desejado (tabela 4).

A ressecção do tecido deverá ser menor que o volume final planejado, pois durante a modelagem e transposição dos retalhos será possível ressecar pequenas quantidades suplementares. Os três retalhos piramidais esculpido determinarão o volume e a configuração final da mama.



**Figura 4** - Fixação do retalho central à fáscia do *pectoral major*.



**Figura 5 (A,B,C)** - Montagem da mama. Interposição dos retalhos medial e lateral. A nova forma mamária é mantida apesar de a pele ainda não ter sido suturada.

Após hemostasia minuciosa a mama é elevada com um gancho colocado no ápice, sendo mantida assim durante todo o tempo da montagem.

A extremidade distal do retalho central é suturada à fáscia peitoral com três pontos de mononylon 2-0. O comprimento adequado do retalho impedirá a tração para baixo do complexo areolar (figura 4). Este retalho serve fun-

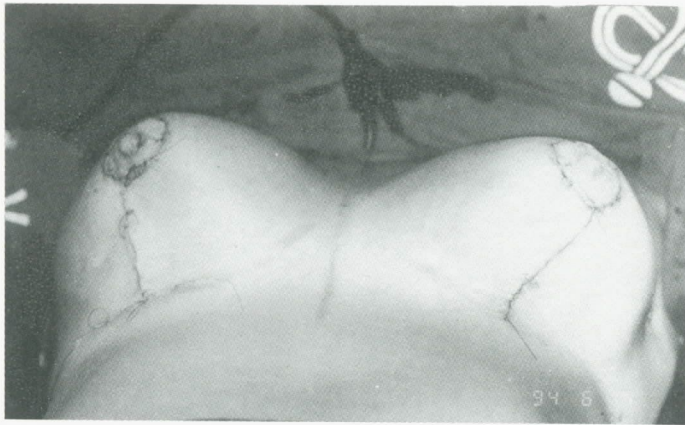


Figura 6 - Após sutura subcutânea e intradérmica. Resultado final.

damentalmente para propiciar a projeção do complexo e impedir seu aplainamento<sup>10,17</sup>.

Os dois retalhos horizontais, medial e lateral, são rodados no sentido da linha hemiclavicular e transpostos em jaquetão, um sobre o outro (figura 5). A disposição destes retalhos determinará o contorno do hemisfério inferior da mama, modelando os pólos lateral e medial, estreitando a base e definindo um novo sulco submamário, e facilitando também a correção de importantes assimetrias mamárias.

**Tabela 5**  
**Tecido mamário**

	Nº	%
Glandular	47	21,66
Adiposo	39	17,97
Misto	131	60,37

A disposição dos retalhos medial e lateral depende da necessidade de se preencher este ou aquele segmento. Geralmente o retalho medial é fixado profundamente à base do retalho lateral, que é rodado sobre o primeiro e suturado em sua superfície com mononylon 2-0. Pequenas irregularidades são corrigidas por *trimming* do tecido gorduroso com tesoura. Procedemos a plicaturas segmentares com fio mononylon 4-0, se necessário.

A ressecção cutânea é sempre feita de maneira tal que o fechamento das bordas seja realizado sem qualquer tensão. A pele é distribuída ao redor do mamilo através de 8 pontos de Gilles com mononylon 5.0, seguindo-se sutura contínua com fio 4.0. Para suturar a incisão vertical, e a horizontal quando presente, damos preferência a pontos

separados subcutâneos com mononylon 4.0, seguida de sutura intradérmica contínua com o mesmo fio (figura 6).

Devido ao amplo descolamento efetuado, utilizamos dreno de sucção em todos os casos.

**Tabela 6**  
**Complicações**

	Nº	%
Hematoma	1	0,4
Seroma	1	0,4
Parcial esteatonecrose reta, vertical	3	1,3
Parcial esteatonecrose reta, lateral	3	1,1
Diminuição de sensibilidade	29	13,3
Cicatriz queloidiana	3	1,3
Deiscência cutânea parcial	4	1,8
Infecção	4	1,8

Depois de cobrir as incisões com curativo microporoso, coloca-se um sutiã da mesma fita, sem tensão para não causar epidermolise, diminuindo assim a carga sustentada pelos pontos internos. Recomendados às pacientes o uso contínuo de sutiã adequada durante pelo menos 60 dias.

## RESULTADOS

Em 60,3% dos casos foi encontrado tecido mamário misto (glândulo-adiposo) (tabela 5) e o volume ressecado variou de 0 a 1055 gramas, uma média de 210 gramas.

Na fase inicial do desenvolvimento desta abordagem observamos três casos com esteatonecrose parcial e um com esteatonecrose total na região do retalho central vertical. A partir de então passamos a realizar um retalho de base mais ampla.

Em três casos encontramos endurecimento da região do retalho lateral correspondendo a nodulações de esteatonecrose nestas áreas devido a manipulação excessiva. Estas nodulações foram o principal motivo de reoperações (7%) para a retirada dos nódulos, sendo realizada cirurgia mamária completa em duas pacientes.

Foi detectado precocemente seroma em um caso. Tratado com punções transcutâneas do pólo lateral, reduziu-se em torno de dois dias.

Todas as complicações relacionadas ao processo de cicatrização foram resolvidas de per se ou através de pequena intervenção ambulatorial (tabela 6).

Todas as pacientes mostraram projeção mamária adequada e oito pacientes (3,6%) apresentaram recidiva da deformidade mamária.

## DISCUSSÃO

As técnicas tradicionais, quando usadas em mamas com base estreita ou discretamente alargada, podem produzir resultados satisfatórios. Porém, mamas com base alargada, de conformação sacular ou com volume excessivo, têm menos possibilidade de atingir resultados semelhantes, visto que os métodos que envolvem a aproximação dos pilares<sup>13,14,15</sup> não permitem uma abordagem satisfatória<sup>11,12,13,16,20</sup>.

O amplo descolamento cutâneo-glandular proposto por esta técnica permite uma visualização e manipulação completa dos diferentes segmentos mamários, o que favorece o tratamento desejado.

A utilização dos três retalhos adiposo-glandulares baseia-se na evidência anatômica da vascularização axial destes segmentos<sup>1,2</sup>.

A mama tem tendência a retomar sua configuração prévia<sup>16</sup>. Este fato é pouco observado com a T.I.R visto que a interposição de retalhos promove uma reformulação da estrutura básica do sistema ligamentar de Cooper, perdendo assim o que poderia ser denominado de "memória estrutural mamária".

Concordamos com os autores que advogam uma base superior bem elaborada e de largura adequada para garantir a sobrevivência do retalho<sup>1</sup>. Esta fato é comprovado pelo baixo índice de complicações observado e pela análise das várias técnicas que também propõem a utilização de um retalho de base superior<sup>7</sup>.

Certos autores<sup>9</sup> buscam resultados semelhantes através do aumento do número de retalhos a serem montados. Porém, autores que propõem ausência de descolamento da base mamária<sup>13,14,15</sup> ou aqueles que utilizam retalhos de base inferior, deixam a mama em posição ptosada e com o pólo superior sem preenchimento satisfatório<sup>9,11,16</sup>.

A ampla liberdade de rotação e avançamento dos retalhos que a T.I.R proporciona permite remodelar as mamas mais difíceis e corrigir assimetrias extensas, sejam elas de ordem constitucional ou seqüelas de intervenções anteriores<sup>12,13,16</sup>.

Em casos determinados esta técnica permite lateralizar a mama apenas pela modificação da ordem ou amplitude da montagem dos retalhos.

Evitamos grandes descolamentos em mamas adiposas para não ocasionar uma redução maior do volume mamário no pós-operatório tardio devido à labilidade e fragilidade natural deste tecido<sup>15</sup>. Por outro lado, pacientes portadoras de grandes hipertrofias ou gigantomastias devem receber cuidados semelhantes para que seja preservada a nutrição dos segmentos glandulares e da pele<sup>1</sup>. Em ambas as situações preferimos manter um pouco mais de volume e aguardar sua evolução, efetuando uma redução secundária se necessário.

A versatilidade da T.I.R. se comprova em casos de implantes mamários que recebem uma sustentação e proteção mecânica suplementar, e também pelo eventual reconhecimento de alterações patológicas intrínsecas devido ao amplo deslocamento e à exposição da mama preconizados por este procedimento.

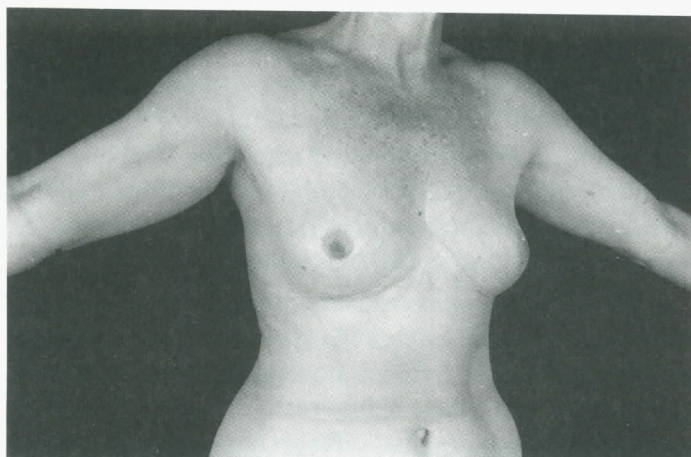
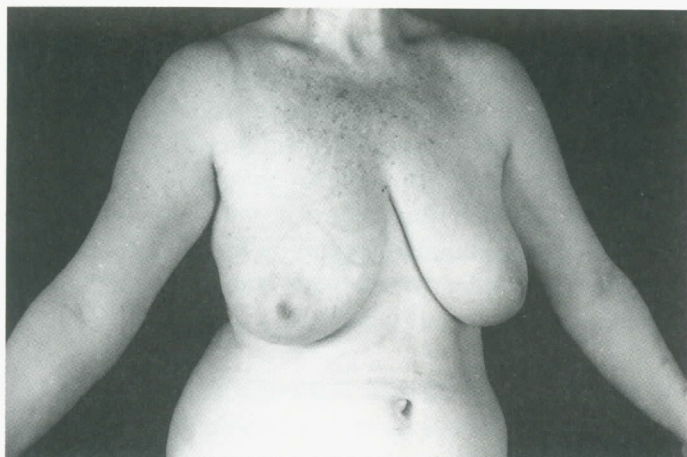
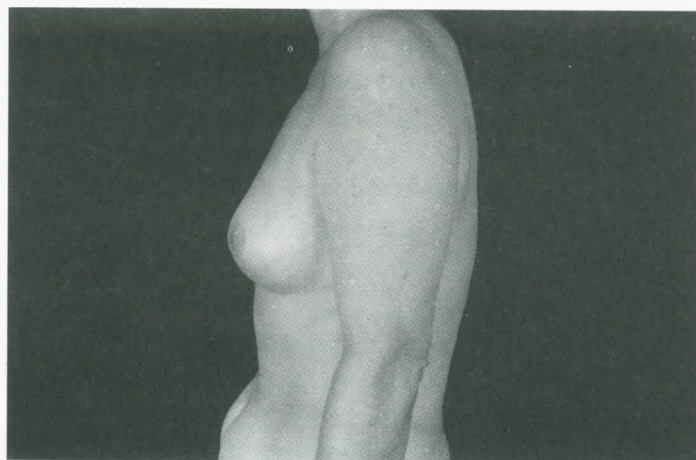
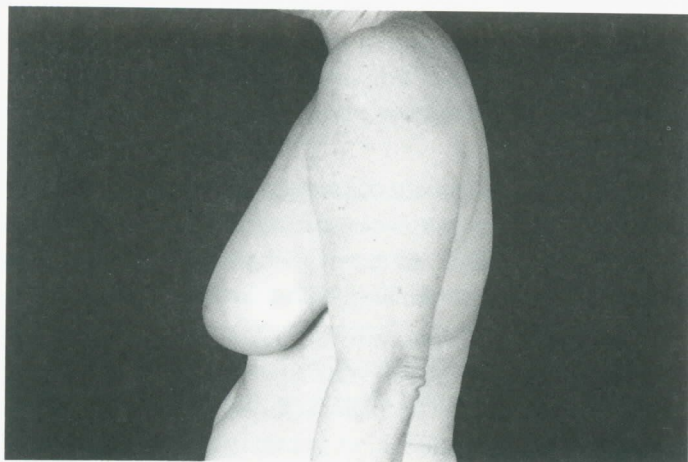
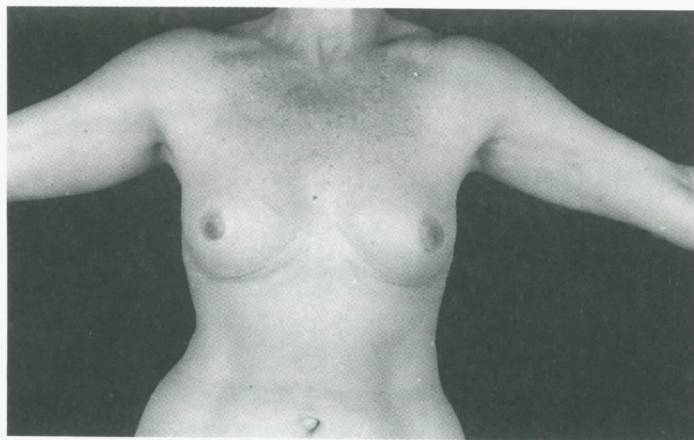
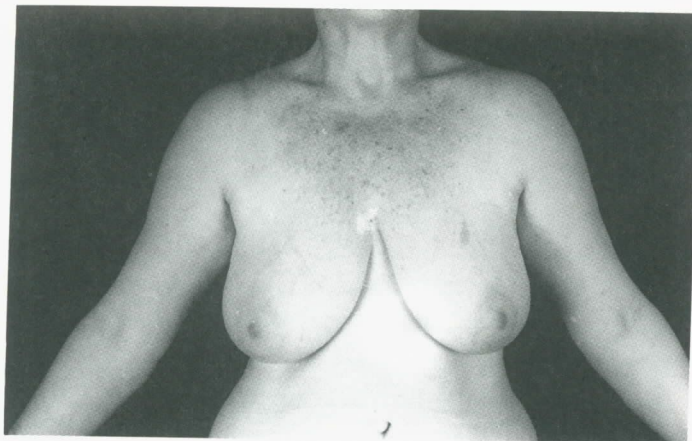
Consideramos desnecessário a utilização de moldes, uma vez que o complexo areolomamilar será conduzido ao ápice da projeção cônica pela própria modificação da estrutura global mamária.

A técnica de Tríplice Interposição de Retalhos produz resultados mais satisfatórios e duradouros, com ampla possibilidade de utilização no atendimento das diferentes exigências e expectativas das pacientes (figura 7 e 8) (tabela 7).

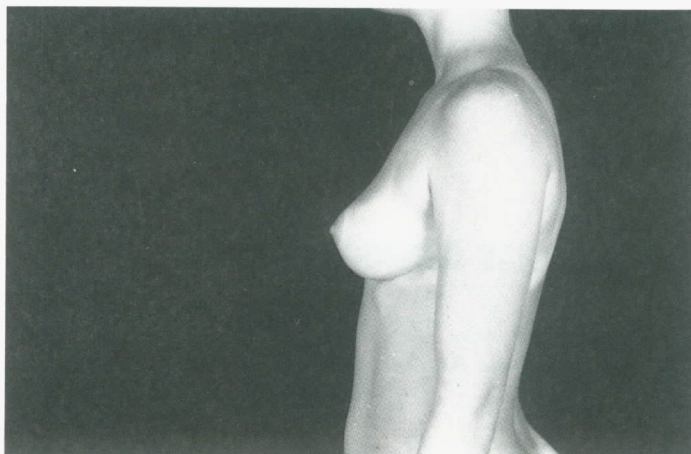
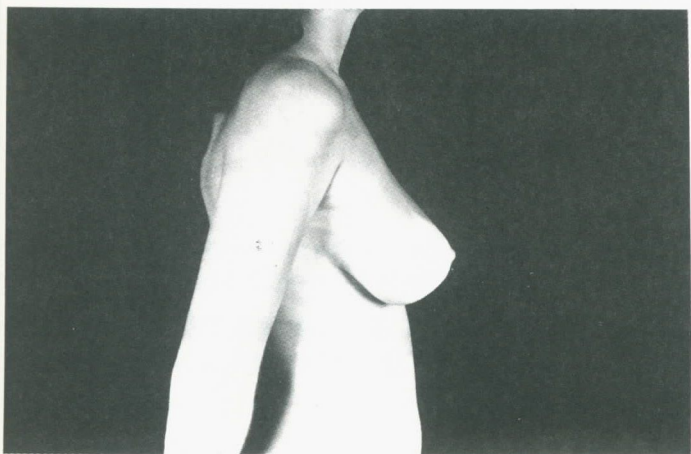
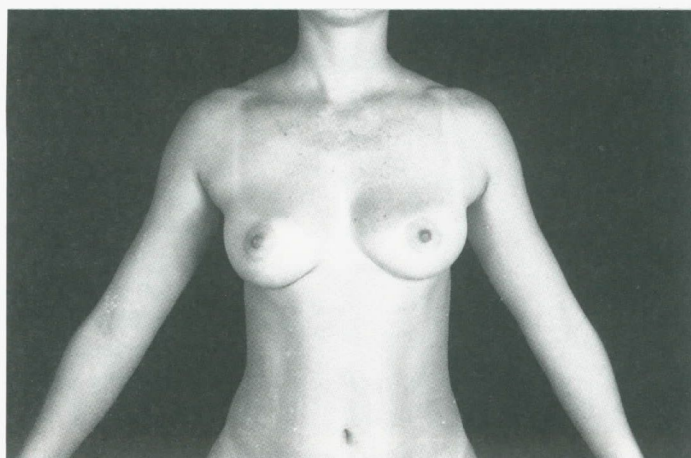
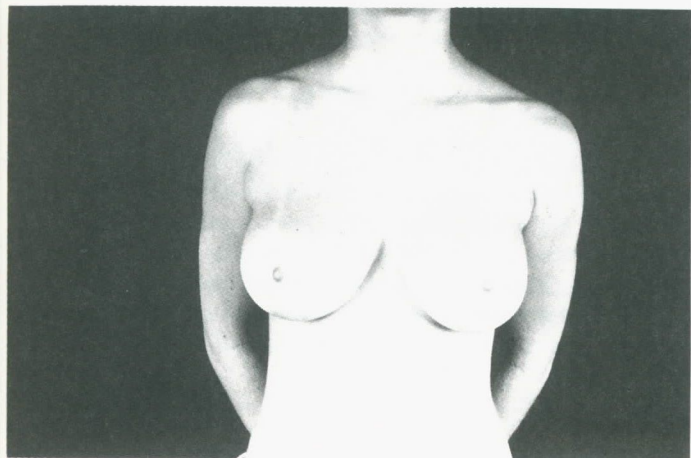
A conificação insuficiente do tecido mamário obtida pelas diversas técnicas existentes nos faz concluir que a forma da mama deve resultar de uma abordagem de seu conteúdo, modelada independentemente da ressecção realizada em nível do envoltório cutâneo<sup>4</sup>. O continente cutâneo deve recobrir apenas o conteúdo já modelado, sem qualquer tração ou tensão, preservando assim as condições ideais para o estabelecimento de cicatrizes de boa qualidade<sup>5,6</sup>.

