

ISSN 01404-8058

REVISTA
BRASILEIRA
DE
MASTOLOGIA



volume 8
número 4
dezembro 1998

ALTERAÇÕES FUNCIONAIS BENIGNAS DA MAMA

ALTERAÇÕES FUNCIONAIS BENIGNAS DA MAMA

e·radicaps®

O único dl- α - tocoferol em comprimidos
Vitamina E em comprimidos deglutíveis e fracionáveis



REVISTA BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Fundador: Antonio S.S. Figueira Fº

EDITORES

Afonso Celso Pinto Nazário

Vinícius M. Budel

EDITORES ADJUNTOS

Paulo Maurício S. Pereira

Bruno Ferrari

Cesar Cabello dos Santos

REDATORES

Juvenal Mottola Jr.

Luís Gerk de Azevedo Quadros

Maria Aparecida Cardoso

CONSELHO EDITORIAL

Presidente

Alfredo Carlos S. D. Barros

Ana Lucia Rezende Gomes

Brás Martorelli

Delcio Scandiuzzi

Flavio Franco Montoro

Gabriel de Almeida Júnior

Gil Facina

Gilberto N. Ericksen

Guilherme B. Castro

João Bosco Silveira

José A.C. Cavalheiro

José Luiz Esteves

José Roberto Filassi

Luis Antonio Brondi

Luis Antonio L. Silveira

Marcos Ceccato

Maria Inês M. Fabrício

Mauricio Sena Martins

Miguel T. Teixeira Leite

Paulo César Cará

Ricardo Mazzei

Vera Barreto

Wilmar J. Manoel

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Fundador: Alberto L.M. Coutinho

Diretoria

Presidente

Alfredo Carlos S. D. Barros

Vice-presidentes

Licurgo Bastos Júnior

Luiz Henrique Gebrim

Maciel O. Matias

Regis Sales Azevedo

Sérgio Hatschbach

Secretário-geral

Carlos Ricardo Chagas

Secretário-adjunto

Jorge V. Biazus

Tesoureiro-geral

Pedro Aurélio O. do Carmo

Tesoureira-adjunto

Lenise Omena Gama

CONSELHO DELIBERATIVO

Presidente

Henrique M. Salvador Silva

COMISSÃO CIENTÍFICA

Presidente

Ézio Novais Dias

Revista Brasileira de Mastologia

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Volume 8 Número 4 Dezembro de 1998

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

Diretor Comercial: Idelcio D. Patrício

Produção Editorial: Danielle Biancardini e Miriam Aloia

Diagramadora: Fabiana Fernandes

Revisão: Ana Lúcia Sesso, Lúcia T.T. Iwassaki, Nilma Guimarães

Assinaturas

Sociedade Brasileira de Mastologia

Rua Álvaro Alvim, 37 - GRS 726/727

CEP 20031-010 - Centro - Rio de Janeiro - RJ

Telefax: (021) 262-7306

e-mail: sbmasto@domain.com.br

Circulação: Trimestral

Tiragem: 3.000 exemplares



REVISTA BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Volume 8

Número 4

Dezembro de 1998

EDITORIAL

- 177 A DEPENDÊNCIA HORMONAL DO CARCINOMA DE MAMA: UM NOVO CENÁRIO PARA UM PALCO TRADICIONAL**

Antonio Franco Montoro

ARTIGOS ORIGINAIS

- 179 CIRURGIA CONSERVADORA NO CÂNCER DE MAMA: EXPERIÊNCIA PESSOAL**

Racso Yule Queiroz

- 185 É POSSÍVEL O ALEITAMENTO MATERNO APÓS A CIRURGIA PLÁSTICA REDUTORA DA MAMA?**

Marcos Ricardo Jaeger, Márcia Terres, Elisete Pereira de Souza, Pedro Bins Ely

- 190 ESTUDO PROSPECTIVO DE FASE II DO USO DE TAMOXIFENO NEO-ADJUVANTE EM PACIENTES PÓS-MENOPAUSADAS COM CÂNCER DE MAMA EM ESTÁDIO II_B e III**

André M. Murad, Rodrigo C. Guimarães, Antônio O. Scalabrini-Neto, Aloma Morici, Leandro Ramires, Washington C. Amorim

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

- 196 NOVOS AVANÇOS NO CONTROLE DA NÁUSEA PÓS-QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA**

Augusto Mota, Auro del Giglio

- 204 CÂNCER DE MAMA: IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO GENÉTICA**

Carla Milan, Cristine Erdmann Nunes, Laura Barcellos, Thaís Guimarães dos Santos, Antônio Luiz Frasson

- 211 O TRATAMENTO DA FÍSTULA MAMÁRIA ATRAVÉS DA TÉCNICA DA INCISÃO TRANSAREOLOPAPILAR**

Antônio S. S. Figueira Filho, João Esberand Beltrão, Ana Leide G. dos Santos, Rossano R. F. Araujo, Joana Marisa de Barros, Silvana G. Lucena

RELATOS DE CASO

- 216 ÚLCERA DE MARJOLIN DA REGIÃO MAMÁRIA**

Roberto Hoskel Azoubel, Ana Cristina Maciel, Ednaldo Sandes da Silva

- 219 MIOFIBROBLASTOMA DE MAMA**

Gil Facina, Afonso Celso Pinto Nazário, Cláudio Kemp, Luiz Henrique Gebrim, Osvaldo Giannotti Filho, Geraldo Rodrigues de Lima

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:

Vinícius M. Budel
Editor da Revista Brasileira de Mastologia
Av. Candido Hartmann, 528
Curitiba, PR - CEP: 80730-440
Telefax: (041) 336-1243

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. Devem ser também gravados e apresentados em disquete, mencionando-se o nome do arquivo e software utilizado e a versão.

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 sequência: 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 sequência: 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, e as despesas com eventual reprodução de fotografias coloridas correrão por conta dos autores. Os desenhos em traço precisam ter qualidade profissional para permitir a sua reprodução.



A DEPENDÊNCIA HORMONAL DO CARCINOMA DE MAMA: UM NOVO CENÁRIO PARA UM PALCO TRADICIONAL

Rev bras Mastol 1998; 8: 177-178

A primeira manifestação de manipulação hormonal nas pacientes portadoras de câncer de mama ocorreu em 1877, na Alemanha, com Schinzinger que preconizava a castração como recurso terapêutico, para promover uma involução mamária induzida pela menopausa. Todavia, coube a Beatson, na Escócia em 1896, a primazia de introduzir a ooforectomia bilateral como tratamento sistêmico para remissão das manifestações metastáticas do carcinoma mamário, procedimento que alcançava 30% de respostas favoráveis. Nessa mesma época, Halsted lançava sua técnica de tratamento loco-regional: a mastectomia radical clássica.

Sucessivamente, outras formas de endocrinoterapia complementar de caráter aditivo com o estradiol e a testosterona, mas ainda sem selecionar as pacientes, foram testadas com resultados que se aproximavam, sem contudo igualar aqueles obtidos com a castração das pacientes em pré-menopausa. A introdução de procedimentos supressivos ampliados nas mulheres em plena menopausa, como a supra-renalectomia bilateral e a hipofisectomia, revelou que as taxas de respostas favoráveis eram sensivelmente superiores, quando as pacientes apresentavam tardiamente a primeira recidiva do tratamento inicial com finalidade curativa. Criava-se assim o parâmetro clínico de intervalo livre de doença, indicativo de melhor prognóstico, e que quanto mais longo, mais intensamente caracterizava o grau de dependência hormonal da neoplasia mamária. Utilizada em pacientes selecionadas através do citado parâmetro, a supra-renalectomia chegou a exibir 80% de respostas favoráveis e duradouras.

Nessa mesma época, novas técnicas cirúrgicas alargavam a extensão do procedimento original de Halsted para as cadeias linfáticas torácica (mamária) interna, supra-clavicular e mediastinal anterior que foram cedo abandonadas.

Em 1971, Jensen, de Chicago, identificou o receptor de estrógenos (ER) que permitia quantificar já na época da mastectomia inicial o grau de dependência endócrina apresentada pelo carcinoma de mama. Em seguida, foi identificado o receptor de progesterona (PgR). Juntos, eles representam ser não apenas um excelente marcador biológico para prognóstico de sobrevida da paciente, como também o melhor parâmetro para indicação da manipulação hormonal da neoplasia. Quando positivos e quanto mais elevadas as taxas de positividade dos receptores hormonais, especialmente para a condição PgR, melhores serão as expectativas. A alternativa de sua determinação qualitativa através de ensaios imuno-histoquímicos, embora inferior, vem sendo também praticada.

É mais comum as neoplasias ER e PgR negativas disseminarem-se mais precocemente em tecidos viscerais (fígado, pulmão e cérebro), enquanto as ER e PgR positivas metastatizam

mais tarde, preferencialmente em tecido ósseo e partes moles. Curioso é que tais diferenças tendem a reduzir-se após cinco anos de seguimento.

Na década da descoberta de Jensen, surgiram os procedimentos modificados com redução da extensão da mastectomia clássica pela preservação dos músculos peitorais. Na área dos tratamentos sistêmicos consagrava-se a quimioterapia adjuvante, que exibia suas melhores taxas de resposta favorável nas pacientes na pré-menopausa, e que entrassem em amenorréia transitória ou mesmo definitiva, possivelmente através de efeitos hormonais.

No cenário atual, as condutas supressivas foram substituídas por equivalentes farmacológicos. Em lugar da castração cirúrgica ou radioterápica foram introduzidos os análogos do GnRH que permitem uma menopausa temporária monitorizada. Nas pacientes em menopausa, adotam-se os inibidores da aromatase, enzima que é a responsável pela conversão dos andrógenos em estrona nos tecidos periféricos. Já em terceira geração, tais inibidores dispensam a tradicional reposição obrigatória da cortisona e eliminam os riscos operatórios inerentes às supra-renalectomias e hipofisectomias.

Anteriormente, havia sido lançado como droga anti-estrogênica o consagrado tamoxifeno e, recentemente, como alternativa, o toremifeno. Ambos, com mecanismo de ação que se acredita ocorrer no nível dos receptores hormonais, em situação intranuclear da célula mamária. Merece também ser citado o uso, embora limitado, de progestínicos, por motivos de retenção de líquidos e ganho de peso que provocam.

O tamoxifeno, que é a droga hoje mais freqüentemente utilizada na manipulação endócrina do carcinoma mamário, inclusive na forma masculina, tem todavia aspectos contraditórios. Exibe efeitos antiestrogênicos *in vivo* e estrogênicos *in vitro*. Tem nítida ação antitumoral na mama, contribui para a manutenção da massa óssea e tem sido responsabilizado pelo aparecimento do carcinoma endometrial, efeito, recentemente, negado em pesquisa realizada no Japão. Por apresentar mecanismo de ação diferente, o tamoxifeno pode ser associado aos análogos do GnRH e aos inibidores da aromatase. Neste cenário, estamos administrando com excelentes resultados combinações de tamoxifeno com goserelina na pré-menopausa e com anastrozol após a menopausa, especialmente nas pacientes obesas.

Paralelamente, predominam hoje as operações não mutilantes. A quimioterapia, a exemplo das ampliações cirúrgicas dos anos 50, busca esquemas mais agressivos com intensificação de doses que abrangem inclusive a discutível indicação do transplante de medula óssea.

As perspectivas atuais apontam na eventual e controvertida prevenção endócrina do carcinoma mamário pelo aproveitamento da ação anti-estrogênica do tamoxifeno, por ter reduzido em cerca de 45% os índices de incidência de um segundo tumor, na mama contra-lateral das mastectomizadas. Sendo impraticável uma conduta de uso generalizado, estamos restringindo a prescrição da droga àquelas pacientes portadoras de hiperplasia epitelial atípica, lesão reconhecida, há longo tempo, como precursora de malignidade.

Antonio Franco Montoro



Racso Yule Queiroz

Instituto de Mama de Brasília e
Hospital Santa Lúcia, Brasília, DF.

CIRURGIA CONSERVADORA NO CÂNCER DE MAMA: EXPERIÊNCIA PESSOAL

Rev bras Mastol 1998; 8: 179-184

UNITERMOS

Câncer de mama;
Cirurgia conservadora;
Mama.

RESUMO

Este artigo apresenta a experiência pessoal na cirurgia conservadora no câncer de mama. Foram submetidas à cirurgia conservadora de fevereiro de 1986 a abril de 1997, 57 mulheres com 60 carcinomas de mama. A idade variou de 26 a 85 anos (média de 49,5 anos). Quarenta e um tumores (68,3%) eram palpáveis e 19 (31,7%) foram detectados mamograficamente. O estadiamento clínico (UICC 1987) foi: estágio clínico 0, 5 (8,3%); estágio clínico I, 31 (51,7%); estágio clínico II, 18 (30%); estágio clínico III, 2 (3,3%); estágio clínico IV, 1 (1,7%); e Tx (biópsia prévia), 3 (5%) casos. As cirurgias realizadas foram: ressecção segmentar, 7 (11,7%) e ressecção segmentar com linfadenectomia axilar, 53 (88,3%). Dentre as 53 linfadenectomias realizadas, a axila esteve comprometida em 9 (17%). Cinquenta e três pacientes (93%) foram seguidas de 2 a 136 meses. Houve 4 (7,5%) recidivas loco-regionais. Quarenta e sete pacientes (88,7%) estão vivas e sem evidência de doença em atividade.

INTRODUÇÃO

Poucos avanços terapêuticos em medicina tiveram que vencer tantas dificuldades para sua aceitação definitiva como a conservação mamária em pacientes com câncer de mama. O primeiro estudo aleatorizado, conduzido nos anos 60 no Guy's Hospital, de Londres, demonstrou um preocupante aumento da mortalidade entre as mulheres submetidas a tratamento cirúrgico conservador. Os resultados, publicados em 1972¹, tornaram eticamente impossível o desenvolvimento de sucessivos ensaios clínicos que comparassem a mastectomia com uma operação menos radical. Em 1969, um comitê da Organização Mundial da Saúde (OMS) aprovou um pedido do Instituto dos Tumores de Milão para poder desenvolver um novo estudo aleatorizado. Este findou-se no final dos anos 70 e seus resultados foram publicados em 1981. Mostrou que

o tratamento conservador constituído por quadrantectomia, linfadenectomia axilar e radioterapia era tão seguro quanto a mastectomia de Halsted¹⁹. Subseqüentemente, esses achados foram confirmados por outros estudos desenvolvidos em várias partes do mundo^{5,9,12,16}.

Nos dias atuais, o tratamento conservador no manejo do câncer inicial da mama tornou-se uma alternativa bem fundamentada à mastectomia. A finalidade deste trabalho é relatar uma experiência pessoal com a cirurgia conservadora no tratamento do câncer de mama.

MÉTODO

No período de 1º de fevereiro de 1986 a 30 de abril de 1997, 57 pacientes com 60 carcinomas de mama foram

submetidas à cirurgia conservadora. Três pacientes tiveram tumores bilaterais, sendo sincrônicos em duas e metacrônicos em uma. Todas foram do sexo feminino e com idade variando de 26 a 85 anos, com uma média de 49,5 anos. Quatro pacientes foram inicialmente excluídas deste estudo, sendo duas mastectomizadas por margens cirúrgicas comprometidas após a cirurgia conservadora e duas com carcinoma lobular *in situ*, hoje reconhecidamente marcador de maior risco para o desenvolvimento subsequente de carcinoma invasivo².

Os procedimentos cirúrgicos realizados foram “ressecção segmentar” e “ressecção segmentar com linfadenectomia axilar”. Em geral, as pacientes com carcinoma invasivo de até 2 cm (estádio clínico I) foram submetidas à linfadenectomia axilar mais conservadora, ou seja, apenas dos níveis I e II.

O seguimento foi calculado a partir da data da cirurgia, variando de 2 a 136 meses. Vinte e nove pacientes tiveram um acompanhamento mínimo de 2 anos. Este consistia de exame clínico a cada 3 meses durante 2 anos, semestral depois de 2 anos e anual após o 5º ano de cirurgia. A mamografia bilateral era realizada 6 meses após o término da radioterapia, semestral durante 2 anos e anual a partir deste período. Outros exames complementares eram feitos sempre que necessário.

RESULTADOS

A mama direita foi acometida em 19 casos (31,7%) e a esquerda em 41 (68,3%). Quarenta e um tumores (68,3%) eram palpáveis e 19 (31,7%) foram impalpáveis, ou seja, detectados através de mamografia.

A localização do tumor primário encontra-se na tabela 1. Cerca de 73% dos neoplasmas localizaram-se em quadrantes súpero-lateral e súpero-medial, sendo que houve um caso situado em tecido mamário ectópico axilar.

Tabela 1
Localização do tumor primário

Localização	N	%
Súpero-lateral	25	41,7
Súpero-medial	19	31,7
Íntero-lateral	7	11,6
Íntero-medial	3	5,0
Central	5	8,3
Axilar	1	1,7
Total	60	100

Tabela 2
Estadiamento clínico (UICC 1987)

Estadiamento	N	%
0	5	8,3
I	31	51,7
II	18	30,0
III	2	3,3
IV	1	1,7
Tx	3	5,0
Total	60	100

O estadiamento clínico (tabela 2) mostrou que mais da metade das lesões encontrava-se no estágio clínico I. Houve 5 casos (8,3%) no estágio clínico 0 (carcinoma intraductal).

Quanto à histologia, 5 carcinomas foram *in situ* (intraductal), sendo 2 do padrão arquitetural “comedo” e 3 do tipo “não-comedo”. Cinquenta e cinco carcinomas foram infiltrantes, sendo que houve predomínio do tipo ductal (n = 41). Dentre estes 41 carcinomas ductais infiltrantes, o comprometimento intraductal extenso esteve presente em 12 (29,3%). Os outros carcinomas infiltrantes ocorreram em menor frequência, sendo 2 lobulares, 3 tubulares, 5 colóides, 2 medulares, 1 papilífero e 1 misto (ductal e lobular).

A cirurgia foi realizada em todos os casos (tabela 3). Foram feitas 7 ressecções segmentares, sendo 4 em carcinomas *in situ* e 3 em neoplasias invasoras. Dentre as 3 pacientes, com carcinomas infiltrantes que não se submeteram à linfadenectomia axilar, uma encontrava-se no estágio clínico IV (metástase em fossa supraclavicular homolateral) e duas por não terem condições clínicas para um procedimento cirúrgico de maior porte. Uma paciente com carcinoma intraductal submeteu-se à linfadenectomia axilar do nível I. Apenas um caso mostrou comprometimento de margens cirúrgicas, sendo que as

Tabela 3
Tipo de cirurgia realizada

Cirurgia	Intraductal	Infiltrante	Total
Ressecção segmentar	4	3	7
Ressecção segmentar com linfadenectomia axilar	1	52	53
Total	5	55	60

células tumorais atingiram o fásia do músculo peitoral maior (margem posterior positiva).

A linfadenectomia axilar, realizada em 53 casos, mostrou 838 linfonodos dissecados, o que perfaz uma média de 15,8 por axila. Houve 9 axilas comprometidas (17%) e, dentre estas, o tumor primário era maior que 2 cm (T2) em 7 e de até 2 cm (T1) em 2 casos. O número total de linfonodos comprometidos foi de 29 (3,5%) do total e apenas duas dessas pacientes tiveram mais de 3 linfonodos positivos.

A radioterapia pós-operatória da mama foi realizada em 56 situações clínicas. Dentre as 5 pacientes com carcinoma intraductal, apenas uma não a realizou. Já dentre as 55 com tumores infiltrantes, 52 fizeram tratamento com irradiação, sendo que duas não tinham condições clínicas devido à cardiopatia e uma recusou tal terapêutica. Em geral, foram feitos 5.000 cGy na mama. Algumas pacientes irradiaram, além da mama, a torácica (mamária) interna e a fossa supraclavicular homolaterais.

A quimioterapia pré-operatória (primária) foi feita em apenas uma paciente com estágio clínico IIb. Já o tratamento sistêmico com finalidade adjuvante foi realizado em 37 pacientes com carcinomas infiltrantes, sendo que a quimioterapia foi instituída em 29, hormonioterapia em 7 e ambas as modalidades em apenas 1 caso.

Tabela 4
Resultado cosmético da cirurgia

Resultado estético	N	%
Ruim	6	10,0
Regular	20	33,3
Bom	21	35,0
Excelente	13	21,7
Total	60	100

Tabela 5
Seguimento clínico (em anos)

Seguimento	N	%
Até 2 anos	24	45,3
2 a 5 anos	17	32,1
5 a 10 anos	10	18,8
Acima de 10 anos	2	3,8
Total	53	100

Tabela 6
Situação atual das pacientes seguidas

Situação atual	N	%
Vivas		
Sem doença	47	88,7
Com doença	3	5,6
Óbito		
Câncer de mama	2	3,8
Outra causa	1	1,9
Total	53	100

A avaliação dos resultados cosméticos foi subjetiva, mas considerada boa a excelente em 56,7% (34/60) dos casos (tabela 4). Em determinadas situações, a amplitude da ressecção cirúrgica ou a localização do tumor primário não permitiram um resultado estético satisfatório.

Cinquenta e três pacientes (93%) tiveram um seguimento clínico que variou de 2 a 136 meses, sendo superior a 2 anos em 54,7% dos casos (tabela 5). Houve 4 recidivas loco-regionais (7,5%), sendo que todas tinham tumores no estágio clínico II e margens cirúrgicas livres. Nenhuma apresentava componente intraductal extenso. A idade era inferior a 40 anos em 3 pacientes e uma recusou radioterapia pós-operatória. A recidiva local ocorreu 18, 42, 43 e 45 meses após a cirurgia. A mastectomia "de resgate" foi realizada em 2 casos, sendo que uma paciente recusou mastectomia e quaisquer outras modalidades terapêuticas. No outro caso, não foi possível a mastectomia devido à falta de condições técnicas para tal, além do quadro simultâneo de metástases à distância. A situação atual das 53 pacientes, por ocasião do levantamento, encontra-se na tabela 6.

DISCUSSÃO

Nossos dados preliminares sugerem que os resultados são comparáveis a alguns previamente descritos na literatura^{5,9,12,16}. Na comunidade médica, o tratamento conservador vem rapidamente substituindo a mastectomia no manejo do câncer precoce da mama. A mamografia tem aumentado drasticamente o número de casos iniciais da doença, tornando possível a cirurgia conservadora em número cada vez maior de mulheres. Os critérios de seleção para a preservação da mama geralmente excluem pacientes com tumores acima de 4 cm, tumores fixos à pele ou parede torácica, neoplasmas multifocais clínicos e/ou mamográficos, linfonodos axilares fixos aos planos circunjacentes, tumores volumosos em mamas peque-

nas e carcinoma inflamatório. Outro aspecto importante é o desejo de a paciente ter a mama preservada, e, para tanto, quase sempre ela deve ser submetida a tratamento radioterápico. Mais recentemente, a quimioterapia pré-operatória tem permitido a conservação da mama em casos com tumores localmente avançados^{3,14}.

