

REVISTA BRASILEIRA
DE

Mastologia



Volume 9 © Número 4 © Dezembro 1999

1999

PACLITAX[®]

Paclitaxel

EFICAZ E VERSÁTIL

NO TRATAMENTO DAS NEOPLASIAS MALÍGNAS, DE:

- **Ovário**
- **Pulmão**
- **Mama**
- **Cabeça e Pescoço**
- **Esôfago**



Apresentações:

Frascos com 5ml ou 17ml (6mg/ml).



REVISTA BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Fundador: Antonio S. S. Figueira F^º

EDITORES

Afonso Celso Pinto Nazário

Vinícius M. Budel

EDITORES-ADJUNTOS

Bruno Ferrari

Cesar Cabello dos Santos

Paulo Maurício S. Pereira

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 Cristina Andrade

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-adjunta

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 9 Número 4 Dezembro de 1999

Produção Editorial e Impressão

Lemos Editorial & Gráficos Ltda.

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

Diretor-presidente: Paulo Lemos

Diretora executiva: Silvana De Angelo

Vice-presidente de negócios: Idelcio D. Patrício

Produção editorial: Miriam Aloia

Diagramação: Gleyce Borba

Revisão: Claudia Padovani

Assinaturas

Sociedade Brasileira de Mastologia

Rua Álvaro Alvim, 37 – GRS 726/727

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

Telefax: (0XX21) 262-7306

E-mail: sbmasto@domain.com.br

Circulação: Trimestral

Tiragem: 3.000 exemplares



REVISTA BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Volume 9

Número 4

Dezembro de 1999

EDITORIAL

133 NOVOS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Ana Maria J. Lengyel

135 NOTA DOS EDITORES

ARTIGOS ORIGINAIS

136 QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE NO CÂNCER DE MAMA – ESTÁDIOS II E III

Wagner Antônio Paz, Soraya de Paula Paim, Gustavo Lanza de Mello, Rodrigo Campos Christo, Mara Costa Dutra, Antônio Francisco Souza, Fabyola Jorge Cruz

142 ESTUDO DA CITOMETRIA DE FLUXO E DE OUTRAS VARIÁVEIS PROGNÓSTICAS EM CARCINOMA INVASIVO DE MAMA

Regina Paula Zambotti, Laurival A. De Luca, Fernando C. Schmitt

151 CISTOSSARCOMA FILODES DE MAMA: REVISÃO DE 20 CASOS

João Guerreiro, Raul Jablonsky Júnior, Dalton Kojima, Adriana Vanessa Santini

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

156 NORMATIZAÇÃO NO LAUDO DE MAMOGRAFIA NO BRASIL: A UTILIZAÇÃO DO MODELO AMERICANO (BI-RADS™)

Anabel Medeiros Scaranelo

163 MARCADORES TUMORAIS NO CÂNCER DE MAMA

Marcus Nascimento Borges

167 O FIM DE UM MITO: GRAVIDEZ APÓS CÂNCER DE MAMA

Kenia Melissa Borghetti, Maria Caleffi

RELATOS DE CASOS

173 METÁSTASE MAMÁRIA DE CARCINOMA DE ESÔFAGO

Soraya de Paula Paim, Wagner Antônio Paz, Gustavo Lanza de Mello, Mara Costa Dutra, Rodrigo Campos Christo, Fabyola Jorge Cruz, Antônio Francisco Souza

176 SCHWANNOMA MALIGNO METASTÁTICO PARA A MAMA

Sérgio Bruno Hatchsbach, José Clemente Linhares, João Antônio Guerreiro, Heldenrson Foletto, Anne Karoline Groth

179 CARTA AOS EDITORES

NORMAS EDITORIAIS

I. INFORMAÇÕES GERAIS

A *Revista Brasileira de Mastologia* é uma 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: (0XX41) 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 do software utilizado e a versão.

Devem vir acompanhados de carta do autor principal, autorizando a sua publicação e com a sua assinatura e a de todos os co-autores. O artigo passa a ser propriedade da revista e as opiniões emitidas nos trabalhos são de responsabilidade única dos autores.

a) Primeira Página

- Título do artigo
- Nome(s) do(s) autor(es)
- 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
- Keywords

d) Quarta página

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

e) Texto

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

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

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

III. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

d) referência de trabalho apresentado em evento

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

e) referência de trabalho de autoria da entidade

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

f) referência de tese

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

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 sua reprodução.

V. PONTOS A CONFERIR

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

1. Na primeira página, consta serviço em vez de titulação
 sim não
2. O resumo está de acordo com o *abstract* sim não
3. Os unitermos estão de acordo com os *keywords*
 sim não
4. Na terceira página, consta o título em inglês sim não
5. A carta de autorização para publicar o artigo, com a assinatura do autor e co-autores foi enviada sim não
6. A divisão de tópicos está correta sim não
7. Referências:
 - a) O número de referências está correto sim não
 - b) Todos os artigos citados no texto estão presentes nas referências sim não
 - c) Todos os artigos presentes nas referências estão citadas no texto sim não
 - d) Os artigos estão digitados de acordo com as normas da RBMA sim não
 - e) Os artigos estão em ordem alfabética sim não
8. Tabelas
 - a) As legendas das tabelas são auto-explicativas sim não
 - b) As tabelas apresentam autores que não estão presentes nas referências sim (acrescentar nas referências) não
9. Figuras e fotos
 - a) As legendas são auto-explicativas sim não
 - b) Todas as figuras/fotos estão citadas(os) no texto e vice-versa sim não
10. Os valores numéricos (principalmente porcentagens) estão calculados corretamente sim não



NOVOS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Rev bras Mastol 1999; 9: 133-134



Ana Maria J. Lengyel

Os agonistas dopaminérgicos são considerados, hoje em dia, o tratamento de escolha dos prolactinomas, por promoverem uma diminuição dos níveis de PRL e também do volume tumoral. Além disso, nos casos de hiperprolactinemia “idiopática” (sem evidência de tumor), a intervenção terapêutica tornou-se obrigatória desde a descrição, em 1980, de osteoporose precoce nessas pacientes, que é correlacionada com o grau e a duração do hipoestrogenismo. Verificou-se também que o tratamento da hiperprolactinemia prevenia a osteoporose progressiva nessas pacientes. Em mastologia, apresentam aplicação nos casos de galactorrêia e de mastalgia cíclica.

Os agonistas dopaminérgicos são, na grande maioria, derivados da ergotamina. A bromocriptina é um agonista dopaminérgico potente e de ação prolongada, sendo o composto mais utilizado desde o início da década de 70, quando foi descoberto que possuía um efeito inibidor sobre a secreção de PRL. Em nosso meio, além da bromocriptina (Parlodel, Norvatis; Bagren, Serono), existe também a lisurida (Dopergin, Schering) e a pergolida (Celance, Eli Lilly), este utilizado, fundamentalmente, para o tratamento da doença de Parkinson. Todos esses compostos têm propriedades bastante semelhantes, embora a pergolida seja mais potente e, segundo alguns autores, tenha um custo menor. Tanto a bromocriptina quanto a pergolida podem ser administrados uma vez por dia. A grande maioria dos pacientes tratados com esses agonistas dopaminérgicos apresenta normalização dos valores de PRL e da função gonadal, com conseqüente retorno da fertilidade. A dose de bromocriptina utilizada é, em média, 7,5 mg/dia (cp de 2,5 mg) e de lisurida, 0,6 mg/dia (cp de 0,2 mg). Entretanto, existe uma variação bastante grande, sendo necessário um ajuste individual para cada paciente. O tratamento com bromocriptina é, tradicionalmente, iniciado em pequenas doses (1,25 mg), à noite, com o paciente já deitado. O comprimido deve ser sempre ingerido no meio de um lanche (ou de uma refeição), uma vez que isso comprovadamente diminui a incidência de efeitos colaterais. O aumento da dose deve ser gradual, com intervalos mínimos de três dias. A dose diária é habitualmente fracionada em 2 a 3 tomadas, embora a dose única também seja

eficaz, sendo mais utilizada, recentemente. Existe também disponível a bromocriptina oral de liberação lenta (Parlodel SRO, Novartis – cp de 5 mg e de 2,5 mg), que pode ser administrada uma vez por dia. As reações adversas mais comuns são náuseas, vômitos e hipotensão postural, que ocorrem, em geral, no início do tratamento.

Nos últimos anos têm sido desenvolvidas novas preparações desses compostos, ou drogas semelhantes, com a finalidade de se obter: 1) níveis efetivos circulantes de forma rápida; 2) ação prolongada e 3) menor incidência de efeitos colaterais. Diversos medicamentos novos têm surgido como o Parlodel LAR (Novartis), o quinagolide ou CV 205-502 (Norprolac, Novartis) e a cabergolina (Dostinex, Pharmacia/Upjohn). A bromocriptina injetável, Pardodel LAR, uma preparação de liberação lenta cuja administração era feita por via intramuscular, mensalmente, não está mais disponível no mercado, embora os resultados obtidos com esse composto tenham se mostrado excelentes. Tanto o quinagolide como a cabergolina são agonistas dopaminérgicos não derivados do ergot, de ação prolongada. O quinagolide é administrado uma vez por dia, enquanto que a cabergolina pode ser utilizada uma a duas vezes por semana, propriedade proveniente da alta afinidade desse composto pelos receptores dopaminérgicos D2 hipofisários. Ambas as drogas são eficazes em muitos casos de resistência dos agonistas dopaminérgicos habituais.

Diversos estudos recentes têm demonstrado que a cabergolina é capaz de normalizar a PRL em 81% a 93% dos casos, com reversão clínica do quadro de hipogonadismo. Também se observou redução tumoral em até 83% dos casos após o uso desse medicamento. Além da facilidade da administração, melhorando a aderência ao tratamento, esse composto parece induzir menos efeitos colaterais comparado à bromocriptina. A administração deve, porém, seguir cuidados semelhantes aos descritos para outros agonistas dopaminérgicos utilizados por via oral, para se minimizar a incidência de efeitos adversos. A dose inicial é de 0,25mg (cp 0,5 mg), uma vez por semana, e o aumento é gradual, de acordo com a resposta clínica e laboratorial de cada paciente. Como mencionado anteriormente, a droga pode ser utilizada duas vezes por semana, se necessário. É importante ressaltar que, embora não existam evidências de efeito teratogênico da bromocriptina e também da cabergolina, o número de gestações em vigência de cabergolina ainda é bastante reduzido, não existindo ainda dados consistentes a esse respeito na literatura. Por essa razão, recomenda-se cuidado na utilização deste composto como terapêutica inicial na hiperprolactinemia. A maioria dos autores ainda indica o uso de bromocriptina em pacientes que desejam engravidar, por medida de precaução.



Ao completar um ano à frente da Editoria Científica da Revista Brasileira de Mastologia, procuramos consolidar as profundas alterações realizadas na gestão anterior e melhorar ainda mais a sua qualidade. Nesse sentido, a capa da revista mudou e melhorou-se a qualidade da impressão. Aumentamos o número médio de artigos publicados por fascículo e implantamos discretas modificações no editorial e nas normas editoriais, para torná-las mais claras e completas, incluindo uma lista de checagem. Por fim, introduzimos uma sessão de correspondência, em que o leitor pode indagar aos autores aspectos que não tenham ficado claros nos artigos. Para o ano de 2000, temos como meta inserir a RBMa no correio eletrônico e aumentar ainda mais o número médio de artigos por fascículo, mesclando publicações de pesquisa básica e clínica, com atualizações de aspectos gerais da especialidade.