**Tabela 7**  
**Grau de satisfação da paciente**

	Nº	%
Muito satisfeita	130	59,9
Satisfeita	82	37,7
Insatisfeita	5	2,3



**Figura 7** - Paciente de 58 anos apresentando hipertrofia mamária associada a ptose. Foi feita marcação de Peixoto, resultando numa cicatriz final em "T" invertido (à esquerda fotos pré-operatórias e à direita pós-operatórias depois de 5 anos).



**Figura 8** - Paciente de 27 anos portadora de hipertrofia moderada (à esquerda fotos pré-operatórias e à direita fotos com 5 anos de evolução pós-operatória).

## KEY WORDS

Mastoplasty;  
Breast conifcation;  
Glandulo-adipose flap.

## ABSTRACT

### TRIPLE FLAP INTERPOSITION: PERSONAL TECHNIQUE IN REDUCTIVE MASTOPLASTY AND MASTOPEXY

The unfavorable breast contour resulting from reductive mastoplasty and mastopexy influenced the authors into developing a technique that provided reduction of the breast base and axillary pole, convenient medial position of the lateral pole and substantial conifcation of the breast tissue to help project the areolomammillary complex to the apex of that cone. From March 1987 to December 1994 two hundred and seven operations were performed with this technique that consists of construction of three glandular flaps and maximum preservation of the skin covering. The results obtained showed to be very satisfactory and more lasting.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BERTELLI JA, PEREIRA JFV. The inframammary island flap. Anatomical basis. *Ann Plast Surg* 1994; 32: 315.
2. BIESEMBERGER H. Eine neue Methode der Mammoplastik. *Zentralbl Chir* 1928; 55: 2382.
3. BUSTOS RA, LOUREIRO LEK. Mamoplastia redutora de retalho glandular trilobulado de pediculo inferior por incisão periareolar. *Trans XXIV Congr Cir Plast. Gramado, APLUB, 1985, pp 484.*
4. CALDEIRA AML. New approach to breast surgery. Personal technique. *Annals 8th International Congress on Senology, Rio de Janeiro, Brazil, May 12, 1994, p 1400.*
5. CALDEIRA AML. Nova abordagem de sustentação nas mamoplastias. Communication to the *Jornada Paulista de Cirurgia Plástica. Brazilian Society of Plastic Aesthetic and Reconstruction Surgery, São Paulo, Brazil, June 2, 1994.*
6. CALDEIRA AML. Triple flap interposition technique. Communication to the *11th Congress of the International Confederation of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. Yokohama, Japan, April 16, 1995, pp 188.*
7. CARDOSO AD, PESSANHA MC, PERALTA JM. Three dermal pedicles for nipple-areola complex movement in reduction of gigantomastia. *Ann Plast Surg* 1984; 12: 419.
8. EROL ÖO, SPIRA MA. Mastopexy technique for mild to moderate ptosis. *Plast Rec Surg* 1980; 65: 603.
9. MARTINS PDE. Periareolar mammoplasty with flap transposition. *Rev Soc Bras Cir Plast* 1991; 6: 1.
10. MATHES SJ, NAHAI F, HESTER TR. Avoiding the flat breast in reduction mammoplasty. *Plast Reconst Surg* 1980; 66: 63.
11. McKISSOCK PK. Reduction mammoplasty with a vertical dermal flap. *Plast Reconst Surg* 1972; 49: 245.
12. PEIXOTO G. Reduction mammplasty: a personal technique. *Plast Reconst Surg* 1980; 65: 217.
13. PITANGUY I. Breast hypertrophy. In *Transactions of the International Society of Plastic Surgeons, Second Congress, London, Edinburgh, Livingstone, 160; 502, 1959.*
14. PITANGUY I. Mamoplastias. Estudo de 245 casos consecutivos e apresentação de técnica pessoal. *Rev Bras Cir* 1996 1; 42: 201.
15. PITANGUY I, CALDEIRA AML, ALEXANDRINO A, MARTINEZ JG: Mamoplastia redutora e mastopexia. Técnica Pitanguy. Vinte e cinco anos de experiência. *Rev Bras Cir* 1984; 74: 265.
16. RIBEIRO L. A new technique for reduction mammoplasty. *Plast Reconst Surg* 1975; 55: 330.
17. SCHULTZ RC, MARKUS NJ. Platform for nipple projection: modification of the inferior pedicle technique for breast reduction. *Plast Reconst Surg* 1981; 68: 208.
18. SCHWARZMANN E. Die Technik der Mammoplastik. *Chirurgie* 1930; 2: 932.

19. SKOOG T. A technique of breast reduction. Transposition of the nipple on a cutaneous vascular pedicle. *Acta Chir Scand* 126: 453, 1963.
20. STROMBECK JO. Mammoplasty: Report of a new technique based on the two-pedicicle procedure. *Br J Plast Surg* 1961; 13: 79.

***Endereço para correspondência:***

*Alberto Caldeira*

*R. Visconde de Pirajá, 414/508 - Ipanema  
22410-002 - Rio de Janeiro - RJ*



Wilmar José Manoel  
 Carlos Inácio de Paula  
 Roberto Cesar De Conti  
 Deidimar Cassia Batista  
 Sergio Aidar

## RECIDIVA LOCAL DE CÂNCER DE MAMA: RESSECÇÃO DE PAREDE TORÁCICA COM NOVA TÉCNICA DE RECONSTRUÇÃO

*Rev bras Mastol 1996; 6:80-85*

*Trabalho realizado no Hospital  
 Araújo Jorge da Associação de  
 Combate ao Câncer em Goiás.*

### UNITERMOS

Câncer de mama;  
 Recidiva local;  
 Técnica cirúrgica.

### RESUMO

Os autores apresentam uma nova técnica para reconstrução de parede torácica após ressecção ampla por recidiva local de neoplasia da mama. Quatro pacientes foram submetidas a ressecção de toda a espessura da parede torácica e a reconstrução realizada através de tela confeccionada durante o ato operatório com fios de aço 2.0. Não houve complicações pós-operatórias e duas pacientes foram a óbito por doenças sistêmicas 19 e 21 meses após o procedimento. Duas pacientes se encontram vivas e sem evidência de doença 53 e 61 meses após a cirurgia.

### INTRODUÇÃO

As recidivas locais em câncer de mama acometem de 5 a 30% das pacientes, dependendo do estágio clínico inicial da doença.

A etiologia para tais recidivas é explicada através de três mecanismos<sup>1,2,3,4,5,6,17</sup>: A – células tumorais residuais no campo operatório; B – secção de vasos linfáticos contendo células tumorais; C – disseminação por via hematogênica de células tumorais para a ferida operatória.

Freqüentemente as recidivas locais estão associadas a metástases à distância<sup>8,9</sup>. O tratamento nestas pacientes

envolve, além da cirurgia ablativa, a radioterapia e a quimioterapia<sup>7</sup>. Embora uma grande maioria das pacientes com recidivas locais ou ganglionares já apresente doença sistêmica microscópica, a ressecção da lesão, associada à reconstrução imediata do arcabouço osteocartilaginoso, possibilita, em alguns casos, uma melhora na sobrevida e uma acentuada melhora na qualidade de vida, evitando as manifestações referentes à invasão tumoral local, tais como dor, erosão, sangramento, infecção e sobretudo um desconforto psíquico<sup>10</sup>. Soma-se a estes fatores o mau resultado que as técnicas convencionais de radioterapia e quimioterapia oferecem em tais condições<sup>11</sup>. Em torno de

Prezado Doutor!  
A falta de uma terapêutica adequada na  
Tensão pré-menstrual.  
Alterações fibrocísticas da mama.  
Mastalgia.  
traz dúvidas e insatisfação como  
"efeitos colaterais" ao seu consultório,  
tente uma nova opção, prescreva

**GAMALINE-V**  
tenha de volta a tranquilidade e a  
plena satisfação de suas pacientes  
• sem efeitos colaterais  
• alta eficácia  
• dose única diária



Nome: \_\_\_\_\_  
Especialidade: \_\_\_\_\_  
Endereço: \_\_\_\_\_  
Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_  
CEP: \_\_\_\_\_ Tel.: \_\_\_\_\_

Gostaria de receber: ( ) Informações técnicas sobre GAMALINE-V  
( ) Amostra de GAMALINE-V

Envie este cupom para Herbarium Laboratório Botânico  
Rua Mauá, 838/3 • CEP 80030-200 • Curitiba - PR - Ou ligue para (041)352-1121

#### POSOLOGIA:

- Tensão pré-menstrual: via oral, 1 cápsula/dia, 15 dias antes da menstruação, por 3 meses.
- Mastalgia e alterações fibrocísticas da mama: via oral, 1 cápsula/dia, por 3 a 6 meses.

**Herbarium**  
LABORATÓRIO BOTÂNICO

# Parlodel SRO<sup>®</sup>

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 produtos**). - **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

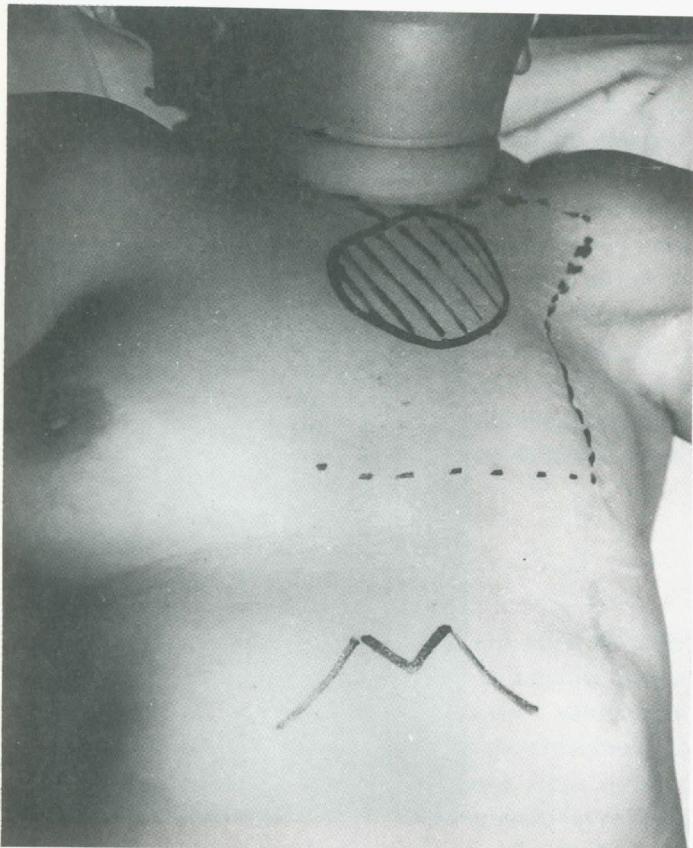
Maiores Informações à Disposição da Classe Médica

35% das pacientes com recidiva local não evidencia doença sistêmica, sendo que nestes casos a abordagem cirúrgica radical possibilita o controle da doença, justificando a agressividade do procedimento necessário em tais casos<sup>12</sup>.

Neste artigo, os autores querem enfatizar o tratamento das recidivas locais que comprometem a espessura da parede torácica, exigindo a abertura do tórax e o sacrifício de estruturas para uma satisfatória margem de segurança. Serão relatados somente os casos em que tiveram de ressecar grandes extensões da parede torácica incluindo pele, partes moles, ossos, cartilagens e estruturas intratorácicas. A reconstrução foi realizada com técnica desenvolvida pelos autores, criando uma nova alternativa ao alcance de uma equipe multidisciplinar que se dedique ao tratamento do câncer de mama.

## MÉTODO E RESULTADOS

Quatro pacientes, no período de abril/91 a setembro/92, com recidiva local de neoplasia maligna da mama, tratadas por mastectomia simples ou mastectomia radical



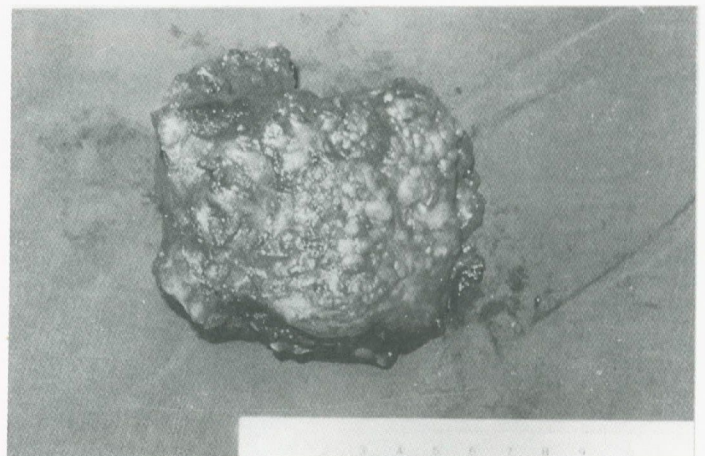
**Figura 1** - Fotografia com desenho esquemático do local da recidiva e a incisão cirúrgica.

modificada, foram submetidas a ressecção de toda a espessura da parede torácica com reconstrução plástica imediata.

A ressecção foi realizada sem a preocupação de preservar tecidos para o fechamento da ferida operatória. O local da recidiva foi marcado com ampla margem de pele radial em torno de lesão, ou lesões, quando a recidiva se tratava de múltiplos nódulos (figura 1). O mesmo procedimento foi adotado, incluindo biópsias de congelação, quando havia extensão da lesão para a pleura parietal, músculos intercostais, costelas, esterno e conteúdo mediastinal. Em um caso, o II, III, IV e V arcos costais foram ressecados numa extensão de 54 cm<sup>2</sup> e nos três casos remanescentes a ressecção incluiu o manúbrio esternal, o terço superior do corpo do esterno, o I, II, III, e IV arcos costais, bilateralmente, e os terços internos de ambas as clavículas (figuras 2 e 3). Em um desses casos houve necessidade de



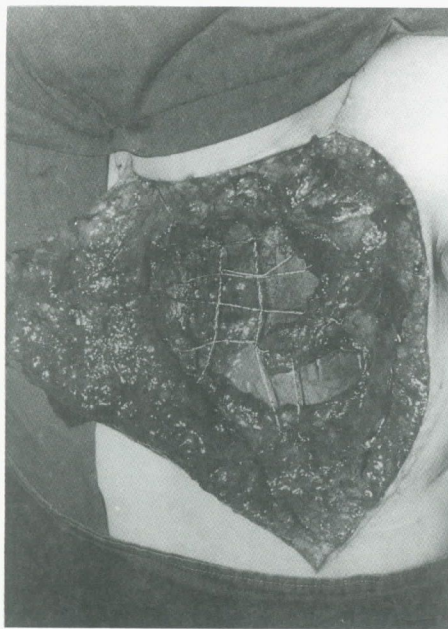
**Figura 2** - Fotografia mostrando o defeito após a ressecção com margem, expondo os cotos das clavículas, os pulmões e estruturas do mediastino.