Embora a conservação da mama esteja bem consolidada nos dias atuais, existem muitas interrogações sobre tal terapêutica, algumas das quais ainda permanecem sem resposta. A primeira dúvida concerne às indicações da cirurgia conservadora: qual é o tamanho tumoral máximo que permite uma conservação segura? Que influência tem a localização e o número de lesões na decisão sobre a conservação do órgão? Em relação ao tamanho do tumor, embora muitos estudos tenham avaliado somente casos com tumores menores de 2,5 cm, existem outros aleatorizados em mulheres com T2 que não demonstraram diferenças de sobrevida entre as pacientes submetidas à mastectomia ou a um tratamento conservador^{9,16}. A localização central do tumor não parece ser uma contra-indicação ao tratamento conservador, já que uma quadrantectomia central com remoção do complexo aréolo-papilar representa uma opção válida, permitindo uma reconstrução mamária adequada⁶. Permanece sem solução a apresentação simultânea de dois tumores na mesma mama. Quando estes localizam-se no mesmo quadrante é possível uma quadrantectomia, porém a conservação torna-se difícil em tumores distantes entre si. No nosso material, a localização do tumor primário não contra-indicou a conservação mamária, pois foi realizada em 5 mulheres com neoplasmas no quadrante central. Quanto ao tamanho, a grande maioria era T1 e mulheres com T2 de até 4 cm. Tumores primários próximos entre si também não foram uma contra-indicação à conservação da mama.

Uma segunda dúvida concernente à conservação da mama relaciona-se com a técnica cirúrgica: qual é a extensão adequada do procedimento, a tumorectomia ou uma ressecção mais extensa? Nos casos em que as margens cirúrgicas estiverem comprometidas, deve-se indicar a mastectomia, ou a ressecção mais ampla é suficiente? A extensão da operação depende das características histológicas do tumor, como por exemplo a presença de um componente intraductal extenso? Parece que margens de ressecção mais amplas associam-se com uma menor incidência de recidiva local, sem que isto modifique a sobrevida das pacientes^{7,20}. A presença de um componente intraductal extenso parece requerer uma ressecção cirúrgica mais extensa¹³. No que se refere à infiltração de margens cirúrgicas, uma segunda ressecção parece ser um tratamento adequado na maior parte dos

casos¹⁷. A necessidade de conciliação de uma ressecção cirúrgica suficientemente ampla com bons resultados estéticos representa um dos mais importantes problemas do tratamento conservador, que vem sendo resolvido com a utilização mais freqüente da cirurgia plástica. Na presente casuística, a presença do componente intraductal extenso não foi uma contra-indicação para a cirurgia conservadora, sendo que nesses casos procurava-se a realização de uma ressecção glandular mais ampla. Com relação às margens cirúrgicas comprometidas, houve apenas um caso com margem posterior positiva (junto à fáscia do músculo peitoral maior), sendo que esta paciente não foi reoperada. Duas pacientes com margens maciçamente comprometidas foram previamente excluídas deste estudo, pois foram mastectomizadas logo após a conservação mamária.

Ainda com relação à técnica cirúrgica, a necessidade da linfadenectomia axilar também é tema de controvérsias. A dissecação axilar não é indicada nos casos de carcinoma intraductal, a não ser em mulheres com grandes lesões indiferenciadas que são submetidas à mastectomia, onde uma amostragem axilar antecipa a necessidade de uma reoperação caso se identifique invasão¹¹. Para o carcinoma invasor, a dissecação axilar permanece como parte integrante do tratamento e tem sido realizada rotineiramente. O seu papel no manejo do tratamento tem quatro objetivos diferentes: 1) remoção de doença axilar; 2) prevenir recidivas em linfonodos axilares; 3) estadiamento correto da doença; e 4) permitir o planejamento de tratamentos adjuvantes. Também melhora a taxa de sobrevida em grupos com linfonodos axilares positivos¹⁰. A extensão da dissecação axilar tem ainda diminuído nos últimos anos, sendo que nos casos invasores iniciais tem sido limitada aos níveis I e II¹⁵. Talvez, num futuro próximo, o estudo do linfonodo sentinela com a utilização de linfocintilografia pré-operatória e/ou com corantes vitais possa identificar pacientes com axila negativa que não requerem linfadenectomia axilar. Na presente casuística, a dissecação axilar foi realizada na grande maioria dos casos (53/60). Não foi executada em 4 pacientes com carcinoma intraductal e em apenas 3 com carcinoma invasor, sendo que nestes últimos casos não havia condições clínicas para anestesia geral em duas pacientes e outra tinha doença no estágio clínico IV.

Uma terceira questão pertinente à conservação mamária relaciona-se com o papel da radioterapia: é necessária em todos os casos ou pode-se evitá-la em alguns, como as mulheres pós-menopáusicas ou aquelas com tumores muito pequenos? Qual é a dose ótima? A sobredose com um reforço no leito tumoral é realmente necessária? Nesta última situação, usa-se fonte externa ou radioterapia intersticial? A radioterapia é um

componente fundamental do tratamento conservador, embora seja necessária uma maior evidência sobre seu papel em pacientes pós-menopáusicas¹⁸. Quanto à questão da sobredose de reforço, estudos adicionais são necessários para esclarecer melhor esta questão. Em nossa casuística, apenas 4 pacientes não se submeteram a um curso de radioterapia pós-operatória. Foi por decisão clínica em um caso de carcinoma intraductal, por falta de condições clínicas devido a cardiopatia em dois casos e outra paciente recusou tal terapêutica. A maioria das pacientes recebeu 5.000 cGy na mama operada, sendo que a sobredose de reforço foi realizada em poucos casos.

O quarto e último grupo de dúvidas associado à conservação da mama é relacionado ao tratamento das recidivas locais. A mastectomia é obrigatória nesses casos ou podem ser utilizadas ressecções parciais? Diante de uma recidiva local, devemos interpretá-la como um sinal de maior agressividade tumoral e indicar terapêutica sistêmica ou na realidade é o resultado de uma ressecção local inadequada? Para se obter um baixo risco de recidiva local, é necessário submeter as pacientes à ressecção local ampla seguida de radioterapia. Isso é importante por motivos distintos. Em primeiro lugar, porque a recidiva local é traumática para a paciente. Por outro lado, porque é difícil excluir que a recidiva local não se associa com maior risco de disseminação e conseqüentemente à maior mortalidade. Embora a maioria dos estudos não tenham demonstrado relação entre recidiva local e maior taxa de mortalidade, este assunto ainda é tema de dúvidas. Com relação à problemática do tratamento das recidivas locais, uma segunda ressecção conservadora pode resolver o

problema na maioria dos casos¹⁸. A indicação do tratamento sistêmico, nesses casos, ainda é matéria de discussão. Relato recente demonstrou, que naqueles casos onde a recidiva apresenta-se durante os 2 primeiros anos de observação após o tratamento cirúrgico, os fatores associados com a necessidade de um tratamento sistêmico complementar são a idade jovem das pacientes e a presença de invasão vascular¹⁸. Alguns estudos tem sugerido que mulheres jovens são mais propensas a recidiva local após a conservação da mama^{4,8}. No presente trabalho, houve 4 recidivas locais em 53 pacientes com seguimento clínico. Três tinham idade inferior a 40 anos e a outra tinha 45 anos quando do tratamento primário. Uma paciente encontrava-se no estágio clínico I e três no II. Todas apresentavam margens cirúrgicas livres, não havia a presença do componente intraductal extenso e duas tinham linfonodos axilares comprometidos, sendo que uma havia recusado a radioterapia pós-operatória. A mastectomia "de resgate" foi realizada em duas pacientes, sendo que em uma este procedimento não foi tecnicamente exequível e outra recusou tal indicação e quaisquer outras modalidades terapêuticas. Nas duas que se submeteram à mastectomia, o tratamento sistêmico pós-recidiva foi instituído em ambas.

Em conclusão, a presente experiência pessoal, bem como os relatos da literatura mundial mostram que os resultados com a conservação mamária são encorajadores e oferecem uma aceitável taxa de recidiva local. Quanto à sobrevida, parece não haver diferenças quando feita a comparação com mulheres submetidas à mastectomia e com estágios semelhantes da doença.

KEY WORDS

Breast cancer;
Conservative surgery;
Breast.

ABSTRACT

THE ROLE OF CONSERVATIVE SURGERY IN THE BREAST CANCER TREATMENT: PERSONAL EXPERIENCE

From February 1986 to April 1997, 57 women with 60 breast cancer were submitted to conservative surgery. The age ranged from 26 to 85 years (media = 49.5). Forty-one tumors (68.3%) were detected by clinical examination, and 19 (31.7%) were nonpalpable mammographic lesions. TNM classification (UICC 1987) was: clinical stage O, 5 (8.3%); clinical stage I, 31 (51.7%); clinical stage II, 18 (30%); clinical stage III, 2 (3.3%); clinical stage IV, 1 (1.7%); and Tx (previous biopsy), 3 (5%). The performed surgeries were: segmentectomy, 7 (11.7%), and segmentectomy with axillary lymph node dissection, 53 (88.3%). Nodal metastases were found in 9 cases (17%). Fifty-three patients (93%) submitted to follow-up ranged from 2 to 136 months. Local recurrence was present in 4 cases (7.5%). Forty-seven patients (88.7%) are alive without evidence of tumor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ATKINS H, HAYWARD JL, KLUGMAN DJ, WAYTC AB. Treatment of early breast cancer: a report after 10 years of clinical trial. *Br Med J* 1972; 2: 423-429.
2. BODIAN CA, PERZIN KH, LATTES R. Lobular neoplasia: long term risk of breast cancer and relation to other factors. *Cancer* 1996; 78: 1539-1545.
3. BONADONNA G, VERONESI U, BRAMBILLA C et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:1539-1545.
4. FREITAS Jr. R, CHAUDARY M, FENTIMAN IS. Fatores clínicos e risco de recidiva local após conservação mamária para câncer de mama. *Rev Vol Bras Cir* 1992; 19: 143-147.
5. FISHER B, REDMOND C, POISSON R et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 320: 820-828.
6. GALIMBERTI V, ZURRIDA S, ZANINI V et al. Central small size breast cancer: How to overcome the problem of nipple and areola involvement. *Eur J Cancer* 1993; 8: 1093-1096.
7. GHOSSEIN NA, ALPERT S, BARBA J et al. Importance of adequate surgical excision prior radiotherapy in the local control of breast cancer in patients treated conservatively. *Arch Surg* 1992; 127: 411-415.
8. KURTZ J, SPITALIER JM, AMALRIC R et al. Mammary recurrences in women younger than forty. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 271-276.
9. LICHTER AS, LIPPMAN M, DANFORTH DN et al. Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1992; 10: 976-983.
10. MOORE MP, KINNE DW. Is axillary lymph node dissection necessary in the routine management of breast cancer? Yes. *Important Adv Oncol* 1996; 3:245-50
11. MORROW M, SCHNITT SJ, HARRIS JR. Ductal carcinoma in situ. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S. *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1996; 355-368.
12. SARRAZIN D, LE MG, ARRIAGADA R et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radioth Oncol* 1989; 14: 177-184.
13. 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; 6: 1746-1751.
14. SCHWARTZ GF, BIRCHANSKY CA, KOMARNICK CK et al. Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer* 1994; 73: 362-369.
15. SIEGEL BM, MAYZEL KA, LOVE SM. Level I and 2 axillary dissection in the treatment of early stage breast cancer: an analysis of 259 consecutive patients. *Arch Surg* 1990; 125: 1144-1147.
16. VAN DONGEN JA, BARTELINK H, FENTIMAN IS et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11: 15-18.
17. VERONESI U. How important is the assessment of resection margins in conservative surgery for breast cancer? *Cancer* 1994; 74: 1600-1601.
18. VERONESI U, MARUBINIE, DEL VECCHIO M et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 19-27.
19. VERONESI U, SACCOZZI R, DEL VECCHIO M et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small breast cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305: 6-11.
20. VERONESI U, VOLTERRANI F, LUINI A et al. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. *Eur J Cancer* 1990; 26: 671-673.

Endereço para correspondência:

Racso Yule Queiroz

*SEP/SUL - Eq. 714/914 - Ed. Santa Maria - Salas 128/129
70390-145 - Brasília, DF*



Marcos Ricardo Jaeger
Márcia Terres
Elisete Pereira de Souza
Pedro Bins Ely

É POSSÍVEL O ALEITAMENTO MATERNO APÓS A CIRURGIA PLÁSTICA REDUTORA DA MAMA?

*Serviço de Cirurgia Plástica da Irmandade da Santa
Casa de Misericórdia de Porto Alegre.*

Rev bras Mastol 1998; 8: 185-189

UNITERMOS

Mamaplastia redutora;
Aleitamento materno.

RESUMO

Os autores relatam três casos em que foi possível o acompanhamento da gestação após ter sido realizada cirurgia de redução da mama. Fazem também uma discussão no que concerne à possibilidade de aleitamento materno após mamaplastia redutora.

INTRODUÇÃO

Tem sido assunto de controvérsia para muitos médicos e de preocupação para pacientes que buscam submeter-se à cirurgia plástica mamária a dúvida a respeito da possibilidade de poder amamentar após a cirurgia, considerando que a mamaplastia poderia interferir na disposição natural do tecido glandular mamário.

Na verdade, muitos são os autores que têm buscado os fatores determinantes da amamentação, uma vez que se somam aos fatores operatórios, fatores emocionais, sociais e ambientais.

O objetivo deste trabalho é expor a possibilidade de aleitamento materno após mamaplastia redutora, através da apresentação de três pacientes operadas por técnicas comuns de mamaplastia redutora e que gestaram em períodos diferentes do pós-operatório.

MÉTODO

Foram avaliadas três pacientes submetidas à mamaplastia redutora que gestaram durante nosso acompanhamento de rotina.

Todas foram encaminhadas ao ambulatório de pré-natal da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, enquanto eram também acompanhadas no ambulatório de Cirurgia Plástica. Esse acompanhamento visava orientar, avaliar e documentar a amamentação, bem como alterações na forma e cicatrizes das mamas. Ficava também documentada a satisfação das pacientes com o resultado alcançado.

A documentação fotográfica de cada um dos três casos foi obtida nas consultas de rotina. Os dados obtidos foram então comparados aos achados de diversos autores que estudaram o tema.

CASO 1

A paciente S.C.R.L, 31 anos, foi submetida à mamaplastia redutora pela técnica de Aryé-Pitanguy, preservando retalho subcutâneo de pedículo inferior¹³, onde foram ressecados 177 g à direita e 253 g à esquerda, em 12 de fevereiro de 1992, obtendo alta hospitalar sem intercorrências no dia seguinte. (Fig 1a)

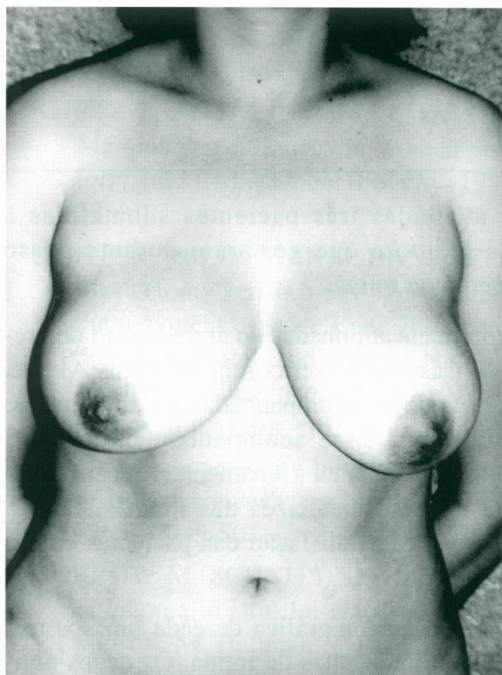
No acompanhamento de rotina, cerca de 1 ano após a cirurgia ficou sugerida a possibilidade de gestação a partir do achado de atraso menstrual.

Constatada a gestação, a paciente foi encaminhada ao ambulatório de pré-natal da Santa Casa.

Tendo evoluído a gestação sem intercorrências, a paciente no puerpério começou a amamentar, igualmente de ambos os lados e por um período de quatro meses, a partir do qual o lactente iniciou o desmame por orientação do pediatra.

A paciente recentemente foi entrevistada em nosso Serviço e demonstrou-se satisfeita com o resultado obtido com a mamaplastia, apesar de termos verificado alargamento da cicatriz cirúrgica e aumento do diâmetro do complexo aréolo-mamilar. (Fig 1b)

1a



2b

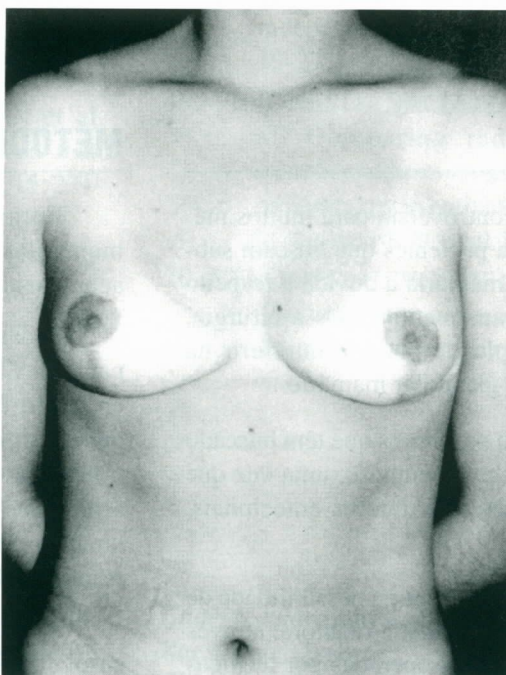


Figura 1 - a) Antes da cirurgia e b) após puerpério e lactação (Caso 1).

CASO 2

A paciente O.M.N., 26 anos, submetida à mamaplastia pela abordagem periareolar¹ em 10 de dezembro de 1993, onde foram ressecados entre 50 e 150 gramas em cada mama. (Fig 2a)

Já nos primeiros dias de pós-operatório obteve diagnóstico de gestação, quando a paciente foi encaminhada aos cuidados do obstetra.

Durante o curso da gestação, foi também acompanhada pelo nosso Serviço, onde se pode observar alargamento e escurecimento da cicatriz cirúrgica.

Após o parto, foi acompanhada com vista a observar a adequada amamentação; amamentou por pouco tempo e necessitou de aparato de sucção para auxiliar na retirada do leite materno. Ambas as mamas, entretanto, expeliam leite materno. (Fig 2b)

Na consulta de acompanhamento, já então com dois anos e seis meses de pós-operatório, manteve-se o alargamento da cicatriz na aréola direita, mas a paciente estava satisfeita com o resultado cirúrgico obtido. (Fig 2c)

CASO 3

A paciente M.B.F., 36 anos, foi submetida à mamaplastia redutora em 22 de março de 1994, pela técnica de McKissock⁸, quando foram ressecados 1205 g à esquerda e 950 g à direita. (Fig 3a)

Dezoito meses após a cirurgia, a paciente ficou grávida, pela primeira vez em sua vida, quando iniciou acompanhamento pré-natal na Santa Casa de Porto Alegre.

Não se observou prejuízo na cicatrização e alargamento da cicatriz cirúrgica no curso da gestação. Houve, na realidade, um desaparecimento quase total da linha horizontal de cicatriz. (Fig 3b)

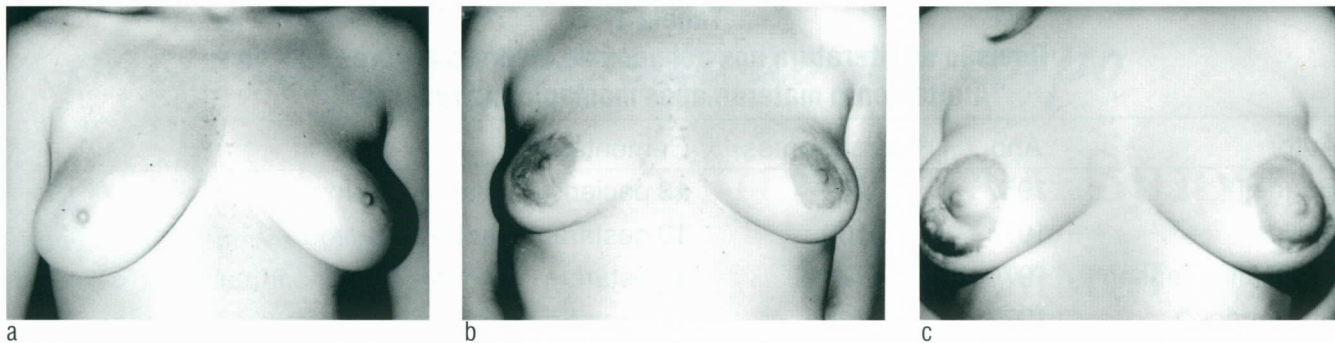


Figura 2 - (a) Antes da cirurgia e (b e c) após amamentação (Caso 2).

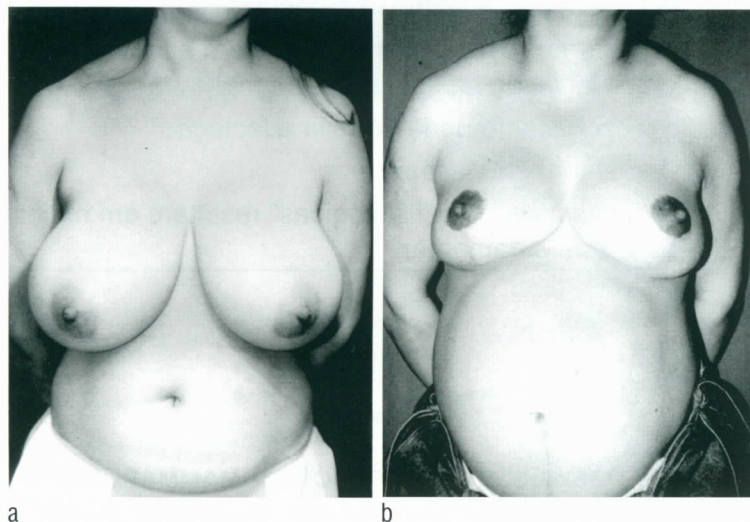


Figura 3 - (a) Pré e (b) pós-operatório durante a gravidez (Caso 3).

A função de amamentar manteve-se por ambas as mamas e por vários meses, como ficou documentado.

DISCUSSÃO

O aleitamento materno constitui uma função essencial na vida saudável do recém-nato.

É função do cirurgião plástico garantir a mínima interferência nesse processo, considerando também as peculiaridades de cada paciente, como grau de hipermastia que levaria a indicar modalidades técnicas mais agressivas, técnica mais adequada para o caso e desejo e possibilidade da paciente de futura gestação.

Muitos são os fatores que podem interferir neste processo, quais sejam maternos, ambientais e do próprio lactente.

Strombeck¹⁵ observou que, dentre os fatores maternos, o aleitamento era freqüentemente possível, mas a capacidade materna estava reduzida após a mamaplastia redutora.

Apesar de fatores “não-operatórios” poderem interferir significativamente nas taxas de aleitamento materno, é importante ressaltar que o tipo de técnica empregada na redução mamária pode influir na lactação: técnicas que seccionam o complexo aréolo-mamilar do tecido glandular podem impedir a lactação¹⁴.

Outras técnicas que transferem o complexo aréolo-mamilar com um pedículo muito fino^{5,8} seccionam os ductos mais distalmente, teoricamente diminuindo as chances de amamentação.¹¹

Os achados de outros autores que estudaram o tema estão relacionados na tabela 1.

CONCLUSÃO

O aleitamento materno pode ser possível após a realização de cirurgia plástica da mama.

Causas anteriores à cirurgia podem estar presentes e explicar o não aleitamento: inversão mamilar não tratada pela cirurgia, alterações hormonais maternas ou dificuldades do próprio lactente, onde se faz necessária uma avaliação conjunta do ginecologista, do cirurgião plástico ou mesmo do neonatologista.