Editores

Afonso Celso Pinto Nazário

Vinicius M. Budel

Presidente do Conselho Editorial

Alfredo Carlos S. D. Barros



Wagner Antônio Paz
Soraya de Paula Paim
Gustavo Lanza de Mello
Rodrigo Campos Christo
Mara Costa Dutra
Antônio Francisco Souza
Fabyola Jorge Cruz

Serviço de Mastologia –
Hospitais Luxemburgo e
Mário Penna

QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE NO CÂNCER DE MAMA – ESTÁDIOS II E III

Rev bras Mastol 1999; 9: 136-141

UNITERMOS

Câncer de mama;
Quimioterapia neo-adjuvante;
Sobrevida livre de doença.

RESUMO

Quatrocentos e onze pacientes portadoras de carcinoma mamário nos estádios II e III receberam quimioterapia neo-adjuvante, seguida de tratamento cirúrgico e radioterápico quando necessário.

Os esquemas de drogas utilizadas foram o FAC (69,1%), CMF (24,0%) e FEC (6,9%). O índice de resposta completa foi de 21,2% no estágio II e 7,1% no estágio III. O índice de recidiva local foi maior nas pacientes cujos tumores primários, ao diagnóstico, eram mais avançados, e a sobrevida livre de doença foi maior nas pacientes no estágio II.

Aceito para publicação em agosto de 1999

INTRODUÇÃO

Os conceitos no tratamento do câncer de mama têm sido submetidos a mudanças nos últimos 25 anos. Historicamente, pacientes com câncer de mama localmente avançado eram tratadas apenas com mastectomia radical, quando possível^{5,6}. Em 1973, pesquisadores do Instituto Nacional do Câncer de Milão, introduziram a quimioterapia neo-adjuvante (primária, pré-operatória ou de indução) para o câncer de mama como parte da evolução multidisciplinar para o tratamento da doença localmente avançada e inoperável. O objetivo desses estudos era o de se atingir uma redução tumoral usando apenas alguns ciclos de quimioterapia e assim possibilitar

o tratamento loco-regional, reduzir sua abordagem radical, bem como tentar melhorar o controle local e prolongar a sobrevida das pacientes^{1,5,6,7}.





Nos últimos anos, tem ocorrido grande tendência em se tratar os tumores de mama localmente avançados com a quimioterapia neo-adjuvante seguida por cirurgia e/ou radioterapia^{4,5,6,7}.

Atualmente, estudos demonstram sua eficácia nos estádios I e II do câncer de mama^{3,8}. Em 1988, o NSABP iniciou um ensaio clínico aleatorizado (protocolo B-18) com o objetivo de se observar o valor da quimioterapia neo-adjuvante no tratamento do câncer de mama estádios I e II^{2,5}.

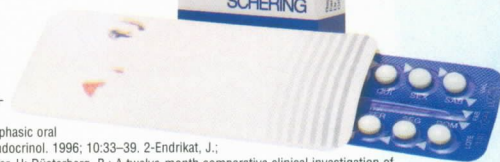
Femiane®

Gestodeno 75
Ethinilestradiol 20

ROMPENDO A BARREIRA DOS 2 MG/CICLO

-  COMPROVADA EFICÁCIA CONTRACEPTIVA^(1,3)
-  BOM CONTROLE DE CICLO^(1,2)
-  MANTÉM O PESO CORPÓREO ESTÁVEL⁽²⁾
-  EXCELENTE TOLERABILIDADE^(1,2)

A PÍLULA
Sub 2



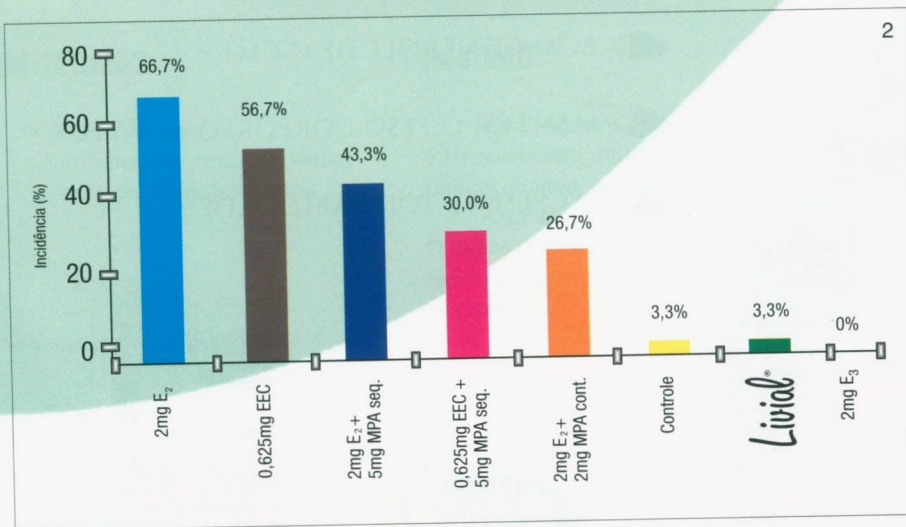
1- Düsterberg, B.; Ellman, H.; Müller, B.: A three-year clinical investigation into efficacy, cycle control and tolerability of a new low-dose monophasic oral contraceptive containing gestodene. *Gynecol. Endocrinol.* 1996; 10:33-39. 2- Endrikat, J.; Jaques, M. A.; Mayerhofer, M.; Pelissier, C.; Müller, U.; Düsterberg, B.: A twelve-month comparative clinical investigation of two low-dose oral contraceptives containing 20 g ethinylestradiol/75 g gestodene and 20 g ethinylestradiol/ 150g desogestrel, with respect to efficacy, cycle control and tolerance. *Contraception* 1995; 52:229-235. 3- Fitzgerald, C.; Feichtinger, W.; Spona, J.; Elstein, M.; Lidick, F.; Müller, U.; Willins, C.: A comparison of the effects of two monophasic low-dose oral contraceptives on the inhibition of ovulation. *Advances in Contraception* 1994; 10:5-18.



Schering do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.
Subsidiária de Schering Ag, Berlim, Alemanha
Rua Cançoneiro de Évora, 255
CEP: 04708-010 - São Paulo - Brasil

Não deixe a TRH interferir no seu diagnóstico

Aumento na densidade mamária 1 ano de tratamento.



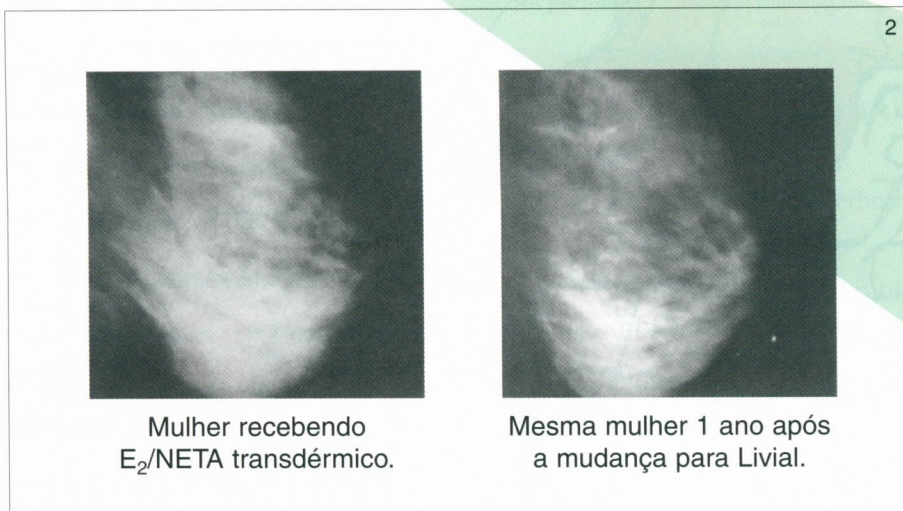
Referências bibliográficas:

1. Erel CT, Elter K, Akaman C et al. Mammographic changes in women receiving tibolone therapy. *Fertil Steril* 1998; 69(5): 870-75.
2. Valdivia I, Ortega D. A one year evaluation of mammary radiographic density (Mx Dx) changes with different HRTs regimens in climacteric women. *Acta Obstet et Gynaecol Scand* 1997; 76 (176 suppl) (Abstract P 48.8).
3. Gompel A, Kandouz M, Siromachkova M et al. The effect of tibolone on proliferation, differentiation and apoptosis in normal breast cell. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11 (Suppl 1): 77-79.
4. Chetrite G, Kloosterboer HJ, Pasqualini JR. Effect of Tibolone (Org OD 14) and its metabolites on Estrogene Sulphatase activity in MCF-7 and T-47 Mammary Carver Cells. *Anticancer Research* 1997; 17: 135-40.
5. Kloosterboer HJ, Schoonen WGEJ, Deckers GH et al. Effects of Progestagens and Org OD14 in In Vitro and Vivo Tumor models. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1994; 49, 4-6: 311-318.



Livial[®] NÃO AUMENTA A DENSIDADE MAMOGRÁFICA.^{1,2}

Livial[®] não interfere com os
procedimentos de diagnóstico.



Livial não age como um estrogênio no tecido mamário.^{*3,4,5}

* Estudos pré-clínicos.

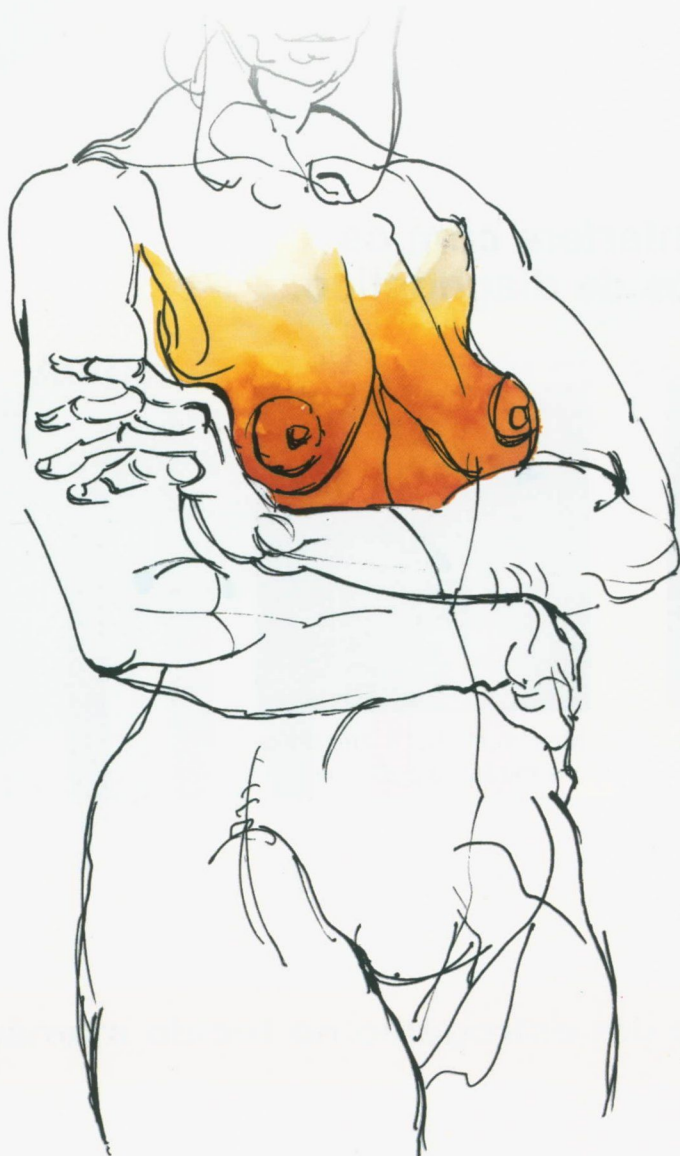


Akzo Nobel Ltda
Divisão ORGANON
R. João Alfredo, 353 - São Paulo - SP
CGC 60.561.719/0007-19



ATENDENDO ÀS NECESSIDADES ESPECÍFICAS DA MULHER

*O tratamento da metástase cutânea
que aplica eficácia diretamente no local afetado*



milte[®]
miltefosina

*Solução citostática para o
tratamento tópico da metástase cutânea*

Estudos confirmam que a frequência de remissões completas após a quimioterapia de indução é inversamente proporcional ao tamanho tumoral inicial, o que também sugere que a possibilidade de tratamento conservador é mais limitada para pacientes com tumores de mama localmente avançados do que para pacientes com tumores em estádios iniciais^{2,5}.