**Figura 3** - Fotografia da peça cirúrgica obtida com a ressecção em monobloco da recidiva, medindo 54 cm<sup>2</sup>, incluindo 1/3 interno das clavículas, parte de arcos costais bilaterais, 1/3 superior do esterno.

ligadura da veia braquiocefálica esquerda decorrente de invasão tumoral por extensão extranodal da cadeia mamária interna.

A reconstrução nestes casos foi realizada com uma nova alternativa de reconstrução da parede torácica, criada pelos autores, que consiste na confecção de uma tela com fios de aço 2-0, ligando verticalmente os arcos costais inferior e superior que não foram ressecados e horizontalmente, com o mesmo tipo de fio, os cotos das costelas ressecadas formando assim uma tela (figura 4) para a sustentação dos retalhos musculares ou miocutâneos para a cobertura do defeito da parede torácica, com melhor e mais rápida recuperação pós-operatória (figuras 5, 6 e 7).



**Figura 4** - Fotografia da tela de fio de aço 2.0 sendo confeccionada.



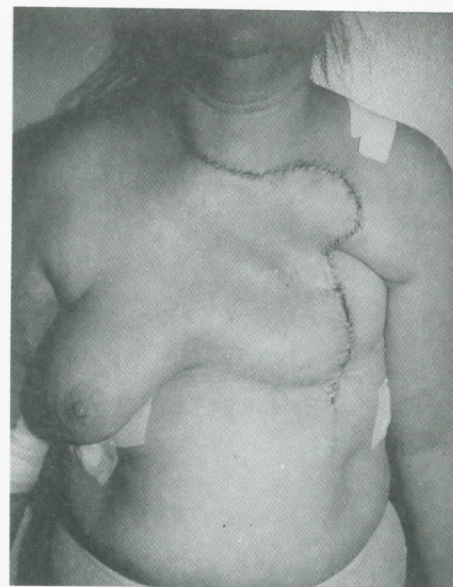
**Figura 5** - Retalho do músculo peitoral maior contralateral usado para recobrir a tela.

## Paciente 1

M.M.S.A., 44 anos, foi submetida há oito anos a mastectomia radical modificada por carcinoma ductal infiltrante da mama direita, T2NOMO, sem nenhuma outra modalidade terapêutica complementar. Após 6 anos de seguimento apresentou recidiva em cadeia mamária interna ipsilateral, tendo sido submetida a radioterapia e quimioterapia com adriamicina, ciclofosfamida, fluorouracil,



**Figura 6** - Aspecto do retalho muscular colocado sobre a tela.



**Figura 7** - Aspecto final em pós-operatório imediato.

vincristina, sem resposta terapêutica. Foi submetida em setembro de 1992 a ressecção ampla da tumoração, com peça operatória de 14x9 cm que incluía terços internos das clavículas, I, II, III e IV arcos costais bilaterais, manúbrio esternal, terço superior do esterno e ligadura de veia braquiocefálica esquerda por extensão direta de gânglio da cadeia mamária interna. A reconstrução foi realizada pela confecção da tela de aço já referida e cobertura do defeito com retalho do músculo peitoral maior contralateral e pele adjacente. Evoluiu no pós-operatório com edema transitório do membro superior esquerdo. Fez recidiva em ossos e fígado 3 meses após o procedimento e foi a óbito 8 meses após a recidiva sistêmica, sem evidência de doença loco-regional.

## Paciente 2

E.M.S.A., 48 anos, submetida a mastectomia radical modificada à esquerda em 1988 em outra instituição, radioterapia complementar e quimioterapia adjuvante. Em julho/91 desenvolveu recidiva no plastrão, tendo sido submetida a um reforço de radioterapia, sem resposta.

Desenvolveu em seguida recidiva na cadeia mamária interna ipsilateral, quando se submeteu a quimioterapia de segunda linha com fluorouracil, epirubicina e ciclofosfamida por 5 ciclos, sem resposta terapêutica. Em março de 1992 foi realizada ressecção ampla da parede torácica com peça cirúrgica de 13x12 cm que incluía os terços internos das clavículas, manúbrio esternal, I, II, III e IV arcos costais bilaterais, terço superior do esterno e tegumento comprometido. A reconstrução foi realizada com tela de aço, retalho muscular do peitoral maior contralateral e pele adjacente. Evoluiu sem complicações e após 9 meses de seguimento a parede torácica mostra-se livre de doença, porém com o aparecimento de metástases ganglionares na fossa supraclavicular esquerda. Fez derrame pleural 18 meses após o procedimento cirúrgico e evoluiu com linfangite e foi a óbito após 1 mês de tratamento do derrame pleural, através de pleurodese, sem evidência de doença loco-regional.

## Paciente 3

D.B.S., 39 anos, apresentava em abril de 1989, tumoração que comprometia quase toda a mama direita e axila ipsilateral livre de metástases. Foi submetida a mastectomia simples e o anatomopatológico revelou tratar-se de fibrossarcoma grau III de anaplasia. Após 3 anos de seguimento apresentou recidiva local quando foi realizada toracectomia com peça cirúrgica de 16x12 cm que incluía os terços internos das clavículas, manúbrio esternal, terço superior do esterno, I, II, III e IV arcos costais bilaterais e

tegumento comprometido. A reconstrução se fez através de tela de aço e retalho miocutâneo do grande dorsal. Submeteu-se em seguida a radioterapia complementar e evoluiu sem complicações, encontrando-se sem evidência de doença após 4 anos e 5 meses de *follow up*.

## Paciente 4

M.D.C., 51 anos, em março de 1990 foi submetida a mastectomia radical modificada à esquerda, por carcinossarcoma da mama. Apresentou recidiva local após 5 meses, quando foi submetida a ressecção da tumoração de partes moles com peça de 3x2,2 cm e a reconstrução realizada com retalho cutâneo local. O anatomopatológico foi de osteossarcoma grau III de anaplasia. Realizou-se então radioterapia como tratamento complementar. Em seguida apresentou nova recidiva desta vez em arcos costais, sob o retalho cutâneo. Foi então realizada toracectomia com peça cirúrgica de 9x6 cm que incluiu o II, III, IV e V arcos costais esquerdos. A reconstrução foi realizada com a tela de aço e cobertura com retalho do músculo reto abdominal contralateral e pele da região. Evoluiu sem intercorrências e atualmente se encontra sem evidência de doença 5 anos e 1 mês após a cirurgia.

## DISCUSSÃO

Apesar de parecer que a recidiva local pós-mastectomia não afeta a sobrevida global em pacientes com câncer de mama avançado ou mesmo com doença inicial, as manifestações locais podem ser devastadoras para as pacientes<sup>19</sup>. Recidiva local seguida do tratamento primário do câncer de mama, varia de 5% no estádio clínico I até cerca de 25% nos estádios clínicos II e III. Estas recidivas se associam com metástases a distância, em 60 a 100% dos casos<sup>18</sup>. Recidiva na parede torácica por câncer de mama é resultante de uma variedade de fatores anatômicos e biológicos. O mais comum é o crescimento de metástases resistentes, tanto no sítio da cirurgia primária como metástases microscópicas em múltiplos locais a distância. Nesta situação, a recidiva em parede torácica representa um fator preditivo de doenças sistêmicas que se manifesta geralmente entre um e quatro meses<sup>16</sup>. Por outro lado, a recidiva local pode resultar de células residuais no campo operatório na ausência de doença sistêmica. Os locais mais comuns de recidiva são a cicatriz cirúrgica prévia, nódulos cutâneos ou subcutâneos e infiltração por células carcinomas da fáscia do músculo peitoral maior ou músculos intercostais. Pode também ocorrer invasão lítica do esterno e costelas pelo tumor ou extensão extracapsular de gânglios

mamários internos. Existe também recidiva com padrão inflamatório com invasão linfática microscópica intradérmica após cirurgia curativa para o carcinoma ductal invasivo não inflamatório. Recidiva na cicatriz cirúrgica é devida provavelmente a implantes microscópicos de células malignas durante a cirurgia curativa. A maioria das recidivas nodulares é cutânea ou subcutânea e provavelmente representa infiltração de linfáticos intradérmicos ou implantantes subdérmicos com invasão da epiderme. Recidiva local por tecido mamário residual depois de mastectomia é rara. Os resultados da sobrevida a longo prazo com cirurgia ou radioterapia isolada para os pacientes com recidiva local é pobre<sup>16</sup>. Probstfeld e col. estudaram 106 pacientes que desenvolveram recidiva na parede torácica depois do tratamento com a mastectomia radical, mastectomia radical modificada ou mastectomia simples<sup>13</sup>. As pacientes foram tratadas com a excisão simples da recidiva, radioterapia exclusiva ou excisão simples com um

seguimento de 6 meses a 12 anos. A excisão cirúrgica simples, mostrou recidiva em 62% dos casos, a radioterapia exclusiva 83% e a combinação de cirurgia e radioterapia em 30% dos casos. Outros autores fizeram uso de quimioterapia intra-arterial seguida de cirurgia, radioterapia e consolidação com quimioterapia sistêmica<sup>14,15</sup> e conseguiram controle local em 15 de 16 pacientes que foram tratados com este método em 5 anos de seguimento.

A recidiva em parede torácica após mastectomia continua sendo um grande problema. Nossos dados e de outros autores sugerem que a cirurgia agressiva associada a quimioterapia e radioterapia podem proporcionar uma melhor qualidade de vida e em alguns casos uma maior sobrevida livre de doença. A reconstrução da parede torácica com tela de aço confeccionada durante o ato operatório, com fios de aço 2-0, representa uma alternativa barata e acessível a quaisquer instituições em nosso meio.

## KEY WORDS

Breast cancer;  
Local recurrence;  
Surgical technique.

## ABSTRACT

### LOCAL RECURRENCE OF BREAST CANCER: RESECTION OF THE CHEST WALL WITH A NEW RECONSTRUCTION TECHNIQUE

The authors present a new technique for the reconstruction of the chest wall after major resection for local recurrence of breast cancer. Four patients were submitted to resection of all thickness of the chest wall and its reconstruction was done through using a mesh prepared during the operation, with 2.0 steel suture threads. No post-operative complications were observed and two patients died 19 and 21 months due to systemic disease. Two patients are alive without evidence of the disease 53 and 61 months after the surgery.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AUCHINCLOSS H. The nature of local recurrence following radical mastectomy. *Cancer* 1958; 11: 611-619.
2. BEDWINK JM, LEE J, FINEBERG B et al. Prognostic indicators in patients with isolated local-regional recurrence of breast cancer. *Cancer* 1981; 47: 2232-2235.
3. CHEN KK, NONTAGUE ED, OSWALD MJ. Results of irradiation in the treatment of locoregional breast cancer recurrence. *Cancer* 1985; 56: 1269-1273.
4. CHU FHC, LIN F, KIM JH et al. Locally recurrent carcinoma of radiation therapy. *Cancer* 1976; 37: 2677-2681.
5. DONEGAN WL, PEREZ-MESA CM, WATSON RF. A biostatistical study of locally recurrent breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1966; 122: 529-540.
6. GILLILAND MD, BARTON RM, COPELAND EM III. The implications of local recurrence of breast cancer as the first site of therapeutic failure. *Ann Surg* 1983; 197: 284-287.
7. GHOSSEIN N, VILCOQ J, STACEY P et al. Conservation surgery and radiotherapy in the treatment of localized breast cancer. A retrospective analysis. *Front Radiat Ther Oncol* 1983; 17: 102-109.
8. HELLMAN S, HARRIS J, CANELLOS G et al. Cancer of the breast. In De Vita V, Hellman S, Rosenberg S: *Cancer – Principals and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Company, pp 914-962, 1990.
9. HORTOBAGYI G. Comprehensive management of locally advanced breast cancer. *Cancer* 1990; 66: 1387-1391.

10. LEFFALL L. Surgical management of metastatic and locally advanced breast cancer. In Feig S, McLelland R.: *Breast Carcinoma: Current Diagnosis and Treatment*. New York: Masson, p. 505-511, 1993.
11. McKENNA JR RJ, McMRURTREY MJ, LARSON DL, et al. A perspective on chest wall resection in patients with breast cancer. *Ann Thorac Surg* 1984; 38: 482-487.
12. MUELLER C. Perspectives on primary treatment, local recurrence, and ultimate outcomes: Statistics on breast carcinoma. In Gant T, Vasconez L: *Postmastectomy Reconstruction*. Baltimore: Williams & Wilkins, pp 5-17, 1988.
13. PROBSTFELD M, O'CONNELL T. Treatment fo locally recurrent breast carcinoma. *Arch Surg*. 1989; 124: 1127-1130.
14. STEPHENS F. Intraarterial induction chemotherapy in locally advanced stage III breast cancer. *Cancer* 1990; 66: 645-650.
15. STEPHENS F, HARKER G, CREA P et al. Intraarterial chemotherapy as treatment in advanced and fungating primary breast cancer. *Lancet* 1980; 2: 435-438.
16. STOTTER A, McNEESE M, AMES F, OSWALD M et al. Predicting the rate and extent of locoregional failure after breast conservation therapy for early breast cancer. *Cancer* 1989; 64: 2217-2225.
17. TOONKEL LM, FIX I, JACOBSON LH et al. The significance of local recurrence of breast cancer as the first site of therapeutic failure. *Ann Surg* 1983; 197: 284-287.
18. VALAGUSSA P, BONADANNA G, VERONESI U. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy: Analysis of 71 consecutive patients. *Cancer* 1978; 12: 1170-1178.
19. WILSON R. Surgical management of locally advanced and recurrent breast cancer. *Cancer* 1984; 53: 752-757.

***Endereço para correspondência:***

*Wilmar José Manoel*

*Rua 261-A esq. c/ 242, 1.174*

*74 603-190 - Goiânia - GO*



Filomena M. Carvalho  
Alfredo Carlos S. D. Barros  
José Aristodemo Pinotti

Trabalho realizado na Clínica  
Ginecológica da Faculdade de  
Medicina da USP e Centro de  
Referência da Saúde da Mulher,  
em São Paulo.

## CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* DE MAMA: BASES HISTOPATOLÓGICAS E ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

Rev bras Mastol 1996; 6:86-94

### UNITERMOS

Câncer de mama;  
Carcinoma ductal *in situ*.

### RESUMO

O carcinoma ductal *in situ* da mama (CDIS) é uma proliferação epitelial neoplásica, constituída por células de padrão ductal, que assumem diversos tipos de arranjo e não invadem a membrana basal ao exame histopatológico. Conforme o arranjo o CDIS pode ser classificado em cribiforme, micropapilar, sólido e papilífero. Em qualquer um dos tipos pode haver necrose central, denominada comedonecrose. A presença de comedonecrose e o alto grau nuclear conferem ao CDIS características de maior agressividade. Os autores discutem os fatores prognósticos relacionados ao CDIS e comentam as estratégias de tratamento possíveis. É proposta conduta de tratamento cirúrgico conservador, tipo ressecção local ampliada, sem dissecação axilar, seguida de radioterapia, como conduta de rotina. Em casos particulares entretanto, pode ser indicada a mastectomia total e/ou a dissecação axilar de nível I.

O incentivo ao rastreamento mamográfico para detecção precoce do câncer de mama tem provocado um sensível aumento na prevalência dos carcinomas não invasivos. Em nossa experiência em laboratório de clínica particular observamos um aumento na frequência de carcinoma intraductal, que passou de 7,7% entre as lesões diagnosticadas primariamente através dos sinais clínicos, para 27,8% para pacientes assintomáticas, portadoras de imagem mamográfica não palpável<sup>4</sup>.

O acompanhamento de carcinomas *in situ* da mama vem nos mostrando que estas lesões não representam uma entidade única, de evolução previsível, mas um grupo de alterações com comportamento biológico variável, dependente de características intrínsecas à mesma, que se

traduzem através de apresentações clínico-patológicas diversas e que devem ser discutidas para que se aplique a estratégia de tratamento e seguimento mais eficiente para cada caso.

Esta revisão tem por objetivo relatar alguns dos aspectos já conhecidos sobre a morfologia e o comportamento biológico dos carcinomas *in situ* de mama, que devem ser considerados no planejamento terapêutico, permitindo que se aplique a terapêutica mais próxima do ideal, com os menores índices possíveis de recidiva e melhores resultados cosméticos, talvez o maior desafio da mastologia contemporânea.

Os carcinomas *in situ* ou não invasores de mama, são assim denominados porque as células neoplásicas, embora

com características malignas, não ultrapassam a membrana basal.