É fundamental expor à paciente os riscos da cirurgia, minimizando as fantasias que podem ser trazidas, permitindo-nos direcionar a escolha técnica apropriada para cada caso.

É importante não garantir a uma paciente que ela poderá amamentar após a cirurgia plástica mamária. Caso a garantia de amamentar seja exposta pela paciente como condição à realização da mamaplastia, o cirurgião não deverá realizar o procedimento.

Outrossim, nos últimos quatro anos, nos três casos de gestação detectados em acompanhamento pós-operatório de mamaplastia redutora em nosso Serviço, a amamentação foi possível em todos.

Tabela 1
Revisão de literatura nos achados de diversos autores em
“Aleitamento materno após mamaplastia redutora”

Autor	Ano	Nº de pacientes	Comentários
Ragnell ¹²	1957	56	13 pacientes amamentaram
Muller ¹⁰	1974	100	10 gestaram, nenhuma lactou
Bretteville-Jensen ²	1976	174	4 gestaram, nenhuma lactou por mais de 3 semanas
Strombeck ¹⁵	1977	726	118 gestaram, 33 fizeram aleitamento materno (ressecção menor de 500 g)
Labandter ⁶	1982	18	“teoricamente, a lactação é possível”
Mouferrage e col. ⁹	1985	700	20 gestaram, 20 lactaram. Ressaltam a importância da preservação da sensibilidade mamária
Hester ⁴	1985	65	“o procedimento pode permitir a lactação”
Harris ³	1992	20	20 gestaram, 20 lactaram
Marshall ⁷	1994	30	mamaplastias mais “fisiológicas” resultam em maior chance de amamentar.

KEY WORDS

Reduction mamaplasty;
Breastfeeding.

ABSTRACT

IS BREASTFEEDING POSSIBLE AFTER REDUCTION MAMMAPLASTY?

The authors report on three cases of pregnancy after mammaplasty in order to evaluate breastfeeding. They also comment on current information concerning to mammaplasty and breastfeeding.

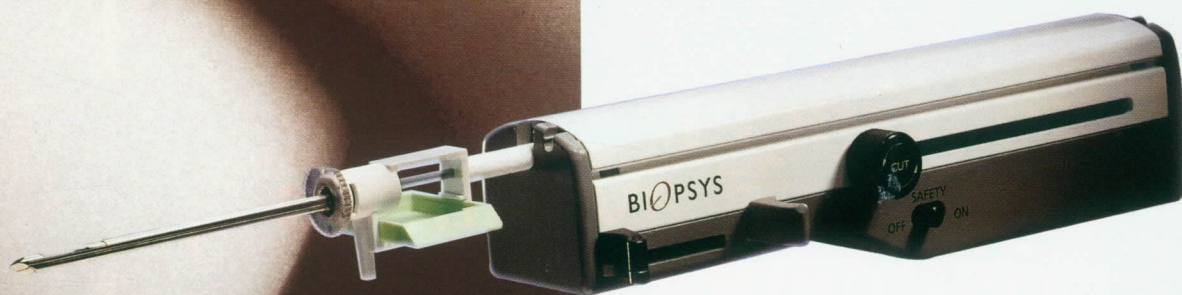
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BENNELI L. A new periareolar mammaplasty: Round Block Technique. In: Proceedings of the Congress of the International Society of Aesthetic Plastic Surgeons. Zurich, Switzerland. 1989; 11-14.
- BRETTEVILLE-JENSEN G. Reduction mammaplasty with a vertical bipedicle and transverse scar: A follow-up. Br J Plast Surg 1976; 26: 142.
- HARRIS L. Is Breast feeding possible after reduction mammaplasty? Plast Reconst Surg 1992; 89: 836-839
- HESTER TR. Breast Reduction utilizing the maximally vascularized central breast pedicle. Plast Reconst Surg 1985; 76: 890.
- HUGO NE, CLELLAN RM. Reduction mammaplasty with a single superiorly based pedicle. Plast Reconst Surg 1979; 63: 230.
- LABANDTER HP. The inferior segment technique for Breast Reconstruction. Ann Plast Surg 1982; 8: 493.
- MARSHALL DR. Breastfeeding after reduction mammaplasty. Br J Plast Surg 1994; 47: 167-170.
- McKISSOCK PK. Reduction Mammaplasty with a vertical dermal flap. Plast Reconstr Surg 1987; 26: 365.
- MOUFERRAGER, BEAUREGARD G, BOSSE JP et al. Reduction mammaplasty by the total dermoglandular pedicle. Aesthetic Plast Surg 1985; 9: 227.
- MULLER FE. Late Results of Strombeck's mammaplasty: A follow-up of 100 patients. Plast Reconstr Surg 1974; 54: 664.
- PEIXOTO G. Reduction Mammaplasty: a personal technique. Plast Reconstr Surg 1980; 65: 217.

*Ao médico, por respeito ao seu trabalho;
à paciente, por respeito ao seu corpo*

SISTEMA PARA BIÓPSIA MAMMOTOME®

*Dedicamos esta nova criação
àqueles que são nossa maior preocupação*



Os benefícios da Biópsia
MINIMAMENTE INVASIVA SÃO
CLAROS, SE COMPARADOS COM
A BIÓPSIA CIRÚRGICA ABERTA:
COM O SISTEMA MAMMOTOME®
O MÉDICO PODE OBSERVAR A
OBTENÇÃO DO TECIDO DA
LESÃO EM TEMPO REAL, DO
PRINCÍPIO AO FIM, COM
PRECISÃO E SOMENTE UMA
INSERÇÃO.

Traduzindo:

O CORPO DA PACIENTE NÃO
PRECISA SOFRER MAIS DO QUE
O ESTRITAMENTE NECESSÁRIO.

BENEFÍCIOS DO SISTEMA PARA BIÓPSIA MAMMOTOME®:

- MINIMAMENTE INVASIVO COM ANESTESIA LOCAL
- NÃO REQUER SUTURA
- RETIRADA DE MÚLTIPLAS AMOSTRAS DE FORMA CONTÍNUA, COM ÚNICA INSERÇÃO
- SISTEMA COM ASPIRAÇÃO PARA TODOS OS TIPOS DE LESÕES
- CÂNULA MULTIFUNCIONAL
- PRECISÃO E ORIENTAÇÃO DA CÂNULA
- INSTALA CLIP RADIOGRÁFICO E POSSIBILITA A INTRODUÇÃO DE DROGAS E AGENTES ANESTÉSICOS

Johnson & Johnson
PRODUTOS PROFISSIONAIS LTDA.

**Maiores informações:
3030-1084**

No câncer
de mama avançado
pós-menopáusico

Arimidex[®]
anastrozol

traz boas notícias sobre



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) 7922-2574

seletividade^(1,2,3)

Proporciona ação inibitória exclusivamente ao nível da aromatase, dispensando a administração suplementar de corticóides.

eficácia endócrina^(3,4,8)

Arimidex proporciona uma redução superior a 80% nos níveis plasmáticos de estradiol, a qual é mantida durante o tratamento.

eficácia clínica^{(9)(*)}

Mais de 40% dos pacientes tiveram uma resposta objetiva ou estabilização da doença $\geq$ 24 semanas.

tolerância^(5,7)

Baixa incidência de abandono ($< 3\%$) devido a efeitos adversos.

peso corpóreo^(4,5,6)

Baixa incidência de ganho de peso, em comparação ao acetato de megestrol.

comodidade

Único inibidor que oferece a comodidade da dose única diária e a praticidade da embalagem-calendário.

sobrevida⁽⁹⁾

Arimidex oferece vantagens estatisticamente significativas na sobrevida das pacientes em comparação com o acetato de megestrol (*)

(1) Plourde PV et al. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 30: 103-111. (2) Walton PL et al. Eds Motta M and Serio M, Elsevier 1994; 311-316. (3) Geisler J et al. *Br J Cancer* 1996; 74: 1286-1291. (4) Jonat W et al. *Eur J Cancer* 1996; 32A (3): 404-412. (5) Dados de arquivo: Zeneca Pharmaceuticals (6) Buzdar A et al. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2000-2011. (7) Buzdar AU et al. *Proceedings of ASCO* 1996; 15 (109): Abs 100. (8) Baldinger SL et al. *Formulary* 1996; 31 (5) pp 363-364, 366, 369-370, 373. (9) Dados de arquivo: Zeneca Pharmaceuticals.

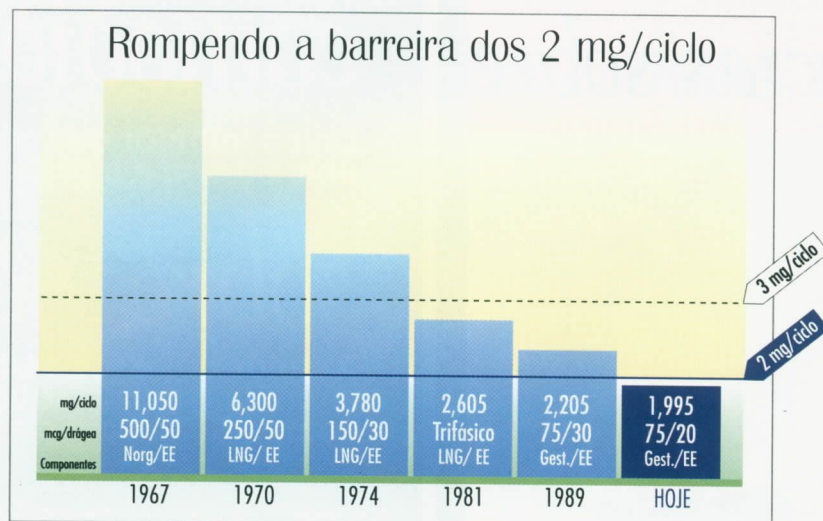
(*) Dados de arquivo, aguardando publicação.

NOVO

Femiane®

gestodeno $\frac{75}{20}$ etinilestradiol

O anticoncepcional que
rompeu a barreira dos
2 mg/ciclo



ESSENCIALMENTE FEMININA

12. RAGNELL A. Further Experience of Preservation of Lactation Capacity and Nipple Sensitivity in Breast Reconstruction. In Transactions of the International Society of Plastic Surgeons. Baltimore: Williams & Wilkins. 1957; 379.
13. RIBEIRO L, BACKER E. Mastoplastia com Pediculo de Seguridad. Rev Españ Cir Plast 1973; 6: 223.
14. SKOOG T. A technique of Breast Reconstruction. Acta Chir Scand 1963; 126: 453.
15. STROMBECK JO. Late Results after Reduction Mammoplasty. In Golgwin RM (Ed). Long Term Results in Plastic Reconstructive Surgery. Boston, Little Brown. 1980; 723.

Endereço para correspondência:

Marcos Ricardo Jaeger

Av. Liberdade, 504/102 – Rio Branco

90420-080 – Porto Alegre, RS



André M. Murad
Rodrigo C. Guimarães
Antônio O. Scalabrini-Neto
Aloma Morici
Leandro Ramires
Washington C. Amorim

ESTUDO PROSPECTIVO DE FASE II DO USO DE TAMOXIFENO NEO-ADJUVANTE EM PACIENTES PÓS-MENOPAUSADAS COM CÂNCER DE MAMA EM ESTÁDIO II_B E III

NEPON - Núcleo de Estudos e Pesquisa em
Oncologia da Universidade Federal de Minas Gerais
Serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas da
Universidade Federal de Minas Gerais.

Rev bras Mastol 1998; 8: 190-195

UNITERMOS

Câncer de mama;
Tamoxifeno;
Hormonioterapia primária.

RESUMO

Na tentativa de se aumentar a ressecabilidade e influir positivamente na sobrevida livre de doença de pacientes pós-menopausadas portadoras de câncer de mama (CM) localmente avançado, além de se testar *in vivo* a sensibilidade tumoral ao tamoxifeno, iniciamos o presente estudo em 1993. Pacientes pós-menopausadas, acima de 60 anos de idade, portadoras de adenocarcinoma ductal invasor não-inflamatório localmente avançado em estádios II_B e III, receptor estrogênico positivo ou desconhecido, sem qualquer tratamento prévio para CM – quimioterapia (QT) ou hormonioterapia –, receberam tamoxifeno, 20 mg/dia até a resposta clínica máxima, por um mínimo de 30 dias, quando então eram submetidas ao tratamento cirúrgico e posterior uso do mesmo tratamento hormonal por mais 5 anos, em caso de ressecabilidade, ou tratamento radioterápico, quimioterápico ou hormonal de 2ª linha, dependendo do julgamento do investigador, em caso de doença estável ou progressiva. Um total de 25 pacientes foram incluídas e 22, avaliáveis. Mediana de idade: 66 anos; estadiamento inicial: T3N0- 7 casos, T3N1- 7, T4N0- 4, T4N1- 3, T4N2- 1. O receptor estrogênico era positivo em 3 pacientes e desconhecido em 19. Após um período mediano de 4 meses (3 a 5 meses), 14 obtiveram resposta clínica parcial, obtendo condições de ressecabilidade. Nos 14 casos, a resposta parcial foi confirmada histopatologicamente. A sobrevida mediana livre de doença de todo o grupo não foi alcançada até o momento. A sobrevida livre de doença de 52 meses foi de 60%. Quando analisamos separadamente os subgrupos de pacientes com relação à resposta primária ao tamoxifeno, registramos uma sobrevida livre de doença de 52 meses de 90% para as pacientes com resposta inicial *versus* 0% para as com ausência de resposta. A tolerabilidade geral ao tratamento foi excelente, observando-se ocorrência de náuseas, ondas de calor e reações cutâneas leves em uma minoria das pacientes. O estudo sugere que o uso neoadjuvante de tamoxifeno em pacientes pós-menopausadas portadoras de CM localmente avançado possa ser efetivo na indução de respostas tumorais objetivas, propiciando uma ressecabilidade adequada à maioria das pacientes, que por sua vez vai obter uma sobrevida livre de doença superior à obtida por aquelas nas quais tal resposta não foi primariamente observada, e à custa de uma baixa toxicidade. Esses resultados, muito promissores, necessitam agora ser confirmados.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) é o tumor maligno mais comum nas mulheres, ocorrendo mais frequentemente nos países industrializados, onde sua incidência é cerca de 60-80/100 mil mulheres¹⁵. No Brasil, as estimativas para 1998 são de 32.695 novos casos¹⁴.

O prognóstico das pacientes com CM tem melhorado devido ao uso de terapia antitumoral sistêmica adjuvante. A manipulação hormonal adjuvante, especialmente com a utilização do tamoxifeno, tem sido de grande valia para o recente declínio observado na mortalidade por câncer de mama em diversos países³.

De acordo com os mais recentes estudos de metanálise, mulheres portadoras de tumores com receptores estrogênicos, que usam tamoxifeno por 5 anos, apresentam uma redução na recorrência tumoral em 10 anos da ordem de 47% e de 26% na mortalidade por CM⁴.

Numa tentativa de se melhorar mais ainda esses resultados, a associação da quimioterapia ao tamoxifeno tem sido investigada. As análises iniciais demonstraram um pequeno, mas detectável efeito dessa associação, tanto na redução das taxas de recidiva quanto na melhoria da sobrevida global⁶.

Na maioria dos grandes centros, a terapia sistêmica para o câncer de mama é administrada após a mastectomia definitiva, ou seja, de forma adjuvante. Essa regra é baseada em dados de duas décadas de estudos, os quais estratificaram pacientes para terapia adjuvante baseada no valor histopatológico do tamanho do tumor e no número de metástases linfonodais axilares. Já a administração de terapia sistêmica antes da mastectomia definitiva, a chamada terapia neoadjuvante, primária ou terapia de indução, tem sido reservada para tumores inoperáveis ou localmente avançados⁸. O câncer de mama primário é altamente sensível à quimioterapia, e o tratamento neoadjuvante frequentemente facilita ou mesmo proporciona a possibilidade de cirurgia como tratamento local. Mais recentemente, a quimioterapia neoadjuvante tem sido estudada em pacientes com tumores clinicamente ressecáveis mas localmente avançados (T3), almejando-se uma cirurgia conservadora⁸. Além da possibilidade de ressecabilidade e mesmo de uma cirurgia conservadora, existiriam vantagens teóricas para a terapia sistêmica imediatamente após o diagnóstico do CM, como a eliminação precoce de clones de células resistentes à própria quimioterapia, além da abordagem imediata de eventuais focos de doença sistêmica micrometastática. Além disso, existem evidências em modelos experimentais de um aumento no índice de metástases e diminuição de

sobrevida após ressecção do tumor primário. Tem sido proposto que esse efeito é devido à formação de inibidores de angiogênese pelo tumor primário, os quais inibiriam a formação de vasos sanguíneos em depósitos metastáticos. Assim, tratando-se as micrometástases com a terapia neoadjuvante, teoricamente se poderia suprimir a influência estimulatória do tumor primário na neoformação vascular dentro dos focos de metástases⁵.

Essas evidências justificaram um estudo multicêntrico americano, o NSABP B18⁵, que comparou administração pré ou pós-operatória de quatro ciclos de doxorubicina e ciclofosfamida (AC) em pacientes portadoras de tumores T1-3, N0-1, M0. O uso pré-operatório do regime proposto reduziu o tamanho da maioria dos tumores e a incidência de linfonodos axilares positivos. Houve um aumento no número de cirurgias conservadoras, particularmente em pacientes com tumores maiores que 5 cm.

Uma questão crucial levantada por esse estudo diz respeito ao manuseio das pacientes que possuem um número substancial de células tumorais viáveis remanescentes na mama ou nos linfonodos axilares após a quimioterapia neoadjuvante. De acordo com vários estudos empregando essa modalidade terapêutica, essas pacientes apresentam um prognóstico sombrio, particularmente aquelas com grandes massas residuais ou numerosos linfonodos comprometidos, identificados após a cirurgia. Esses dados apóiam a hipótese de que a quimiossensibilidade dos tumores primários e das micrometástases são similares. Dessa forma, a quimioterapia neoadjuvante poderia identificar pacientes em que a terapia convencional proporcionaria uma baixa probabilidade de produzir longas remissões. Adicionalmente, a detecção precoce de um tumor resistente levaria à interrupção e permuta de uma terapêutica ineficaz e com toxicidade desnecessária, por um esquema mais eficaz ou por drogas ainda sob investigação.

O câncer de mama, especialmente em pacientes pós-menopáusicas, é frequentemente estrogênio-dependente. Portanto, a hormonioterapia apresenta um papel fundamental na terapia adjuvante⁴. Entretanto, a maioria dos trabalhos com terapia neoadjuvante tem empregado a quimioterapia ao invés de hormonioterapia, considerando-se que a quimioterapia proporciona maiores taxas de resposta (variando de 65% a 98%) e com maior rapidez⁵. Com efeito, nos raros estudos empregando o tamoxifeno como terapia neoadjuvante, a taxa de resposta completa depois de 3 meses de tratamento foi baixa. Entretanto, se a hormonioterapia é mantida até a obtenção da resposta máxima, a maioria das respostas nos estádios I e II é completa^{9,13}. A análise desses estudos demonstra

que em mulheres idosas, com câncer de mama potencialmente ressecável por cirurgia, o uso do tamoxifeno como terapia primária apresentou respostas clínicas que variam de 49% a 68%, tempo mediano para se adquirir uma resposta de 3-5 meses e boa tolerabilidade^{9,13}. A maioria das pacientes precisou de alguma forma de terapia subsequente, sendo que 14% a 41% das pacientes foram submetidas à cirurgia.

A pesquisa de receptores estrogênicos nos tumores pode ser usada para selecionar pacientes para tratamento com hormonioterapia neoadjuvante. Em trabalhos comparando o uso de tamoxifeno isolado *versus* cirurgia mais tamoxifeno adjuvante em pacientes idosas, o atraso na cirurgia até a progressão da doença no grupo tratado com tamoxifeno de forma isolada não prejudicou a sobrevida global das pacientes¹⁰.

Mais recentemente, a segurança do tamoxifeno neoadjuvante na sobrevida no câncer de mama foi também estabelecida em um estudo original escocês¹¹. Baseado nos dados expostos, é razoável supor-se que os benefícios da hormonioterapia pré-operatória em pacientes supostamente portadoras de tumores estrogênio-sensíveis são similares aos da quimioterapia neoadjuvante.

Na tentativa de se aumentar a ressecabilidade e influir positivamente na sobrevida livre de doença de pacientes pós-menopausadas portadoras de CM localmente avançado, além de se testar *in vivo* a sensibilidade tumoral ao tamoxifeno, iniciamos em abril de 1993 este estudo prospectivo de fase II.

MÉTODO

Pacientes pós-menopausadas, acima de 60 anos de idade, doença localmente avançada em estádios II_B e III, receptor estrogênico positivo ou desconhecido, sem qualquer tratamento prévio com quimioterapia ou hormonioterapia, receberam tamoxifeno, 20 mg/dia até a resposta clínica máxima, por um mínimo de 30 dias, quando então eram submetidas ao tratamento cirúrgico e posterior uso do mesmo tratamento hormonal por mais 5 anos, em caso de ressecabilidade; ou tratamento radioterápico, quimioterápico ou hormonal de 2ª linha, dependendo do julgamento do investigador, em caso de doença estável ou progressiva.

Avaliação das respostas e toxicidade

Foi feita seguindo-se os critérios da OMS¹⁷. Somente pacientes que receberam pelo menos 30 dias do

tratamento proposto foram consideradas como avaliáveis em termos de resposta. Como resposta completa (RC), entendeu-se o desaparecimento de toda a doença detectável clinicamente e por exames de imagem, por no mínimo quatro semanas. A remissão parcial (RP) correspondeu a mais de 50% de redução da soma dos produtos dos dois maiores diâmetros perpendiculares das lesões mensuráveis bidimensionalmente, por um período mínimo de quatro semanas. A avaliação da toxicidade também seguiu os critérios adotados pela OMS¹².

Avaliação estatística

Tratando-se de um trabalho prospectivo de fase II, foi estimada uma amostragem em torno de 25 doentes¹⁶. A sobrevida livre de doença foi calculada através do método de Kaplan-Meier¹², e a comparação não-paramétrica, através dos métodos de Log Rank e Breslow, utilizando-se do programa de computador¹. Os intervalos de confiança de 95% para as taxas de resposta foram calculados através de uma fórmula baseada no teorema binomial de Bayes⁷. Considerou-se como de significância estatística o valor correspondente a $p < 0,05$ e também tanto para o cálculo comparativo de sobrevida entre grupos estratificados.

RESULTADOS

Um total de 25 pacientes foram incluídas e 22, avaliáveis. Mediana de idade: 66 anos; estadiamento inicial: T3N0-7 casos, T3N1-7, T4N0-4, T4N1-3, T4N2-1, receptor estrogênico positivo em 3 pacientes e desconhecido em 19. Após um período mediano de 4 meses, 14 (63,6%) obtiveram resposta clínica parcial, obtendo condições de ressecabilidade. Nos 14 casos, a resposta parcial foi confirmada histopatologicamente. O tratamento conservador foi realizado em 8 pacientes, embora tivesse sido indicado em 12 mas recusado por 4 pacientes. O tratamento conservador constou de quadrantectomia e radioterapia. Não houve complicações de importância ou imprevistas em qualquer das pacientes submetidas à cirurgia.

As 8 pacientes não-responsivas ao tamoxifeno foram submetidas à quimioterapia com o regime CMF (6 pacientes) ou à hormonioterapia de 2ª linha (2 pacientes).