O objetivo desse trabalho foi avaliar a resposta da quimioterapia neo-adjuvante e a sobrevida livre de doença em pacientes com câncer de mama nos estádios II e III.

MÉTODO

Foi realizado estudo retrospectivo dos prontuários médicos das pacientes atendidas no período de fevereiro de 1979 a março de 1996, no Serviço de Mastologia dos Hospitais Luxemburgo e Mário Penna, de Belo Horizonte (MG). Hum mil e uma pacientes apresentavam câncer de mama nos estádios II e III, das quais quatrocentas e onze pacientes (41,0%) foram submetidas à quimioterapia neo-adjuvante seguida de tratamento cirúrgico.

Distribuição de pacientes por estágio (Figura 1):

- estágio II-A: 44 pacientes (10,7%)
- estágio II-B: 100 pacientes (24,3%)
- estágio III-A: 75 pacientes (18,3%)
- estágio III-B: 192 pacientes (46,7%)

O diagnóstico de malignidade foi estabelecido, na maioria dos casos, pelo exame clínico, radiológico e citológico através da punção-aspirativa por agulha fina.

Na avaliação clínica inicial obtinha-se a medida do produto dos dois maiores diâmetros tumorais.

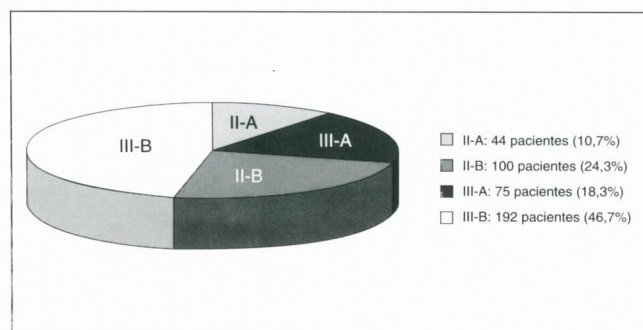


Figura 1 – Distribuição de pacientes por estágio

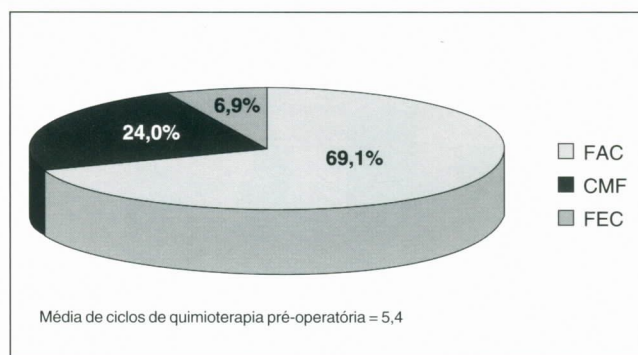


Figura 2 – Esquema de quimioterapia utilizado

Durante a quimioterapia neo-adjuvante, no primeiro dia de cada ciclo, o tamanho tumoral e dos linfonodos axilares metastáticos ipsilaterais eram medidos por meio da palpação.

O esquema de quimioterapia utilizado foi (Figura 2):

- 5-Fluorouracil, Adriamicina, Ciclofosfamida (FAC): 69,1%
- Ciclofosfamida, Methotrexate, 5-Fluorouracil (CMF): 24,0%
- 5-Fluorouracil, Epirrubicina, Ciclofosfamida (FEC): 6,9%

O número de ciclos variou de 3 a 14, com média de 5,4 ciclos pré-operatórios.

Crterios de resposta à quimioterapia primária:

- Sem resposta: doença estável, doença evolutiva, redução tumoral até 50%
- Resposta parcial: redução tumoral acima de 50%
- Resposta completa: sem remanescentes tumorais ao exame histológico

As avaliações estatísticas utilizaram os testes do qui-quadrado e de Kruskal-Wallis.

O tempo de seguimento médio foi (Figura 3):

- Estádio II-A: 43,9 meses
- Estádio II-B: 51,6 meses
- Estádio III-A: 37,1 meses
- Estádio III-B: 34,8 meses

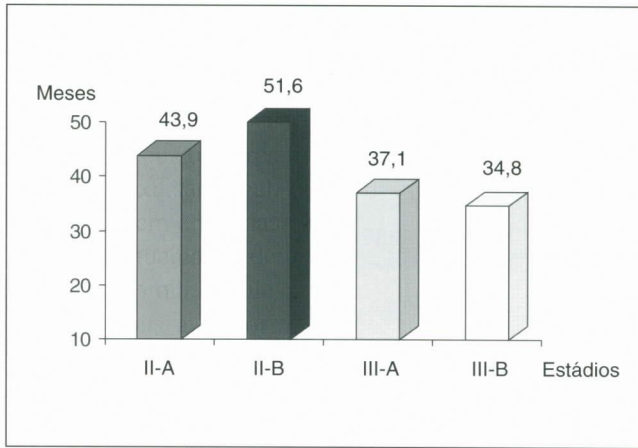


Figura 3 – Tempo médio de seguimento

RESULTADOS

Das 44 pacientes no estágio II-A, seis foram excluídas da avaliação de resposta tumoral à quimioterapia neoadjuvante (dados incompletos em seus prontuários médicos). Do total de 38 pacientes avaliadas (Figura 4), 19 (50,0%) não apresentaram resposta à quimioterapia (16 pacientes com doença estável e três com doença evolutiva), 12 pacientes (31,6%) apresentaram resposta parcial e sete (18,4%) apresentaram resposta completa.

No estágio II-B, 20 pacientes foram excluídas da avaliação devido a dados insuficientes em seus prontuários médicos. Das 80 pacientes avaliadas, trinta e duas (40,0%) não apresentaram resposta à quimio-

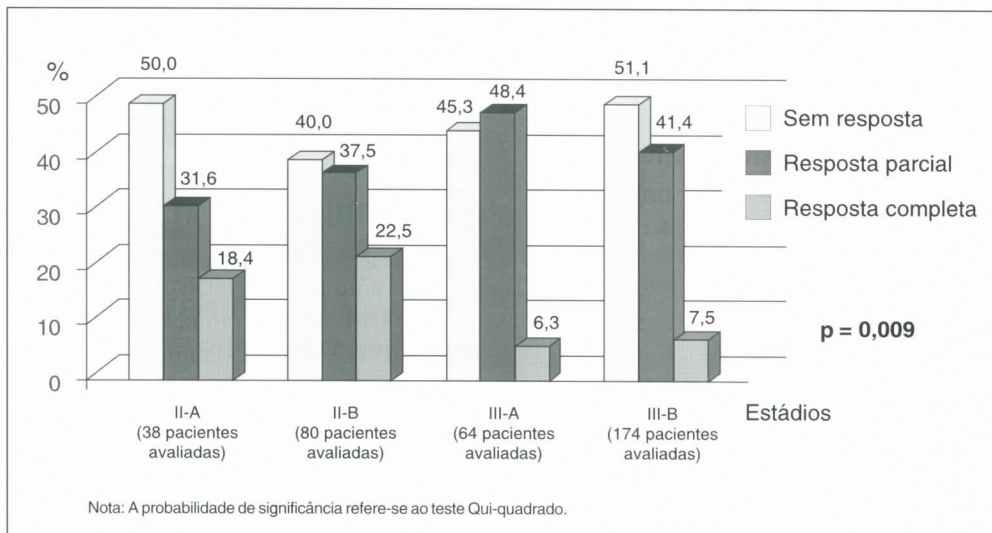


Figura 4 – Caracterização das pacientes quanto à resposta ao tratamento, considerando-se o estágio da doença

terapia primária (25 pacientes com doença estável e 7 com doença evolutiva), resposta parcial ocorreu em trinta pacientes (37,5%) e resposta completa ocorreu em dezoito pacientes (22,5%).

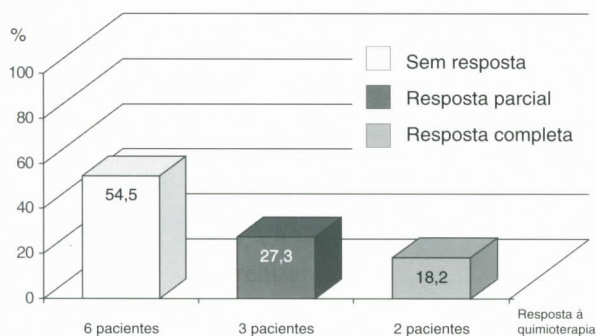
Onze pacientes foram excluídas da avaliação no estágio III-A devido a dados insuficientes em seus prontuários médicos. Das sessenta e quatro pacientes avaliadas, vinte e nove (45,3%) não apresentaram resposta à quimioterapia primária (25 pacientes com doença estável e 4 com doença evolutiva), enquanto resposta parcial ocorreu em trinta e uma pacientes (48,4%) e resposta completa ocorreu em quatro pacientes (6,3%).

No estágio III-B, 18 pacientes foram excluídas da avaliação. Das cento e setenta e quatro pacientes avaliadas, 89 (51,1%) não apresentaram resposta à quimioterapia (71 pacientes com doença estável e 18 com doença evolutiva), enquanto resposta parcial ocorreu em 72 (41,4%) e resposta completa ocorreu em 13 pacientes (7,5%).

Também foi avaliado o índice de recidiva locorregional nos estádios II e III (Figura 5). Das cento e quarenta e quatro pacientes no estágio II (II-A e II-B), 14 pacientes foram excluídas dessa avaliação devido a abandonos de tratamento e dificuldades em seu seguimento clínico. Em cento e trinta pacientes do estágio II, 15 apresentaram recidiva locorregional (11,5%) em um período médio de 31 meses. Das quinze pacientes com recidiva local, 11 foram avaliadas quanto à resposta tumoral à quimioterapia neoadjuvante (quatro pacientes excluídas da avaliação: duas haviam realizado biópsias prévias em outros serviços e duas apresentavam dados insuficientes em seus prontuários médicos). Seis pacientes (54,5%) não apresentaram resposta à quimioterapia, três (27,3%) apresentaram resposta parcial e duas (18,2%) apresentaram resposta completa.

O estágio III (III-A e III-B) apresentava 267 pacientes. Trinta e duas pacientes foram excluídas da avaliação do índice de recidiva local devido a dados insuficientes nos prontuários médicos. De duzentas e trinta e cinco pacientes avaliadas, 40 (17%) apresentaram recidiva locorregional em um período médio de 18,3 meses.