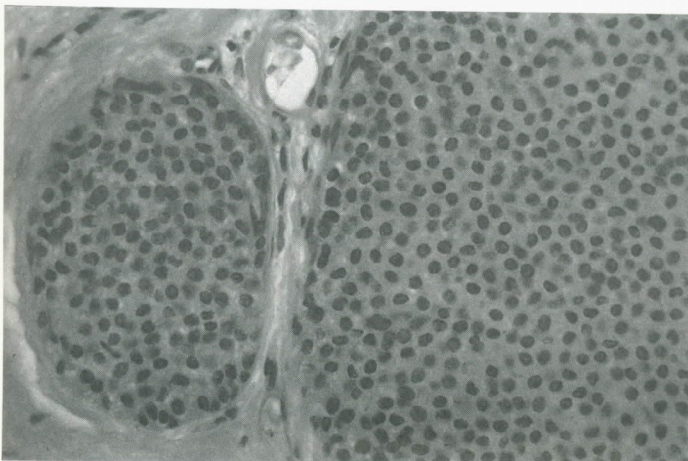
Os carcinomas *in situ* de mama podem ser subdivididos em carcinomas ductais *in situ* (CDIS) e carcinoma lobular *in situ* (CLIS). Tal classificação considera o fenótipo morfológico da célula neoplásica e não a localização da neoplasia, que pode, em ambos os casos, estar em ductos ou lóbulos. Embora a grande maioria dos CLIS se origine no lóbulo, ambas lesões têm origem na unidade ducto terminal-lobular.

O CLIS é definido histologicamente pela presença de mais de 50% dos ácidos ou ductulos de uma unidade ducto terminal-lobular totalmente preenchidos e distendidos às custas de proliferação epitelial monótona, constituída por células pequenas, não coesas, com alta relação núcleo-citoplasmática e hipercromáticas (figura 1). Se estas alterações ocorrem em menos da metade dos ácinos de uma unidade lobular, então a lesão é classificada como hiperplasia lobular atípica.

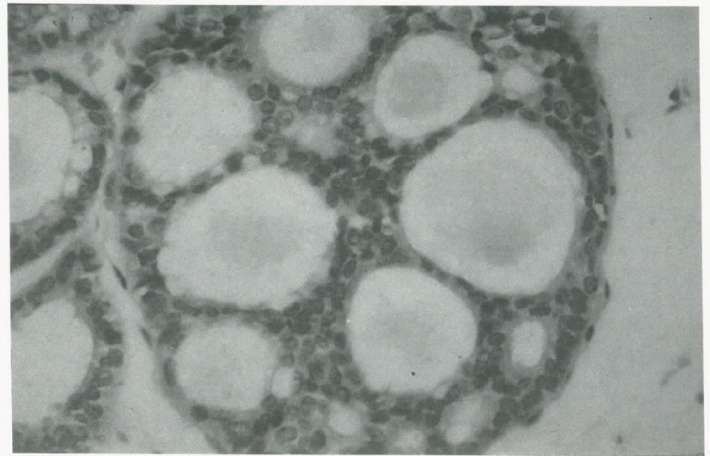
Os CDIS da mama é definido como proliferação epitelial neoplásica, intraductal ou intraductular, constituída por células de padrão ductal que assumem diversos tipos de arranjo e apresentam graus variáveis de atipia, sem sinais de ruptura da membrana basal ao exame histológico de rotina. Não excluem o diagnóstico de CDIS a reação desmoplásica periductal, nem a interrupção da membrana basal identificada por técnicas especiais, como a microscopia eletrônica ou exame imuno-histoquímico.

Os CDIS e CLIS apresentam comportamentos biológicos e clínicos tão distintos, que devem ser considerados em separado.

Os CDIS, além de marcadores de risco, são considerados lesões precursoras do câncer, porque na sua evolução natural, os casos não tratados evoluem para



**Figura 1** - Carcinoma lobular *in situ*: ácinos distendidos por população monótona de células (HE-400X).



**Figura 2** - Carcinoma intraductal cribriforme (HE-400X).

invasão entre 28 a 53% das vezes<sup>17,21</sup>, ao passo que os CLIS devem ser considerados apenas como indicadores de risco para o carcinoma invasor, de qualquer tipo histopatológico e em igual probabilidade na mama contra-lateral<sup>10</sup>.

O conceito de CLIS foi apresentado por Foote e Stewart em 1941<sup>6</sup>. Desde então houve muitas discussões sobre o comportamento biológico destas lesões, questionando-se, sobretudo, se as mesmas eram realmente precursoras do câncer invasivo ou somente indicadoras de risco, situação que dispensaria, portanto, a denominação “carcinoma”, assim como esforços em distingui-las das hiperplasias atípicas.

A denominação “neoplasia lobular” foi proposta por Haagensen e col.<sup>10</sup> em 1978, baseados no estudo de 211 pacientes portadoras de lesões que seriam classificadas como CLIS por outros autores. Destas pacientes, 17,1% desenvolveram carcinoma em uma das mamas, seguidas por período de 1 a 42 anos (mediana de 14 anos). Rosen e col.<sup>22</sup> também encontraram desenvolvimento de câncer em ambas as mamas. Em seu material, o tipo histológico mais frequente foi o carcinoma ductal invasivo, seguido do carcinoma lobular infiltrativo e, mais raramente, carcinomas colóide e tubular.

Recentemente, Tavassoli<sup>30</sup> propôs a denominação “neoplasia lobular”, sugerindo uma graduação de 1 a 3 baseada na magnitude das alterações citológicas, arquiteturais e quantitativas. Neste sistema, o grau 1 corresponde às hiperplasias lobulares atípicas enquanto que o grau 3 inclui os casos clássicos de CLIS.

Mesmo sendo considerados à parte, os CDIS representam um grupo ainda heterogêneo. O conhecimento acerca de sua evolução foi até pouco tempo baseado no estudo de lesões diagnosticadas através de manifestação clínica, como nódulos palpáveis, doença de Paget ou fluxo papilar, o que representava já uma fase avançada da doença. Atualmente estas lesões são diagnosticadas através de

imagens mamográficas, em fase frequentemente muito precoce. Além destas formas de detecção, o carcinoma intraductal pode ser um achado incidental nas ressecções por doenças benignas ou por finalidade estética.

Alguns autores puderam observar que o CDIS diagnosticado incidentalmente tem prognóstico melhor do que o diagnóstico é feito através de sinal clínico ou imagem mamográfica<sup>9</sup>.

A partir deste ponto, outros fatores têm sido considerados para melhor prever a distribuição da lesão na mama, o risco de recidiva e sua relação com o carcinoma invasivo, tais como tipo histológico, presença de comedonecrose, grau nuclear, extensão da lesão, margens cirúrgicas, marcadores moleculares e formas de tratamento.

## FATORES PROGNÓSTICOS DO CDIS

### A) Classificação histológica

A classificação histológica dos carcinomas intraductais baseia-se principalmente no arranjo arquitetural que as células neoplásicas assumem no espaço envolvido: cribriforme, micropapilar, sólido e papilífero. Alguns autores consideram o comedocarcinoma como um tipo histológico distinto dos demais, e outros admitem outros tipos como o carcinoma apócrino intraductal e o carcinoma hipersecretor<sup>30</sup>.

As células neoplásicas, em todos os tipos, são, por definição, do tipo ductal, com graus variáveis de atipia e diferenciação e alteração apócrina.

O padrão cribriforme se caracteriza por proliferação epitelial que deixa espaços regulares, em geral redondos, de bordas nítidas (figura 2). O tipo micropapilar apresenta tufos de células neoplásicas fazendo saliência em direção ao



Figura 3 - Carcinoma intraductal micropapilar (HE-400X).

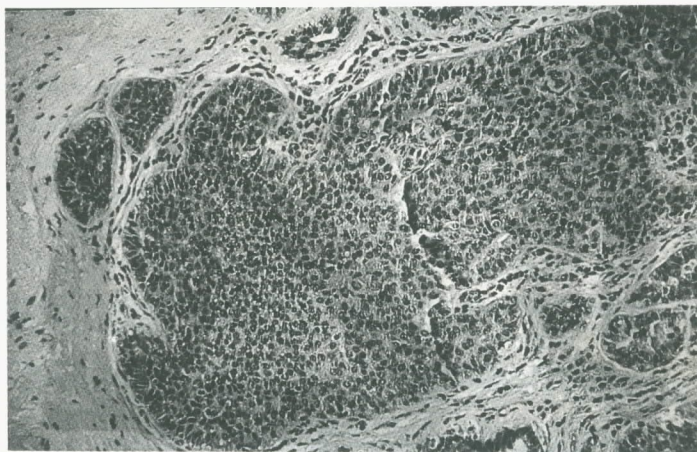


Figura 4 - Carcinoma intraductal sólido (HE-100X).

lúmen, desprovidos de eixo vascular (figura 3). O padrão sólido caracteriza-se pela distribuição das células neoplásicas ocluindo totalmente o espaço luminal dos ductos envolvidos (figura 4).

Estes diferentes subtipos podem coexistir, determinando formas mistas que ocorrem na metade dos casos aproximadamente.

O diagnóstico diferencial com as hiperplasias é muitas vezes difícil, sobretudo para os subtipos cribriforme, micropapilar e sólido. O diagnóstico de carcinoma depende de critérios citológicos, arquiteturais e extensão das alterações. Nos CDIS as células neoplásicas são monótonas e têm limites intercelulares nítidos, dispendo-se regularmente na estrutura envolvida, sem a participação de células miopiteliais e sem os comemorativos das hiperplasias comuns, como o arranjo sincicial e a variação na forma dos núcleos. A coexistência de critérios de benignidade e malignidade suporta o diagnóstico de hiperplasia atípica. Nestes casos, o diferencial depende da extensão das alterações. O diagnóstico de CDIS é feito quando as alterações neoplásicas estão presentes em área de mais de 2mm, segundo Tavassoli<sup>30</sup> ou em pelo menos 2 espaços de acordo com Page e col.<sup>18</sup>.

Embora os critérios possam parecer claros, é inevitável que haja um certo grau de subjetividade, nos alertando para a possibilidade de um grupo de lesões proliferativas intraductais atípicas cujo comportamento biológico não pode ser precisado somente através de critérios morfológicos. Nestes casos, deve haver um perfeito entrosamento entre mastologista e patologista para que cada caso seja analisado individualmente quanto à conduta, levando-se em consideração extensão da lesão, grau de atipia nuclear e alterações associadas.

O padrão papilífero é encontrado em ductos maiores e é caracterizado por papilas verdadeiras complexas,

Roche

# Proteção Para As Membranas Celulares.



Combata os radicais livres com Ephynal<sup>®</sup>, o antioxidante biológico da Roche.

**Composição:** 400mg de acetato de DL- $\alpha$ -tocoferol. **Indicações:** necessidades aumentadas de vitamina E, distúrbios da absorção, abetalipoproteinemia, doenças hematológicas hereditárias, dislipoproteinemia, coadjuvante nas afecções musculares e do tecido conjuntivo. **Precauções:** na hipoprotrombinemia por deficiência de vitamina K e anemia por deficiência de ferro. **Reações adversas:** doses diárias de até 800mg em geral não provocam efeitos secundários. Doses de 1.000mg podem provocar distúrbios gastrointestinais passageiros. **Interações medicamentosas:** doses elevadas de vitamina E reduziram a absorção das vitaminas A e K. O uso de antiácidos contendo hidróxido de alumínio reduz a absorção das vitaminas lipossolúveis. O uso de anticoagulantes derivados da cumarina pode levar à hipoprotrombinemia. O uso com suplementos de ferro altera a resposta hematológica na anemia por deficiência de ferro. **Posologia:** varia de 100 a 800mg ao dia, de acordo com a indicação ou a critério médico. **Apresentação:** cápsulas gelatinosas de 400mg - caixas com 30.



Ephynal<sup>®</sup>. A vitamina E da Roche.



# Nolvadex<sup>®</sup>

tamoxifeno

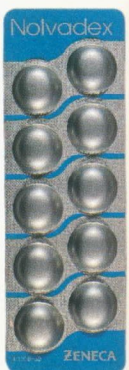
## Refletindo Qualidade de Vida.

### Dose única diária:

- Retarda a recidiva e melhora a sobrevida no câncer precoce de mama.<sup>1</sup>
- Traz benefícios máximos quando o tratamento supera 2 anos.<sup>1,4</sup>
- Há evidência de efeito cardioprotetor: reduz a incidência de IM fatal em pacientes com câncer de mama.<sup>1,2</sup>
- Produz efeito favorável sobre os lipídios sanguíneos.<sup>3</sup>
- Protege contra a diminuição da densidade mineral óssea.<sup>5</sup>
- 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<sup>®</sup>**: 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 endométrico 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. Foi relatado um aumento na incidência de alterações endometriais, incluindo hiperplasia, pólipos e câncer, associado ao tratamento. Investigar prontamente sangramento vaginal anormal. **REAÇÕES ADVERSAS**: Ondas de calor, sangramento vaginal, 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 desenvolveram hipercalemia no início do tratamento. Diminuição na contagem de plaquetas. Distúrbios visuais, inclusive alterações corneanas, catarata e retinopatia. Tumores ovarianos císticos ocasionalmente em mulheres na pré-menopausa. Relatos pouco frequentes de eventos tromboembólicos, risco aumentado quando em combinação com agentes citotóxicos. Alterações dos níveis das enzimas hepáticas e, em raras ocasiões, gordura no fígado, colestase e hepatite. Foi relatado fibrona uterino. Foi observada leucopenia 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

Informações para a vida

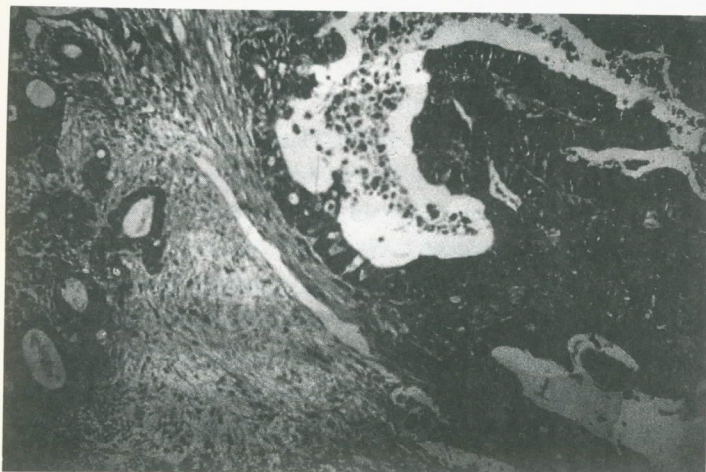
**ZENECA**  
TRAZENDO SAÚDE À VIDA

Zeneca Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rod. Raposo Tavares, Km 26,9

06700-000 - Cotia - SP

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



**Figura 5** - Carcinoma papilífero intraductal (HE-100X).

apresentando eixo vascular, circundado por células neoplásicas sem participação do componente mioepitelial (figura 5).

O carcinoma intraductal cribriforme representa o tipo de melhor prognóstico no que se refere a risco de recidiva e microinvasão. Vem freqüentemente associado ao carcinoma micropapilar que, apesar de apresentar baixo risco de microinvasão, mostra altas taxas de multicentricidade<sup>19</sup>. A grande maioria dos trabalhos tende a agrupar os tipos cribriforme e micropapilar, não só pela freqüente associação, mas pela apresentação radiológica similar e por apresentarem características histológicas relacionadas a melhor prognóstico, como menor tamanho, grau nuclear I ou II, e ausência de comedonecrose. De fato, embora exista uma tentativa de definir prognóstico a partir do tipo histológico, este depende, muito mais diretamente, das demais características de apresentação.

O carcinoma papilífero intraductal ou intracístico não infiltrativo representa uma entidade distinta dos demais subtipos histológicos do carcinoma intraductal. Incide em mulheres em faixa etária mais tardia e se origina no interior de cistos ou de ductos maiores, quando deve ser diferenciado dos papilomas intraductais. Apresenta-se geralmente como lesão macroscópica e única. Quando ocorre a invasão, esta se faz como carcinoma ductal invasivo. Na ausência de invasão podem ser seguramente tratados somente pela excisão local.

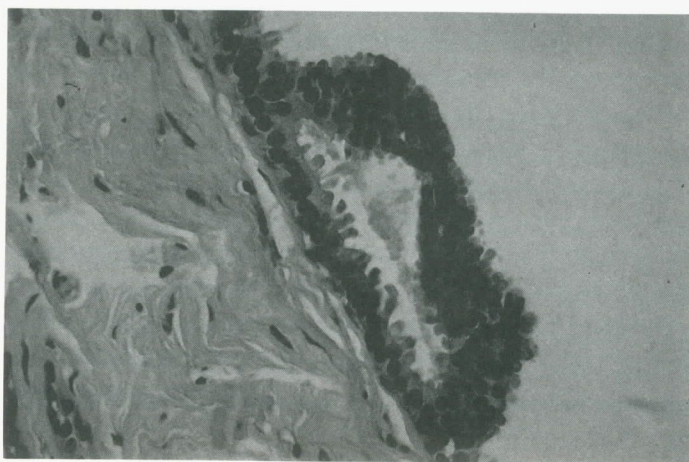
## B) Comedonecrose

A necrose central que pode ocorrer nos CDIS é denominada comedonecrose e pode ser identificada em qualquer um dos subtipos histológicos descritos acima, freqüentemente associada a microcalcificações distróficas

(figura 6). A importância da comedonecrose dos CDIS foi enfatizada por vários autores<sup>15,19</sup>. Para alguns autores a presença de necrose central define o comedocarcinoma, enquanto que outros reservam esta denominação desde que ela esteja associada a alto grau nuclear<sup>20</sup>. Os comedocarcinomas apresentam taxa de microinvasão de 20% comparada com níveis de menos de 7% encontrada nas formas não comedo – quando deixam de ser considerados *in situ* – e taxa de recidiva após tratamento conservador de 8%, muito superior ao 1% visto nas demais lesões<sup>29</sup>. Evidentemente, nestes resultados está embutida a influência do grau nuclear.