A sobrevida mediana livre de doença de todo o grupo não foi alcançada até o momento. A sobrevida livre de

doença de 52 meses é de 60%. Quando analisamos separadamente os subgrupos de pacientes com relação à resposta primária ao tamoxifeno, registramos uma sobrevida livre de doença de 52 meses em 90% nas pacientes com resposta inicial *versus* 0% nas com ausência de resposta ($p = 0,002$) (Fig. 1).

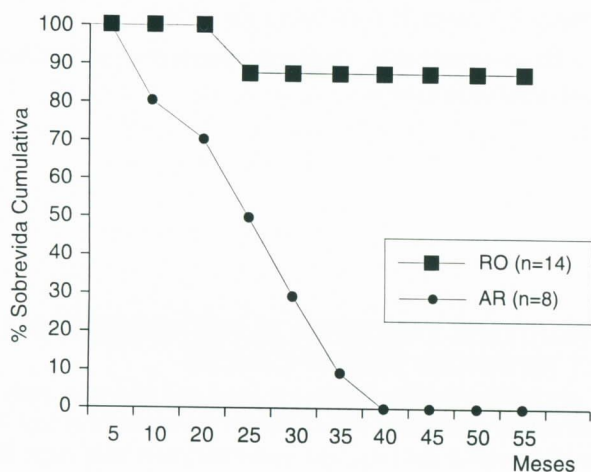


Figura 1 - Sobrevida livre de recaída pela resposta clínica ao tamoxifeno ($p = 0,002$ – Long-rank). RO - Respostas objetivas. AR - Ausência de respostas.

A tolerabilidade geral ao tratamento foi excelente, observando-se ocorrência de náuseas, ondas de calor e reações cutâneas leves em uma minoria (3 pacientes). Nenhuma paciente descontinuou o tratamento em função de intolerância ou toxicidade.

DISCUSSÃO

O tamoxifeno é um isômero de um trifeniletileno substituído com atividade antiestrogênica devido à inibição competitiva do estrógeno. Ele bloqueia a ligação do estradiol ao receptor estrogênico. Uma revisão da literatura de 1966 a 1994 concluiu que o uso do tamoxifeno tem resultado em modificação substancial da história natural do câncer de mama, particularmente nas mulheres pós-menopausadas. O tamoxifeno é bem tolerado e seus efeitos colaterais são leves quando comparados à quimioterapia convencional. A toxicidade aguda, particularmente os fogachos, é atribuída aos efeitos antiestrogênicos da droga, enquanto o corrimento genital é atribuído ao efeito da droga no útero e na vagina. O tamoxifeno tem sido considerado responsável pelo aumento do risco de câncer endometrial. A retinopatia por tamoxifeno, inicialmente observada apenas com altas doses (80 mg/m²), foi relatada também com doses menores e foi geralmente rever-

sível na maioria dos casos. Uma associação entre tamoxifeno adjuvante e trombose tem sido descrita num grande número de trabalhos.

O uso do tamoxifeno como tratamento primário do CM tem sido recentemente explorado. Cobelli et al.² trataram 91 pacientes idosas (acima de 70 anos) e com estado clínico desfavorável com tamoxifeno, 20 a 40 mg/dia, por um período prolongado. Quarenta por cento apresentavam doença localmente avançada ou metastática. Nenhum tratamento cirúrgico ou radioterápico foi utilizado. A taxa de respostas objetivas foi de 62,3%, incluindo 10,4% de respostas completas e 51,9% de respostas parciais. A sobrevida livre de progressão de 5 anos foi de 23,5 meses e a sobrevida mediana foi de 30 meses. A toxicidade foi baixa e aceitável.

Em trabalhos comparando o uso de tamoxifeno isolado *versus* cirurgia mais tamoxifeno adjuvante em pacientes idosas, o atraso na cirurgia até a progressão da doença no grupo tratado com tamoxifeno isolado não prejudicou a sobrevida global das pacientes¹⁰.

Já seu uso como tratamento pré-operatório ou neoadjuvante tem sido mais recentemente estudado. A taxa de resposta completa depois de 3 meses de tratamento é baixa. Entretanto, se a hormonioterapia é mantida até a obtenção da resposta máxima, a maioria das respostas nos estádios I e II é completa. A análise desses estudos demonstra que, em mulheres idosas com câncer de mama potencialmente ressecável por cirurgia, o uso do tamoxifeno como terapia primária apresenta respostas clínicas que variam de 49% a 68%, tempo mediano para se adquirir uma resposta de 3-5 meses e boa tolerabilidade. A maioria das pacientes precisou de alguma forma de terapia subsequente, sendo que 14% a 41% das pacientes foram submetidas à cirurgia.

No presente ensaio clínico, o uso do tamoxifeno neoadjuvante, empregado no tratamento de pacientes idosas e com doença localmente avançada, demonstrou ser seguro e efetivo, não só na redução do tamanho tumoral, proporcionando melhores chances de ressecabilidade e tratamento conservador, mas também determinando um subgrupo de pacientes não responsivas a essa abordagem terapêutica. Como o prognóstico destas foi bastante desfavorável, com uma sobrevida livre de doença bastante inferior à das pacientes responsivas, uma alternativa poderia ser o emprego de um tratamento de resgate mais eficaz, como a poliquimioterapia.

A taxa de respostas objetivas de 63% aproxima-se da obtida com o tratamento quimioterápico, embora

nenhuma resposta completa tenha sido observada. Tal fato pode ter sido ocasionado pelo número elevado de pacientes sem análise prévia de receptores hormonais, não realizada por dificuldades de custeio dos exames, ocasionando a inclusão de pacientes com tumores cujos receptores de estrógeno fossem negativos, talvez menos responsivos ao tratamento com tamoxifeno, embora mesmo tumores com receptores negativos possam apresentar respostas objetivas, de acordo com a literatura⁹.

O estudo sugere assim, que o uso neoadjuvante de tamoxifeno em pacientes pós-menopausadas portadoras de CM localmente avançado pode ser efetivo na indução de respostas tumorais objetivas, propiciando uma ressecabilidade adequada à maioria das pacientes, que por sua vez vão obter uma sobrevida livre de doença superior àquelas nas quais tal resposta não foi primariamente observada, e à custa de uma baixa toxicidade.

Esses resultados, muito promissores, necessitam agora ser confirmados.

KEY WORDS

Breast cancer;
Tamoxifen;
Primary hormone therapy.

ABSTRACT

PHASE II TRIAL OF NEOADJUVANT TAMOXIFEN IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

In an attempt to induce resectability besides improving local and systemic control in postmenopausal patients with locally advanced breast cancer, we started this trial in April, 1993. Twenty-five postmenopausal patients, age upper 60 years old, stage III non-inflammatory adenocarcinoma pathologically confirmed, positive or unknown estrogen receptor (ER), without chemotherapy (CT) and hormone therapy received tamoxifen – 20 mg daily until maximal clinical response for a minimum of 30 days. After that, unresponsive patients received CT and maximum responsive patients were submitted to surgery and adjuvant tamoxifen for 5 years. Twenty-two patients were considered eligible for assessment of response and toxicity. Median age: 66 years; stage: T3N0-7 cases, T3N1-7, T4N0-4, T4N1-3, T4N2-1; ER: positive - 3, unknown - 19. Results: after a median of 4 months (3-5), 14 patients obtained partial responses (PR) and went to surgery. All 14 PR patients were pathologically confirmed. A conservative approach (QUART) was possible in 8 (36%) patients, although in 3 other it was considered feasible but not chosen by the surgeon. Median relapse-free survival (RFS) was not reached so far. 52 month-RFS was 60%. 52 month- RFS of the responders was 90% versus 0% for non-responders. Treatment was very-well tolerated. Nausea, hot flushes and slight cutaneous reactions occurred in a minority of patients. In conclusion, this trial suggests that the use of neoadjuvant tamoxifen in postmenopausal patients with locally advanced breast cancer is safe and effective in inducing tumor response, local and systemic control and resectability, even offering a chance for a conservative approach. These promising results need now to be further reproduced.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CAMPOS-FILHO N, FRANCO ELF. Microcomputer-assisted univariate survival data analysis using Kaplan-Meier life table estimators. *Comp Meth Prog Biomed* 1988; 27:223-228.
2. COBELLI S, DAMBROSIO M, FARINA G et al. Tamoxifen as a primary treatment in elderly women with breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 109.
3. EARLY BREAST CANCER TRIALIST'S COLLABORATIVE GROUP. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy: 133 randomized trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 woman. *Lancet* 1992; 339:1-15.
4. EARLY BREAST CANCER TRIALIST'S COLLABORATIVE GROUP. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* in press: 1997.

5. FISCHER B, BROWN A, MAMOUNAS E et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from NSABP-B18. *J Clin Oncol* 1997; 15:2483-2493.
6. FISCHER B, REDMOND C, LEGAULT-POISSON S et al. Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years or older with tumors responsive to tamoxifen: Results from the NSABP-B-16 trial. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1005-1010.
7. FLETCHER RH, FLETCHER SW, WAGNER EH. *Clinical epidemiology, the essentials*. 2. ed. Philadelphia: Williams & Wilkins. 1988; 82.
8. FORESTIERE A, URBA S, LIGGETT W. Neoadjuvant therapy. *Cancer Sci Am* 1996; 2: 126-131.
9. FOUODRAINE NA, VERHOEFLC, BURGHOUTS JT. Tamoxifen as sole therapy for primary breast cancer in the elderly patient. *Eur J Cancer* 1992; 28:900-903.
10. GAZET J, FORD H, COOMES R. Prospective randomized trial of tamoxifen vs. surgery in elderly patients with breast cancer. *Br J Cancer* 1994; 74:2197-21200.
11. HOROBIN J, PREECE P, DEWAR J et al. Long-term follow-up of elderly patients with locoregional breast cancer treated with tamoxifen only. *Br J Surg* 1991; 78:213-217.
12. KAPLAN EL, MEIER P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:457-81.
13. LAW T, HESKETH P, PORTER K et al. Breast cancer in elderly women: presentation survival and treatment options. *Surg Clin North Am* 1996; 76:289-308.
14. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. COORDENAÇÃO DE PROGRAMAS DE CONTROLE DE CÂNCER – PRO-ONCO. Estimativas da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil para 1996. Rio de Janeiro, 1996.
15. PARKER SL, TONG T, BOLDEN T. *Cancer Statistics*, 1997. *CA* 1997; 47:5-27.
16. PROPERT K, PALMER C. Statistics in cancer clinical trials. *Adv Oncol* 1989; 5:23-24.
17. WHO: HANDBOOK FOR REPORTING RESULTS OF CANCER TREATMENT. WHO Offset publication No 48. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 1979.

Endereço para correspondência:

André M. Murad
Rua Bernardo Guimarães, 455/1502
30140-080 – Belo Horizonte, MG



Augusto Mota
Auro del Giglio

Setor de Quimioterapia da
Faculdade de Medicina da
Fundação ABC.

NOVOS AVANÇOS NO CONTROLE DA NÁUSEA PÓS-QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Rev bras Mastol 1998; 8: 196-204

UNITERMOS

Quimioterapia;
Câncer;
Náusea;
Vômito.

RESUMO

A náusea é um dos efeitos colaterais mais temidos pelos pacientes que se submetem à quimioterapia (QT) antineoplásica. O controle inadequado desta complicação confere significativa morbidade aos pacientes tratados com QT. Com o advento dos antagonistas dos receptores 5-HT₃, a incidência de náusea e vômito relacionados à quimioterapia (NVRQ) diminuiu significativamente. Isso permitiu a administração de regimes altamente emetizantes em nível ambulatorial para a maioria dos pacientes com câncer, melhorando sua qualidade de vida. O uso dessas drogas, entretanto, aumentou sobremaneira os custos do tratamento. Nesta revisão, abordaremos sumariamente os mecanismos fisiopatológicos da emese, para então podermos compreender como atuam as drogas antieméticas atualmente utilizadas na prática oncológica. Discutiremos também os novos rumos da pesquisa clínica nesta área, incluindo estratégias para minimizar o custo desse tratamento.

INTRODUÇÃO

Náuseas e vômitos seguramente são os efeitos adversos da quimioterapia antineoplásica mais desconfortáveis e temidos pelos pacientes². Aproximadamente 70% a 80% dos pacientes sofrem com náuseas e/ou vômitos durante um tratamento quimioterápico. A NVRQ é comumente classificada como aguda (< 24 horas), tardia (> 24 horas a alguns dias) e antecipatória (antes da infusão da droga).

O controle ineficaz da NVRQ pode ter implicações importantes¹⁹. Agudamente, complicações clínicas consideráveis, como piora da anorexia e desnutrição,

desidratação, alterações hidroeletrólíticas (alcalose metabólica, hipopotassemia) e, mais raramente, laceração esofageana (síndrome de Mallory-Weiss), podem ocorrer em decorrência de vômitos incoercíveis. Cronicamente, o desconforto imposto pela NVRQ piora a qualidade de vida dos pacientes, afetando seu desempenho no trabalho e em outras atividades. Por exemplo, 10% a 40% dos pacientes que experimentam NVRQ nos ciclos iniciais do tratamento apresentam náuseas e vômitos antes mesmo de ser iniciada a infusão da QT nos ciclos posteriores³⁰, podendo comprometer o tratamento do câncer por atrasos ou ainda recusa por parte do paciente^{19,30}. Essas complicações, portanto, podem resultar em interrupções do tratamento e potencial

Este
é um caso
para
AREDIA®.



Potente inibidor da reabsorção óssea, eficaz no tratamento das metástases osteolíticas^{1,2}.

Eficácia

Aredia® alivia a dor, reduz o risco de fraturas patológicas^{1,2,3} e retarda a ocorrência da primeira complicação esquelética².

Segurança

Aredia® é seguro e bem tolerado como tratamento paliativo das metástases ósseas osteolíticas².

Comodidade

Administração em infusão única mensal.

Bibliografia: (1) - Fitton A, McTavish D. Pamidronate - a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in resorptive bone disease. *Drugs* 1991; 41 (2): 289-318. (2) - Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Engl J Med* 1996; 335: 1785-1791. (3) - Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 334: 488-493.

Aredia® - Pamidronato dissódico Inibidor da reabsorção óssea/Agente anti-osteolítico. **Apresentações:** Frasco-ampola contendo 15, 30, 60 ou 90 mg de liofilizado estéril de pamidronato dissódico, acompanhado de igual número de ampolas com diluente para reconstituição (5 ml por 15 mg e 10 ml por 30, 60 e 90 mg); 15 mg: caixas com 4 frascos-ampolas; 30 mg: caixas com 2 frascos-ampolas; 60 mg: caixas com 1 frasco-ampola; 90 mg: caixas com 1 frasco-ampola. **Indicações:** Metástases ósseas predominantemente líticas e mieloma múltiplo; hipercalcemia induzida por tumor. **Posologia:** Apenas através de infusão endovenosa lenta. Metástase óssea: infusão única de 90 mg a cada 4 semanas ou a cada 3 semanas, se a quimioterapia para metástase óssea for a intervalos de 3 semanas. Hipercalcemia induzida por tumor: dose total de 30 a 90 mg em infusão única ou múltipla. **Contra-indicações:** Hipersensibilidade conhecida a AREDIA ou a outros bifosfonatos. **Precauções e advertências:** Não administrar em "bólus" ou com outros bifosfonatos ou com infusões endovenosas que contenham cálcio. Monitorização de eletrólitos séricos, cálcio, fósforo e função renal. Insuficiência renal, doença cardíaca. Motoristas e operadores de máquinas. Evitar o uso durante a gravidez ou a amamentação. Não há experiência em crianças. **Reações adversas:** **Frequentes:** febre transitória moderada; hipocalcemia e hipofosfatemia, a maioria das vezes assintomática. **Ocasionais:** linfocitopenia, reações no local da infusão, dores musculoesqueléticas transitórias, sintomas gastrointestinais, hipomagnesemia. **Raras:** hipocalcemia sintomática. **Casos isolados:** deterioração de doença renal preexistente, trombocitopenia, convulsões e urticária. Maiores informações à disposição dos profissionais e instituições de saúde.

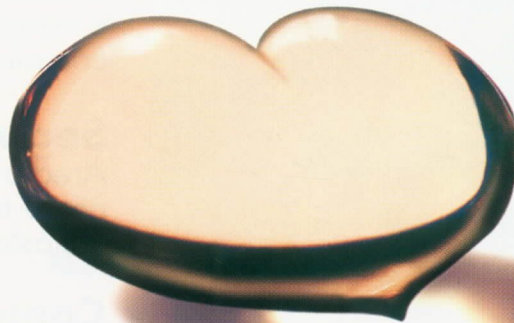
 **NOVARTIS**

NOVARTIS BIOCÍNCIAS S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP - CEP 04706-900 - Caixa Postal 21.460
Hot-line - Novartis Farma - Tel.: 0800-113003 - horário comercial (ligação gratuita)
© = Marca Registrada

Radiografia do húmero mostrando lesões osteolíticas por câncer de mama antes do tratamento com pamidronato.
Adaptado de: Osteolytic metastases - A teaching slide set.
© 1992 Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland.



PARA O MÉDICO É UMA
CÁPSULA DE DL- α -TOCOFEROL.

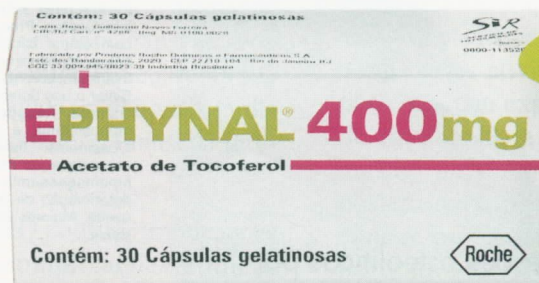


PARA SEUS PACIENTES É
UMA CÁPSULA DE SAÚDE.

A Vitamina E reduz o risco de doenças coronarianas¹, pois é um potente antioxidante que combate os radicais livres responsáveis pela oxidação da LDL².

Consequências da LDL oxidada:

- altera a função das células de revestimento arterial, podendo conduzir à lesão vascular³.
- satura de colesterol as células de defesa, propiciando a formação de "faixas de gordura", as quais marcam o início da aterosclerose⁴.



NOVA
EMBALAGEM

SIR
SERVIÇO DE
INFORMAÇÕES
Roche
0800-115567
www.roche.com.br

Referências:

- 1- Stephens N.G. et al.: Randomised Controlled Trial of Vitamin E in Patients with Coronary Disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS), *Lancet*, 1996, 347 (9004): 781-6.
- 2- Stocker r. et Bowry V. W.: Tocopherol-Mediated Peroxidation of Lipoprotein Lipids and Its Inhibition by Co-Antioxidants. In Cadenas E. et Packer L.: *Handbook of Antioxidants*. ed. New York, Marcel Dekker, Inc, 1996, pp 27-41.
- 3- Steinberg D. et al.: Beyond Cholesterol. Modification of Low-Density Lipoprotein that Increases Atherogenicity. *N. Engl. J. Med.* 1989, 320 (14): 915-924.
- 4- Killion, S L et al.: Vitamin E Levels in Human Atherosclerotic Plaque, *Atherosclerosis* 1996, 126 (2): 289-97.

redução das chances de êxito terapêutico em neoplasias curáveis. Logo, a profilaxia efetiva das náuseas e vômitos assume grande importância no tratamento do paciente com câncer, por minimizar suas consequências orgânicas e psicológicas, possibilitando uma adesão maior ao tratamento.

As observações iniciais da eficácia de altas doses de metoclopramida, que atuaria bloqueando receptores serotoninérgicos específicos, em reduzir a incidência de náusea decorrente de QT contendo cisplatina¹¹, contribuíram para o melhor entendimento do mecanismo fisiopatológico da náusea e vômito nos últimos anos. Isso viabilizou o desenvolvimento de drogas antieméticas cada vez mais potentes e menos tóxicas, reduzindo significativamente a incidência de eventos eméticos, mesmo com a utilização de agentes altamente emetizantes.

O MECANISMO DA EMESE PROVOCADA PELA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

O mecanismo da emese no contexto da QT inicia-se com a estimulação do centro do vômito localizado na formação reticular lateral do bulbo, que é o órgão efetor final do vômito. Acredita-se haver uma complexa inter-relação do centro do vômito com outras estruturas como o córtex cerebral, o aparelho vestibular e a zona de disparo quimiorreceptora (*chemoreceptor trigger zone* – CTZ). Esta última estrutura, situada na área postrema do quarto ventrículo, é vulnerável ao efeito emetogênico direto das drogas quimioterápicas existentes na corrente sanguínea ou no líquor, uma vez que não é protegida pela barreira hematoencefálica¹².

A transmissão dos impulsos emetogênicos faz-se por meio de neurotransmissores e seus respectivos receptores: acetilcolina (receptor muscarínico M1), dopamina (receptor D₂), histamina (receptor H₁) e serotonina (receptor 5-HT₃). A serotonina e o receptor 5-HT₃ parecem ter um papel central na fisiopatologia da emese aguda relacionada à QT, dada a elevada eficácia dos bloqueadores específicos do receptor 5-HT₃⁸, bem como de altas doses de metoclopramida¹¹.

Cerca de 80% do estoque corporal de serotonina encontra-se no trato gastrointestinal². Tem-se observado que a cisplatina¹⁴, um dos mais emetizantes agentes quimioterápicos, promove a liberação de serotonina por lesão de células enterocromafins no intestino proximal, o que ativaria receptores 5-HT₃ localizados na CTZ e, conseqüentemente, ativaria o centro do vômito.

O aparelho vestibular pode estar envolvido na resposta emética da QT. Pacientes que sofrem de cinetose de movimento têm maior severidade, frequência e duração de náuseas e vômitos induzidos por QT. O risco de náusea e vômito durante QT também é maior se há um outro paciente no alojamento sofrendo de náusea ou vômito e em pacientes que já tiveram experiência anterior de NVRQ³⁰. Portanto, o córtex cerebral também deve ter um papel na resposta emética.

Outros fatores relacionados a uma chance maior de desenvolver NVRQ são sexo feminino, idade jovem e ausência de história de ingestão de álcool¹².

O bloqueio farmacológico dos receptores envolvidos na resposta emética, principalmente o serotoninérgico, é a base da atual profilaxia da emese induzida por QT. Assim sendo, pode-se entender o porque da maior eficácia da associação de várias drogas antieméticas, pois bloqueiam-se dessa maneira, simultaneamente, diferentes receptores. Entretanto, algumas medicações como os corticosteróides e os benzodiazepínicos não encontram ainda, de acordo com o esquema descrito, a explicação dos seus efeitos antieméticos.

A chance de desenvolver náuseas e vômitos durante a QT está estritamente relacionada ao potencial emetogênico da droga (Quadro 1), bem como da dose utilizada. Os protocolos quimioterápicos contendo cisplatina e dacarbazina, por exemplo, requerem profilaxia antiemética agressiva.

ALTO POTENCIAL	
Cisplatina*	Citosina arabinosídeo
Dacarbazina	Procarbazina
Streptozotocina	Taxanos
Mostarda nitrogenada	Mitomicina-C
Hexametilmelamina	Etoposide
Actinomicina D	Metotrexato
Ciclofosfamida*	Bleomicina
Carboplatina*	Alcalóides da Vinca
Nitrosouréias	5-Fluoruracil
Antraciclinas	Hormônios
Ifosfamida	Clorambucil
	BAIXO POTENCIAL
* Associadas com vômito de início tardio.	

Quadro 1 - Potencial emetogênico das drogas atualmente usadas em quimioterapia antineoplásica.