Estádio II – Recidiva locorregional
(11 pacientes avaliadas)



Estádio III – Recidiva locorregional
(35 pacientes avaliadas)

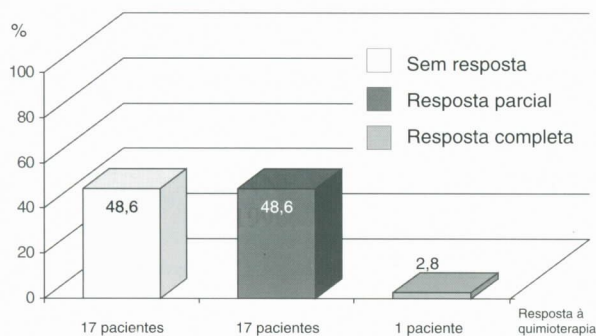


Figura 5 – Estádios II e III – recidiva locorregional

Das 40 pacientes com recidiva local no estágio III, 35 foram avaliadas quanto à resposta tumoral à quimioterapia neo-adjuvante. Cinco pacientes foram excluídas desta avaliação (duas pacientes realizaram biópsias prévias em outros serviços e três apresentavam dados insuficientes em seus prontuários médicos). Dezesete pacientes (48,6%) não apresentaram resposta à quimioterapia, 17 (48,6%) apresentaram resposta parcial e uma (2,8%) apresentou resposta completa à quimioterapia neo-adjuvante.

Os índices de metástases e óbitos estão demonstrados na figura 6.

Os índices de sobrevida livre de doença estão demonstrados na figura 7.

DISCUSSÃO

O Serviço de Mastologia dos Hospitais Luxemburgo e Mário Penna é um serviço terciário e de referência no

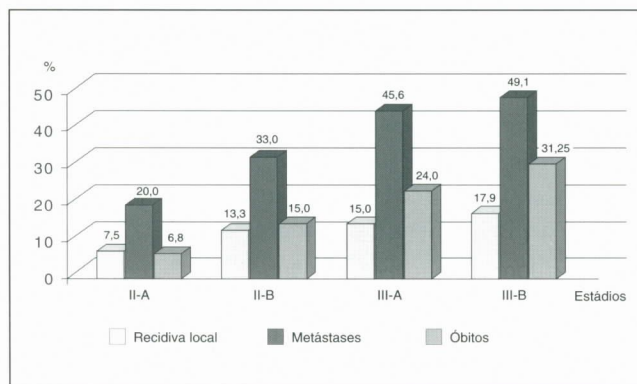


Figura 6 – Recidiva local, metástases, óbitos

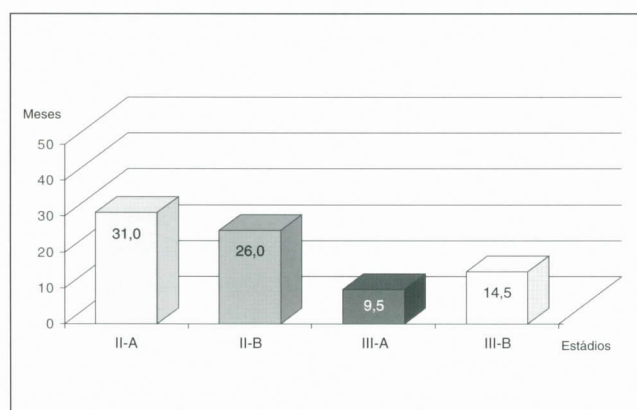


Figura 7 – Sobrevida livre de doença

Estado de Minas Gerais, com um atendimento expressivo aos pacientes do Sistema Único de Saúde. A partir de 1979 a quimioterapia neo-adjuvante foi introduzida no protocolo do serviço, para o tratamento do câncer de mama localmente avançado, com o objetivo de se tornar operáveis tumores que inicialmente não permitiam abordagem cirúrgica, muito frequentes àquela época. Atualmente, esse tratamento já é utilizado na doença em estádios menos avançados, com o objetivo de priorizar o tratamento sistêmico, de se testar *in vivo* a quimiosensibilidade tumoral e de permitir tratamentos cirúrgicos mais conservadores.

Estudos prospectivos não aleatorizados do Instituto do Câncer de Milão¹ demonstraram que cirurgias conservadoras foram realizadas em 62% das pacientes que apresentavam tumores maiores ou iguais a 5 cm de diâmetro e que obtiveram boa resposta à quimioterapia primária. Resultados do NSABP (B-18)² demonstraram apenas 22% de cirurgias conservadoras após quimioterapia neo-adjuvante.

Estudos demonstram que o tratamento quimioterápico pré-operatório promove algum tipo de resposta ao tumor primário em torno de 60% a 70% e que a remissão completa ocorre em torno de 10% a 22%.^{5,7} As pacientes com remissão completa geralmente apresentam melhor prognóstico que aquelas que obtêm resposta parcial ou não apresentam resposta à quimioterapia neo-adjuvante.⁹

Os índices de resposta tumoral à quimioterapia neo-adjuvante encontrados nesse trabalho são compatíveis com aqueles divulgados na literatura médica. Os resultados obtidos mostraram que não existe diferença significativa quanto à resposta tumoral à quimioterapia neo-adjuvante entre os estádios II-A/II-B e III-A/III-B. No entanto, ocorreu diferença significativa entre os estádios II e III quando avaliada a ocorrência de resposta anátomo-patológica completa. Constatou-se que resposta anátomo-patológica completa (Figura 8) ocorreu em 21,2% das pacientes no estágio II e em apenas 7,1% das pacientes no estágio III. Uma paciente no estágio II tem 3,5 vezes mais chances de apresentar uma resposta anátomo-patológica completa à quimioterapia neo-adjuvante que uma paciente no estágio III, o que confirma os conhecimentos da literatura quanto à ação da quimioterapia em pequenos tumores: maior número de divisão celular, melhor irrigação e menor quantidade de tecido necrótico.

Esse trabalho também demonstrou que o índice de recidiva local é maior quanto mais avançado for o estágio inicial da doença, dados que são comprovados pela literatura médica. Bonadonna et al.¹ e Fisher et al.² demonstraram que as taxas de recorrência local e sobrevida global, após a quimioterapia primária, são equivalentes às aquelas observadas após tratamento sistêmico pós-operatório clássico.

Também demonstrou-se nesse trabalho que o índice de recidiva local foi maior nas pacientes que não apresentaram resposta ou apresentaram resposta parcial à quimioterapia neo-adjuvante.

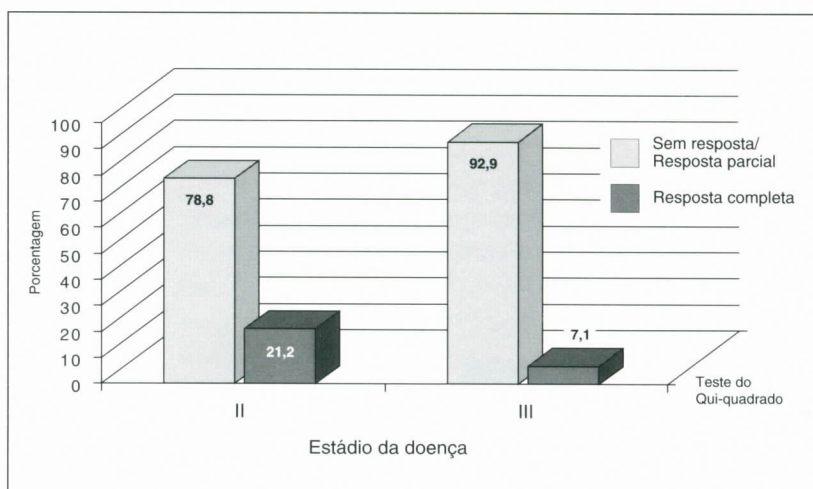


Figura 8 – Caracterização das pacientes quanto à resposta ao tratamento considerando-se o estágio da doença

Como pode ser observado na tabela 1 e na figura 7, houve influência do estágio da doença no tempo de sobrevida livre de doença, sendo que as pacientes no estágio III-A apresentaram a menor taxa de sobrevida livre de doença, diferenciando-se significativamente dos demais grupos, que não se diferenciaram entre si.

Ainda, no recente estudo publicado pelo NSABP, protocolo B-18^{1,2}, resultados de 5 anos indicavam não haver diferença entre a quimioterapia pré e pós-operatória, e esses achados confirmavam que não há desvantagens em se usar essa modalidade de tratamento.

A população de pacientes estudadas apresentou razoável índice de abandono de tratamento e dificuldades em seu seguimento. Acreditamos que os resultados das taxas de recidiva local, metástases e óbitos tenham sido influenciados por essas razões.

Tabela 1
Caracterização das pacientes que apresentam recidiva quanto ao tempo de sobrevida livre de doença, considerando-se o estágio da doença

Estádio	Tempo de sobrevida livre de doença					p
	Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máxima	
II-A	14,0	14,0	31,0	49,0	49,0	0,049
II-B	7,0	12,0	26,0	39,0	84,0	
III-A	3,0	5,5	9,5	15,0	63,0	
III-B	2,0	11,0	14,5	30,3	58,0	

Nota: A probabilidade de significância refere-se ao teste Kruskal-Wallis

Conclusão: (II-A = II-B = III-B) > III-A

KEYWORDS

Breast cancer;
Neo-adjuvant chemotherapy;
Disease free survival.

ABSTRACT

NEO-ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN STAGES II AND III BREAST CARCINOMA

This study is an analysis of 411 patients with breast cancer stages II and III that were treated in the Breast Disease Unit of the Luxemburgo/Mário Penna Hospitals and were submitted to neo-adjuvant chemotherapy, followed by surgery and radiotherapy, when necessary.

The drugs regimens used were FAC (69.1%), CMF (24.0%) and FEC (6.9%). Complete response was obtained in 21.2% in stage II patients and 7.1% stage III patients. Local recurrence rates were greater in patients with more advanced disease, and the disease free survival rates were better in stage II patients.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BONADONNA G, VALAGUSSA P, BRAMBILLA C. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998; 16: 93-100.
2. FISHER B, BRYANT J, WOLMARK N et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672-2685.
3. GAZET JC, COOMBES RC, FOR HT et al. Assessment of the effect of pretreatment with neoadjuvant therapy on primary breast cancer. *Br J Cancer* 1996; 73: 758-762.
4. HORTOBAGYI GN, AMES FC, BUZDAR AU et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy. *Cancer* 1988; 62: 2507-2516.
5. HORTOBAGYI GN, SINGLETARY SE, McNEESE MD. Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S. *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1996; 18: 585-599.
6. HUNT KK, SINGLETARY SE, HORTOBAGYI GN et al. Câncer da mama não-inflamatório localmente avançado. In: *Clínicas Cirúrgicas da América do Norte. Problemas especiais no tratamento do câncer da mama*. Rio de Janeiro: Interlivros. 1996; 2: 399-416.
7. MOLL UM, CHUMAS J. Morphologic effects of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Pathol Res Pract* 1997; 193: 187-196.
8. OVERMOYER BA. Chemotherapy in the management of breast cancer. *Cleve Clin J Med* 1995; 62: 36-50.
9. SWAIN SM, LIPPMAN ME. Câncer de mama localmente avançado. In: Bland KI, Copeland EM. *La Mama. Manejo multidisciplinar de las enfermedades benignas y malignas*. Argentina: Editorial Médica Panamericana S.A. 1993; 1019-1044.