## C) Grau nuclear

A importância da graduação nuclear como marcador de agressividade dos CDIS está bem demonstrada por vários autores<sup>5,12</sup>. Embora possa haver alguma variação no sistema de graduação, ele basicamente inclui volume nuclear, distribuição da cromatina e características do nucléolo. Os núcleos podem ser pequenos (diâmetro equivalente ao de 1,5 hemácias), intermediários (diâmetro entre 1,5 e 3 hemácias), ou grandes (diâmetro maior do que 3 hemácias). A distribuição da cromatina pode ser uniforme, grosseira irregular, ou agrupada na periferia do núcleo. O nucléolo



**Figura 6** - Carcinoma intraductal cribriforme com comedonecrose central (HE-400X).

pode estar ausente ou presente e, nestes casos, pode ser basofílico ou eosinofílico, grande ou pequeno, e ainda de contornos regulares ou irregulares. Neoplasias de baixo grau apresentam núcleos pequenos, com cromatina densa e nucléolo ausente ou pequeno e basofílico. Em contrapartida, o alto grau é definido por núcleos grandes, vesiculosos e macronúcleolo eosinofílico.

Segundo Silverstein e col.<sup>28</sup>, em Van Nuys, o grau nuclear é o melhor fator na previsão de recorrência de

pacientes tratadas com ressecção local e radioterapia, quando as taxas de recidiva local em 8 anos foram zero para o grau nuclear I, 10% para o grau nuclear II e 34% para o grau nuclear III.

A classificação de Van Nuys para o CDIS prevê a utilização do grau nuclear 3 para selecionar um grupo mais agressivo destas lesões (grupo 3). As demais lesões (graus nucleares I e 2), são subdivididas em grupos 1 e 2 baseados, respectivamente, na ausência ou presença de comedonecrose. A sobrevida livre de doença para os grupos 1, 2 e 3 em 8 anos foi de, respectivamente, 93%, 84% e 61%<sup>28</sup>.

#### D) Extensão da lesão

Para o adequado planejamento terapêutico dos carcinomas intraductais deve ser considerada a extensão da neoplasia no tecido mamário. Lesões com menos de 2,5 cm no maior eixo pertencem a um subgrupo favorável ao controle local através da cirurgia conservadora<sup>24</sup>. Lesões maiores tendem a mostrar maior risco de recidiva, chances de microinvasão oculta e até metástases axilares. Lagios encontrou microinvasão somente com mais de 45 mm e metástases axilares (2 em 87 casos) só foram detectadas em lesões extensas (>85mm) e de alto grau nuclear, com microinvasão demonstrável na peça cirúrgica. Em se demonstrando microinvasão, os casos deixam de ser considerados *in situ*<sup>15</sup>.

A avaliação da extensão do carcinoma intraductal no tecido mamário deve ser determinada histologicamente e não radiológica ou macroscopicamente. Para a obtenção desta informação os espécimes da exérese de lesões não palpáveis devem ser inteiramente submetidos a exame histológico, tomando-se cuidado para mapear todo o tecido de modo que, ao final da análise histológica, seja possível a determinação da real extensão da lesão e se a mesma é unifocal ou não. No caso de o carcinoma intraductal ser achado incidental em espécimes retirados por outras indicações, como mamoplastia ou exérese ou nódulos benignos, deve ser tentada a reconstituição da peça cirúrgica e proceder como para as lesões não palpáveis. Se isto não for possível pela fragmentação do material, seja pelo cirurgião ou patologista, a informação da extensão ficará prejudicada.

Lesões de baixo grau tendem mostrar maior relação entre extensão histológica e mamográfica do que as lesões de alto grau<sup>11</sup>. Trabalhos recentes têm sugerido a utilização da ressonância eletromagnética na avaliação da extensão do CDIS, com vantagem sobre a mamografia.

#### E) Influência das margens cirúrgicas

Esta talvez seja a característica mais importante na condução dos carcinomas intraductais no que se refere a indicação de tratamento conservador.

A definição de margens cirúrgicas livres não têm critérios bem definidos. Alguns autores consideram a margem comprometida somente quando a lesão está claramente presente ao nível do plano de ressecção cirúrgica<sup>5</sup>. Entretanto, não raro, observamos que margens francamente comprometidas não se acompanham de neoplasia na peça cirúrgica complementar e, ao contrário, margens de ressecção próximas, porém livres, podem apresentar neoplasia residual na mama restante. Tal fato se deve à complexidade da árvore ductal, fazendo com que componentes da mesma lesão possam se apresentar aparentemente descontínuos. Este é também o motivo pelo qual os índices de multifocalidade e mesmo multicentricidade possam estar sendo superestimados. O conceito de multicentricidade utilizado no trabalho de Schwartz e col.<sup>28</sup> foi o da presença de lesão, no caso, carcinoma intraductal, em área ou quadrante fora do sítio da biópsia original. Para lesões originalmente localizadas na porção central da mama, correspondente ao cone do complexo aréolo-papilar, a neoplasia foi considerada multicêntrica quando focos adicionais foram encontrados além de 5,0 cm a partir do cone correspondente ao complexo aréolo-papilar. Multifocalidade, por sua vez, se refere a neoplasias no mesmo quadrante. Entretanto, com o estudo histológico seriado dos espécimes retirados por alteração radiológica, bem como com o estudo do tecido mamário circunjacente a neoplasias invasivas com o intuito de avaliar margens cirúrgicas, temos observado uma tendência de alguns tumores, *in situ* ou invasivos, à disseminação intracanalicular, o que justificaria o achado de multifocalidade ou mesmo multicentricidade em alguns casos. Outro dado que fala contra a importância da multicentricidade na recidiva é a constatação de que, depois de tratamento cirúrgico conservador da mama para CDIS, a maior parte das recidivas ocorrem no mesmo quadrante de lesão primitiva<sup>13,17</sup>.

O risco de recidiva local pós-cirurgia conservadora é a principal preocupação quando se discute tratamento do CDIS, principalmente porque a recidiva pode ser *in situ* ou mesmo invasora. Na avaliação de cada caso devemos ter a garantia de que o risco de neoplasia residual na mama restante seja o menor possível, seja ela de origem multicêntrica, ou decorrente de comprometimento franco da margem cirúrgica, ou ainda proveniente de extensão intracanalicular. Neste sentido, muitos são os estudos que mostram que a insuficiência de margens cirúrgicas de

confiança constitui um dos fatores que interferem na capacidade de recidiva local ou falha do tratamento conservador<sup>5,8,11,23,26</sup>.

Estas considerações deixam claro que é impossível se estabelecer uma única dimensão de segurança para as margens cirúrgicas, válidas para todos os casos, ou mesmo para todas as margens de um determinado caso.

Na avaliação das margens cirúrgicas temos levado em consideração diversos fatores, como o tamanho, tipo histológico, a localização topográfica do tumor na mama e o aspecto radiológico. Cientes da dificuldade em se documentar as margens após fixação da peça cirúrgica, preferimos o estudo intra-operatório da peça a fresco e acompanhada da radiografia intra-operatória. Nesta situação, estudamos o aspecto radiológico pré-operatório da mama, com atenção especial às alterações de densidade e ectasias ductais, e procedemos ao estudo citológico de todo o material, principalmente do tecido mamário aparentemente são que circunda a lesão principal. A citologia é extremamente sensível para detectar extensões intraductais. A espessura de uma margem de segurança depende do tipo histológico. Somos mais exigentes com lesões de graus moderado e intenso, particularmente aquelas com comedonecrose, que apresentam tendência à extensão intracanalicular. Nestes casos exigimos pelo menos 2 unidades lobulares completas e livres de neoplasia entre a margem e a lesão, desde que esta seja aparentemente localizada. Lesões difusas, sem limites, não têm condições de oferecer segurança com a ressecção parcial da mama.

O CDIS micropilar, embora de baixo grau, também exige ampla margem de segurança devido a freqüente multicentricidade. Já margens próximas do plano da fáscia muscular são consideradas livres independente da distância da margem cirúrgica. Por outro lado, se a margem mais próxima estiver topograficamente relacionada a uma área de tecido mamário denso vista radiologicamente ou se a margem é correspondente à região retro-areolar, mais propensa a extensão intracanalicular, optamos por uma margem mais ampla cuja extensão depende do tamanho da mama da paciente mas deve, de preferência, estar a mais de 2 unidades lobulares da neoplasia e a mais de 1,0 cm de distância.

## F) Marcadores celulares

Vários marcadores celulares têm sido pesquisados com o objetivo de se avaliar o risco de recidiva dos CDIS. Entretanto, no geral, eles mostram relação direta com a avaliação histológica, não permitindo ainda discernir algum subgrupo especial, em que a graduação histológica seja falha.

Lesões de alto grau expressam marcadores celulares de agressividade, tais como, aneuploidia, alterações cromossômicas, elevada atividade proliferativa, proteína p53 e expressão de oncogenes (c-erb-B2). O estudo dos receptores hormonais (ER e PgR) também tem sido pesquisados, mas sem acrescentar na prática alguma vantagem sobre a caracterização histopatológica<sup>3,16</sup>.

## ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

A definição do tratamento ideal para os CDIS é extremamente controversa. A mastectomia total cura praticamente todas as pacientes, e representa um padrão de referência para comparação de resultados de outras técnicas. Mas se constitui em um tratamento excessivo para a maioria dos casos.

A baixa freqüência destas neoplasias na era pré-mamográfica fez com que muitos fatores influentes na apresentação e no comportamento biológico destas lesões fossem desconhecidos e, portanto, desconsiderados para a escolha do tratamento, em geral a mastectomia simples ou radical modificada. Tais formas mutilantes de tratamento se justificavam pelas altas taxas de multicentricidade e possibilidade de recidiva local da doença e se sustentaram por longo tempo como única alternativa cirúrgica, por controlarem local e sistematicamente a doença, sem risco de recidiva.

Porém, o início dos anos 80 marcou uma revolução no tratamento cirúrgico do câncer de mama, com a consagração da quadrantectomia e dissecação axilar seguida de radioterapia da mama para tumores invasores iniciais. Logo se salientou o aparente paradoxo de se indicar cirurgia conservadora para uma neoplasia invasiva e mastectomia para lesão pré-invasiva e começaram a surgir protocolos controlados sugerindo a ressecção local, com ou sem radioterapia para CDIS.

Atribui-se a Lagios e col., em 1982, a primeira publicação mudando o enfoque do tratamento cirúrgico, porque encontraram apenas 6% de recidiva local após excisão local<sup>14</sup>. Os mesmos autores, mais tarde, em 1990, referiram taxa de recidiva de 12,6% em pacientes tratadas por ressecção local, sem radioterapia<sup>15</sup>; dados comparáveis aos de Arnesson e col.<sup>2</sup> que encontraram 13,1%. Lagios atribui maiores taxas de recidiva à falta de adequada correlação anátomo-radiológica e conseqüentes margens cirúrgicas inadequadas<sup>15</sup>. A radioterapia local após cirurgia conservadora tem valor discutível, mas a maioria dos grupos puderam demonstrar a redução das taxas de recidiva local após cirurgia conservadora utilizando-se a radioterapia pós-operatória<sup>5,7,25</sup>.

No planejamento terapêutico devem ser consideradas as possibilidades de multicentricidade, recidiva local, risco de microinvasão e metástase axilar. Os dados acumulados até o presente apontam muitas características morfológicas indicadoras de comportamento biológico.

Schwartz e col.<sup>24</sup> sugerem que pacientes portadoras de carcinoma intraductal medindo até 2,5 cm no maior eixo de tipo não comedo possam ser poupadas da mastectomia e radioterapia devido à improbabilidade de sofrerem recidiva. Andersen e col.<sup>1</sup> propõem tratamento conservador para lesões localizadas e a mastectomia para as formas difusas.

Silverstein e col.<sup>28</sup> apresentaram 300 casos de CDIS verdadeiros (sem microinvasão), talvez a mais expressiva publicação a respeito, e definem as bases do tratamento através da integração dos parâmetros histopatológicos. Das 300 pacientes seguidas, 167 fizeram mastectomia e 133 excisão local e radioterapia. Não houve randomização, os casos foram consecutivos e aqueles com lesões maiores de 4 cm, multicêntricos e envolvimento de margens que não se submeteram a re-excisão, foram tratados por mastectomia, ao passo que as pacientes portadoras de lesões menores de 4 cm, com margens de ressecção cirúrgica livres com limite de segurança de pelo menos 1 mm, foram tratadas com excisão local e radioterapia (40-50 Gy na mama toda e mais 16-20 Gy de "boost"). Dois casos entre as mastectomizadas (1,1%), ambos com grau nuclear III e tipo comedo sofreram recorrências invasivas na parede torácica e posteriormente metástases ósseas, e estavam vivos por ocasião da publicação. Entre os casos tratados com excisão local e radioterapia, 16 (12%) – 12 comedo e 4 não comedo – apresentaram recidivas locais, das quais 8 (50%) foram invasivas. Todas as recidivas ocorreram no mesmo quadrante do tumor inicial. A sobrevida livre de doença foi menor no grupo tratado conservadoramente, mas não houve diferença estatística significativa entre as curvas de sobrevida global.

Com base em dados multicêntricos colaborativos, que permitiram incluir 333 pacientes tratadas conservadoramente, com e sem radioterapia, Silverstein e col.<sup>27</sup>

propuseram um índice prognóstico de recidivas locais baseado na classificação histológica, tamanho e margens cirúrgicas, denominado índice de van Nuys (tabela 1). Este índice se baseia na soma de pontos analisando-se os parâmetros e permite discriminar 7 grupos, com pontuação variando de 3 a 9. Considerando que nos casos com pontuação 3 e 4 não houve benefício com radioterapia e analisando-se as curvas evolutivas, foi proposto que pacientes com CDIS e pontuação 3 e 4 devem receber excisão local; 5, 6 e 7 excisão local mais radioterapia; 8 e 9 mastectomia total.

A complementação com radioterapia das pacientes tratadas com ressecções parciais da mama também é assunto controverso, mas a maior parte dos trabalhos comparativos demonstrou benefício na associação de radioterapia<sup>5</sup>.

Quanto à dissecação axilar, ela só se justifica se o caso puder não corresponder a um verdadeiro carcinoma *in situ*. Silverstein e col.<sup>27</sup> utilizaram a dissecação axilar em 183 casos e não constataram nenhuma vez comprometimento linfonodal, por isso a limpeza axilar deixou de ser feita no restante de casuística (total de 300 casos). Na decisão de amostragem axilar devem ser considerados os parâmetros que possam sugerir risco de microinvasão.

Um último aspecto merece ainda ser comentado em termos de estabelecimento de estratégias de tratamento. A presença de fluxo papilar sanguinolento aumenta a chance de recidivas em casos tratados conservadoramente e irradiados. Desde modo, parece que a ocorrência de fluxo papilar hemorrágico contra-indica a ressecção local isolada e obriga pelo menos a radioterapia e até favorece a indicação mais liberal de mastectomia para estes casos.

## ROTEIRO DE CONDUTA SELETIVA

No estado atual de conhecimento sobre o tratamento do CDIS, em função do que foi exposto, a melhor conduta deve ser individualizada, sempre respeitando a opinião particular da paciente e comunicando a ela todos os fatores

**Tabela 1**  
**Índice prognóstico de recidiva para CDIS de Van Nuys (Silverstein e col.)<sup>27</sup>**

Característica	1 Ponto	2 Pontos	3 Pontos
Tamanho (mm)	≤15	16-40	≥41
Limite das margens (mm)	≥10	1-9	<1
Classificação Patológica	grau nuclear 1 e 2 sem comedonecrose	grau nuclear 1 e 2 com comedonecrose	grau nuclear III com ou sem comedonecrose

a serem considerados na escolha terapêutica e os respectivos riscos.

Como regra geral preferimos a cirurgia conservadora, porque a exemplo do que acontece nos tumores invasivos iniciais, as taxas maiores de recidiva local nestes casos não implicam em piora da sobrevida global, e existem grandes benefícios estéticos e emocionais com a preservação da mama. Preconizamos a ressecção local, com avaliação das margens de ressecção no período intra-operatório, seguida de rotina da radioterapia complementar na mama, visto que ainda não estamos convencidos da segurança de se dispensar a radioterapia em certos casos.

A mastectomia total é indicada para os casos de tumores maiores que 4 cm (palpáveis ou não), ou quando não há possibilidade de se garantir margens cirúrgicas livres com a quadrantectomia, sem levar a um comprometimento inaceitável da estética mamária ou ainda se assim for o desejo da paciente. Nestes casos, optamos pela reconstrução mamária imediata.