MEDICAÇÕES PARA CONTROLE DE NÁUSEA E VÔMITOS RELACIONADOS À QUIMIOTERAPIA (NVRQ)

A tabela 1 mostra algumas das drogas disponíveis no Brasil, com as respectivas doses e vias de administração.

Bloqueadores serotoninérgicos

Os antagonistas dos receptores 5-HT₃ constituem a mais nova e eficaz classe de agentes antieméticos disponíveis²². O primeiro dos bloqueadores serotoninérgicos descritos foi o ondansetron (Zofran®), então cognominado GR38032F⁷.

Após sua introdução na prática clínica, vários estudos foram desenvolvidos analisando sua curva de dose-resposta¹, comparando-o com altas doses de metoclopramida na prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia com cisplatina¹⁰ e sem cisplatina³. Esses estudos confirmaram a maior eficácia e menor toxicidade do ondansetron em regimes quimioterápicos altamente emetizantes utilizando cisplatina. A dose única de 32 mg de ondansetron foi comparada com esquemas utilizando-se doses mais baixas e espaçadas dessa droga e foi proposta como um regime-padrão com o qual os demais regimes antieméticos devam ser comparados¹⁶.

Entretanto, o papel do ondansetron como profilaxia antiemética para QT com moderado potencial emetogênico não está definido, de acordo com os dados

Tabela 1
Drogas mais comumente utilizadas na profilaxia antiemética em quimioterapia

Classe	Nome comercial	Dose/via	Efeitos colaterais mais freqüentes e/ou importantes
Bloqueadores Serotoninérgicos	Ondansetron (Zofran®)	0,1 a 0,15 mg/kg IV x 3 doses cada 2-4 h 32 mg IV x 1 dose 8 mg IV x 1 dose vários regimes orais	Cefaléia, constipação tontura, elevação transitória de enzimas hepáticas
	Granisetron (Kytril®)	10-40 µg/kg IV x 1 dose	Cefaléia, sonolência, diarreia ou constipação, elevação transitória de enzimas hepáticas
	Tropisetron (Novoban®)	5 mg IV	Cefaléia, constipação e fadiga
Benzamida Substituta (antagonista dopaminérgico D ₂)	Metoclopramida (Plasil®)	1-3 mg/kg IV x 2-3 doses cada 2 h (esquema de alta dose)	Efeitos extrapiramidais, agitação, depressão, diarreia
Butirofenona	Haloperidol (Haldol®)	1-3 mg IV x 5 doses cada 2-4 h	Efeitos extrapiramidais hipotensão, hepatotoxicidade
Corticosteróide	Dexametasona (Decadron®)	10-20 mg IV em 5 minutos (1 ou mais doses)	Hiperglicemia, psicose, retenção hídrica, soluços
Benzodiazepínico	Lorazepam (Lorax®)	1-2 mg VO antes da QT	Sedação, amnésia
Anti-histamínico	Dimenidrato (Dramin®)	30 mg IV ou 100 mg VO cada 6-8 h	Tonturas, boca seca, sonolência, turvação visual, retenção hídrica

de Levitt et al.²⁰. Neste estudo, não se observou vantagem do ondansetron em relação à associação de metoclopramida e dexametasona na profilaxia antiemética para pacientes com câncer de mama recebendo ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluoracil (CMF). A eficácia do ondansetron é menos marcante também em náuseas e vômitos tardios¹⁰. A associação de ondansetron e dexametasona parece ser mais eficaz que o uso isolado deste primeiro no controle da NVRQ aguda e tardia²⁵.

O granisetron (Kytrel[®]) é outro agente bloqueador específico dos receptores 5-HT₃. Quando utilizado na dose de 10 a 40 µg/kg IV, tem-se mostrado altamente eficaz na prevenção de náuseas e vômitos relacionados com quimioterapia^{9,23}. O granisetron administrado via oral na dose de 1 a 2 mg por dia também tem-se mostrado eficaz¹⁵. A associação com dexametasona aumenta a eficácia antiemética do granisetron⁵.

Vários estudos têm comparado o ondansetron com o granisetron na prevenção de NVRQ. Bonnetterre et al.⁴, avaliando a eficácia de ondansetron (8 mg IV, seguidos por 8 mg VO por três dias) e granisetron (3 mg IV, dose única) em 150 pacientes, não encontraram diferença significativa entre os dois grupos. Navari et al.²³ publicaram um estudo comparando granisetron nas doses de 10 a 40 µg/kg IV (dose única) *versus* ondansetron IV (0,15 mg/kg x 3 doses) em 987 pacientes que receberam cisplatina (≥ 60 mg/m²), não tendo observado diferença significativa entre os grupos.

Outro antagonista serotoninérgico específico, o tropisetron (Navoban[®]), também tem se mostrado eficaz no controle da NVRQ. Comparando várias doses intravenosas do tropisetron, Van Belle et al.²⁹ reportaram um estudo sugerindo que a dose de 5 mg IV antes da quimioterapia é tão eficaz quanto doses mais elevadas (10, 20 ou 40 mg). Semelhante ao que acontece com os outros antagonistas serotoninérgicos, a associação com dexametasona aumenta a eficácia antiemética do tropisetron²⁷.

Os efeitos colaterais mais comumente reportados são cefaléia, diarreia, constipação, *rash* cutâneo e aumento do nível sérico de ALT. Esses efeitos colaterais são leves e transitórios. Uma desvantagem considerável dessas medicações é seu alto custo. Por exemplo, utilizando-se doses convencionais num paciente de 70 kg, os bloqueadores serotoninérgicos podem custar 4 a 5 vezes mais quando comparados com a associação de metoclopramida e dexametasona (Tabela 2).

O advento dos bloqueadores serotoninérgicos claramente revolucionou a utilização de quimioterapia altamente emetizante. Contudo, algumas questões

Tabela 2
Custo em reais dos principais regimes antieméticos utilizados para profilaxia de NVRQ (considerar peso corporal de 60 kg)

Regime antiemético	Custo (R\$)
Ondansetron 32 mg IV	230,00
Ondansetron 0,15 mg/kg IV (3x) + Dexametasona 10 mg IV	65,00
Granisetron 40 µg/kg IV + Dexametasona 10 mg IV	100,00
Metoclopramida (2 mg/kg) IV x 5 doses	35,00

necessitam de respostas mais conclusivas: 1) qual a dose inicial, otimizando eficácia e custo? 2) devemos utilizar essas drogas na profilaxia da NVRQ de todos os regimes quimioterápicos? 3) há regimes quimioterápicos cuja profilaxia pode ser feita com regimes mais convencionais e baratos?

Metoclopramida

Desde o início da década de 80, quando se observou que o uso da metoclopramida na dose de 1 a 3 mg/kg/dose era eficaz na prevenção de NVRQ¹¹, esta droga tem sido um dos agentes antieméticos mais frequentemente utilizados. Com a introdução dos bloqueadores serotoninérgicos na profilaxia de NVRQ, vários estudos têm sido conduzidos comparando esta classe de drogas com a metoclopramida. A maioria dos resultados aponta para superioridade do ondansetron^{3,10}, com menor incidência de efeitos colaterais. Contudo, para protocolos de QT com menor potencial emetogênico, a metoclopramida talvez ainda tenha utilidade, principalmente se associada à dexametasona²⁰. Os efeitos colaterais mais comuns da metoclopramida são sonolência, astenia e tonturas, depressão e ansiedade, além das temidas reações extrapiramidais, limitando o uso de altas doses. Nos pacientes que desenvolvem as reações extrapiramidais pode-se utilizar a difenidramina (Benadryl[®]) na dose de 25 a 50 mg IV. As reações extrapiramidais são mais comuns entre os jovens e os idosos.

Anti-histamínicos e anticolinérgicos

São eficazes quando utilizados isoladamente na profilaxia e tratamento de NVRQ, a despeito da existência de receptores H₁ e colinérgicos no centro do vômito e no núcleo do trato solitário. A principal utilidade dessas drogas

está em atenuar os efeitos extrapiramidais dos agentes antidopaminérgicos.

Fenotiazinas

Proclorperazina e tiopropazato foram as primeiras drogas que demonstraram atividade antiemética¹², porém apenas quando se utilizam drogas com baixo ou moderado potencial emetogênico. Possui complexo mecanismo de ação, envolvendo receptores dopaminérgicos centrais, além de alguma ação em receptores de serotonina, histamina e do ácido gamaminobutírico. Os efeitos colaterais mais comumente observados são sedação e hipotensão. Menos comumente ocorrem as reações extrapiramidais (torcicolos, crises oculógiras e espasmos faciais), atingindo principalmente jovens e idosos. No Brasil, dispomos de clorpromazina (Amplictil®) e prometazina (Fenergan®), esta última menos utilizada como antiemético.

Butirofenonas

Pertencem a esta classe o haloperidol (Haldol®), droperidol e domperidona. Com mecanismo de ação semelhante ao das fenotiazinas, são consideradas drogas com moderada ação antiemética. O haloperidol quando utilizado em altas doses (3 mg IV de 2 em 2 horas, total de 5 doses) tem eficácia quase igual a altas doses de metoclopramida na prevenção de náusea e vômitos decorrentes do uso da cisplatina¹³.

Corticosteróides

O mecanismo de ação dos corticosteróides como antieméticos é desconhecido¹². Sua utilização isolada é limitada pela relativa baixa potência antiemética, bem como pelos seus inúmeros efeitos colaterais. A sua associação com metoclopramida¹⁸ ou com os bloqueadores serotoninérgicos^{5,25}, entretanto, parece aumentar a eficácia destas medicações na profilaxia da NVRQ. Duzentos e setenta e oito pacientes recebendo QT moderadamente emetogênica foram estudados por Carmichael et al.⁵, comparando granisetron (3 mg IV) associado a dexametasona (8 mg IV) ou placebo, administrados antes da QT. Eles observaram diferença significativa no controle da NVRQ aguda e tardia, bem como no número de pacientes requerendo “resgate” antiemético. A associação de ondansetron e dexametasona também tem maior eficácia que o ondansetron isolado no controle da NVRQ aguda²⁵ e da NVRQ tardia²⁴ em pacientes recebendo QT contendo cisplatina. De acordo com esses dados, a

utilização de corticosteróides nos esquemas de profilaxia antiemética deve sempre ser considerada, salvo se houver situações clínicas que impeçam seu uso.

Benzodiazepínicos

Baseado no mecanismo do vômito discutido anteriormente, o papel dos benzodiazepínicos na profilaxia de NVRQ provavelmente se deve ao seu efeito ansiolítico. Malik et al.²¹ observaram que o lorazepam reduziu significativamente a incidência de NVRQ aguda, tardia e antecipatória em pacientes em QT com altas doses de cisplatina.

REGIMES ANTIEMÉTICOS UTILIZADOS PARA PROFILAXIA DE NVRQ

A tabela 3 ilustra os regimes profiláticos mais comumente utilizados em oncologia e seus custos. A tabela 4 ilustra o custo de dois regimes quimioterápicos (CMF e FAC), comumente utilizados em pacientes com câncer de mama. Observamos que o regime antiemético contendo antagonistas dos receptores 5-HT₃ pode ser responsável por 7% a 73% do custo total de um ciclo de quimioterapia (tabela 4). Portanto, apesar da alta eficácia e da conveniência do uso dos bloqueadores serotoninérgicos, que revolucionaram o tratamento antineoplásico no tocante à NVRQ, houve um incremento significativo no custo do tratamento do paciente com câncer. Este cenário requer, portanto, estudos desenhados para otimizar a relação custo-benefício desse tipo de tratamento.

NOVAS PERSPECTIVAS

Outras drogas bloqueadoras serotoninérgicas estão em investigação clínica atualmente, porém ainda não disponíveis no nosso meio^{6,17}.

Tabela 3
Custo em reais de dois regimes antineoplásicos comumente utilizados em câncer de mama (considerar área de superfície corporal de 1,6 m²)

Regime quimioterápico	Custo (R\$)
CMF	85,00
FAC	425,00

Tabela 4

Participação dos regimes antieméticos no custo total de dois dos mais utilizados protocolos de quimioterapia para câncer de mama. Considerar peso corporal de 60 kg e área de superfície corporal de 1,6 m². Preços = Brasíndice, jul/97

	Granisetron (10 µg/kg)	Granisetron (40 µg/kg)	Ondansetron (0,15 mg/kg)	Ondansetron (32 mg)
CMF	27%	53%	67%	73%
FAC	7%	18%	29%	35%

No serviço de quimioterapia da Faculdade de Medicina do ABC, com o intuito de minimizar os custos dos regimes antieméticos, iniciamos um estudo piloto para avaliar a eficácia do granisetron (Kytril®), administrado na dose única de 1 mg IV. Em virtude dos resultados obtidos neste estudo piloto, prontamente iniciamos um estudo prospectivo, duplo-cego, aleatorizado (estudo em andamento), comparando granisetron (1 mg IV, dose única) com ondansetron (32 mg IV, dose única). A eficácia está sendo comparada em pacientes tratados com protocolos quimioterápicos contendo cisplatina em doses ≥ 60 mg/m², bem como em pacientes com câncer de mama recebendo FAC (5-fluorouracil, doxorrubicina e ciclofosfamida).

O regime usado no setor de quimioterapia da Faculdade de Medicina do ABC é cerca de 4 a 5 vezes mais barato que o de dose única de ondansetron. Numa sociedade em que os recursos da saúde são escassos, torna-se necessário focalizar as atenções para a questão do custo.

Logo, estudos como o delineado poderão contribuir para encontrarmos uma combinação antiemética eficaz, otimizando o custo-benefício. Tal combinação poderia, portanto, ser largamente utilizada, melhorando sobremaneira a qualidade de vida dos pacientes com câncer que se submetem ao tratamento quimioterápico.

KEY WORDS

Chemotherapy;
Cancer;
Nausea;
Vomiting.

ABSTRACT

NEW ADVANCES IN CONTROLLING NAUSEA AND VOMITING RELATED TO ANTICANCER CHEMOTHERAPY

Nausea and vomiting are certainly among the most unpleasant side effects of anticancer chemotherapy. With the advent of the 5-HT₃ antagonists there was a marked decrease in the incidence of nausea and vomiting following chemotherapy, to the extent that now it is possible to treat the majority of cancer patients in an outpatient basis, getting better quality of life. However, these drugs added significant costs to the treatment. In this review, we briefly comment the pathophysiologic mechanisms of vomiting, in order to understand the antiemetic role of the currently used drugs in the oncologic practice. We will also discuss new strategies of clinical research in this area, including new ways to decrease the costs of these newer and effective antiemetic regimens.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BECK TM, HESKETH PJ, MADAJEWICS S et al. Stratified, randomized, double-blind comparison of intravenous ondansetron administered as a multiple-dose regimen versus two single-dose regimens in the prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1969.
2. BERGER AM, CLARK-SNOW RA. Adverse effects of treatment. In: DEVITA VT, HELLMAN S, ROSENBERG SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1997: 2705-2714.
3. BONNETERRE J, CHEVALLIER B, METZ R et al. A randomized double-blind comparison of ondansetron and metoclopramide in the

- prophylaxis of emesis induced by cyclophosphamide, fluorouracil, and doxorubicin or epirubicin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1063.
4. BONNETERRE J, HECQUET B. On behalf of the French Northern Oncology Group. Granisetron (IV) compared with ondansetron (IV plus oral) in the prevention of nausea and vomiting induced by moderate-emetogenic chemotherapy. A cross-over study. *Bull Cancer* 1995; 82: 1038.
 5. CARMICHAEL J, BESSEL EM, HARRIS AL et al. Comparison of granisetron and granisetron plus dexamethasone in the prophylaxis of cytotoxic-induced emesis. *Br J Cancer* 1995; 71: 1123.
 6. CHEVALLIER B, CAPPELAERE P, SPLINTER T et al. A double-blind, multicentre comparison of intravenous dolasetron mesilate and metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting in cancer patients receiving high-dose cisplatin chemotherapy. *Supp Care Center* 1997; 5: 22.
 7. COSTALL B, DOMENEY AM, GUNNING SJ et al. A potent and novel inhibitor of cisplatin induced emesis in the ferret. *Br J Pharmacol* 1987; 90: 90.
 8. CUBEDDU LX, HOFFMAN I, FUENMAYOR N et al. Efficacy of ondansetron (GR38032F) and the role of serotonin in cisplatin-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 1990; 322: 810.
 9. CUPISSOL DR, SERROU B, CAUBEL M. The efficacy of granisetron as a prophylactic antiemetic and intervention agent in high-dose cisplatin-induced emesis. *Eur J Cancer* 1990; 26: S23.
 10. DEMULDER PHM, SEYNAEVE C, VERMOKEN JB et al. Ondansetron compared with high-dose metoclopramide in prophylaxis of acute and delayed cisplatin-induced nausea and vomiting. *Ann Intern Med* 1990; 113: 834.
 11. GRALLA RJ, ITRI LM, PRISKO SE et al. Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 1981; 305: 905.
 12. GRUNBERG SM, HESKETH PJ. Control of chemotherapy-induced emesis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1790.
 13. GRUNBERG SM, GALA KV, LAMPENFELD M et al. Comparison of the anti-emetic effect of high-dose intravenous metoclopramide and high-dose intravenous haloperidol in a randomized double-blind cross-over study. *J Clin Oncol* 1984; 2: 782.
 14. GUNNING SJ, HAGAN RM, TYERS MB. Cisplatin induces biochemical and histological changes in small intestine of the ferret. *Br J Pharmacol* 1987; 90: 135.
 15. HACKING A. On behalf of the Granisetron Study Group. Oral granisetron – Simple and effective: a preliminary report. *Eur J Cancer* 1992; 28: S28.
 16. HAINSWORTH JD, HESKETH PJ. Single-dose ondansetron for the prevention of cisplatin-induced emesis: efficacy results. *Semin Oncol* 1992; 19: 14.
 17. HESKETH P, NAVARI R, GROTE T et al. Double-blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesilate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patient with cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2242.
 18. KRIS MG, GRALLA RJ, TYSON LB et al. Controlling delayed vomiting: a double-blind, randomized trial comparing placebo, dexamethasone alone and metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving cisplatin. *J Clin Oncol* 1989; 7: 108.
 19. LASLO J. Nausea and vomiting as major complications of cancer chemotherapy. *Drugs* 1983; 25: 1.
 20. LEVITT M, WARR D, YELLE L et al. Ondansetron compared with dexamethasone and metoclopramide as antiemetics in the chemotherapy of breast cancer with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil. *N Engl J Med* 1993; 328: 1081.
 21. MALIK IA, KHAN WA, QAZILBASH M et al. Clinical efficacy of lorazepam in prophylaxis of anticipatory, acute and delayed nausea and vomiting induced by high-doses of cisplatin. A prospective randomized trial. *Am J Clin Oncol* 1995; 18: 170.
 22. MORROW GR, HICKOK JT, ROSENTHAL SN. Progress in reducing nausea and emesis. Comparisons of ondansetron (Zofran®), granisetron (Kytril®) and tropisetron (Novoban®). *Cancer* 1995; 76: 343.
 23. NAVARI R, GANDARA D, HESKETH P et al. Comparative clinical trial of granisetron and ondansetron in the prophylaxis of cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1242.
 24. OLIVER I, PASKA W, DEPIERRE A et al. A multicentre, double-blind study comparing placebo,

- ondansetron and ondansetron plus dexamethasone for the control of cisplatin-induced delayed emesis. Ondansetron Delayed Emesis Study Group. Ann Oncol 1996; 7: 945-52.
25. SMITH DB, NEWLANDS ES, RUSTIN GJS et al. Comparison of ondansetron and ondansetron plus dexamethasone as antiemetic prophylaxis during cisplatin-containing chemotherapy. Lancet 1991; 338: 487.
26. SMYTH JF, COLEMAN RE, NICOLSON M et al. Does dexamethasone enhance control of acute cisplatin induced emesis by ondansetron? Br Med J 1991; 303: 1423.
27. SORBE B, HOGBERG T, HIMMELMAN A et al. Efficacy and tolerability of tropisetron and dexamethasone in the control of nausea and vomiting induced by cisplatin-containing chemotherapy. Eur J Cancer 1994; 30: 629.
28. VAN BELLE SJ, STAMATAKIS L, BLEIBERG H et al. Dose-finding study of tropisetron in cisplatin-induced nausea and vomiting. Ann Oncol 1994; 5: 821.
29. WEDDINGTON W. Psychogenic nausea and vomiting associated with the termination of chemotherapy. Psychother Psychosom 1982; 37: 129.
30. WILCOX PM, FETTING JH, NETTESHEIM KM et al. Anticipatory vomiting in women receiving cyclophosphamide, methotrexate and 5-FU (CMF) adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. Cancer Treat Rep 1982; 66: 1601.

Endereço para correspondência:

Auro del Giglio

Rua Martinico Prado, 26 cj. 163

01224-010 – São Paulo, SP

e-mail: sandrabr@netpoint.com.br



Carla Milan
Cristine Erdmann Nunes
Laura Barcellos
Thaís Guimarães dos Santos
Antônio Luiz Frasson

CÂNCER DE MAMA: IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO GENÉTICA

Rev bras Mastol 1998; 8: 204-210

*Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade
Católica do Rio Grande do Sul.*

UNITERMOS

Câncer de mama;
BRCA1;
BRCA2;
Oncogene.

RESUMO

Os autores fazem uma revisão sobre a avaliação genética do câncer de mama chamando a atenção para a possibilidade de surgimento dessa doença em pacientes com importante história familiar. A identificação de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 em famílias portadoras de câncer de mama hereditário tornou possível a identificação precoce do risco para o desenvolvimento dessa afecção. No entanto, não existem estudos epidemiológicos que confirmem clinicamente o surgimento da doença no grupo avaliado nem na população em geral. O uso indiscriminado do teste genético cria sérios riscos do ponto de vista ético, médico e legal. Discussões sobre o real risco, em casos positivos, e a conduta diante desses achados são fundamentais antes que o método venha a fazer parte da rotina médica.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia mais comum em mulheres⁴. É a segunda causa mais comum de morte no grupo de idade entre 55 e 74 anos⁷. O Instituto Nacional do Câncer do Brasil estima 31210 casos novos de câncer de mama e 6450 mortes em 1996 devido a essa patologia³. A probabilidade de desenvolver a doença cresce ao longo da vida e uma entre nove mulheres norte-americanas que viverem até os 85 anos poderá desenvolver câncer de mama durante a sua vida². O número de óbitos em mulheres é maior na faixa etária entre 50 e 70 anos². A proporção da doença entre mulheres e homens é de 100:1².

A industrialização, a urbanização e o aumento da expectativa de vida parecem ter estreita relação com o

crescimento nos índices de causa de morte por essa afecção^{5,6}.