Endereço para correspondência:

Wagner Antônio Paz
Hospital Luxemburgo
Rua Gentios, 1.350 – Bairro Luxemburgo
30380-490 – Belo Horizonte, MG



Regina Paula Zambotti
Laurival A. De Luca
Fernando C. Schmitt

Centro de Avaliação em
Mastologia da Faculdade de
Medicina de Botucatu –
UNESP.

ESTUDO DA CITOMETRIA DE FLUXO E DE OUTRAS VARIÁVEIS PROGNÓSTICAS EM CARCINOMA INVASIVO DA MAMA

Rev bras Mastol 1999; 9: 142-150

UNITERMOS

Câncer de mama;
Citometria de fluxo;
Receptor de estrogênio

RESUMO

Investigamos a correlação da citometria de fluxo com os receptores de estrogênio, parâmetros clínicos e anátomo-patológicos em 63 carcinomas invasivos de mama.

Avaliamos raça, paridade, mama comprometida e estadiamento. Porém, só foram correlacionados com a citometria de fluxo e com os receptores de estrogênio (RE), a idade e o tamanho clínico do tumor.

Do ponto de vista anátomo-patológico e imuno-histoquímico, correlacionamos o grau histológico e o comprometimento axilar com a citometria de fluxo e com os receptores de estrogênio.

Considerando os dados disponíveis em nossa casuística, só foi possível correlacionar a citometria de fluxo e o receptor de estrogênio com o período livre de doença.

Observamos as seguintes correlações estatisticamente significativas:

- Fase S com número de mitoses, volume do tumor e índice de DNA.
- Índice de DNA com número de mitoses e grau histológico.
- RE com número de mitoses, grau histológico e idade.

Não consideramos a associação entre citometria de fluxo e receptor de estrogênio com o tipo histológico devido ao pequeno número de casos diferentes do carcinoma ductal invasivo.

Portanto, com base em nossa investigação, o número de mitoses e o grau histológico podem contribuir para o valor prognóstico na impossibilidade da realização da citometria de fluxo. Porém, a correlação entre os vários parâmetros estudados, contribui com informações mais precisas sobre o prognóstico do câncer de mama.

Aceito para publicação em novembro de 1999

INTRODUÇÃO

A evolução do câncer de mama (CM) é imprevisível, exigindo a identificação de pacientes de maior risco para recidivas e metástases. Mesmo as pacientes

que não apresentam comprometimento neoplásico de linfonodos axilares possuem possibilidade de 30% de metástases à distância². Portanto, o conhecimento dos fatores prognósticos tem considerável interesse.

Bloom e Richardson, em 1957, utilizaram sistema de escore baseado na formação tubular das células, no pleomorfismo nuclear e no índice mitótico, estabelecendo um potencial de malignidade do tumor⁷. Em todas as investigações sobre o grau histológico, a subjetividade reduz a concordância entre os patologistas. A identificação do índice mitótico permite estimar a proliferação celular, oferecendo resultados comparáveis aos métodos mais complexos de determinação da atividade proliferativa do CM¹⁰. O receptor de estrogênio (RE) é considerado fator preditivo em relação à resposta à endocrinoterapia e contestado como fator prognóstico isolado¹³. A citometria de fluxo (CF) prediz a evolução tumoral por meio de informações sobre a velocidade de divisão tumoral (ao avaliar a fase S) e a agressividade tumoral (ao avaliar a quantidade de DNA). A objetividade, os resultados quantitativos e a eficiência do método ajudam a caracterizar propriedades biológicas do tumor, eliminando a subjetividade do examinador.

As metas dessa investigação, realizada em portadoras de carcinoma invasivo da mama, incluíram a avaliação de parâmetros clínicos e histológicos dos RE pelo método imuno-histoquímico, da CF e, principalmente, das correlações entre essas variáveis e evidenciando as associações significativas.

MÉTODO

Realizamos análise retrospectiva de 63 casos de carcinoma infiltrativo da mama em pacientes do sexo feminino, pela análise dos prontuários médicos, das informações do Serviço Social da Faculdade de Medicina de Botucatu e do exame histopatológico, imunohistoquímico e da CF nas peças cirúrgicas. Incluíram-se as seguintes informações:

a) Aspectos clínicos e anátomo-patológicos

Raça, idade, paridade, volume tumoral, presença de edema, ulceração, linfonodos palpáveis, mama acometida e estadiamento. O tamanho do tumor foi avaliado para estadiamento clínico por medição direta sobre a pele da mama com câncer obedecendo à classificação TNM-UICC.

b) Aspectos histopatológicos

Tipo histológico, grau do tumor (Bloom e Richardson)⁷ e comprometimento axilar. Só consideramos blocos de

parafina e cortes corados pela hematoxilina e pela eosina (HE). Utilizamos microscópio Olympus, sendo a contagem realizada com aumento de 400 x.

c) Aspectos imuno-histoquímicos

Na pesquisa do RE, os tecidos incluídos em parafina foram cortados com três micrômetros de espessura e preparados com o adesivo poli-D-lisina (Sigma Chemical Corporation, P-7886, Saint Louis, MO, EUA). Realizaram-se a desparafinização e a hidratação em álcool etílico absoluto e foram lavados com solução salina tamponada (SST) em pH 7,4. Posteriormente, os cortes foram tratados com peróxido de hidrogênio a 3% diluído em SST. Utilizou-se o método da recuperação de epítomos pelo calor (SST de citrato com pH 6,4 em forno de microondas) para a pesquisa de RE. Em seguida, os cortes foram incubados com anticorpos primários antiestrogênio específico e anticorpo secundário biotinizado anticamundongo, na diluição 1:160 para o anticorpo anti-RE. Realizou-se incubação com complexo ABC na proporção de uma gota de reagente A (avidina) e uma do reagente B (biotina ligada à peroxidase) na diluição de 5 ml de solução de TRIS. Para a visibilização da reação, os cortes foram tratados com solução de DAB (3-3)-tetrahydroclorato de diaminabenzidina e solução de peróxido de hidrogênio e posteriormente contracorados com hematoxilina de Harris ou verde-de-metila. A reação foi considerada positiva quando a imunoreatividade em padrão nuclear esteve presente em pelo menos 10% das células tumorais.

d) Citometria de fluxo (CF)

Na pesquisa da CF, os tecidos incluídos em parafina foram cortados a 50 micrômetros e lavados com etanol absoluto e água deionizada. O material foi colocado em um vidro-relógio e incubado com 2 ml de solução de pepsina a pH 1,5 (0,5 g de pepsina a 0,5%), sendo que os fragmentos maiores foram sedimentados. Após recolher o sobrenadante, utilizando filtro de nylon, acrescentou-se HEPES (solução-tampão) ao material filtrado, de 2 a 6 ml. Centrifugou-se a 1.500 RPM, desprezou-se o sobrenadante e ressuspendeu-se o material em 2 ml de HEPES. O material a ser analisado foi ajustado pelo contador de células automático T-890-COULTER® para obter concentração de 3 a 10⁶ núcleos, corados com a solução de iodeto de propídeo (DNA-Prep Reagent System SIGMA P-4170®), sendo 1 ml para cada 1 x 10⁶ núcleos. Esse foi incorporado ao DNA celular. A suspensão celular foi analisada pelo citômetro de fluxo EPICS-PROFILLE II COULTER®. A suspensão celular atravessa a câmara

pressurizada e as células coradas emitem a luz fluorescente após a intersecção com o *laser* de argônio, permitindo a mensuração eletrônica do volume celular. Utilizou-se um sistema óptico à luz fluorescente, convertida em pulsos eletrônicos proporcionais à fluorescência emitida e armazenados em computador para posterior análise matemática no software Multicycle – Phoenix® (San Diego, USA), reproduzindo os histogramas, que demonstram a ploidia e a fração de células em cada fase do ciclo celular (G0/G1, S, G2 e M).

Por essa técnica, de 100 a 200 células por segundo podem ser medidas com precisão¹⁹. A precisão do sistema é monitorizada pelo coeficiente de variação (CV), calculado pelo desvio-padrão estimado como a metade da largura a 60% da altura do pico de fluorescência, sendo obtido em número de canais, dividido pelo canal médio desse pico. O CV para uma população de células neoplásicas de material desparafinado deve ser menor ou igual a 10% para permitir a determinação da fase S, pois um CV muito alto pode afetar a acurácia desse cálculo e encobrir picos “near” diplóides. Quanto melhor for a resolução (picos concentrados e CV baixo), melhor será a chance de detectar diferentes populações em quantidade próxima de DNA, em distintos picos no histograma¹⁷.

O padrão de distribuição de DNA permite dividir os tumores basicamente em dois tipos: diplóides e aneuplóides.

O histograma é um método gráfico que fornece a representação visual desse processo sendo que a interpretação do mesmo segue as Normas da Sociedade Internacional de Citologia Analítica (ISAC)¹⁹. As populações DNA aneuplóides requerem, pelo menos, dois picos distintos no histograma. Quando existem múltiplas populações DNA aneuplóides, cada uma terá seu índice de DNA. Os tumores classificados como DNA diplóide apresentaram uma distribuição de DNA similar aos da célula de tecido normal, com índice G0 de DNA igual a 1 e um único pico de G0/G1 ao histograma. Determina-se o índice DNA pela divisão da média do número da população aneuplóide do pico G0/G1 pela média do número da população diplóide normal do pico G0/G1 correspondente¹⁹.

A fração da fase S é determinada pela área obtida por meio de um programa entre os picos de G0/G1 e G2/M. O critério adotado para definir o ponto de corte da porcentagem de fase S foi a mediana dos valores encontrados em nossa amostra. Segundo o consenso promovido pela Sociedade Internacional de Citologia Analítica (ISAC), a fase S é uma variável biológica cujos valores não devem ser comparados com valores

publicados, mas ser definida pela própria instituição da pesquisa com a mesma técnica de elaboração¹⁶.

Em todos os ensaios foi realizado controle da população DNA utilizando-se hemácias de galinha, pois são células de fácil isolamento que estão em fase G0/G1 e que têm um terço do conteúdo do DNA humano. Essas análises comparativas são importantes para a correção das variações de técnica e leitura que possam afetar os resultados. As nossas amostras foram:

- Tubo 01: CONTROLE (100 ml da suspensão celular desparafinizada obtida de linfonodos axilares sem neoplasias + 5 ml de hemácias de galinha) a uma concentração mínima de 1.000 células/ml.
- Tubo 02: CONTROLE (100 ml do tumor + 5 ml de hemácias de galinha).
- Tubo 03: TESTE (100 ml da suspensão celular desparafinizada obtida de linfonodos axilares sem neoplasias + 100 ml do tumor).
- Tubo 04: TESTE (100 ml do tumor).

e) Aspectos terapêuticos

Os dados referentes ao tipo de cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou hormonioterapia foram obtidos pela revisão dos respectivos laudos anátomo-patológicos, dos prontuários médicos ou pelo serviço social, quando necessário.

f) Seguimento

Referente ao período livre de doença (PLD) expresso em meses, à presença ou não de recidiva local, às metástases e se houve óbito devido ao carcinoma. Nesse sentido, os casos cujos dados não se encontravam nos prontuários médicos foram consultados pelo Serviço Social para complementação.

g) Análise estatística

Todas as análises foram realizadas no programa SAS – Versão 6.12.