Como realizamos exame anatomopatológico intra-operatório, mesmo para lesões não palpáveis, nos casos de maior agressividade e maior risco de microinvasão, como grau nuclear III e/ou presença de comedonecrose, executamos também a dissecação axilar de nível I.

## KEY WORDS

Breast cancer;  
Ductal carcinoma in situ.

## ABSTRACT

### DUCTAL CARCINOMA *IN SITU*: HISTOPATHOLOGICAL BASIS AND TREATMENT STRATEGIES

Breast ductal carcinoma in situ (DCIS) is an epithelial neoplastic proliferation, formed by ductal pattern cells, which may present several subtypes, and without infiltration of the basement membrane. According to the cells arrangement it is possible to classify DCIS in cribriform, micropapillary, solid and papillary. In any of the types it is possible to occur central necrosis, named comedonecrosis. The presence of comedonecrosis and high nuclear grade represent greater aggressiveness. The authors discuss the prognostic factors related to DCIS and comment the treatment strategies. It is proposed a conservative treatment for DCIS, based on wide resection, without axillary dissection, followed by radiotherapy, as a routine. In certain cases, however, it is possible to indicate total mastectomy and/or level I axillary dissection.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDERSEN J, BLICHERT-TOFT M, DYREBERG U. In situ carcinomas of the breast. Types, growth pattern, diagnosis, and treatment. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13: 105-111.
2. ARNESSON LG, SMEDS S, FAGERBERG G, GRÖNTOFT O. Follow-up to two treatment modalities for ductal cancer in situ of the breast. *Br J Surg* 1989; 76: 672-5.
3. BOBROW LG, HAPPERFIELD LC, GREGORY WM et al. The classification of ductal carcinoma in situ and its association with biological markers. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 199.
4. CARVALHO FM, ZECCHI DE SOUZA A, BARROS ACSD et al. Carcinoma mamário não palpável: estudo radiológico e histológico de 36 casos. X Congresso Brasileiro de Mastologia, Natal(RN), 18-22 de setembro de 1995.
5. FISHER ER, CONSTANTINO J, FISHER B et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal Carcinoma (Ductal Carcinoma In Situ). *Cancer* 1995; 75: 1310-1319.
6. FOOTE FWJR, STEWART FW. Lobular carcinoma in situ: a rare form of mammary cancer. *Am J Pathol* 1941; 17: 491-496.

7. FOWBLE B. The role of radiotherapy in the treatment of ductal carcinoma *in situ* – the challenge of the 1990s. *Breast J* 1996; 2: 45-51.
8. FRYKBERG ER, BLAND KI. Overview of the biology and management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1994; 74: 350-61.
9. GUMP FE, JICHA DL, OZZELLO L. Ductal carcinoma in situ (DCIS): a revised concept. *Surgery* 1987; 102: 790-5.
10. HAAGENSEN C, LANE N, LATLES R, BODIAN C. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma - in situ) of the breast. *Cancer* 1978; 42: 737-740.
11. HOLLAND R, HENDRICKS JHCL, VEERBEK ALM et al. Extent, distribution, and mammographical histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1990; 355: 519-522.
12. HOLLAND R, PETERSE JL, MILLIS RR et al. Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 167-180.
13. LAGIOS MD, MARGOLIN FR, WESTDAHL PR, ROSE MR. Mammographically detected duct carcinoma "in situ": frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer* 1989; 63: 618-24.
14. LAGIOS MD, WESTDAHL PR, MARGOLIN FR, ROSE MR. Duct carcinoma *in situ*: relationship of non invasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymphnode metastases and short-term treatment failures. *Cancer* 1982; 50: 1309-1314.
15. LAGIOS MD. Duct carcinoma in situ. *Pathology and treatment. Surg Clin North Am* 1990; 70: 853-871.
16. LEAL CB, SCHMITT FC, BENTO MJ et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. Histologic categorization and its relationship to ploidy and immunohistochemical expression of hormone receptors, p52 and c-erb-B2 protein. *Cancer* 1995; 75: 2123-2131.
17. PAGE DL, DUPONT WD, ROGERS LW et al. Intraductal carcinoma of the breast: follow-up after biopsy only. *Cancer* 1982; 49: 751-758.
18. PAGE DL, DUPONT WD, ROGERS LW et al. Atypical hyperplastic lesions of the female breast: a long-term follow-up study. *Cancer* 1985; 55: 2698-2708.
19. PATCHEFKY AS, SCHWARTZ GF, FINKELSTEIN SD et al. Heterogeneity of intraductal carcinoma of the breast. *Cancer* 1989; 63: 731-741.
20. POLLER DN, SILVERSTEIN MJ, GALEA M et al. Ideas in pathology. Ductal carcinoma in situ of the breast: a proposal for a new simplified histological classification association between cellular proliferation and c-erb-B-2 protein expression. *Mod Pathol* 1994; 7: 257-262.
21. ROSEN PP, BRAUN DW. The clinical significance of preinvasive breast carcinoma. *Cancer* 1980; 46: 919-925.
22. ROSEN PP, LIEBERMAN PH, BROWN DW JR et al. Lobular carcinoma – *in situ* of the breast: detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am J Surg Path* 1978; 2: 225-251.
23. SCHNITT SJ, ABNER A, GELMAN R et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994; 74: 1746-1756.
24. SCHWARTZ GF, FINKELSTEIN GC, GARCIA JC, PATCHEFKY AS. Subclinical ductal carcinoma in situ of the breast. Treatment by local excision and surveillance alone. *Cancer* 1992, 70: 2468-2474.
25. SILVERSTEIN MJ, BATH A, POLLER DN et al. Ten years results comparing mastectomy to excision and radiation therapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1425-1427.
26. SILVERSTEIN MJ, GIERSON ED, COLBURN WJ et al. Can intraductal breast carcinoma be excised completely by local excision? Clinical and pathologic predictors. *Cancer* 1994; 73: 2985-2989.
27. SILVERSTEIN MJ, LAGIOS MD, GRAIG PH et al. The Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ. *Breast J* 1996; 2: 38-40.
28. SILVERSTEIN MH, POLLER DN, WAISMAN JR et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet*, 1995; 345: 1154-1997.
29. SILVERSTEIN MJ, WAISMAN JR, GAMAGAMI P et al. Intraductal carcinoma of the breast (208 cases): clinical factors influencing treatment choice. *Cancer* 1990; 66: 102-108.
30. TAVASSOLI FA. *Pathology of the breast*. Appleton & Lange, Norwalk, 1992.

**Endereço para correspondência:**

Filomena M. Carvalho  
 Rua Afonso Brás, 525/31  
 04511-011 - São Paulo - SP



Ismael Dale Cotrim G. da Silva  
Edmund Chada Baracat  
Geraldo Rodrigues de Lima

*Trabalho realizado na Disciplina  
de Ginecologia da Escola Paulista  
de Medicina da Universidade  
Federal de São Paulo.*

## ANGIOGÊNESE TUMORAL

*Rev bras Mastol 1996; 6:95-101*

### UNITERMOS

Angiogênese;  
Neoformação vascular;  
Câncer de mama.

### RESUMO

Os autores fazem revisão sobre o processo de angiogênese e sua importância no processo de progressão tumoral do câncer de mama. Comentam sobre seu valor prognóstico e discorrem sobre a grande perspectiva futura de serem utilizados inibidores da angiogênese no controle da doença.

A associação entre neoformação vascular e o desenvolvimento tumoral foi proposta, pela primeira vez, por Goldman (1907)<sup>14</sup>; contudo, somente algum tempo depois, é que o primeiro fator angiogênico tumoral foi descrito por Folkman e col., em 1971<sup>9</sup>. Esse fator, obtido do carcinosarcoma mamário de Walker, era composto de RNA, proteínas e carboidratos, constituindo, dessa forma, um preparado não purificado.

A primeira purificação, seguida do seqüenciamento completo de um fator angiogênico, foi realizada em 1985, quando se isolou o fator de crescimento fibroblástico (FGF-básico), considerado hoje como o fator angiogênico mais potente. Contém 146 aminoácidos e possui 50% de homologia com o fator de crescimento fibroblástico ácido (FGF-ácido)<sup>4</sup>.

Ambos os polipeptídeos são membros de uma família de fatores fibroblásticos, que inclui também o FGF-5, o

qual é produto protéico do oncogene HST e int-2. Observações com relação à estrutura e função do FGF básico demonstraram que pode ser ativo mesmo tendo sua estrutura truncada, ao se retirar 15 aminoácidos da porção amino-terminal<sup>3</sup>.

O FGF básico aparece em vários locais do corpo humano, como cérebro, retina, corpo lúteo, glândula suprarrenal, rim, placenta, como também em monócitos e macrófagos. Pode ser identificado na membrana basal de vasos e nos tecidos acometidos por processos inflamatórios. Além disso, encontraram-se níveis crescentes de RNA mensageiro do FGF básico em macrófagos e nas células endoteliais associadas ao carcinoma de mama; entretanto, sua expressão na célula epitelial ainda não foi demonstrada a não ser em culturas de células<sup>15,22</sup>.

Estudos recentes realizados com anticorpos monoclonais contra a forma truncada do FGF básico, na

urina e no soro, demonstraram haver taxas elevadas desse polipeptídeo em 6% em 235 casos de carcinoma de mama. Tal achado associou-se, de maneira significativa, a pior prognóstico<sup>27</sup>; no entanto, ao que parece, esses resultados são preliminares e necessitam de maiores confirmações.

Além do FGF básico e do ácido, também são ainda atuantes no processo angiogênico os fatores de crescimento transformante  $\alpha$  e  $\beta$ , o derivado de plaquetas, o epidermal, o fator de permeabilidade vascular, a angiogenina, entre outros (Quadro 1).

Sabe-se hoje que a neoformação vascular que se observa nos tumores sólidos malignos não se deve exclusivamente ao tumor de forma direta.

De fato, a neoplasia maligna pode atrair também células capazes de liberar fatores de crescimento; assim, encontram-se macrófagos, mastócitos e fibroblastos em íntima associação com os tumores malignos.

### **Quadro 1. Fatores angiogênicos**

#### **Peptídeos comprovadamente angiogênicos**

- Fator de crescimento fibroblástico (FGF)
  - Básico
  - Ácido
- Fator de crescimento vaso-endothelial (VEGF)
- Fator de crescimento endothelial derivado de plaquetas (PD-ECGF)
- Fator de crescimento epidermal (EGF)
- Angiogenina
- Angiotropina
- Fatores de crescimento transformante  $\alpha$  (TGF $\alpha$ ) e  $\beta$  (TGF $\beta$ )
- Fator de necrose tumoral  $\alpha$
- Interleucina - 1 (IL-1)
- Interleucina 6 (IL-6)

#### **Outras substâncias com atividade angiogênica**

- Prostaglandina E<sub>1</sub> e E<sub>2</sub>
- Angiotensina II

#### **Substâncias mitógenas para o endotélio**

- Interleucina - 4 (IL-4)
- Fator estimulante de granulócitos (G-CSF)
- Fator estimulador de granulócitos e macrófagos (GM-CSF)

Em resumo, sabe-se, hodiernamente, que a neoformação capilar que se verifica nos tumores malignos resulta do efeito de moléculas angiogênicas liberadas pelo tumor (fator angiogênico tumoral, catepsinas, ativadores do plasminogênio, colagenases, fator de permeabilidade vascular), pelas células endothelias (colagenases e ativadores do plasminogênio) e também leucócitos, plaquetas e fibroblastos (fatores de crescimento transformante  $\alpha$  e  $\beta$ , fator de necrose tumoral  $\alpha$ , heparina, fator de crescimento endothelial derivado de plaquetas, fatores ácido e básico de crescimento fibroblástico e prostaglandinas)<sup>8,10</sup>.

A neoformação vascular tem como ponto de partida os capilares e as vênulas, mais raramente as arteríolas e jamais as artérias e veias.

Uma vez iniciado o processo angiogênico tumoral, este tende a se perpetuar até o desaparecimento do tumor ou a morte do hospedeiro; esta é a grande diferença entre a neoformação vascular induzida pelo tumor e aquela que acompanha os processos benignos, como por exemplo, o tecido de granulação.

Assim que o tumor começa a liberar os fatores de neoformação vascular, as células endothelias de um capilar vizinho à neoplasia têm, inicialmente, sua permeabilidade aumentada.

Desse modo, as células endothelias da parede dos vasos mais próximos ao tumor começam a ser ativadas e exibem retículo endoplasmático proliferado e ribossomas proeminentes<sup>28</sup>.

A membrana basal do vaso adjacente ao estímulo começa agora a perder sua continuidade; este fato pode ser explicado pela liberação de colagenases e ativadores do plasminogênio pela célula endothelial estimulada, substâncias as quais, à semelhança do tumor, digerem a membrana basal e a matriz extracelular.

Ao se romper esta membrana, as células endothelias tipo I e II migram em direção ao tumor, ao mesmo tempo em que são induzidas à divisão.

A primeira a migrar é a célula endothelial tipo II, por possuir motilidade superior àquela do tipo I; além disso, é capaz de secretar fibronectina ao longo de seu trajeto rumo ao tumor, glicoproteína que facilita a angiogênese e demarca o caminho a ser seguido pela célula endothelial tipo I. Esta, por sua vez, terá como função principal revestir o vaso em formação<sup>28</sup>.

De forma semelhante ao tumor, a liberação de proteases (colagenases e ativador do plasminogênio) pela célula endothelial talvez constitua etapa essencial, não só para a angiogênese, mas também, facilite a própria invasão tumoral.

## ANGIOGÊNESE NO PARÊNQUIMA MAMÁRIO NÃO NEOPLÁSICO

Nos lóbulos mamários normais os capilares estão presentes, principalmente, no tecido conjuntivo intralobular. Os microvasos têm calibre semelhante entre si, além de apresentarem paredes lisas e regulares; no tecido conjuntivo extralobular observa-se escassa vascularização (Figura 1). A quantificação da angiogênese no lóbulo mamário, quando comparada àquela observada no carcinoma ductal infiltrante, mostra-se três vezes menor<sup>17</sup>.

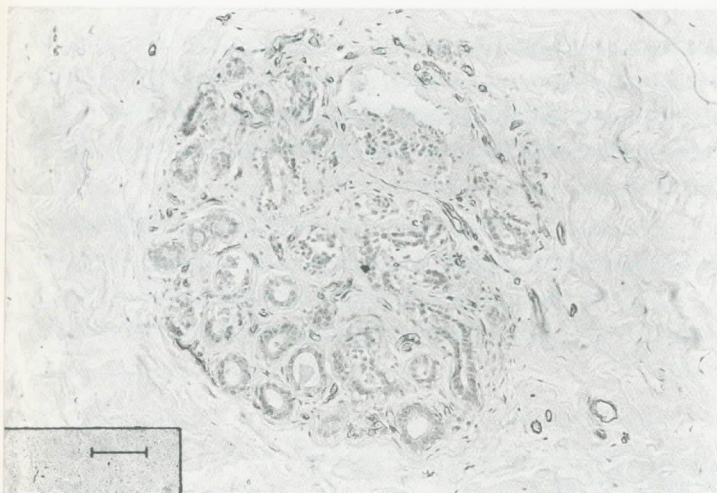
Em recente estudo confirmamos esta proporção ao quantificarmos a angiogênese induzida por implantes de parênquima mamário não neoplásico e de carcinoma ductal invasor em córneas de coelha<sup>18</sup> (Figuras 2 e 3).

## ANGIOGÊNESE NO CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE

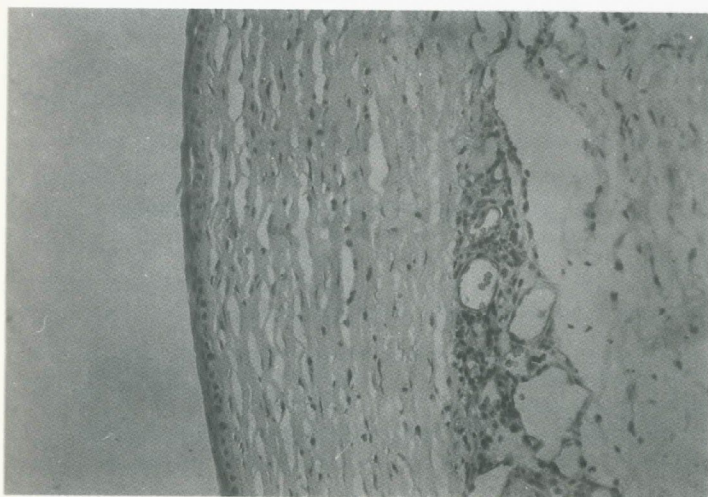
Os microvasos agora se apresentam com calibre extremamente variável, paredes irregulares e trajeto caótico.

Por vezes, evidenciamos blocos de células neoplásicas circundando um capilar numa distância que, via de regra, não supera 200  $\mu\text{m}$ . Com freqüência, encontramos cortes frontais de vasos com paredes constituídas por apenas uma célula endotelial (Figura 4).