Mulheres cujas mãe ou irmãs tiveram câncer de mama têm maior probabilidade de desenvolver a doença do que grupos controle. Alguns autores sugerem que a presença de câncer de mama em parentes de primeiro grau aumenta o risco em 2 a 3 vezes. O risco relativo para uma mulher que tenha parente de primeiro grau é de 1,5 e em mulheres com mãe e irmã afetadas o risco relativo é de 2,4². Foi observado que irmãs de paciente com câncer de mama bilateral, que foi diagnosticado entre os 40 e 50 anos, têm um risco relativo reduzido à metade (5,0) se comparadas com irmãs de mulheres com doença bilateral diagnosticada aos 40 anos ou menos (risco relativo de 10,0). Entretanto, irmãs de paci-

O MAIS POTENTE E SELETIVO INIBIDOR DA AROMATASE NA ATUALIDADE⁽¹⁻⁷⁾

[FEMARA*]

l e t r o z o l

A primeira escolha após o tamoxifeno

- ▶ **FEMARA:** ATIVO MESMO EM PACIENTES QUE NÃO RESPONDERAM À TERAPIA COM TAMOXIFENO⁽¹⁾.
- ▶ **FEMARA:** O ÚNICO AGENTE HORMONAL QUE CONSEGUIU DEMONSTRAR ATIVIDADE ANTITUMORAL SUPERIOR À DO ACETATO DE MEGESTROL⁽¹⁾ E DA AMINOGLUTETIMIDA⁽²⁾.
- ▶ **FEMARA:** EM ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS, DEMONSTROU ATIVIDADE ANTITUMORAL SUPERIOR À DO ANASTROZOL⁽³⁾.



NOVARTIS

Novartis Biociências S.A.

Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP

CEP 04706 900 - Caixa Postal 21.460

Marca depositada de Ciba Geigy A.G. - Suíça



Referências Bibliográficas

(1) Dornbrowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1998; 16: 453-461. (2) Femara® AR/BC3 Clinical Trial Report. Dados de arquivo (aguardando publicação). Novartis Pharma AG, Basileia. (3) Bhatnagar AS, Häusler, Schieweck K, et al. Estrogen depletion in advanced breast cancer: why, how and where are we going? In: Rubens RD (ed.), *Advanced Breast Cancer: Reassessing Hormonal Therapy*; Parthenon Publishing, London, 1996; p. 21-30. (4) Bhatnagar AS, Batzl C, Häusler A, et al. Pharmacology of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors. In: *Hormone-Dependent Cancer*; Pasqualini JR & Katzenellenbogen BS (eds.), 1996, Marcel Dekker, New York; p. 155-168. (5) Bhatnagar AS, Bowman RM, Schieweck K, et al. Letrozole: from test tube to patients. In: Mouridsen HT (ed.), *New options for the therapy of advanced breast cancer*, 1997; Parthenon Publishing, London, pps 9-14. (6) Häusler A, Schenkel L, Krähenbühl C, et al. An in vitro method to determine the selective inhibition of estrogen biosynthesis by aromatase inhibitors. *J Steroid Biochem* 1989; 33:125-131. (7) Häusler A, Monnet G, Borer C, et al. Evidence that corticosterone is not an obligatory intermediate in aldosterone biosynthesis in the rat adrenal. *J Steroid Biochem* 1989; 34:567-570.

FEMARA
Letrozol

Formas farmacêuticas e apresentações: Comprimidos revestidos. Caixas com 28 comprimidos.
Indicações: Câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa, que tenham sido tratadas previamente com antiestrogênicos. **Contra-indicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Pré-menopausa endócrina. Gravidez e lactação. **Precauções e advertências:** Considerar cuidadosamente o potencial de risco/benefício para cada paciente antes de administrar FEMARA. **Interações medicamentosas:** Em um grande estudo clínico, não houve evidência de interações clinicamente relevantes em pacientes que recebiam outros fármacos comumente prescritos (ex.: benzodiazepínicos; barbitúricos; anti-inflamatórios não esteróides, como diclofenaco sódico; ibuprofeno; paracetamol; furosemida; omeprazol; cimetidina e warfarina). Não existe experiência clínica, até o momento, sobre o uso de FEMARA em combinação com outros agentes antineoplásicos. **Reações adversas:** Incidência superior a 2%: cefaleia, náusea, edema periférico, fadiga, ondas de calor, adelgaçamento dos cabelos, erupção cutânea, vômito, dispepsia, aumento do peso, dores musculoesqueléticas, anorexia. **Posologia:** Adultos e pacientes idosos - 2,5 mg uma vez ao dia. O tratamento com FEMARA deve continuar até que a progressão do tumor seja evidente. Nenhum ajuste de dose é necessário para tratamento de pacientes idosos ou de pacientes com insuficiência renal ou hepática. **Superdosagem:** Não existe experiência de superdosagem com FEMARA. Não se conhece nenhum tratamento específico para superdosagem, devendo-se proceder a tratamento sintomático e de suporte. **Nota:** Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação.

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 0800 41 8383

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

entes com câncer de mama unilateral com diagnóstico aos 50 anos ou mais não parecem ter um risco significativamente aumentado².

TIPOS DE CâNCER DE MAMA

1. Câncer de mama esporádico

É o caso de uma paciente com câncer de mama sem nenhuma história de carcinoma de mama através de duas gerações envolvendo irmãos, filhos, pais, tios e tias, e ambos os conjuntos de avós².

2. Câncer de mama familiar

É o caso de uma paciente com câncer de mama com história familiar incluindo um ou mais parentes em primeiro ou segundo graus com câncer de mama que não se encaixa na definição de câncer mamário hereditário. Estudos recentes indicam que esse tipo de câncer compreende um terço do total do número de casos de câncer de mama¹⁰.

3. Câncer mamário hereditário

É um caso de câncer de mama caracterizado por uma combinação adicional de fatores que podem incluir uma história familiar positiva de câncer de mama e, às vezes, de cânceres correlatos com alta incidência e com uma distribuição na linhagem que é compatível com um fator dominante autossômico, altamente penetrante, de suscetibilidade ao câncer. O risco de desenvolver é determinado pela linhagem, parece ser independente da idade da primeira gravidez e aumenta quando uma biópsia mostra hiperplasia atípica.

IDENTIFICAÇÃO DOS GENES BRCA1 E BRCA2 DE SUSCETIBILIDADE AO CâNCER DE MAMA

Uma pequena proporção dos casos de câncer de mama (aqueles em mulheres jovens) é atribuída a uma predisposição autossômica dominante, de alta penetrância¹³.

Anormalidades no gene BRCA1 conferem suscetibilidade ao câncer de mama. As alterações do BRCA1 ocorrem na maioria das famílias com câncer de mama e de ovários associados e também na metade das famílias com câncer de mama¹¹.

Usando famílias com múltiplos casos de câncer de mama de aparecimento precoce e mostrando evidências contra a ligação com BRCA1, foi demonstrada a existência do segundo *locus* de suscetibilidade ao câncer de mama BRCA2, localizado no cromossoma 13q12-q13.

Foram detectadas seis diferentes mutações na linhagem germinativa em famílias com câncer de mama que provavelmente são devidas ao BRCA2.

Estudos preliminares mostram que mutações no BRCA2 conferem riscos similares de câncer de mama feminino aos existentes no BRCA1. Entretanto, o risco de câncer de ovário parece ser menor e o risco de câncer de mama masculino substancialmente maior. O risco de outros cânceres, como o de próstata e de laringe, deve também estar elevado em pacientes que apresentam mutações no BRCA2.

A identificação dos genes BRCA1 e BRCA2 deve permitir avaliações mais compreensíveis de famílias com alto risco para o desenvolvimento do câncer de mama. Entretanto, os papéis de fatores ambientais, de estilo de vida ou genéticos na modificação dos riscos de câncer em pessoas com mutações no gene são desconhecidos.

FATORES DE RISCO

Na preparação para aconselhamento de pacientes sobre o risco de desenvolvimento de câncer de mama, deve ser traçado um perfil da mulher em relação aos seus fatores de risco⁵. Além da história familiar comentada anteriormente, devem ser considerados como fatores básicos de risco a idade da mulher, idade na menarca e na menopausa. Existe risco aumentado na menarca precoce (antes dos 12 anos), e na menopausa tardia (após os 55 anos). Em relação a este último, o risco aumenta em três vezes quando comparado ao de mulheres com menopausa antes dos 55 anos. Devemos também pesquisar sobre a idade da primeira gestação (risco aumentado após os 20 anos), história de lactação, abortos, infertilidade e seu tratamento.

A história hormonal deve incluir uso de hormônios exógenos (como contraceptivos orais ou terapia de reposição hormonal) e duração do uso (o uso prolongado da terapia de reposição hormonal ou o uso de anticoncepcional hormonal oral na adolescência tem sido associado ao aumento no risco do câncer de mama).

Quanto à correlação entre lesões histológicas e risco para câncer de mama, é sabido que mulheres com carcinoma lobular *in situ*, carcinoma ductal *in situ*, hiperplasia atípica ou moderada, ou ainda papilomatose

associada ou não à história familiar de câncer de mama, têm risco aumentado.

A radiação é outro aspecto a ser avaliado. Exposição leve, como em exames diagnósticos, mostra pouco efeito. Entretanto, elevação significativa do risco de câncer de mama tem sido encontrada após exposições moderadas.

Vários métodos podem ser utilizados para a avaliação genética das pacientes com história familiar importante para câncer de mama. Dentre eles, um dos mais utilizados é a reação em cadeia pela polimerase (PCR) onde, através da coleta e posterior análise do sangue periférico, podemos rastrear as mutações genéticas presentes no DNA das pacientes estudadas.

INDICAÇÕES PARA A REALIZAÇÃO DO TESTE GENÉTICO

A Associação Americana de Oncologia Clínica (ASCO) recomenda a realização do teste genético para os seguintes grupos de pacientes^{1,9,12}:

Grupo 1 – famílias com hereditariedade bem definida para o câncer e para as quais tanto o resultado positivo quanto o negativo podem mudar a conduta médica, e quando o teste genético possa ser considerado parte do manejo ideal das famílias afetadas;

Grupo 2 – famílias com síndromes hereditárias onde os benefícios de identificar a mutação genética é presumível, mas não comprovada;

Grupo 3 – indivíduos sem história familiar de câncer ou síndromes específicas nas quais a mutação tem sido identificada somente em um pequeno número de famílias e para os quais os benefícios de identificação de mutação não são aparentes.

Oncologistas indicam realização de teste genético somente para as duas primeiras categorias. Estes deverão ser feitos somente se o médico for capaz de prover adequado aconselhamento genético. Teste genético para o grupo 1 é considerado parte do manejo de famílias afetadas. A maioria dos testes genéticos para o grupo 2, incluindo famílias com câncer hereditário de mama, ovário e cólon, estão ainda em processo de integração na prática médica.

A ASCO recomenda que o teste de predisposição ao câncer seja proposto quando:

1. o paciente tem uma forte história familiar de câncer com idade precoce de instalação da doença;
2. o teste possa ser adequadamente interpretado;

3. os resultados terão influência no manejo dos pacientes ou seus familiares.

ELEMENTOS BÁSICOS DE CONSENTIMENTO A SEREM DISCUTIDOS COM A PACIENTE PARA A REALIZAÇÃO DO TESTE GENÉTICO

1. Dar informação específica sobre o teste que será feito;
2. Implicações dos resultados positivos e negativos;
3. Possibilidade de que o teste possa não ser informativo;
4. Opções para estimar o risco sem teste genético;
5. Risco de passar a mutação para crianças;
6. Acurácia técnica do teste;
7. Percentuais envolvidos no teste e no aconselhamento;
8. Riscos de angústia psicológica em função do resultado;
9. Implicações com saúde ou discriminação no emprego;
10. Confidencialidade do tema;
11. Opiniões e limitações médicas em relação à sobrevida se o diagnóstico for realizado através do rastreamento clínico e mamográfico¹.

MANEJO DE PACIENTE DE ALTO RISCO

Três opções são disponíveis para pacientes de alto risco: vigilância severa, mastectomia profilática e participação em programas de quimioprevenção. Não existem dados sobre a eficácia dessas três opções na redução da mortalidade em pacientes de alto risco^{5,8}. (Quadro 1)

Vigilância severa

A opção mais freqüentemente escolhida por pacientes de alto risco é a vigilância severa. Pelo fato de o rastreamento ter sido considerado como efetivo na redução da mortalidade de câncer de mama em mulheres com

QUADRO I

Opções de acompanhamento para mulheres em diferentes categorias de risco

Categoria de risco	Risco em tempo de vida %	Exame clínico de mamas	Mamografia	Outras opções
1. Sem fatores de risco	11-12	Anual depois dos 30 anos de idade	Anual ou a cada 2 anos depois de 40 anos e anual depois dos 50 anos	Frequência de mamografia antes dos 50 anos
2. Dois ou mais fatores de risco reprodutivo ou hormonal e sem história familiar	10-20	Anual depois dos 30 anos de idade	Anual depois dos 40 anos	
3. Fraca história familiar	15-20	Anual depois dos 30 anos de idade	Anual depois dos 40 anos	
4. Forte história familiar	> 20	Anual depois dos 25 anos e duas vezes por ano depois dos 30 anos	Anual depois dos 35 anos ou quando tiver 5 anos menos que o parente mais jovem afetado	Quimioprevenção, mastectomia profilática e teste genético?
5. Carrega um gene de suscetibilidade ao câncer de mama, com identificável síndrome de câncer de mama ou história familiar muito forte	20-85	Duas vezes por ano depois dos 25 anos de idade	Anual depois dos 25 anos	Quimioprevenção, mastectomia profilática e teste genético?
6. Com hiperplasia atípica e história familiar negativa	15-20	Anual depois do diagnóstico	Anual depois do diagnóstico	Quimioprevenção?
7. Com hiperplasia atípica e história familiar positiva	> 20	Duas vezes por ano	Anual depois do diagnóstico	Quimioprevenção? Mastectomia profilática
8. Carcinoma lobular <i>in situ</i>	20-30	Duas vezes por ano	Anual depois do diagnóstico	Quimioprevenção? Mastectomia profilática

mais de 50 anos de idade e, talvez, da mesma forma em mulheres mais jovens, é razoável extrapolar esse conceito a mulheres de risco elevado. No entanto, a eficácia do rastreamento mamográfico deve ser limitada para pacientes mais jovens, pois é discutível quão efetivo ele será na identificação de lesões precoces nessas mulheres.

Os protocolos usados para mulheres de alto risco são baseados na experiência de levar em consideração famílias de alto risco⁵. Para famílias que aparecem tendo uma síndrome verdadeira de câncer, é recomendada a triagem, que consiste em fazer uma mamografia anual e exames médicos duas vezes por ano, quando a paciente

tiver dez anos menos que a parente mais jovem afetada. Para mulheres com risco moderado ou aumentado devido a causas não familiares, mamografias anuais e exames físicos duas vezes ao ano devem começar quando elas forem cinco anos mais jovens que o parente mais jovem afetado, não mais de 35 anos.

Para mulheres que se encontram em risco aumentado de câncer de mama por outras razões que não história familiar, poucos dados estão disponíveis para guiar esquemas de triagem. Para mulheres com carcinoma lobular *in situ*, a mamografia pode ser feita anualmente acompanhada de avaliação clínica duas vezes ao ano.

Não existem evidências que sugiram que o risco de câncer de mama seja significativamente aumentado pela exposição adicional de radiações resultantes de frequentes e precoces mamografias em mulheres de alto risco.

É esperado que novas modalidades de imagem, incluindo ressonância magnética e mamografia digital, ajudarão a ultrapassar as limitações da mamografia padrão em mulheres de alto risco com tecido mamário muito denso.

Mastectomia profilática

O objetivo da mastectomia profilática é reduzir a chance do desenvolvimento do câncer de mama pela remoção de tecido em risco. Espera-se que, além de reduzir o risco, o procedimento também reduza a ansiedade dos pacientes de alto risco, em comparação com o uso único da vigilância severa.

A seleção de pacientes deve ser baseada na determinação individual do médico e do paciente em relação ao nível de risco, sem qualquer sistema uniforme para sua quantificação. Esses fatos fazem com que seja difícil determinar a verdadeira eficácia do procedimento para a redução do risco de câncer de mama.

Alguns trabalhos citados na literatura⁵ descrevem cânceres de mama ocorrendo na parede torácica ou na axila depois de uma mastectomia profilática. Técnicas-padrão de mastectomia profilática têm mostrado deixar uma porção significativa de tecido mamário, o que se presume ser a fonte de tumores subsequentes.

Parece razoável reservar a mastectomia profilática para os pacientes altamente motivados em categorias de risco máximo, incluindo aqueles com fatores múltiplos de risco, particularmente pacientes com mamas muito nodulares e densas, condições mamográficas que tornam a detecção precoce mais difícil.

A mastectomia profilática contralateral deve também ser considerada para mulheres em alto risco que já têm câncer em uma mama e para o qual a mastectomia já está planejada. Essa técnica deve ser considerada para mulheres que têm alterações no gene BRCA1, cujo risco de câncer de mama contralateral aproxima-se de 87% na idade de 70 anos.

A paciente, considerando a mastectomia profilática, deve ser alertada para o fato de que existe algum risco para o desenvolvimento de câncer de mama mesmo após a cirurgia. Ela deve aceitar a mudança de imagem do corpo que acompanha a mastectomia bilateral, inclusive após a reconstrução. Deve ser conhecido que alguma morbidade e que um baixo risco de mortalidade estão associados a um procedimento cirúrgico dessa magnitude.

Quimioprevenção

A possibilidade de prevenir o câncer de mama em vez de diagnosticá-lo e tratar a doença depois de já desenvolvida, mesmo quando o diagnóstico é precoce, é uma das perspectivas mais estimuladoras no manejo do câncer.

É importante reconhecer, no entanto, que a quimioprevenção para mulheres de alto risco restringe-se a somente uma possibilidade teórica, com os índices de risco/benefício ainda pouco conhecidos. No entanto, mulheres de alto risco podem ser estimuladas a participar de estudos de quimioprevenção. No caso de pacientes histerectomizadas, o Hospital da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, em Porto Alegre, e o Hospital Perola Byington, em São Paulo, participam do estudo de quimioprevenção coordenado pelo Instituto Europeu de Oncologia. A expectativa é de que esses estudos mostrem redução de mortalidade de aproximadamente 40%, se comparados com o grupo controle. No entanto, resultados desses estudos somente serão conhecidos em um período de 5 anos.

CONCLUSÃO

Apesar do rápido avanço nas pesquisas em oncologia, nenhum teste de suscetibilidade para câncer é acessível e apropriado para o rastreamento de indivíduos assintomáticos na população em geral.

Um teste com resultado negativo para uma mutação conhecida pode causar alívio emocional, assim como pode permitir uma menor frequência de acompanhamento médico. Entretanto, um teste positivo numa família onde se tem

identificado mutação pode causar ansiedade e levar à intervenção preventiva mas de eficácia não confirmada. Por isso, é muito cedo para oferecer testes tanto para famílias com alto risco quanto para a população em geral como sendo parte da prática médica convencional, a menos que uma série de perguntas sejam solucionadas, tais como¹:

1. Quantas mutações diferentes do BRCA1 vão ser achadas, quais as frequências atuais e quais são os riscos de câncer associados com cada uma?
2. Quais são os resultados técnicos e laboratoriais associados com a detecção de mutações nesses

genes, qual a frequência de resultados falso-positivo e falso-negativo que vão ocorrer e como o controle do teste pode ser garantido?

3. Quais são as intervenções para prevenir a mortalidade de câncer em famílias de alto risco e na população em geral?
4. Como podem ser evitadas possibilidades de discriminação genética contra aquelas pessoas detectadas como sendo parte do grupo de alto risco?

KEY WORDS

Breast cancer;
BRCA1;
BRCA2;
Oncogen.

ABSTRACT

GENETIC EVALUATION IN BREAST CANCER

The authors review the genetic evaluation in breast cancer, emphasizing the possibility of the appearance of this disease in patients with important family history. Mutations identified in the genes BRCA1 and BRCA2 from families with hereditary breast cancer made possible the early diagnosis of this disease's development risk. However, there aren't epidemiological reports confirming the development of the disease in neither the evaluated group nor in the population in general. The indiscriminated use of the genetic test creates serious risk in the ethical, medical and legal viewpoints. In positive cases, discussions about the real risk and the management of these findings are basic before the establishment of this method in the clinical routine.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY. Statement of the American Society of Clinical Oncology: Genetic testing for cancer susceptibility. USA, February 20, 1996.
2. BLAND KI, COPELAND EM, III (eds). The breast: comprehensive management of benign and malignant diseases. Philadelphia: W. B. Saunders; 1991.
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA NACIONAL DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. COORDENAÇÃO DE PROGRAMAS DE CONTROLE DE CÂNCER – PRO-ONCO. Estimativa de incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro, Pro-onco. 1996; 4 - 8.
4. FENTIMAN IS. Diagnóstico e tratamento do câncer inicial de mama. Porto Alegre: Artes Médicas. 1993; 1-23.
5. GARBER JE. Management of the high-risk and the concerned patient. In: HARRIS JR, LIPPMAN ME, MARROW M et al. Diseases of the breast. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1996; 323-34.
6. HALBE HW. Tratado de Ginecologia. São Paulo: Roca. 1992.
7. HARNEY KF, SMITH LF. The breast. In: DECHERNEY AH, PERNOLL ML (eds). Current obstetric & gynecology diagnosis & treatment. 8th. ed. Norwalk: Appleton e Lange. 1994; 1121-32.
8. HOSKINS KF, STOPFER JE, CALZONE KA et al. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. JAMA 1995; 273: 577-585.
9. NATIONAL ADVISORY COUNCIL FOR HUMAN GENOME RESEARCH. Statement on use of testing for presymptomatic identification of cancer risk. JAMA 1994; 271: 785-790.

10. OFFIT K, BROWN K. Quantitating familial cancer risk; a recourse for clinical oncologists. J Clin Oncol 1994; 12: 1727-1736.
11. SHATTUCK-EIDENS D, McCLURE M, SIMAR J et al. A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene. Implications for presymptomatic resting and screening. JAMA 1995; 273: 535-41,
12. STATEMENT OF THE AMERICAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS ON GENETIC TESTING FOR BREAST AND OVARIAN CANCER PRE-DISPOSITION. Am J Hum Genet 1994; 55: 1-4.
13. WOOSTER R, BIGNELL G, LANCASTER J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature 1995; 378:789-92.

Endereço para correspondência:

Carla Milan

*Av. Ipiranga, 6690 Sala 714 – Centro Clínico da PUC
90610-000 – Porto Alegre, RS*



Antônio S. S. Figueira Filho
 João Esberard Beltrão
 Ana Leide G. dos Santos
 Rossano R. F. Araujo
 Joana Marisa de Barros
 Silvana G. Lucena

*Disciplina de Mastologia da Faculdade de
 Ciências Médicas da Universidade de
 Pernambuco.*

O TRATAMENTO DA FÍSTULA MAMÁRIA ATRAVÉS DA TÉCNICA DA INCISÃO TRANSAREOLOPAPILAR

Rev bras Mastol 1998; 8: 211-215

UNITERMOS

Fístula mamária;
 Abscesso subareolar recidivante;
 Antibioticoterapia.

RESUMO

Os autores revisaram a literatura quanto ao tratamento cirúrgico utilizado para fístula mamária, observando índice de recidiva significativamente elevado. Descrevem técnica cirúrgica pessoal que resultou em baixo índice de recidiva e bom resultado estético. A fístula mamária foi descrita por Zuska e cols. (1951), porém Atkins (1953) descreveu com detalhes a sua apresentação e tratamento. Trata-se de doença de evolução crônica não relacionada à função de lactação e que ocorre com mais frequência entre 30-40 anos.

INTRODUÇÃO

O mecanismo desencadeador da fístula ou abscesso subareolar recidivante (ASR) é a metaplasia, identificada por Patey e Thackeray (1958)¹⁴.

Acredita-se que a metaplasia epidermóide ocorra nos ductos mamários infrapapilares e nos ductos das glândulas de Montgomery que desembocam na aréola¹⁷. A alteração ocorre por substituição do epitélio colunar ductal por pavimentoso estratificado, o qual produz queratina².