Para relacionar as variáveis, utilizou-se o teste de associação do qui-quadrado (χ^2) com a respectiva correção de Yates quando necessário⁵. Quando não foi possível aplicar o teste do qui-quadrado, usou-se o teste exato de Fisher¹⁴. O nível de significância utilizado foi de 5%

(considerando-se como estatisticamente significativos resultados com $p < 0,05$).

RESULTADOS

1) Variáveis clínicas

Idade

Variou de 27 a 79 anos (média de 48,5 anos), sendo 42 mulheres (66,7%) com até a 50 anos e 21 mulheres (33,3%) com mais 50 anos.

Raça

Dos 63 casos estudados encontramos: raça branca = 54 casos (85,7%); raça negra = 8 casos (12,7%); sem referência a respeito = 1 caso (1,6%).

Paridade

Primíparas = 3 casos (4,8%); nulíparas = 8 casos (12,7%); múltiparas = 46 casos (73,0%); sem referências a respeito = 6 casos (9,5%).

Tamanho do tumor

Verificamos variação entre 0,5 cm e 13,5 cm (média = 5,4 cm), sendo: menores ou iguais a 2,0 cm = 7 casos (11,1%); entre 2,0 cm e 5,0 cm (inclusive) = 24 casos (38,1%); maiores que 5,0 cm = 26 casos (41,3%); sem referências a respeito = 6 casos (9,5%).

Edema de pele

Presente = 11 casos (17,5%); ausente = 44 casos (69,8%); sem referências a respeito = 8 casos (12,7%).

Ulceração de pele

Presente = 6 casos (9,5%); ausente = 49 casos (77,8%); sem referências a respeito = 8 casos (12,7%).

Linfonodos palpáveis

Presentes = 30 casos (47,6%); ausentes = 24 casos (38,1%); sem referências a respeito = 9 casos (14,3%).

Mama acometida

Mama esquerda = 30 casos (47,6%); mama direita = 30 casos (47,6%); sem referências a respeito = 3 casos (4,8%).

Estadiamento

Os tumores foram estadiados de acordo com a classificação TNM (UICC, 1989). Encontraram-se:

Estádios I = 2 casos (3,2%); estádios II = 22 casos (34,9%); estádios III = 22 casos (34,9%); estádios IV = 6 casos (9,5%); sem dados a respeito = 11 casos (17,5%).

2) Variáveis Histopatológicas e Imuno-histoquímicas

Tipo histológico

Considerou-se apenas os tumores histologicamente invasivos, sendo: ductais = 53 casos (84,1%); ductal associado a mucinoso = 1 caso (1,6%); lobulares = 5 casos (8,0%); medulares = 2 casos (3,2%); tubular = 1 caso (1,6%); papilífero = 1 caso (1,6%).

Comprometimento axilar

Presente = 34 pacientes (54,0%); ausente = 22 pacientes (34,9%); sem referências a respeito = 7 casos (11,1%), sendo 2 casos de cirurgias higiênicas e os demais realizados em outro serviço.

Receptor de estrogênio

Positivo = 27 casos (42,8%); negativo = 32 casos (50,8%); impossibilitada a realização do exame (material insuficiente para a análise) = 4 casos (6,4%).

Mitoses

De 0 a 10 mitoses (inclusive) = 31 casos (49,2%); de 10 a 20 mitoses (inclusive) = 15 casos (23,8%); com mais que 20 mitoses = 15 casos (23,8%). Não foi possível tal análise, pois o material a ser examinado não se encontrava à disposição em 2 casos (3,2%).

Grau (de acordo com o método de Bloom e Richardson)

Grau I = 8 casos (12,7%); grau II = 30 casos (47,6%); grau III = 23 casos (36,5%); material indisponível = 2 casos (3,2%).

3) Variáveis sobre a Citometria de Fluxo

Índice de DNA

O índice de DNA foi: diplóide (Índice igual a 1) = 31 casos (49,2%); aneuplóide (Índice diferente de 1) = 27

casos (42,9%); de análise não possível = 5 casos (7,9%) (2 com material insuficiente, 1 com artefato no histograma e em 2 casos o material não estava disponível para análise).

Fase S

Considerando-se o valor da mediana em 9,5, os valores encontrados para fase S foram: menores ou iguais a 9,5 = 26 casos (41,3%); maiores que 9,5 = 26 casos (41,3%); não foi possível tal análise = 11 casos (17,4%) (2 casos com material insuficiente, 2 casos em que o material não estava disponível e em 7 não foi possível a análise técnica do material).

4) Variáveis sobre o tratamento

Cirurgia realizada

Mastectomia radical (Halsted) = 24 casos (38,1%); mastectomia pela técnica de Patey = 12 casos (19,1%); mastectomia pela técnica de Madden = 6 casos (9,5%); cirurgias higiênicas = 2 casos (3,2%); quadrantectomia = 6 casos (9,5%); tumorectomia = 5 casos (7,9%); biópsia = 6 casos (9,5%). Realizada revisão diagnóstica a partir de biópsias de outros locais, não sendo possível obter-se informações complementares a respeito do tratamento cirúrgico = 2 casos (3,2%).

Quimioterapia

Foram submetidos à quimioterapia 37 casos (58,8%) e não realizada em 14 casos (22,2%); sem dados a respeito = 12 casos (19,0%).

Radioterapia

Foram submetidos à radioterapia 46 casos (73,0%) e não foi realizada em 6 casos (9,5%). Sem dados a respeito = 11 casos (17,5%).

Hormonioterapia

Foram submetidos à hormonioterapia 18 casos (28,6%), sendo 4 ooforectomias (6,3%), e não foi realizada em 32 casos (50,8%). Sem dados a respeito = 13 casos (20,6%).

5) Variáveis sobre o Seguimento

Período livre de doença (PLD)

Média de observação = 39,34 meses, sendo 32 casos (50,8%) menor que a média e 15 casos (23,8%) maior.

Não foi possível confirmar os dados pelo prontuário ou pelo serviço social em 16 casos (25,4%).

Recidiva local

Presente = 11 casos (17,5%); ausente = 37 casos (58,7%); sem informações a respeito = 15 casos (23,8%).

Metástase

Presente = 26 casos (41,3%); ausente = 24 casos (38,1%); sem dados a respeito = 13 casos (20,6%).

Óbito

Devido ao CM = 25 casos (39,7%), sobrevivência = 16 casos (25,4%); sem informações a respeito = 22 casos (34,9%).

DISCUSSÃO

A associação entre fatores clínicos, anátomo-patológicos e a CF, segundo alguns autores, permite a melhor seleção de pacientes para a terapia adjuvante⁴. O valor prognóstico do tipo de histograma tem sido discutido em várias investigações. Em algumas delas, observou-se que os tumores aneuplóides têm metastatização mais freqüente e mais rápida que os diplóides, que supostamente têm melhor prognóstico³. As variações dos valores da porcentagem da fase S decorrem da falta de padronização da técnica e de diferentes processos utilizados para seu cálculo. Cada pesquisador precisa definir seu próprio ponto de corte em função do tipo de amostra utilizada²⁰. O valor da fase S utilizada em nosso trabalho foi 9,5 (mediana). Tanto o índice de DNA como a fase S, apesar das controvérsias, não devem ser considerados como fatores independentes de prognóstico. Há evidências de que a fase S se correlaciona com maior índice de recidivas e maior mortalidade¹⁶. Em nossa investigação, não correlacionamos os resultados da CF com os parâmetros assinalados devido ao pequeno número de casos. Ao considerarmos o PLD não encontramos correlação nem com o índice de DNA, nem com a fase S. Há necessidade de novos estudos, com maior número de casos, longo tempo de observação clínica e utilização da mesma análise citométrica.

Associação entre volume tumoral, fase S, índice de DNA e RE

Não encontramos na literatura evidências da correlação entre a fase proliferativa (fase S) e o tamanho

do tumor. Há tendência da associação entre carcinomas menores de 2,0 cm e a porcentagem da fase S, mas sem significado estatístico⁸. A ausência de associação entre esses parâmetros se explica porque só 40% das células estão em divisão ativa, responsável pelo crescimento da neoplasia. As restantes estão envolvidas com outros fenômenos da biologia celular: descamação, imunodes-truição, repouso, diferenciação e morte celular¹⁸.

Apesar dessas considerações, encontramos correlação positiva entre o volume do tumor e o índice de fase S ($p < 0,01$).

Nossos resultados não demonstram correlação estatística significativa ($p = 0,534$) entre as diferentes classes de volume tumoral estipuladas e os tumores aneuplóides ou diplóides de diferentes volumes, em concordância com alguns autores e em discordância de outros, que sugerem que a instabilidade genética das células neoplásicas em carcinomas de grande volume poderia ser a causa da maior frequência de aneuploidia⁸. São raros os trabalhos descritos relacionando volume tumoral e RE. Não observamos associação entre o volume do tumor e o RE ($p = 0,384$) em acordo com alguns autores^{2,6}.

Associação entre comprometimento axilar, fase S, índice de DNA e RE

Não demonstramos correlação estatisticamente significativa entre a atividade proliferativa (fase S) e o envolvimento axilar ($p = 0,784$). Esses resultados apoiam a afirmação de alguns autores, segundo os quais a porcentagem de fase S mede a capacidade de proliferação sem interferir no potencial metastático das células neoplásicas⁴. Essas constatações se contrapõem a outras opiniões⁹. Não existe correlação significativa entre o índice de DNA e o comprometimento linfonodal metastático. Em estudo envolvendo 3 mil casos, observou-se 59% de axilas negativas em neoplasias DNA diplóides contra 66% de axilas positivas nas DNA aneuplóides²⁰. Como Mantovani¹⁸, entre nós também não demonstramos correlação significativa ($p = 0,627$); encontramos, de acordo com Bichel⁶ ausência de associação estatisticamente significativa entre comprometimento axilar e RE ($p = 0,609$). Em pacientes sem comprometimento axilar, o significado prognóstico de RE é controverso. Alguns estudos com seguimento por cinco anos sugerem que o RE negativo é preditivo de recorrência precoce do tumor e menor período de sobrevida¹². Em outra investigação com 286 pacientes, seguidas por 39 meses, a taxa de recorrência foi a mesma independentemente do *status* axilar¹¹.

Associação entre mitose e fase S, índice de DNA e RE

A análise do número de mitoses sofre críticas em relação à subjetividade. Há variações na análise dos resultados dependendo do: tipo de amostra, temperatura de armazenamento, aporte sanguíneo e atividade hormonal, tamanho do fragmento e celularidade presente na amostra. Nós observamos associação entre o número de mitoses e a porcentagem da fase S ($p = 0,007$), com índice de DNA ($p = 0,001$) e com RE ($p = 0,009$), em concordância com outros autores⁸.

Associação entre PLD e fase S, índice de DNA e RE

A associação entre PLD e a CF é bastante complexa, devido às diferenças de tamanho e da composição das séries das pacientes estudadas. Clark et al. demonstraram em 345 pacientes maior PLD naquelas pacientes com tumores diplóides em relação aos com tumores aneuplóides. Tumores diplóides e aneuplóides tiveram taxas similares de PLD na ocorrência de baixa fração da fase S⁹. Em nossos resultados não encontramos correlação estatisticamente significativa entre PLD e a fase S ($p = 0,290$) ou com o índice de DNA ($p = 0,257$). No entanto fazemos a ressalva de que em 16 dos nossos casos não havia informações sobre o PLD. Não encontramos associação também com os RE ($p = 0,322$), em acordo com alguns autores. Outros concluíram que pacientes com RE positivos têm maior intervalo de PLD e maior sobrevida em relação ao RE negativos⁹.