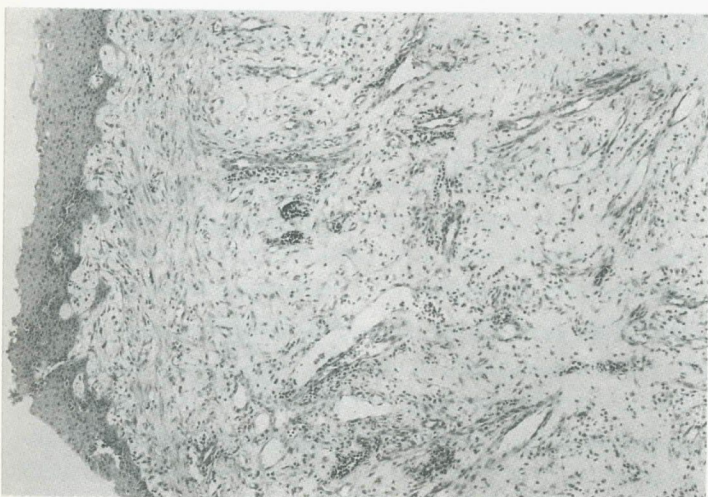
Ao que parece, o metabolismo aumentado do tumor exige uma neovascularização tão grande e de instalação tão rápida que não há tempo suficiente para melhor organização. De fato, calcula-se que o endotélio tumoral seja renovado a cada quatro dias no máximo; em contrapartida, o endotélio de tecidos não neoplásicos possui "turnover" pelo menos 40 vezes maior.



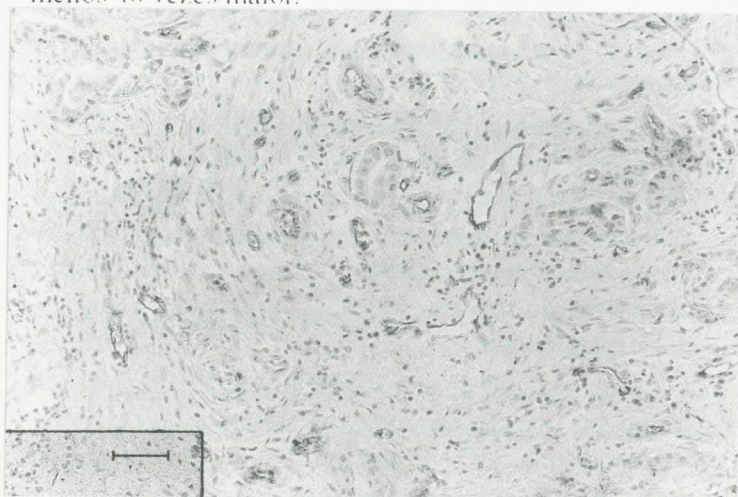
**Figura 1** - Fotomicrografia de um lóbulo mamário normal onde os microvasos foram corados com metodologia imuno-histoquímica (anti-Fator VIII). Aumento de 200X.



**Figura 2** - Fotomicrografia de córnea de coelha implantada com parênquima mamário normal. Observar a escassa vascularização quando comparada à figura 4 (HE). Aumento de 200X.



**Figura 3** - Fotomicrografia de córnea de coelha implantada com carcinoma ductal infiltrante. Notar a importante neoformação vascular paralela à total desorganização das fibras colágenas (HE). Aumento de 200X.



**Figura 4** - Fotomicrografia de carcinoma ductal infiltrante mostrando microvasos com paredes irregulares e calibres variáveis (anti-Fator VIII). Aumento de 200X.

## ANGIOGÊNESE TUMORAL E SEU VALOR PROGNÓSTICO

A comprovação de que a neovascularização induzida pela neoplasia maligna constitui pressuposto essencial para o crescimento tumoral e sua metastatização, levou alguns autores, na década de 80, a procurarem uma correlação entre o número de vasos sanguíneos e o prognóstico<sup>6</sup>.

Dessa forma, mostrou-se que, em melanoma, existe clara correlação entre a vascularização e a porcentagem de metástases<sup>24</sup>.

Mais recentemente, vários autores encontraram resultados semelhantes no câncer de mama. Assim, Weidner e col. (1991) demonstraram, por exemplo, que a contagem de microvasos em material preparado com metodologia imunohistoquímica (antifator VIII) apresentava correlação com a ocorrência de metástases à distância<sup>30</sup>.

Em um segundo trabalho, esse mesmo autor e seus colaboradores, confirmaram os seus achados em um número maior de pacientes<sup>29</sup>. Após realizarem análise multivariada, sugeriram que a quantificação de microvasos constitui marcador de prognóstico independente, quando comparada ao tamanho do tumor, receptores de estrogênio, fase S, estado linfonodal e com fatores ainda em investigação, como o c-erb-2, o Ki 67, os receptores para fator de crescimento epidermal e a catepsina<sup>29</sup>.

Em contraste com o primeiro trabalho, no qual se encontrou apenas associação com metástases à distância, os resultados do segundo estudo sugerem inclusive que a quantificação de microvasos tumorais estaria diretamente relacionada à sobrevida geral<sup>29</sup>.

Em ambos os trabalhos os autores consideram como "cut-off" um mínimo de 100 microvasos por campo de 200 X. Outros autores obtiveram resultados parecidos com quase a mesma metodologia, contudo com "cut-off" diferente<sup>2,19</sup>.

Muito embora esses resultados sejam estimulantes, a nosso ver carecem ainda de maiores confirmações, especialmente pelo fato de se necessitar de uma amostra tumoral maior para que se observe a angiogênese em toda a sua extensão. Somente dessa forma, os focos mais significantes de neoformação vascular poderão ser realmente identificados e quantificados.

Levando-se em conta a variabilidade do leito tumoral, com certeza uma amostra que represente uma porcentagem menor que 25% do tumor não se prestará a essa quantificação<sup>17</sup>.

Com relação à microembolização de vasos linfáticos peritumorais, Gebrim (1991) encontrou número aumentado

desta eventualidade em tumores malignos na pós-menopausa. O autor aventa também a possibilidade de fatores angiogênicos atuarem na proliferação dos vasos linfáticos, facilitando, dessa forma, a microembolização linfática peritumoral<sup>12</sup>.

No Setor de Mastologia da Disciplina de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo outros trabalhos foram desenvolvidos com o propósito de aquilatar os fatores prognósticos do câncer de mama<sup>13,21</sup>.

## INIBIÇÃO DA ANGIOGÊNESE

O bloqueio da angiogênese tumoral é, sem dúvida, um dos alvos principais do pesquisador que estuda esse fenômeno. Já na década de 70 essa possibilidade era aventada por alguns autores<sup>5,7,9</sup>.

### Quadro 2. Agentes Antiangiogênicos

Classe	Exemplos
Glicosaminas polissulfatadas	Protamina
Pepitideoglicanos e lípidos poliglicosilados	Análogos da heparina Suramina Pentosan Polissulfato Tetrapalmitato de maltose Peptideoglicanos sulfatados
Enzimas importantes no processo de vascularização	Inibidores teciduais de metaloproteinases Minociclina
Esteróides e substâncias correlatas	Corticosteróides Acetato de medroxiprogesterona Antiestrógenos
Antibióticos e derivados sintéticos	Herbimycina-A Fumagilina AGM 1470 Mitoxantrona
Modificadores da resposta biológica	Interferon alfa 2 Fator de necrose tumoral
Miscelânea	Penicilamina Vitamina D

Atualmente, diversas substâncias estão sendo testadas em cada uma das etapas da neoformação vascular (Quadro 2). Os agentes antiangiogênicos podem assim atuar no bloqueio da produção de fatores de crescimento diretamente na célula tumoral ou também impedindo que mastócitos e macrófagos os liberem.

Outro ponto de atuação se consegue através de bloqueio da interação entre o fator angiogênico e a célula alvo. O mecanismo preciso de ação da maioria dessas substâncias ainda não é muito conhecido.

Sabe-se, por exemplo, que a carga altamente negativa de moléculas polissulfatadas, possui alta afinidade pela heparina, bloqueando a sua atividade; a heparina parece favorecer a interação do FGF com seu receptor diminuindo também a velocidade de degradação desse fator de crescimento.

Cabe aqui lembrar que a maior fonte de heparina é o mastócito que, com frequência, encontra-se associado aos vasos tumorais.

Um grupo de pesquisadores, através de engenharia genética, tornaram células da supra-renal dependentes da produção autócrina e parácrina de FGF derivado do sarcoma de Kaposi (FGF-K) pela inserção desse gene no genoma daquelas células; a adição de um análogo da heparina, o pentosan polissulfato (PPS), inibiu o crescimento dessas células; contudo, a adição exógena de FGF-L revertia o processo<sup>30</sup>.

Outro mecanismo de quebra do processo angiogênico se faz através da inibição das enzimas necessárias à degradação do tecido conjuntivo.

As células endoteliais, da mesma forma que as células tumorais, precisam de um meio extracelular que favoreça a sua migração. Demonstrou-se que a tetraciclina semisintética (minociclina) possui efeito bloqueador das colagenases, sendo capaz de atuar como uma substância antiangiogênica *in vitro*<sup>25</sup>.

A utilização de anticorpos policlonais contra um fator angiogênico isolado de adenocarcinoma da mama de ratas inibiu a angiogênese *in vitro* e bloqueou o crescimento de tumores intraperitoneais em ratos quando administrados em estágio precoce<sup>1</sup>.

A contaminação acidental de culturas de células endoteliais pelo fungo *Aspergillus fumigatus* causou um halo de inibição no crescimento daquelas células. A purificação da substância responsável por este bloqueio revelou tratar-se do antibiótico fumagilina, o qual nas concentrações necessárias para inibir a duplicação das células endoteliais mostrou-se muito tóxico. Todavia, a utilização de um análogo da fumagilina denominado AGM-1470 exibe idênticas propriedades antiangiogênicas, sem entretanto ser tóxico.

Estudos pré-clínicos em primatas estão em andamento, bem como estudos clínicos fase I estão em planejamento<sup>20</sup>.

Trabalhos interessantes também foram realizados com o progestagênio sintético acetato de medroxiprogesterona em córnea de coelho. Verificou-se que essa substância inibiu a angiogênese induzida por carcinoma da mama de ratas, independentemente da concentração de receptores de estrogênio<sup>16,23</sup>. Muito provavelmente, o efeito se deve, pelo menos em parte, à inibição da angiogênese.

O tamoxifeno também tem sido estudado e a sua associação com o polissacarídeo sulfatado SG-RG inibiu o crescimento de células endoteliais do cordão umbilical humano em culturas. Bloqueou também a angiogênese e o crescimento de linhagens de carcinoma de mama humano MCF-7 e R27, quando transplantadas em cobaias. Essa inibição ocorreu independentemente da presença ou não de receptores de estrogênio<sup>26</sup>.

Além do tamoxifeno, outros antiestrogênios foram testados, como clomifeno, a nafoxidina e o ICI 164.384; todos se mostraram antiangiogênicos quando aplicados em membrana cório-alantóide de ovos de galinha. O bloqueio de neoformação vascular ocorreu mesmo com ambiente rico em 18 $\beta$ -estradiol, o que implica num mecanismo inibitório diferente daquele mediado pela ocupação dos receptores de estrogênio<sup>11</sup>.

Recentemente, tem-se mencionado o papel da cartilagem de tubarão como terapêutica antiangiogênica. Esse material inclusive já se encontra disponível comercialmente nos EUA e, com frequência, nos deparamos com pacientes fazendo uso desse produto.

Ha pouco finalizamos estudo onde testamos a eficácia da cartilagem de tubarão (*Sphyrna levini*) no bloqueio da neoformação vascular induzida pelo carcinoma ductal infiltrante, implantado em córnea de coelha. No entanto, os nossos resultados mostraram que, pelo menos nos moldes como a cartilagem de tubarão é hoje comercializada, não apresenta nenhum efeito antiangiogênico. As córneas implantadas com carcinoma ductal infiltrante puro ou em associação com cartilagem mostraram idêntica neoformação vascular<sup>18</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O entusiasmo na procura de um agente inibidor da neoformação vascular muitas vezes esbarra na enorme complexidade do processo angiogênico. Muito provavelmente, quase todos os níveis da cascata angiogênica sejam controlados por algumas vias que, por sua vez, possuem inúmeras rotas colaterais.

Entretanto, estudos atuais, efetivos e seguros vêm sendo realizados já em nível pré-clínico e, em futuro próximo, acreditamos no surgimento de uma terapêutica antiangiogênica adequada em humanos.

A contagem de microvasos nos parece outro ponto importante a considerar, especialmente no que tange ao seu

valor prognóstico. Antes de mais nada, é preciso separar o interesse biológico da relevância clínica. Tendo em mente esse fato, acreditamos que a quantificação da neoformação vascular induzida por tumores traduz em números uma complexa rede de eventos moleculares, a qual de outra forma dificilmente poderia ser quantificada.

## KEY WORDS

Angiogenesis;  
Neovascularization;  
Breast cancer.

## ABSTRACT

### TUMOR ANGIOGENESIS

The authors review angiogenesis and its importance on the progression of breast cancer. They comment its prognostic value and discuss the future perspective of breast cancer control by using angiogenesis inhibitors.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BATTIVRALLA ZF, SHETHNA YI. An antiserum to tumor angiogenesis factor: Therapeutic approach to solid tumor. *Anticancer Res* 1989; 9: 1809-1814.
2. BOSARI S, LEE AKC, DELELLIS RA, WILEY BS, HEATLEY GJ, SILVERMAN ML. Microvessel quantitation and prognosis in invasive breast carcinoma. *Hum Pathol* 1992; 23: 755-761.
3. DICKSON C, PETERN G. Potential oncogene product related to growth factor. *Nature* 1987; 326: 833-835.
4. ESCH F, BAIRD A, LING N et al. Primary structure of bovine pituitary basic fibroblast growth factor (FGF) and comparison with the amino-terminal sequence of bovine brain acidic FGF. *Proc Natl Acad Sc USA* 1985; 82: 6507-6511.
5. FOLKMAN J. Anti-angiogenesis. New concept for therapy of solid tumor. *Ann Surg* 1972; 175: 409-416.
6. FOLKMAN J. The role of angiogenesis in tumor growth. *Semin Cancer Biol* 1992; 3:65-71.
7. FOLKMAN J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *N Engl J Med*, 1992; 326: 1456-1463.
8. FOLKMAN J, KLAGSBRUM M. Angiogenic factors. *Science* 1987; 235: 442-447.
9. FOLKMAN J, MERLER E, ABERNATHY C, WILLIAM G. Isolation of a tumor factors responsible for angiogenesis. *J. Exp Med* 1971; 133: 275-288.
10. FURCHT LT. Critical factors controlling angiogenesis: all products, cell matrix and growth factors. *Lab Invest* 1986; 55: 505-509.
11. GAGLIARDI A, COLLINS DC. Inhibition of angiogenesis by antiestrogens. *Cancer Res* 1993; 53: 533-535.
12. GEBRIM LH. Valor prognóstico de características histopatológicas peri-tumorais em pacientes com carcinoma de mama T2NOMO. São Paulo, 1991 (Tese de Doutorado – Escola Paulista de Medicina).
13. GIRÃO MJBC. Estudo quantitativo dos lisossomos no carcinoma ductal infiltrativo da mama consoante o estado menopausal, características hisopatológicas e a situação dos receptores hormonais. São Paulo, 1992 (Tese de Doutorado – Escola Paulista de Medicina).
14. GOLDMAN E. The growth of malignant disease in man and the lower animal with special reference to the vascular system. *Lancet* 1907; 1236-1240.
15. GOMM J, SMITH J, RYALL G. Localization of basic fibroblast growth factor and transforming growing factor  $\beta$  in the human mamary gland. *Cancer Res* 1991; 51: 4675-4692.
16. GROSS J, AZIZKAN RG, BSVAR C, BRUNDS RR, HSIEH DS, FOLKMAN J. Inhibition of tumor growth vascularization and collagenosis in the cornea by medroxyprogesterone. *Proc Natl Acad Sc USA* 1981; 78: 1176-1180.