A seguir ocorre formação de tampões de queratina, acúmulo de debris de tecido escamoso e conseqüente obstrução e dilatação ductal. Isto pode resultar em reação periductal e/ou infecção secundária, levando à formação do abscesso¹⁷. Todo esse complexo exerce pressão no

interior do ducto⁵, o qual se rompe na área de menor resistência, formando o trajeto fistuloso com drenagem adjacente à aréola⁷ (Fig. 1).

Outro aspecto citado na literatura é a importância dos anaeróbios como agentes patogênicos no ASR¹¹.

Quanto à relação existente entre o ASR e o hábito de fumar, Brito e cols. (1994) verificaram que, dos 72 casos estudados, 52 (72%) pacientes eram fumantes⁶.

Especula-se a hipótese de que o fumo exerça efeito tóxico direto nos ductos lactíferos e/ou indireto por via hormonal (aumentando a prolactina), induzindo a metaplasia escamosa e reação inflamatória pelo acúmulo, secreção e absorção anormal ductal de substâncias tóxicas do cigarro¹⁹.

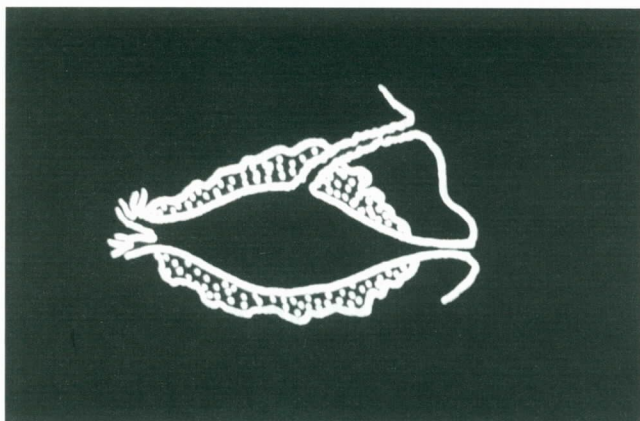


Figura 1 - Desenho esquemático: dilatação ductal com pertuito fistuloso e reação periductal.

QUADRO CLÍNICO

É de fundamental importância o diagnóstico diferencial entre o ASR (Fig. 2), a mastite da ectasia ductal (ED) e o carcinoma inflamatório^{2,3}.

A mastite da ED, ou mastite das células plasmáticas, acomete mulheres na faixa etária de 50 anos¹⁰. É uma inflamação crônica associada à dilatação (pela destruição dos tecidos elásticos) dos ductos principais infraareolares que se manifesta por fluxo papilar (seroso, purulento ou sebáceo), acompanhada de sensação de queimor ou prurido papilar. É comum o endurecimento mamilar e/ou nódulo⁴. O aspecto mamográfico pode revelar calcificações periductais¹⁷. A imagem ao ultra-som é de dilatação dos ductos e líquido no interior destes.

Quanto ao aspecto clínico do carcinoma inflamatório, este se apresenta difuso, com edema (*peau d'orange*) e eritema que acomete grande área da mama e geralmente não forma abscesso. O quadro clínico e a



Figura 2 - Quadro clínico do abscesso subareolar recidivante.

mamografia fazem o diagnóstico diferencial, e, quando necessário, realiza-se a biópsia.

TRATAMENTO

O tratamento inicial é baseado na prescrição de antibióticos e anti-inflamatórios, após coleta de secreção para cultura. Os autores preconizam o uso de metronidazol, na dose de 500 mg a cada 6 ou 8 horas, por via oral, associado à cefalosporina de 1ª ou 2ª geração, na dose de 500 mg a cada 6 horas, ou ainda quinolona 400 mg a cada 12 horas por 10 dias, no pré-operatório. Após a resolução do processo inflamatório, realiza-se o tratamento cirúrgico, mantendo no pós-operatório o mesmo esquema de antibioticoterapia por mais 10 dias.

Existem várias técnicas propostas^{12-14,18}, entre elas a de Pinotti e cols. (1988)¹⁶, que consiste na setorectomia parcial, ressecção em fusão, incluindo a fístula. Em seguida, é realizada a hemostasia e o fechamento da ferida em dois planos, sendo o plano profundo aproximado com fio de absorção lenta e a pele suturada com fio inabsorvível². Nessa técnica, a recidiva observada é de 10%, sendo a referida técnica utilizada em pacientes jovens e nulíparas.

Considerando-se a possibilidade de alteração epitelial acometer vários ductos e de recidiva, devido a múltiplos microabscessos, os autores utilizam incisão transareolopapilar com excisão total dos ductos terminais infrapapilares, envolvendo elipse de pele contendo o orifício fistuloso⁹ (Figs. 3 e 4).

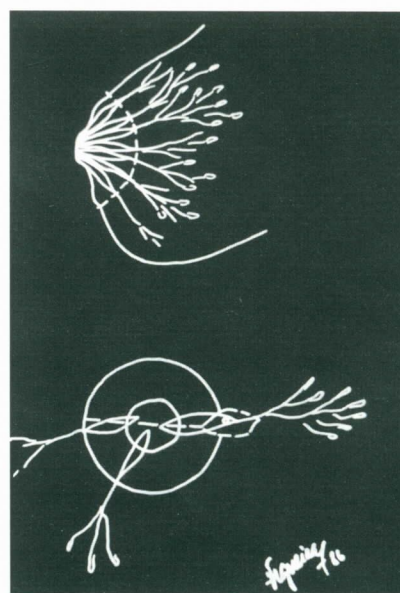


Figura 3 - Técnica transareolopapilar para o tratamento do abscesso subareolar recidivante (ASR)



Figura 4 - Marcação pré-cirúrgica, da técnica transareolopapilar para tratamento do ASR.

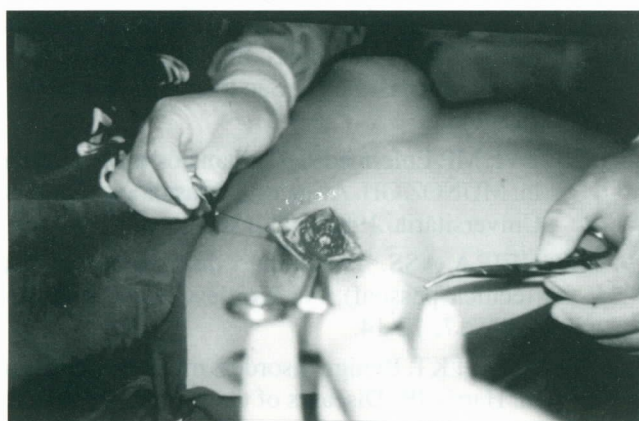
TÉCNICA CIRÚRGICA

A técnica consiste na ressecção em cone dos ductos mamários terminais, juntamente com a fístula em monobloco. É importante salientar que durante a

ressecção retira-se cone retromamilar com 2,5 a 3,0 cm de profundidade, deixando-se coxim papilar, para que não ocorra inversão do mamilo (Figs. 5 e 6).

Após a retirada da peça cirúrgica, é realizada dissecação com tesoura e descolamento do complexo aréolo-mamilar do tecido mamário subjacente, o necessário para evitar redução do seu diâmetro. Em seguida é realizada a hemóstase rigorosa e a aproximação da área ressecada (tecido mamário) e da base da papila com fio de absorção lenta (Fig. 7). A pele é suturada com fio inabsorvível (Fig. 8) e posteriormente o curativo oclusivo é realizado com pomada (Fig. 9). O resultado estético é bastante satisfatório e a recidiva é de 2,2% dos 42 casos estudados em 15 anos de seguimento. Não se observou nenhum caso de infecção pós-operatória. Em estudo retrospectivo de 40 pacientes submetidas à mesma técnica cirúrgica, não se observou recidiva. Esta técnica é semelhante à por nós descrita porém a incisão utilizada é a periareolar⁸.

Outra técnica relatada é a ressecção da área da fístula e cicatrização por segunda intenção.



Figuras 5 e 6 - Ressecção em cone dos ductos terminais e fístula em monobloco.

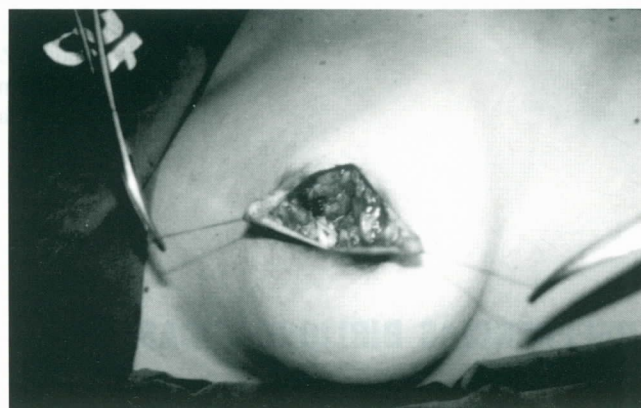


Figura 7 - Hemostasia e aproximação do plano profundo.



Figura 8 - Sutura da pele com nylon 5'0''.

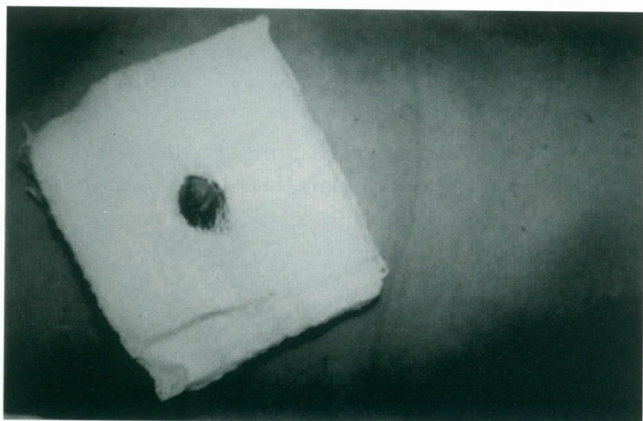


Figura 9 - Curativo.

CONCLUSÃO

A fístula mamária é afecção de difícil tratamento. A técnica cirúrgica que preconiza unicamente a ressecção da fístula apresenta, frequentemente, recidiva. Os autores empregaram técnica com menor índice de recidiva e com bom resultado cosmético.

KEY WORDS

Mamary fistula;
Recurrent subareolar abscess;
Antibioticotherapy.

ABSTRACT

THE TREATMENT OF MAMMARY FISTULA BY MEANS OF TRANSAREOLOPAPPILARY INCISION

The authors have revised the literature related to mammary fistula and found a high incidence of recurrence. They describe a personal surgical technique that has shown lower recurrence and good cosmetic results. The pathology known as mammary fistula was first found by Zuska et al. (1951) but it was Atkins (1953) who described its features and treatment. Mammary fistula is a disease that presents chronic evolution not related to the function of lactation and occurs frequently between 30-40 years of age.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ATKINS JJB. Mammary fistula. Br Med J 1953; 2: 1473.
2. BARROS ACSD. Abscesso subareolar recidivante. In: Pato S. Mastologia. São Paulo: Roca. 1995; 100-104.
3. BARROS ACSD, CARDOSO MA. Alterações benignas nas mama. Mastites. In: DIAS EN e cols. Mastologia Atual. Rio de Janeiro: Revinter. 1994; 16-17.
4. BARROS ACSD, MOTTOLA J. Mastites. In: HALBE H. Tratado de Ginecologia. São Paulo: Roca. 1994; 1016.
5. BLAND KI. Doenças inflamatórias e metabólicas da mama. In: BLAND KI. E COPELAND EM. A Mama: Tratamento compreensivo das doenças benignas e malignas. São Paulo: Manole. 1944; 102-105.
6. BRITO MFA, MOTTOLA JJ, BARROS ACSD, AGUIAR LF, HEGG R e PINOTTI JA. Non puerperal mastites: clinical and epidemiological factors. VIII International Congress on Senology. Rio de Janeiro, 1994.
7. CÁCERES E, LEÓN LA. Processos infecciosos da mama. Mastites crônicas. In: PINOTTI JA. Compêndio de Mastologia. São Paulo: Manole. 1991; 242-243.
8. ESTEVE MP. Enfermedades inflamatorias de la mama. In: MUÑOZ GH. Avances en Mastologia. Caracas: Universitária. 1992; 131-136.
9. FIGUEIRA ASS. Tratamento de fístula mamária (técnica pessoal). An Nordest Ginec e Obstet 1984; 17: 12-14.
10. KENNETH KT. Benign disorders mammary fistulas. In: Harris JR. Diseases of the Breast. Lippincott-Raven. 1996; 50-51
11. LEACH RD Anaerobic subareolar breast abscess. Lancet 1979; 2:35-37.

12. MENKE CH, BIASUS JV, ABECHÉ AMA, BLOCHTEIN CA. Tratamento do abscesso subareolar recidivante por ressecção do sistema ductal dermal e aeroplastia. J Bras Ginec 1986; 96:503-06.
13. NAZÁRIO ACP, KAYANO CE, MIYAZANA M et al. Mastite periductal em homem. Rev Bras Med 1993;50:520.
14. PASSARO ME. Fístula do conduto galactóforo. Rev. GO 1994; 58:4.
15. PATEY DH, THACKERAY AC. Pathology and treatment of mammary duct Fistula. Lancet 1958; 2: 871.
16. PINOTTI JA, SHINZATO JY, DAVID SS, PAULO LMC, FRAGA AAD. Tratamento do abscesso crônico da mama. Proposição de uma nova técnica Rev IMIP 1988;2:9.
17. STELLING CB, PAWELL DE. Patologias inflamatórias. Detecção e diagnóstico das doenças da mama. 1944; 14: 339-341.
18. URBAN JA. Non lactational nipple discharge. Cancer J Cl 1978; 28: 131.
19. URBANETZ AA. Abscesso subareolar crônico recidivante. Femina 1992; 20: 110-12.
20. ZUSKA JJ, CRILE JG, AYRES WW. Fistulas of lactiferous ducts. Am J Surg 1951; 81: 312.

Endereço para correspondência:

Antonio S. S. Figueira Filho
Rua Nicarágua, 99 – Espinheiro
52020-190 – Recife, PE



Roberto Hoskel Azoubel
Ana Cristina Maciel
Ednaldo Sandes da Silva

ÚLCERA DE MARJOLIN DA REGIÃO MAMÁRIA

Rev bras Mastol 1998; 8: 216-218

*Serviço de Mastologia do Hospital
Aristides Maltez, da Liga Bahiana
contra o Câncer.*

UNITERMOS

Cicatriz;
Carcinoma epidermóide;
Carcinogênese;
Úlcera de Marjolin.

RESUMO

Os autores apresentam dois casos de carcinoma epidermóide de pele que se desenvolveram sobre cicatriz de queimadura. Estes tumores são denominados como úlcera de Marjolin. Os dois casos estavam localizados na pele da mama, localização incomum deste tipo de tumor, que em apenas 10% dos casos é encontrado no tórax, não havendo referência na literatura do percentual localizado na mama. As duas pacientes tinham em comum o longo intervalo entre a lesão inicial e o desenvolvimento do tumor e foram tratadas cirurgicamente por ressecção ampla.

INTRODUÇÃO

A primeira descrição de desenvolvimento de tumores em cicatrizes cutâneas foi feita por Celsus no século I^{2,4}. Em 1828 o cirurgião francês Marjolin publicou a descrição de uma "úlcera carcinomatosa originada em cicatrizes de queimadura degeneradas"^{3,5}. Em 1833 o inglês Hawkins descreveu a mesma lesão em cicatrizes causadas por outros fatores³. As primeiras citações considerando essas lesões como malignas foram feitas por Dupuytren em 1839⁵ e Smith em 1850⁴. Em 1903, Da Costa⁴ usou pela primeira vez o termo úlcera de Marjolin para essas lesões.

A úlcera de Marjolin desenvolve-se geralmente 20 a 40 anos após a lesão inicial¹, sendo chamada de aguda quando ocorre até 1 ano, e de crônica quando ocorre

após 1 ano, considerando-se que na úlcera aguda o trauma inicial funciona como fator promotor do tumor e na crônica como fator iniciador. Alguns autores consideram que esse período de latência é inversamente proporcional à idade do paciente quando da lesão inicial. Cerca de 70% desses tumores são classificados histologicamente como carcinoma epidermóide, havendo também a descrição de casos de carcinomas basocelulares, melanomas ou sarcomas, sendo que o carcinoma basocelular desenvolve-se em cicatrizes das queimaduras mais superficiais, e o carcinoma epidermóide nas mais profundas.

Existem várias teorias para explicar o aparecimento desses tumores, entre elas:

1. deficiência nutricional local;
2. toxina liberada na queimadura;

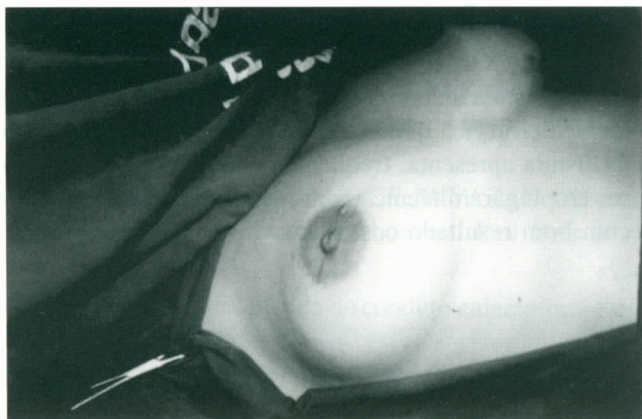


Figura 4 - Marcação pré-cirúrgica, da técnica transareolopapilar para tratamento do ASR.

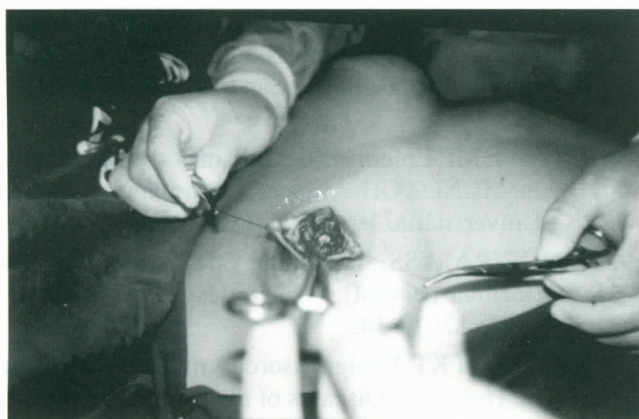
TÉCNICA CIRÚRGICA

A técnica consiste na ressecção em cone dos ductos mamários terminais, juntamente com a fístula em monobloco. É importante salientar que durante a

ressecção retira-se cone retromamilar com 2,5 a 3,0 cm de profundidade, deixando-se coxim papilar, para que não ocorra inversão do mamilo (Figs. 5 e 6).

Após a retirada da peça cirúrgica, é realizada dissecação com tesoura e descolamento do complexo aréolo-mamilar do tecido mamário subjacente, o necessário para evitar redução do seu diâmetro. Em seguida é realizada a hemóstase rigorosa e a aproximação da área ressecada (tecido mamário) e da base da papila com fio de absorção lenta (Fig. 7). A pele é suturada com fio inabsorvível (Fig. 8) e posteriormente o curativo oclusivo é realizado com pomada (Fig. 9). O resultado estético é bastante satisfatório e a recidiva é de 2,2% dos 42 casos estudados em 15 anos de seguimento. Não se observou nenhum caso de infecção pós-operatória. Em estudo retrospectivo de 40 pacientes submetidas à mesma técnica cirúrgica, não se observou recidiva. Esta técnica é semelhante à por nós descrita porém a incisão utilizada é a periareolar⁸.

Outra técnica relatada é a ressecção da área da fístula e cicatrização por segunda intenção.



Figuras 5 e 6 - Ressecção em cone dos ductos terminais e fístula em monobloco.

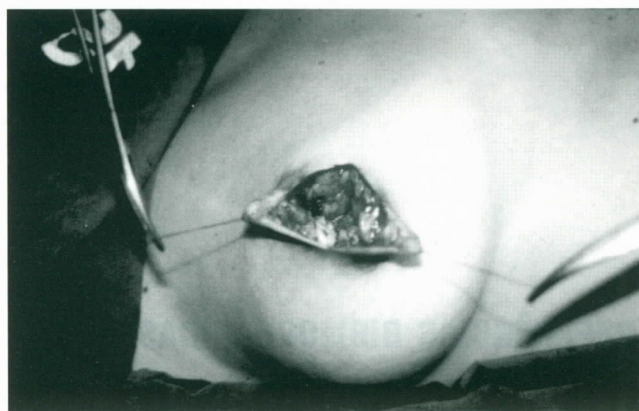


Figura 7 - Hemostasia e aproximação do plano profundo.



Figura 8 - Sutura da pele com nylon 5'0'0'.

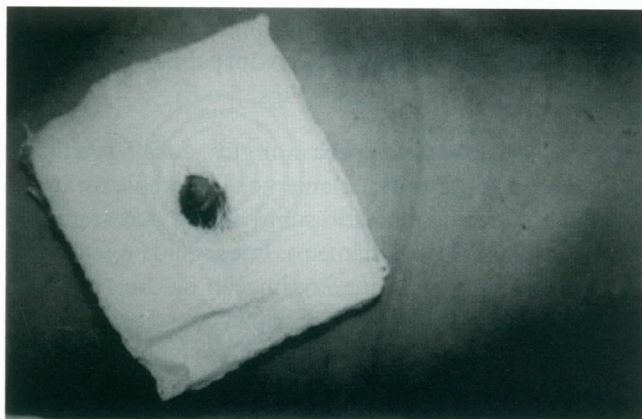


Figura 9 - Curativo.

CONCLUSÃO

A fístula mamária é afecção de difícil tratamento. A técnica cirúrgica que preconiza unicamente a ressecção da fístula apresenta, frequentemente, recidiva. Os autores empregaram técnica com menor índice de recidiva e com bom resultado cosmético.

KEY WORDS

Mamary fistula;
Recurrent subareolar abscess;
Antibioticotherapy.

ABSTRACT

THE TREATMENT OF MAMMARY FISTULA BY MEANS OF TRANSAREOLOPAPPILARY INCISION

The authors have revised the literature related to mammary fistula and found a high incidence of recurrence. They describe a personal surgical technique that has shown lower recurrence and good cosmetic results. The pathology known as mammary fistula was first found by Zuska et al. (1951) but it was Atkins (1953) who described its features and treatment. Mammary fistula is a disease that presents chronic evolution not related to the function of lactation and occurs frequently between 30-40 years of age.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ATKINS JJB. Mammary fistula. Br Med J 1953; 2: 1473.
2. BARROS ACSD. Abscesso subareolar recidivante. In: Piatto S. Mastologia. São Paulo: Roca. 1995; 100-104.
3. BARROS ACSD, CARDOSO MA. Alterações benignas nas mama. Mastites. In: DIAS EN e cols. Mastologia Atual. Rio de Janeiro: Revinter. 1994; 16-17.
4. BARROS ACSD, MOTTOLA J. Mastites. In: HALBE H. Tratado de Ginecologia. São Paulo: Roca. 1994; 1016.
5. BLAND KI. Doenças inflamatórias e metabólicas da mama. In: BLAND KI. E COPELAND EM. A Mama: Tratamento compreensivo das doenças benignas e malignas. São Paulo: Manole. 1944; 102-105.
6. BRITO MFA, MOTTOLA JJ, BARROS ACSD, AGUIAR LF, HEGG R e PINOTTI JA. Non puerperal mastites: clinical and epidemiological factors. VIII International Congress on Senology. Rio de Janeiro, 1994.
7. CÁCERES E, LEÓN LA. Processos infecciosos da mama. Mastites crônicas. In: PINOTTI JA. Compêndio de Mastologia. São Paulo: Manole. 1991; 242-243.
8. ESTEVE MP. Enfermedades inflamatorias de la mama. In: MUÑOZ GH. Avances en Mastologia. Caracas: Universitaria. 1992; 131-136.
9. FIGUEIRA ASS. Tratamento de fístula mamária (técnica pessoal). An Nordest Ginec e Obstet 1984; 17: 12-14.
10. KENNETH KT. Benign disorders mammary fistulas. In: Harris JR. Diseases of the Breast. Lippincott-Raven. 1996; 50-51
11. LEACH RD Anaerobic subareolar breast abscess. Lancet 1979; 2:35-37.