Associação entre RE e fase S, índice de DNA

Frierson¹⁵ analisou o trabalho de 14 autores somando 3.225 casos. Encontrou correlação significativa entre RE e fase S em dez estudos e não significativa em quatro. Nossos resultados não demonstram correlação entre esses parâmetros ($p = 0,282$).

A correlação estatística entre ploidia e receptores hormonais foi, algumas vezes, demonstrada. Verifica-se que os tumores com RE positivos, histologicamente menos agressivos, correlacionam-se com a diploidia, e os negativos, mais agressivos, com a aneuploidia. Nossos resultados não evidenciaram correlação com significância estatística entre DNA ploidia com RE ($p = 0,408$).

Associação entre idade e fase S, índice de DNA e RE

Não encontramos associação entre a fase S e o índice de DNA com a idade ($p = 0,358$ e $p = 0,724$ respecti-

vamente). No entanto, há evidências divergentes indicando que os carcinomas de pacientes mais idosas têm menor tendência à proliferação. Mesmo considerando a pequena casuística estudada, observamos correlação significativa entre a idade e RE ($p = 0,017$). Enquanto com as mulheres abaixo de 50 anos predominaram as RE negativas, acima dos 50 anos predominaram as RE positivas. Não sabemos se o prognóstico de pacientes mais jovens é pior em função de tal constatação. O tema é controverso. Segundo algumas investigações, os RE parecem importantes como fator prognóstico, em pacientes de meia-idade, nos primeiros cinco anos de seguimento; principalmente havendo metástases axilares¹.

Associação entre grau histológico, fase S, índice de DNA e RE

Muitos autores não observaram correlação entre o grau histológico e a fase S. A subjetividade dos exames ou pequeno número de casos estudados são fatores que podem interferir na análise. No entanto, nossos resultados indicaram correlação positiva ($p = 0,016$) em concordância com outros trabalhos. É razoável que assim seja porque o grau histológico e a fase S, de certa forma, dependem da diferenciação do tumor. Quanto mais indiferenciado, maior o grau histológico e, pelo menos teoricamente, maior a tendência à proliferação avaliada pela fase S. A correlação da ploidia com o grau histológico deve ser entendida como reflexo da instabilidade genômica e da perda da diferenciação celular. As correlações estatísticas são principalmente significativas quando se considera a graduação de Bloom e Richardson. Em revisão envolvendo 10.323 carcinomas mamários, utilizando-se a graduação histológica de Bloom e Richardson (1957), estabeleceu-se forte correlação estatística entre o grau histológico e o índice de DNA⁴. Em nosso trabalho,

observamos correlação significativa entre o grau histológico e o predomínio de RE negativos, de acordo com diversos trabalhos da literatura⁶.

Associação entre fase S e índice de DNA

As diferenças entre tumor diplóide e aneuplóide têm pequena significância estatística em largas séries estudadas e menor influência no manejo das pacientes. Porém, a combinação da ploidia e da fase S pode aperfeiçoar o valor preditivo da CF. Numerosos estudos têm demonstrado que associação da DNA ploidia com a porcentagem de fase S constitui um fator de suma importância para a orientação terapêutica em pacientes com axila negativa, podendo indicar maior ou menor capacidades proliferativas e metastáticas⁸. Em estudo com 345 mulheres com CM e linfonodos negativos, verificaram que os tumores aneuplóides têm curto intervalo livre de doença, independentemente da fase S. Já os diplóides com fase S baixa possuem boa evolução, com 90% de intervalo livre de doença em cinco anos⁹.

CONCLUSÕES

Embora reconheçamos a pequena casuística avaliada, no estudo realizado a citometria de fluxo correlacionou-se estatisticamente com o número de mitoses, o tamanho do tumor e o grau histológico. Secundariamente, a expressão de receptores de estrogênio correlacionou-se com menor número de mitoses, tumores mais diferenciados e idade acima dos 50 anos. Portanto, o número de mitoses foi o parâmetro mais importante, seguido do grau histológico, devido à sua correlação significativa com a citometria de fluxo e os receptores estrogênicos.

KEYWORDS

Breast cancer;
Flow cytometry;
Estrogen receptor.

ABSTRACT

STUDY OF FLOW CYTOMETRY STUDY AND OTHER PROGNOSTIC VARIABLES IN INVASIVE BREAST CANCER

An investigation was held about the correlation between flow cytometry/estrogen receptor, with clinical and pathological parameters in 63 cases of breast invasive carcinoma.

It was evaluated race, parity, affected breast and stage. However, we only found correlation with flow cytometry and estrogen receptor with age and tumor size.

On the pathological and immunohistochemical aspects, we only correlated, histological grade and axillar involvement with flow cytometry and estrogen receptor.

From the available data it was only possible to correlate flow cytometry and estrogen receptor with disease free survival.

Statistically significant correlation were observed in the following:

- S phase fraction with mitotic count, DNA volume and index;
- DNA index with mitotic count and histological grade;
- Estrogen receptor with mitotic count, histological grade and age;

It was not considered important the association between the flow cytometry and estrogen receptor with tumor type due to the small number of cases.

Based on this research, the mitotic count and histological grade can be used as prognostic indicators when it is not possible to perform the flow cytometry. However, the correlation between several studied parameters contributes to more accurate information about breast cancer prognosis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AAMDAL S, BORMER O, JORGENSEN O, et al. Estrogen receptors and long-term prognosis in breast cancer. *Cancer* 1984; 53: 2525-2529.
2. AUBELE M, AUER G, VOSS A, et al. Disease-free survival of node-positive breast cancer patients-Improved Prognostication by Cytometrical Parameters. *Path Res Pract* 1995; 191: 982-990.
3. AUER G, ASKENSTEN U, AHRENS O. Cytophotometry. *Hum Pathol* 1989; 20: 518-526.
4. BATSAKIS J, SNEIGE N, EL-NAGGAR K. Flow Cytometry (DNA content and S phase fraction) analysis of breast cancer . *Cancer (Suppl)* 1993; 71: 2151-2156.
5. BERQUÓ ES, SOUZA JMP, GOLTLIEB SLD. *Bioestatística*. São Paulo: EPU. 1981; 350.
6. BICHEL P, POULSEN HS, ANDERSEN J. Estrogen receptor content and ploidy of human mammary carcinoma. *Cancer* 1982; 50: 1771-1774.
7. BLOOM HJG, RICHARDSON WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1957; 11: 359-377.
8. BOSARI S, LEE AKC, TAHON SR, et al. DNA flow cytometric analysis and of axillary lymph node negative breast carcinoma . *Cancer* 1992; 70: 1943-1950.
9. CLARK GM, DRESSLER LG, OWENS MA, et al. Prediction on relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry. *N Engl J Med* 1989; 320: 627-633.
10. COLLAN Y. Standardized Mitotic Count in Breast Cancer. Evaluation of the method. *Path Res Pract* 1996; 192: 931-941.
11. COON JS, WEINSTEIN RS. Flow instrumentation and data analysis. In: __. *Techniques in Diagnostic Pathology: Diagnostic flow cytometry*. William & Wilkins. 1991; 199.
12. CROWE JP, HUBAY CA. Estrogen receptor status as a prognostic indicator for stage I breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1982; 2: 171-176.
13. DESOMBRE ER, GREEN GL, JENSEN, EV. Estrophilin and endocrine responsiveness of breast cancer. In: McGuire WL. *Hormones, receptors and breast cancer*. New York: Raven Press. 1978; 1-14.

14. FISHER RA. Statistical methods for research workers. 10. Ed. New York: Hafner Publishing. 1948 .
15. FRIERSON H. Ploidy analysis and S-phase fraction determination by flow cytometry of invasive adenocarcinomas of the breast . Am J Surg Path 1991; 15: 358-367.
16. HEDLEY DW, CLARCK GM, CORNELISSE CJ, et al. Clinical nodal stage only. Adv Pathol Lab Med 1992; 5: 123-162.
17. HORAN PK, MUIRHEAD KA, SLEZAK SE. Steroids and control in flow cytometry. New York: Flow Cytometry and Sorting. 1990; 397-414.
18. MANTOVANI EB. Análise da DNA ploidia e porcentagem de células em fase S, determinada por citometria de fluxo e de outras variáveis prognósticas em carcinomas primários de mama. Tese (Mestrado). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. São Paulo, 1995. 96p.
19. RABINOVITSH PS. Basic cell cycle analysis. In: ____. Multicycle (Software): Programa para DNA (Colter). San Diego: Phoenix - Flow Sistem. 1991, 11 cap.
20. VISSEHER DN, SARKAR F, CRISSMANN JD. Clinical significance of pathologic cytometric and molecular parameters in carcinoma of breast. Adv Pathol Lab Med 1992; 5: 123-161.

Endereço para correspondência:

*Regina Paula Zambotti
Rua Dez de Setembro, 94, apto. 1501
13023-100 – Centro – Campinas, SP*



João Guerreiro
Raul Jablonsky Júnior
Dalton Kojima
Adriana Vanessa Santini

Serviço de Ginecologia e
Mama do Hospital
Erasto Gaertner.

CISTOSSARCOMA FILODES DE MAMA: REVISÃO DE 20 CASOS

Rev bras Mastol 1999; 9: 151-155

UNITERMOS

Tumor filodes;
Tratamento;
Resultados.

RESUMO

Introdução: o cistossarcoma filodes (CF) é um tumor fibroepitelial raro com uma prevalência de 0,3% a 0,5% de todas as neoplasias da mama. Tende a recorrer localmente e metastatizar por via hematogênica. Este estudo demonstra a experiência do Hospital Erasto Gaertner (Curitiba-PR) no diagnóstico, no manejo terapêutico e no seguimento clínico destas pacientes. **Método:** os prontuários de 20 pacientes do sexo feminino que desenvolveram CF, entre 1978 e 1998 foram revisados. A idade variou de 22 a 71 anos (média de 44,6 anos). O tamanho do tumor variou de 2,5 a 27 cm. Os casos foram classificados em dois tipos histológicos: benigno (5 casos) e maligno (15 casos). O tratamento foi excisão local em 5 casos; mastectomia simples em 14 e adenomastectomia em 1 paciente. **Resultados:** ocorreu sobrevida de pelo menos 2 anos em 17 pacientes; 6 apresentaram recidiva local e foram reoperadas, dessas 2 foram a óbito (1 apresentava metástase pericárdica, pulmonar e no mediastino). **Conclusão:** observamos que o tratamento por meio de mastectomia simples apresentou bons resultados, em vista de que metade das recidivas ocorreram em pacientes submetidas à excisão local.

Aceito para publicação em setembro de 1999

INTRODUÇÃO

O cistossarcoma filodes, também conhecido como tumor filodes, é uma rara neoplasia fibroepitelial da mama que corresponde a de 0,3% a 0,5% dos tumores mamários no sexo feminino¹⁶. A incidência de malignidade do tumor filodes é de 2,1 por milhão de mulheres¹⁴. A maioria dos tumores filodes ocorre em mulheres com idade entre 35 e 55 anos, embora tenham sido descritos casos desse tumor em adolescentes e idosas¹⁷. Em homens é muito raro e somente poucos casos foram descritos². A idade de apresentação clássica é de 10 a 20 anos após a idade usual do fibroadenoma¹.