17. GUERREIRO DA SILVA IDC. Angiogênese no fibroadenoma, no carcinoma ductal infiltrante e no tecido mamário adjacente. Estudo histométrico e imunohistoquímico. São Paulo, 1993 (Tese de Mestrado – Escola Paulista de Medicina).
18. GUERREIRO DA SILVA IDC. Angiogênese induzida por implante de carcinoma mamário humano em córnea de coelhos. Efeito da cartilagem de tubarão sobre a neoformação vascular. São Paulo, 1995 (Tese de Doutorado – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina).
19. HORAK ER, LEEK R, KLENK N et al. Angiogenesis assessed by platelet endothelial cell adhesion molecule antibodies as indicator of mode metastasis and survival in breast cancer. *Lancet* 1992; 340: 1120-1124.
20. INGLEER D, FUJITA S, KISHIMOTO K. Synthetic analogues of fumagilin that inhibit angiogenesis and suppress tumor growth. *Nature* 1990; 348: 555-557.
21. KEMP C. Valor prognóstico do antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) no carcinoma de mama T2NoMo. São Paulo, 1995 (Tese Doutorado – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina).
22. LI S, SHYLEY GD. Expression on multile species of basic fibroblast growth factor in RNA and protein in normal and tumor-related mammary endothelial cells in culture. *Cell Growth Differ* 1991; 2: 195-202.
23. OIKAWA T, HIRAGUN A, YOSHIDA Y. Angiogenic activity of rat mammary carcinoma induced by 7,12 dimethylbenzathracene and its inhibition by medroxyprogesterone acetate: Possible involvement of involvement of antiangiogenic action of medroxyprogesterone acetate antiangiogenic action of medroxyprogesterone acetate in its tumor growth inhibition. *Cancer Lett* 1988; 43: 85-92.
24. SRIVASTAVA A, LAUDLER P, HUGHES LE. Neovascularization in human cutaneous melanoma: A quantitative morphological and doppler ultrasound study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 1205-1209.
25. TAMARGO RJ, BOK RA. Angiogenesis inhibition by minocycline. *Cancer Res* 1991; 51: 672-675.
26. TANAKA NG, SAKAMOTO N, KORENGA H. The combination of a bacterial polysaccharide and tamoxifen inhibits angiogenesis and tumor growth. *Int J Radiol Bio* 1991; 60: 79-83.
27. WAKANABE HJ, NYVEN M, SCHIZER M. Basic fibroblast growth factor in human serum: A prognostic test for breast cancer. *Proc Am Soc Cel Biol* 1992.
28. WARREN BA, GREENBLATT M, KOMMINENI VRC. Tumor angiogenesis ultrastructure of endotelial cells in mitosis. *Br J Exp Pathol* 1972; 53: 216-224.
29. WEIDNER N, FOLKMAN J, POZZA F et al. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *J Natl Cancer Int* 1992; 84: 1875-1877.
30. WEIDNER N, SEMPLE JP, WELCH WR, FOLKMAN J. Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 1-8.

**Endereço para correspondência:**

*Ismael D.C.G. Silva*

*Rua Pedro de Toledo, 299*

*04039-031 - São Paulo - SP*



Regina P. Zambotti  
 Maria Fernanda Milanezi  
 Laurival Antonio De Luca  
 Fernando Carlos Schmitt  
 Gilberto Uemura

## HIPERPLASIA LOBULAR ESCLEROSANTE: TUMOR BENIGNO DA MAMA DE MULHERES NEGRAS

*Rev bras Mastol 1996; 6:102-104*

*Trabalho realizado no Centro de  
 Avaliação em Mastologia e no  
 Departamento de Patologia da  
 Faculdade de Medicina de  
 Botucatu.*

### UNITERMOS

Hiperplasia lobular;  
 Lóbulo mamário.

### RESUMO

A hiperplasia lobular esclerosante é entidade anatomo-clínica recentemente descrita por Kovi e col., caracterizada por proliferação dos lóbulos mamários e esclerose do tecido conjuntivo intralobular. Doença do lóbulo, é encontrada em mulheres jovens da raça negra sob forma de tumor palpável. É importante seu reconhecimento porque muitas vezes é, incorretamente, diagnosticada como fibroadenoma ou condição fibrocística da mama. O caso presente é relatado em suas nuances clínicas e anatomo-patológicas, além de conter o primeiro registro da literatura da descrição dos achados citológicos obtidos por punção aspirativa por agulha fina.

### INTRODUÇÃO

A hiperplasia lobular esclerosante (H.L.E.) é uma lesão mamária raramente diagnosticada.

Descrita pela primeira vez por Kovi e cols. em 1984, só foi referida por Rosen e Oberman em 1993, os quais a classificaram como neoplasia fibroepitelial benigna, sem aumento de risco para o desenvolvimento do carcinoma<sup>1,2</sup>.

Encontrada em mulheres jovens e negras, pode coexistir com o fibroadenoma no parênquima adjacente ao nódulo.

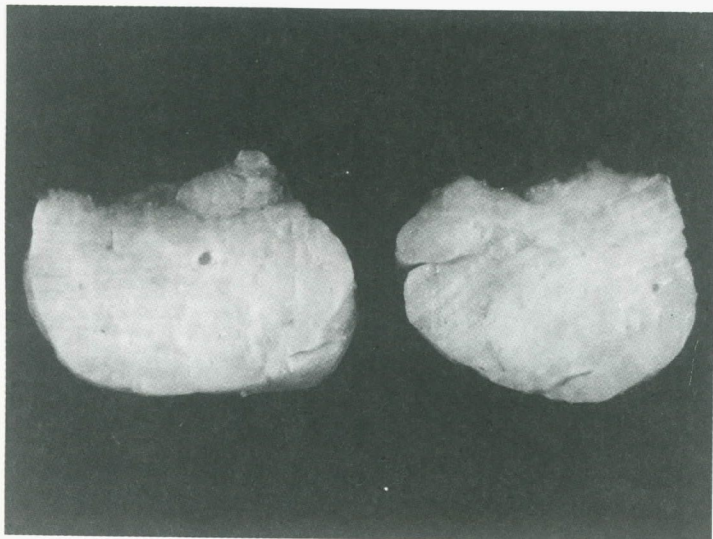
A incidência é subestimada, pois muitas vezes é incorretamente diagnosticada.

### APRESENTAÇÃO DO CASO

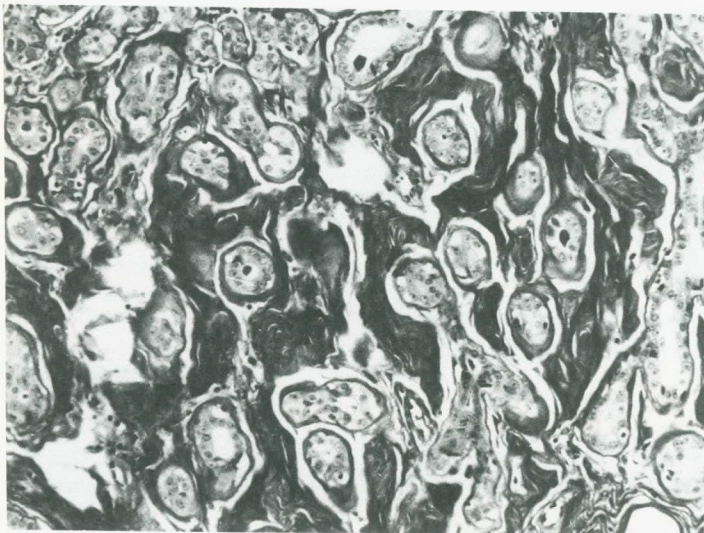
Paciente de 44 anos, negra, primípara, apresentou-se com tumor palpável em mama direita. A massa tumoral surgiu há oito anos e teve crescimento lento e progressivo. O tumor ocupava os quadrantes superior e inferior externos, tendo superfície irregular, consistência fibroelástica, mobilidade limitada pelo grande volume indolor. A expressão revelou discreto derrame papilar leitoso. Os ciclos menstruais sempre foram regulares e não há menção do uso de contraceptivos hormonais. A mamografia revelou massa densa e homogênea, de contornos nítidos, sem microcalcificações. Os esfregaços citológicos obtidos por punção com agulha fina do nódulo mamário foram cora-



**Figura 1** - Punção aspirativa do nódulo mostrando grupamento de células epiteliais ductais, sem atipias. Ausência de estroma neste campo (Giemsa, x 100).



**Figura 2** - Hiperplasia lobular esclerosante. Superfície de corte da lesão mostrando aspecto fibrótico.



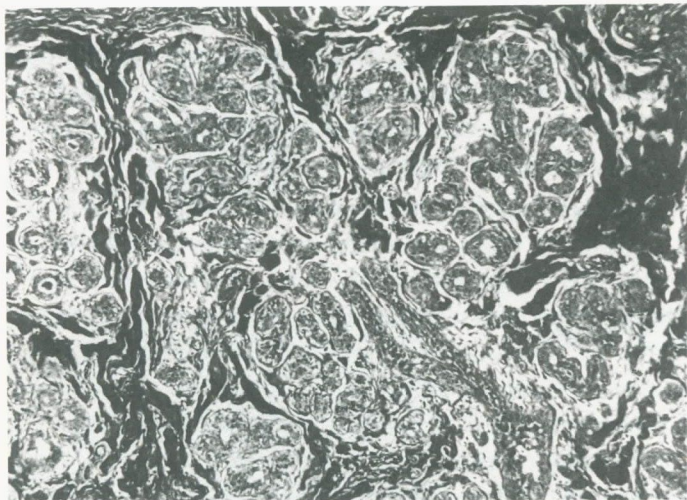
**Figura 3** - Hiperplasia lobular esclerosante. Observar fibrose do estroma intralobular (Tricrômico de Masson, x 40).

dos pelo Giemsa, mostraram aspecto citológico de lesão epitelial proliferativa benigna, caracterizado por grupos de células epiteliais ductais em monocamadas e pela presença de células isoladas, sem citoplasma. Não foram observadas atipias nucleares (figura 1).

O tumor foi retirado sob anestesia local. Medida 13,0 x 7,0 x 6,0 cm, tinha superfície bocelada e consistência fibroelástica. A superfície de corte era finamente granular, coloração branco-amarelada e com áreas fibróticas (figura 2). Os cortes histológicos, corados pela hematoxilina-eosina, demonstraram aumento do volume dos lóbulos mamários à custa da proliferação dos ácinos. O revestimento epitelial apresenta camada de células cúbicas com células mioepiteliais adjacentes. O estroma intralobular era rico em colágeno e possui extensas áreas hialinas, conferindo aspecto fibroadenomatóide às múltiplas estruturas lobulares. A coloração pelo método tricrômico de Masson salientou o aspecto hialinizado do estroma intralobular (Fig. 3). O estroma extralobular revelava aspecto de tecido conjuntivo habitual.

## DISCUSSÃO

A designação hiperplasia lobular esclerosante (H.L.E.) é empregada para definir lesão mamária caracterizada pela proeminente hiperplasia dos lóbulos que se apresentam com aumento do volume e do número devido à proliferação dos ácinos. A esclerose do estroma intralobular é a outra característica marcante. Tratados recentes de anatomia patológica<sup>2</sup> da mama só fazem breve menção desta doença ou sequer a mencionam<sup>4</sup>. Foi descrita pela primeira vez como entidade anátomo-clínica em 1984, sempre em mulheres jovens da raça negra e com volume variável que atingia, no máximo, 5 cm<sup>3</sup>. O caso que relatamos é também de paciente negra mas revela um volume maior que todos os casos descritos (13 cm no maior diâmetro). Os aspectos clínicos e mamográficos se assemelham aos do fibroadenoma. Entretanto, difere desta neoplasia porque a proliferação dos lóbulos é a alteração dominante, conservando-se a estrutura lobular (Fig. 4). Nos fibroadenomas a estrutura lobular é perdida em meio ao parênquima mamário. Nos casos revistos por Kovi e cols. foram encontrados só 18 casos de H.L.E., todos em mulheres negras, entre 590 lesões benignas da mama. Entretanto, estes autores, ao estudarem 101 fibroadenomas, encontraram, em 46,5% destes tumores, áreas focais de H.L.E. no parênquima adjacente<sup>1</sup>. Estas observações sugerem que a recidiva de fibroadenomas pode relacionar-se a alterações subsequentes de lóbulos hiperplásicos ad-



**Figura 4** - Hiperplasia lobular esclerosante. Observar aumento do número de lóbulos e proliferação de ácinos, porém com manutenção de estrutura lobular (H.E. x 25).

jacentes. É aconselhável, portanto, não extirpar só o nódulo e a cápsula do fibroadenoma, mas incluir o tecido adjacente como margem de segurança a ser investigada pelo patologista.

Tanto os fibroadenomas como a H.L.E, são, habitualmente, encontrados em mulheres jovens, trazendo à tona a possibilidade de influência hormonal na gênese destas lesões. Algumas teorias favorecem aumento local de sensibilidade dos receptores estrogênicos associados, ou não, ao hiperestrogenismo. Salienta-se, no entanto, que no trabalho original de Kovi e col. não é possível associar a H.L.E. ao uso de contraceptivos hormonais<sup>4</sup>.

Não há descrições prévias dos achados citológicos provenientes da punção aspirativa destas lesões. No caso objeto desta comunicação o aspecto citológico é de lesão proliferativa benigna com escassos fragmentos de estroma. A intensa esclerose do estroma, observada nos cortes histológicos, pode explicar o quadro citológico encontrado, originado da dificuldade de aspiração do tecido hialinizado.

Em geral, não é prestada maior importância ao diagnóstico detalhado das lesões benignas da mama<sup>3</sup>. O termo condição fibrocística é amplamente utilizado para indicar, de forma genérica, a maioria estas lesões. Diminui, destarte, as chances do diagnóstico preciso de doenças específicas como a H.L.E. Além do mais, a hialinização do estroma intralobular, nesta entidade, conferindo aspecto fibroadenomatóide a várias estruturas lobulares, pode levar ao diagnóstico incorreto de fibroadenoma.

## KEY WORDS

Lobular hyperplasia;  
Breast lobule.

## ABSTRACT

### **SCLEROSING LOBULAR HYPERPLASIA: A BENIGN TUMOR OF BLACK YOUNG FEMALES**

Sclerosing lobular hyperplasia (SLH) is a breast benign palpable tumor of young black women that was recently described by Kovi et al. The disease is characterized by prominent hyperplasia of the lobules and sclerosis of the intralobular stroma. The lesion must be distinguished from usual fibroadenomas and fibrocystic conditions. A case of SLH is reported both from clinical and pathological points of view. The cytological material obtained by fine needle aspiration is described for the first time.

## REFERÊNCIAS

1. KOVI J, CHU HB, LEFFAL LD. Sclerosing Lobular Hyperplasia manifesting as a palpable mass of the breast in young black women. *Hum Pathol* 1984; 15: 336-340.
2. ROSEN PP, OBERMAN HA. Tumors of the Mammary Gland, in Atlas of Tumor Pathology. Washington. AFIP, 1993.
3. SCHMITT FC, GONÇALVES J, ALMEIDA S, CORDEIRO R, BRAZ M, DE LUCA LA. Estudo

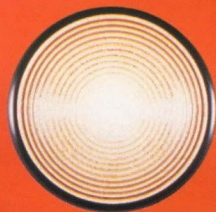
crítico das doenças benignas não neoplásicas da mama: reavaliação anátomo-patológica de 102 casos. *J Bras Ginec* 1991; 101: 283-286.

4. TAVASSOLI FA. Pathology of the Breast. New York: Elsevier. 1992.

### **Endereço para correspondência:**

Laurival A. De Luca  
Praça Isabel Arruda, 157  
18602-370 - Botucatu - SP

A ASTA Medica introduz  
um novo caminho  
na terapia oncológica.



V I N O R E L B I N E

**navelbine**

Aprovado pelo FDA

Eficácia superior em  
câncer de mama e pulmão

**ASTA  
MEDICA**

## **EDITORIAL**

---

### **LESÕES MAMÁRIAS NÃO PALPÁVEIS: CRITÉRIOS PARA INDICAÇÃO DE BIÓPSIA**

*Antonio L. Frasson*

## **ARTIGOS ORIGINAIS**

---

### **CINÉTICA CELULAR DO EPITÉLIO DO FIBROADENOMA MAMÁRIO DURANTE AS FASES PROLIFERATIVA E SECRETORA DO CICLO MENSTRUAL**

*Mary Miyazawa Simomoto, Afonso Celso Pinto Nazário,  
Luiz Henrique Gebrim,  
Geraldo Rodrigues de Lima, Manuel de Jesus Simões*

### **CÂNCER DE MAMA EM HOMENS: EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL SÃO MARCOS (1986-1995)**

*Antonio Fortes de Pádua Filho, Raimundo Gerônimo da Silva,  
Jailson Rodrigues Mendes, Raimundo Gerônimo da Silva Junior*

### **TRÍPLICE INTERPOSIÇÃO DE RETALHOS: TÉCNICA PESSOAL EM MAMOPLASTIA REDUTORA E MASTOPEXIA**

*Alberto M. L. Caldeira, Alfonso Lucas*

### **RECIDIVA LOCAL DE CÂNCER DE MAMA: RESSECÇÃO DE PAREDE TORÁCICA COM NOVA TÉCNICA DE RECONSTRUÇÃO**

*Wilmar José Manoel, Carlos Inácio de Paula, Roberto César De Conti,  
Deidimar Cassia Batista, Sérgio Aidar*

## **ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO**

---

### **CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* DE MAMA: BASES HISTOPATOLÓGICAS E ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO**

*Filomena M. Carvalho, Alfredo Carlos S. D. Barros,  
José Aristodemo Pinotti*

### **ANGIOGÊNESE TUMORAL**

*Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva, Edmund Chada Baracat,  
Geraldo Rodrigues de Lima*

## **RELATO DE CASO**

---

### **HIPERPLASIA LOBULAR ESCLEROSANTE: TUMOR BENIGNO DA MAMA DE MULHERES NEGRAS**

*Regina P. Zambotti, Maria Fernanda Milanezi,  
Laurival Antonio De Luca, Fernando Carlos Schimitt, Gilberto Uemura*