12. MENKE CH, BIASUS JV, ABEICHE AMA, BLOCHTEIN CA. Tratamento do abscesso subareolar recidivante por ressecção do sistema ductal derminal e aeroplastia. J Bras Ginec 1986; 96:503-06.
13. NAZÁRIO ACP, KAYANO CE, MIYAZANA M et al. Mastite periductal em homem. Rev Bras Med 1993;50:520.
14. PASSARO ME. Fístula do conduto galactóforo. Rev. GO 1994; 58:4.
15. PATEY DH, THACKERAY AC. Pathology and treatment of mammary duct Fistula. Lancet 1958; 2: 871.
16. PINOTTI JA, SHINZATO JY, DAVID SS, PAULO LMC, FRAGA AAD. Tratamento do abscesso crônico da mama. Proposição de uma nova técnica Rev IMIP 1988;2:9.
17. STELLING CB, PAWELL DE. Patologias inflamatórias. Detecção e diagnóstico das doenças da mama. 1944; 14: 339-341.
18. URBAN JA. Non lactational nipple discharge. Cancer J CI 1978; 28: 131.
19. URBANETZ AA. Abscesso subareolar crônico recidivante. Femina 1992; 20: 110-12.
20. ZUSKA JJ, CRILE JG, AYRES WW. Fistulas of lactiferous ducts. Am J Surg 1951; 81: 312.

Endereço para correspondência:

Antonio S. S. Figueira Filho
Rua Nicarágua, 99 – Espinheiro
52020-190 – Recife, PE



Roberto Hoskel Azoubel
Ana Cristina Maciel
Ednaldo Sandes da Silva

ÚLCERA DE MARJOLIN DA REGIÃO MAMÁRIA

Rev bras Mastol 1998; 8: 216-218

*Serviço de Mastologia do Hospital
Aristides Maltez da Liga Bahiana
contra o Câncer.*

UNITERMOS

Cicatriz;
Carcinoma epidermóide;
Carcinogênese;
Úlcera de Marjolin.

RESUMO

Os autores apresentam dois casos de carcinoma epidermóide de pele que se desenvolveram sobre cicatriz de queimadura. Estes tumores são denominados como úlcera de Marjolin. Os dois casos estavam localizados na pele da mama, localização incomum deste tipo de tumor, que em apenas 10% dos casos é encontrado no tórax, não havendo referência na literatura do percentual localizado na mama. As duas pacientes tinham em comum o longo intervalo entre a lesão inicial e o desenvolvimento do tumor e foram tratadas cirurgicamente por ressecção ampla.

INTRODUÇÃO

A primeira descrição de desenvolvimento de tumores em cicatrizes cutâneas foi feita por Celsus no século I^{2,4}. Em 1828 o cirurgião francês Marjolin publicou a descrição de uma "úlceras carcinomatosas originadas em cicatrizes de queimadura degeneradas"^{3,5}. Em 1833 o inglês Hawkins descreveu a mesma lesão em cicatrizes causadas por outros fatores³. As primeiras citações considerando essas lesões como malignas foram feitas por Dupuytren em 1839⁵ e Smith em 1850⁴. Em 1903, Da Costa⁴ usou pela primeira vez o termo úlcera de Marjolin para essas lesões.

A úlcera de Marjolin desenvolve-se geralmente 20 a 40 anos após a lesão inicial¹, sendo chamada de aguda quando ocorre até 1 ano, e de crônica quando ocorre

após 1 ano, considerando-se que na úlcera aguda o trauma inicial funciona como fator promotor do tumor e na crônica como fator iniciador. Alguns autores consideram que esse período de latência é inversamente proporcional à idade do paciente quando da lesão inicial. Cerca de 70% desses tumores são classificados histologicamente como carcinoma epidermóide, havendo também a descrição de casos de carcinomas basocelulares, melanomas ou sarcomas, sendo que o carcinoma basocelular desenvolve-se em cicatrizes das queimaduras mais superficiais, e o carcinoma epidermóide nas mais profundas.

Existem várias teorias para explicar o aparecimento desses tumores, entre elas:

1. deficiência nutricional local;
2. toxina liberada na queimadura;

3. lesão latente no local;
4. depressão imunológica local³

A úlcera de Marjolin desenvolve-se principalmente sobre cicatrizes de queimaduras extensas, com prolongado tempo de cicatrização, com formação de cicatrizes inelásticas que ulceram com frequência, o que retarda o diagnóstico porque o tumor é confundido com uma ulceração traumática habitual. Salienta-se que esses tumores raramente ocorrem em lesões que cicatrizam por primeira intenção, e portanto sua prevenção consiste na colocação de enxertos de pele em queimaduras extensas. Esses tumores ocorrem mais freqüentemente no homem na proporção de 3:1¹, cerca de 70% localizados nas extremidades e apenas 10% no tronco.

Neste trabalho, os autores relatam dois casos de úlcera de Marjolin desenvolvidos sobre cicatrizes de queimadura de região mamária.

APRESENTAÇÃO DOS CASOS

Caso nº 1 (figura 1)

J.B.J., 74 anos, solteira, queixando-se de tumor na mama esquerda há 3 meses, com prurido e ulceração da pele. Referia também queimadura na mama esquerda aos 4 anos de idade com fogo. Ao exame físico notava-se ausência de tecido glandular da mama esquerda, com extensa cicatriz de queimadura na região e com uma lesão ulcerada de 4,0 cm sobre a cicatriz. Na axila homolateral havia fibrose intensa e retração de pele, o que dificultava sua exploração clínica. Na fossa supraclavicular esquerda havia pequeno linfonodo clinicamente suspeito de lesão

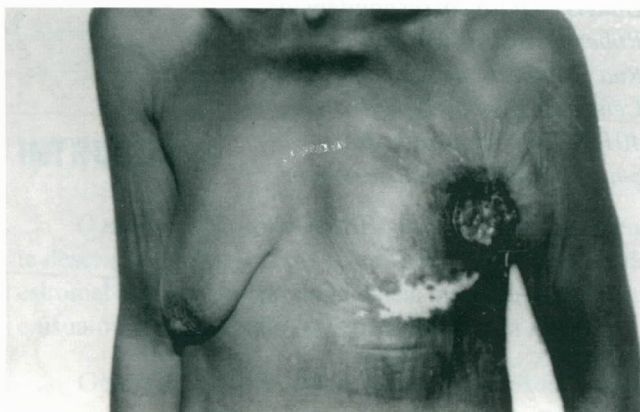


Figura 1

metastática. Em 19 de abril de 1985 foi submetida à ressecção ampla da lesão e exploração da axila, onde não foram encontrados linfonodos suspeitos. O exame anatomopatológico da peça cirúrgica revelou um carcinoma epidermóide. Posteriormente evoluiu com metástase ulcerada em fossa supraclavicular esquerda, tratada com radioterapia. Até a última revisão, em 11 de dezembro de 1996, estava assintomática e sem sinais clínicos de atividade da doença.

Caso nº 2 (figura 2)

J.R.F., 76 anos, solteira, atendida em 30 de janeiro de 1997 referindo queimadura na mama direita aos 10 anos de idade, que evoluiu assintomática até o aparecimento de um ferimento na cicatriz há um mês. Ao exame clínico havia extensa cicatriz de queimadura em mama direita, com lesão úlcero-vegetante que destruía o complexo aréolo-papilar. A axila homolateral não apresentava linfonodos clinicamente comprometidos. A paciente foi tratada no dia 5 de março de 1997, com ressecção ampla da lesão. A histologia do tumor mostrou um carcinoma epidermóide.



Figura 2

DISCUSSÃO

A úlcera de Marjolin é uma patologia que tem a tendência de se tornar cada vez menos freqüente, pela evolução natural das técnicas de tratamento de queimados, já que ela se desenvolve principalmente em áreas de queimaduras extensas, com longo tempo de cicatrização e formação de cicatrizes densas e cuja prevenção consiste no tratamento dessas queimaduras, principalmente com a colocação de enxertos cutâneos, o que em geral impede a for-

mação desses tumores, que normalmente se desenvolvem em áreas que cicatrizam por segunda intenção⁵. A úlcera de Marjolin localizada em região mamária é de ocorrência rara, já que apenas 10% está localizado no tronco, e não encontramos na literatura a descrição desse tumor na mama. As úlceras de Marjolin localizam-se mais freqüentemente em membros inferiores (38%), membros superiores (22%) e cabeça e pescoço (22%)², e desenvolvem-se em cerca de 2% das queimaduras³; seu tratamento é cirúrgico, por meio de uma ressecção ampla do tumor, com margem de segurança de pelo menos 1 cm, só havendo indicação de linfadenectomia regional quan-

do houver linfonodos clinicamente tumorais. Dependendo do tipo histológico do tumor, como por exemplo o melanoma maligno, a ressecção poderá exigir uma margem de segurança maior, e por este motivo, dependendo da localização e da extensão do tumor, eventualmente poderá ser necessário uma amputação de membro para obtenção da margem de segurança, principalmente porque, como esses tumores desenvolvem-se em cicatrizes densas e mal vascularizadas, mesmo os tumores que são normalmente sensíveis à radioterapia e quimioterapia são resistentes a estas terapias, tornando a cirurgia o tratamento exclusivo.

KEY WORDS

- Scar;
- Carcinogenesis;
- Marjolin ulcer;
- Squamous carcinoma.

ABSTRACT

MARJOLIN ULCER OF THE BREAST

The authors relate two cases of squamous cell carcinoma developed on burn scar, named Marjolin ulcer. The two cases were localized in the skin of the breast, not an usual site of these tumours, that are localized in the thorax only 10% of cases. Both patients were surgically treated by wide excision of the tumour.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AZOUBEL RH, ANJOS EJ, ZARIF AS, GUSMÃO IO. Úlcera de Marjolin. Relato de um caso com período de latência de 70 anos. *Acta Oncol Bras* 1987; 6: 131-133.
2. BERNSTEIN SC, LIM KK, BRODLAND DG, HEIDELBERG KA. The many faces of squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 1996; 22: 243-254.
3. COBURN RJ. Malignant ulcers following trauma. In: ANDRADE R, GUMPORT SL, POPKINS GL, REES TD. *Cancer of the skin*. Philadelphia: W.B. Saunders. 1976; 939-949.
4. NOVICK M, GARD DA, HARDY SB, SPIRA M. Burn scar carcinoma: A review and analysis of 46 cases. *J Trauma* 1977; 17: 809-817.
5. TREVES N, PACK GT. The development of cancer in burn scars. *Surg Gynecol Obstet* 1930; 51(6): 749-782.

Endereço para correspondência:

Roberto Hoskel Azoubel
Rua Humberto de Campos, 11, cj. 803/804
Centro Médico da Graça
40150-130 – Salvador, BA
e-mail: azoubel@cedasc.com.br



Gil Facina
Afonso Celso Pinto Nazário
Cláudio Kemp
Luiz Henrique Gebrim
Osvaldo Giannotti Filho
Geraldo Rodrigues de Lima

MIOFIBROBLASTOMA DE MAMA

Rev bras Mastol 1998; 8: 219-221

*Setor de Mastologia da Disciplina de
Ginecologia da Escola Paulista de
Medicina – Universidade Federal de
São Paulo (UNIFESP-EPM).*

UNITERMOS

Miofibroblastoma;
Mama;
Tratamento.

RESUMO

Descreve-se raro caso de miofibroblastoma em paciente do sexo feminino. A paciente, de cor branca e com 36 anos de idade, apresentava nódulo mamário medindo 1,5 x 1,5 cm, o qual foi visibilizado mamografia como lesão bem circunscrita. O exame histopatológico demonstrou tumor constituído por células estromais fusiformes, presença de componente cartilaginoso e que à imuno-histoquímica expressava as proteínas vimentina, desmina, CD34, actina e S100, comprovando o diagnóstico de miofibroblastoma. A terapêutica proposta foi a ressecção ampliada e a paciente não apresentou recorrência após 14 meses da cirurgia. O miofibroblastoma deve ser considerado como diagnóstico diferencial das lesões estromais da mama, evitando-se, assim, procedimentos cirúrgicos extensos e desnecessários.

INTRODUÇÃO

O miofibroblastoma (MFB) da mama, originalmente descrito por Wargotz e col. em 1987, é uma neoplasia estromal benigna com predominância marcada em homens e usualmente observado na sétima década da vida⁵.

Geralmente surge como nódulo circunscrito, móvel, sendo que dificilmente ultrapassa três centímetros de diâmetro. Este tumor deve ser distinguido de outras

neoplasias mesenquimais benignas, tais como leiomioma, neurofibroma e fibroma. Para o diagnóstico diferencial devemos analisar criteriosamente os aspectos morfológicos e imuno-histoquímicos¹⁻⁵.

APRESENTAÇÃO DO CASO

A.M.L., 36 anos, branca, procurou o Ambulatório de Mastologia da UNIFESP-EPM queixando-se de tumor

em mama direita há 12 meses. Referia discreto crescimento deste tumor.

A propedêutica mamária revelou nódulo de 1,5 cm de diâmetro, móvel, indolor, com superfície regular e não aderido a planos adjacentes. Não havia linfonodo axilar palpável. A punção aspirativa por agulha fina mostrou tratar-se de lesão sólida e o estudo citológico foi inconclusivo pela escassez de células no esfregaço. Na mamografia, observou-se lesão hiperdensa, regular, sem calcificações no interior e o estudo ultra-sonográfico demonstrou lesão sólida com limites precisos, ecotextura homogênea e leve reforço acústico posterior.

A nodulectomia foi realizada e o estudo histológico demonstrou tumor constituído de células estromais fusiformes (fibroblastos e células musculares lisas), células adiposas e tecido cartilaginoso, sugerindo tratar-se de miofibroblastoma. O diagnóstico foi confirmado pelo perfil imuno-histoquímico obtido pelo método Streptoavidina biotina peroxidase, com expressão positiva para vimentina, desmina, actina, proteína S-100 e CD34 e negativa para queratina.

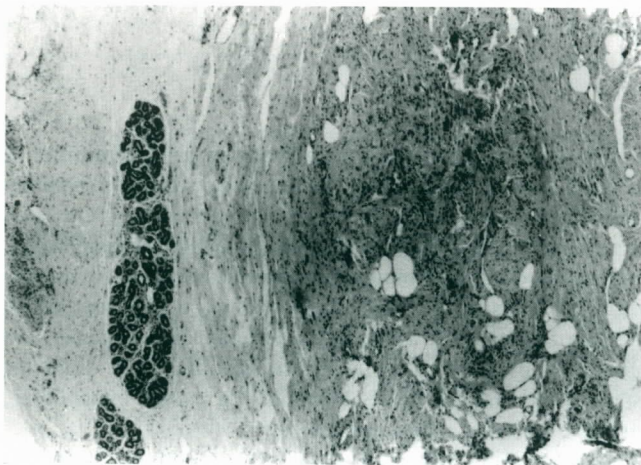


Figura 1 - Miofibroblastoma de mama. Observa-se parênquima mamário, com lóbulos comprimidos pela lesão, que é representada nesta microfotografia por elementos fusocelulares (fibroblastos e células musculares lisas), além de células adiposas. H. E. (aumento de 40 x).

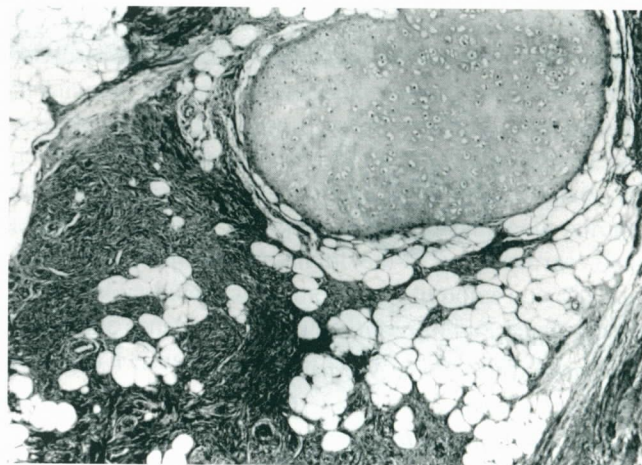


Figura 2 - Miofibroblastoma de mama. Área central da lesão, notando-se, além dos elementos fusocelulares e das células adiposas, a presença de tecido cartilaginoso. H. E. (aumento de 100 x).

Os achados histopatológicos estão demonstrados nas figuras 1 e 2.

DISCUSSÃO

O miofibroblastoma é um tumor benigno, raro, derivado do estroma mamário, que acomete predominantemente homens após os 60 anos de idade⁴.

Seu diagnóstico diferencial se faz clinicamente com lesões nodulares, tais como leiomioma, neurofibroma, fibroma, processos reacionais, carcinoma circunscrito e, quando acomete mulheres jovens, o fibroadenoma^{4,5}.

O diagnóstico diferencial histológico com lesões de origem estromal, tais como leiomioma e sarcoma, nem sempre é possível. O perfil imuno-histoquímico é de capital importância no diagnóstico definitivo e o tratamento deve ser a exérese do nódulo com margem de segurança (setorectomia)²⁻⁵. Não foram relatados, até o momento, casos de recidiva após o tratamento cirúrgico.

KEY WORDS

Myofibroblastoma;
Breast;
Treatment.

ABSTRACT

MYOFIBROBLASTOMA OF THE BREAST

We report a case of a 36-years-old woman in whom a breast lump was diagnosed histologically and immunohistochemically as myofibroblastoma. The patient initially presented with a breast lump measuring 1.5 x 1.5 cm which was demonstrated by mammography as being circumscribed. Histological examination demonstrated a tumor consisting of spindle-shaped cells and immunohistochemically the cells were diffusely positive for vimentin, desmin, CD34, actin and S100-protein and a diagnosis of miofibroblastoma was made. A wide excision was performed and the patient is well and free from recurrence 14 months after the surgery. This case was presented to stress the mastologists to be aware of the existence of myofibroblastoma when considering the differential diagnosis of stromal lesions of the breast and to avoid performing unnecessarily extensive procedures.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMIN MB, GOTTLIEB CA, FITZMAURICE M, GABA AR, LEE MW, ZARBO RJ. Fine-needle aspiration cytologic study of myofibroblastoma of the breast. *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 593-597.
2. JULIEN M, TROJANI M, COINDRE JM. Myofibroblastoma of the breast. Report of 8 cases. *Ann Pathol* 1994; 14: 143-147.
3. LEE AH, SWORN MJ, THEAKER JM, FLETCHER CD. Myofibroblastoma of the breast: an immunohistochemical study. *Histopathol* 1993; 22: 75-78.
4. ROSEN PP. Benign mesenchymal neoplasms. In: Rosen PP. *Pathology of the breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1997; 651-708.
5. WARGOTZ ES, WEISS SW, NORRIS HJ. Myofibroblastoma of the breast. Sixteen cases of a distinctive benign mesenchymal tumor. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 493-502.

Endereço para correspondência:

Gil Facina

Rua Estado de Israel, 493 apto. 113

04022-001 – São Paulo, SP

e-mail: facina@usa.net

Arimidex*

COMPOSIÇÃO: Comprimidos com 1 mg de anastrozol. **INDICAÇÕES:** Tratamento do câncer de mama avançado em mulheres pós-menopáusicas. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Gravidez, período de amamentação, pré-menopausa, insuficiência renal severa e doença hepática moderada a severa. **PRECAUÇÕES:** Uso não recomendado em crianças. Procedimentos que exijam atenção devem ser efetuados com cautela quando surgir astenia e sonolência com o uso deste medicamento. **REAÇÕES ADVERSAS:** Rubores, secura vaginal e adelgaçamento dos cabelos, distúrbios gastrointestinais (anorexia, náuseas, vômitos e diarreia), astenia, sonolência, cefaléia e exantema. Em pacientes com câncer de mama avançado podem ocorrer alterações hepáticas. Foram observados pequenos aumentos do colesterol total. **POSOLOGIA:** Adultos, incluindo idosos - 1 mg por via oral uma vez ao dia. Insuficiência renal e insuficiência hepática - não se recomenda nenhuma alteração posológica. **ADMINISTRAÇÃO:** Uso oral. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Antes de prescrever, consultar a bula do produto. © Marca Registrada de Zeneca Ltd. Para informações adicionais, consulte o *Access net* (Serviço de Informação Médica da Zeneca). CPI 9/IF/1022866

M
a
m
a



V I N O R E L B I N A

navelbine®

P
u
l
m
ã
o

F.D.A.
approved

Estabelecendo as
novas coordenadas
em Câncer de Mama
e Pulmão

EDITORIAL

A DEPENDÊNCIA HORMONAL DO CARCINOMA DE MAMA: UM NOVO CENÁRIO PARA UM PALCO TRADICIONAL

Antonio Franco Montoro

ARTIGOS ORIGINAIS

CIRURGIA CONSERVADORA NO CÂNCER DE MAMA: EXPERIÊNCIA PESSOAL

Racso Yule Queiroz

É POSSÍVEL O ALEITAMENTO MATERNO APÓS A CIRURGIA PLÁSTICA REDUTORA DE MAMA?

Marcos Ricardo Jaeger, Márcia Terres, Elisete Pereira de Souza, Pedro Bins Ely

ESTUDO PROSPECTIVO DE FASE II DO USO DE TAMOXIFENO NEO-ADJUVANTE EM PACIENTES PÓS-MENOPAUSADAS COM CÂNCER DE MAMA EM ESTÁDIO II_B e III

*André M. Murad, Rodrigo C. Guimarães, Antônio O. Scalabrini-Neto,
Aloma Morici, Leandro Ramires, Washington C. Amorim*

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

NOVOS AVANÇOS NO CONTROLE DA NÁUSEA PÓS-QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Augusto Mota, Auro Del Giglio

CÂNCER DE MAMA: IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO GENÉTICA

*Carla Milan, Cristine Erdmann Nunes, Laura Barcellos, Thaís Guimarães
dos Santos, Antônio Luiz Frasson*

O TRATAMENTO DA FÍSTULA MAMÁRIA ATRAVÉS DA INCISÃO TRANSAREOLOPAPILAR

*Antônio S. S. Figueira Filho, João Esberard Beltrão, Ana Leide G. dos Santos,
Rossano R. F. Araujo, Joana Marisa de Barros, Silvana G. Lucena*

RELATOS DE CASO

ÚLCERA DE MARJOLIN DA REGIÃO MAMÁRIA

Roberto Hoskel Azoubel, Ana Cristina Maciel, Ednaldo Sandes da Silva

MIOFIBROBLASTOMA DE MAMA

*Gil Facina, Afonso Celso Pinto Nazário, Cláudio Kemp,
Luiz Henrique Gebrim Osvaldo Giannotti Filho, Geraldo Rodrigues de Lima*