Classicamente o tumor filodes tem sido classificado histologicamente em benigno, *borderline* e maligno, mas a tendência recente é combinar as lesões *borderline* e malignas em um único grupo, pois as primeiras têm figuras mitóticas frequentes, com atipia celular. A prevalência de tumores filodes malignos oscila entre 2% a 50%. Mais recentemente foi reportada a prevalência de menos de 30% para lesões malignas¹⁴. Lesões menores são mais caracterizadas como sendo supostamente lesões benignas. Tumores filodes malignos têm grande propensão para recorrência local e metástases à distância¹¹. O padrão das metástases é similar aos outros sarcomas, com acometimento dos linfonodos

somente nos casos mais avançados. O manejo da lesão depende do tipo histopatológico.

Em vista disso, o objetivo deste trabalho é demonstrar a experiência de nosso serviço na conduta diante de pacientes com cistossarcoma filodes.

MÉTODO

Entre dezembro de 1978 e março de 1998, foram atendidas 20 pacientes do sexo feminino, com cistossarcoma filodes, não tratadas previamente. Suas idades variavam de 22 a 71 anos, com média de 44,6 anos. Toda a série foi dividida em 2 grupos, isto é, tumores benignos (25%) e malignos (75%) (Tabela 1).

A duração dos sintomas variava de 1 mês a 15 anos, segundo informado pelas próprias pacientes.

O tamanho do tumor oscilava de 2,5 a 27 cm, com média de 11,7 cm. Tumores menores que 5 cm foram

encontrados em 5 pacientes (25%), entre 5 e 10 cm, em 6 pacientes (30%), e acima de 10 cm, em 9 pacientes (45%) (Tabela 1). A despeito disso, foram encontrados 2 casos de infiltração do músculo peitoral maior. Em 8 pacientes (40%), sendo todas portadoras de tumores malignos, foram observadas mudanças na pele da mama: adelgaçamento, alteração de coloração ou ulceração. Dois casos apresentavam retração do mamilo (ambos malignos). Após o exame clínico, metástases axilares foram suspeitadas em 5 casos (25%).

Das 20 pacientes com cistossarcoma filodes, 8 apresentavam tumor em mama esquerda, 11 na direita e apenas uma bilateralmente. Essa série apresentou 9 pacientes com tumor em quadrante súpero-lateral, 2 em quadrante ínfero-medial, 2 em quadrantes inferiores, 5 em todos os quadrantes e 2 retroareolares.

Todas as 20 pacientes foram submetidas à cirurgia. Quatro delas (20%) submeteram-se à excisão local do tumor, quinze (75%) foram tratadas com mastectomia simples e apenas uma (5%) com adenomastectomia (Tabela 2).

Três das quatro pacientes submetidas à excisão local do tumor tiveram recidiva, todas portadoras de tumor benigno, sendo tratadas em seguida com mastectomia simples (Tabela 3).

Duas pacientes receberam irradiação pós-operatória sobre a parede torácica, na dose de 5.000 cGy fracionada em 25 aplicações.

A grande maioria das pacientes foi acompanhada por pelo menos 2 anos, com média de seguimento de 3 anos. As pacientes com tumor maligno foram examinadas a cada 3 meses no primeiro ano, passando a cada 6 meses nos dois anos seguintes e a cada ano na seqüência. Pacientes com tumor benigno foram examinadas a cada 6 meses. Duas pacientes não retornaram para avaliação pós-cirúrgica.

RESULTADOS

A sobrevida de 2 anos ocorreu em 17 pacientes. Seis pacientes

Tabela 1
Relação entre tipo histológico e tamanho do tumor

Tipo histológico	Nº de pacientes	Tamanho do tumor		
		< 5 cm	5-10 cm	> 10 cm
Benigno	5	2	2	1
Maligno	15	3	4	8
Total	20	5	6	9

Tabela 2
Relação entre tipo de cirurgia e tipo histológico do tumor

Tipo de cirurgia	Tipo histológico do tumor	
	Benigno	Maligno
Excisão local	4	1
Mastectomia	0	14
Adenomastectomia	1	0
Total	5	15

Tabela 3
Relação entre tipo de cirurgia e tamanho do tumor

Tipo de cirurgia	Tamanho do tumor		
	< 5 cm	5-10 cm	> 10 cm
Excisão local	2 (10%)	3 (15%)	0
Mastectomia	3 (15%)	3 (15%)	9 (45%)
Total	5	6	9

Tabela 4
Resultados de acordo com o tipo histológico do tumor e a extensão da cirurgia

Tipo histológico	Nº de pacientes	Sobrevida de 2 anos
Benigno	5	5
Maligno	15*	12

* Duas pacientes abandonaram o acompanhamento; um óbito em menos de um ano.

(17%) apresentaram recidiva local (3 casos de tumores benignos e 3 de malignos). Todas foram submetidas à reoperação (3 por excisão local e 3 com mastectomia simples) e duas evoluíram para óbito, ambas portadoras de doença maligna, tratadas com mastectomia simples, sendo que uma apresentava metástase pericárdica, pulmonar e no mediastino. Nenhuma seqüela séria decorrente do tratamento foi observada (Tabela 4).

DISCUSSÃO

A maioria dos autores classifica o tumor filodes como benigno, *borderline* ou maligno, mas a tendência recente é combinar as lesões *borderline* e malignas em um único grupo (classificação adotada neste estudo), pois as primeiras figuras também apresentam mitóticas em grande

número e atipia celular¹⁴. Salvadori et al.¹⁷ acreditam que os tumores *borderline* não diferem significativamente dos malignos, em termos biológicos. Alguns autores sugerem que os tipos histológicos malignos estão associados à presença de dor, alterações na pele, retração do mamilo e crescimento rápido⁴.

A prevalência da forma maligna varia de 1,9% até 48,9%. Nossos resultados diferenciam-se de todos (Tabela 5), ocorrendo na porcentagem de 75%.

O curso clínico é ditado pela histopatologia da lesão e pelo método de tratamento local. Tumores filodes malignos têm uma grande propensão à recorrência local e às metástases à distância, sendo que de 25% a 48% dos tumores malignos metastatizaram^{4,8,16}. Em nosso grupo, uma paciente (6,6%) apresentou metástase à distância; metástases por tumores benignos já foram descritas^{7,13,16}. O padrão das metástases é similar aos outros sarcomas, com acometimentos dos linfonodos somente nos casos mais avançados.

As recorrências nas formas malignas ocorrem mais cedo do que nas benignas. Os locais mais comuns de disseminação à distância são o pulmão e o tecido subcutâneo, sendo pouco freqüente na mama contralateral. Todas as recorrências ocorreram dentro do período de 5 anos do diagnóstico inicial. Lesões menores são em geral benignas.

O tamanho das lesões por si só não pode caracterizar sua biologia, pois há casos de tumores malignos menores que 4 cm. A mamografia revela imagem de massa bem delimitada, sendo a lesão indistinguível do fibroadenoma^{10,14}. A citologia da punção aspirativa por agulha fina é o método que pode sugerir diagnóstico de tumor filodes.

A cirurgia é o tratamento de escolha¹². É evidente que esse tumor pode ser curado com excisão local, mas também pode recorrer, dependendo do tipo histológico. O risco de recorrência local é baixo nas formas benignas (de 6% a 10%) e apreciavelmente alto nas formas *borderline* e maligna (de 30% a 40%)¹⁷. Em nossa série, três pacientes (15%) apresentaram

Tabela 5
Prevalência dos tipos histológicos segundo alguns autores

Autores	Pacientes	Tipo histológico		
		Benigno (%)	<i>Borderline</i> (%)	Maligno (%)
Chua et al., 1989	106	91,5	5,7	2,8
Zahner and Bassler, 1989	47	36,2	14,9	48,9
Salvadori et al., 1989	81	34,5	39,5	25,9
Kario et al., 1990	34	64,7	23,5	11,8
Bartoli et al., 1991	106	86,8	11,3	1,9
Zurrida et al., 1992	216	64,8	21,3	13,9
Ciatto et al., 1992	59	37,3	20,3	42,4
Bennett et al., 1992	30	46,5	17,0	36,5
Grimes, 1992	187	50,8	22,5	26,7
Reinfuss et al., 1996	170	54,1	11,2	34,7

recidiva do tumor, sendo todas portadoras de tumor benigno, submetidas à excisão local. A baixa porcentagem da recorrência local resulta do fato que 14 pacientes (70%) foram tratadas com mastectomia simples. Rowel et al. propuseram que tumores filodes benignos deviam ser tratados com excisão local, deixando uma margem cirúrgica de 1 a 2 cm em todas as direções¹⁶. É verdadeiro que a simples enucleação deveria ser evitada^{4,16,17}. No passado, mastectomia simples ou radical era o tratamento de escolha³, mas a maioria das pesquisas aponta para a excisão local. Os dados de Reinfuss et al.¹⁵ mostravam que a mastectomia na forma "borderline" devia ser evitada. Salvadori et al.¹⁷, Zurrída et al.¹⁹ e Grimes⁶ preconizam que o tumor maligno deveria ser totalmente removido por meio de mastectomia se o tamanho desse não permitir margem cirúrgica de 1 a 2 cm. Se a mama é grande o suficiente para se retirar a margem, pode ser feita excisão local^{17,19}. Chua et al.⁴, Grimes⁶ e Salvadori et

al.¹⁷ preconizam que a mastectomia deveria ser feita em recorrências de tumores filodes *borderline* e malignos. Reinfuss et al.¹⁵ recomendam que, para todos os tipos histológicos de tumor filodes, a operação de escolha depende do tamanho do tumor em relação ao tamanho da mama.

No estudo de Reinfuss et al.¹⁵, a quimio e hormonioterapia foram ineficazes para doenças metastáticas. A resposta foi de curta duração e foi descrita para metástase pulmonar e recorrência local, doença abdominal e raramente para metástase óssea³. A opinião sobre a relação entre o tipo histológico do tumor e o prognóstico varia na literatura.

Concluimos que o tratamento pela mastectomia simples apresentou bons resultados, em vista de que metade das recidivas foram observadas em pacientes submetidas à excisão local.

KEYWORDS

Phyllodes tumor;
Treatment;
Results.

ABSTRACT

PHYLLODES TUMOR: REVIEW OF 20 CASES

Purpose: phyllodes tumor (PT) is a rare fibroepithelial tumor with a prevalence between 0.3% to 0.5% of all breast neoplasms. This tumor tends to recur in the same area and it has hematogenic dissemination. This study shows Erasto Gaertner Hospital experience in diagnosis, therapy, and clinical follow-up of patients with PT. Method: this is a retrospective analysis of the records of 20 female patients with diagnosis of PT which attended to the clinic between 1978 and 1988. Tumor measurements range between 2.5 to 27 cm at their widest point. In this study, tumors were classified as being benign (5 cases) or malignant (15 cases). Treatment: it was performed local excisions in 5 patients; 14 mastectomies, and one adenomastectomy. Results: 17 patients presented alive after at least 2 years; 6 patients had recurrence, and were re-operated (2 of these died because of metastatic disease). Conclusion: we observed that the mastectomy showed better results, and thus recurrences were more frequent in the patients that were submitted to local excision.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AZZOPARDI JG. Sarcoma of the breast pathology. Vol. II. Major problems in pathology. Philadelphia: WB Saunders. 1979; 335-9.
2. BARTOLI C, ZURRIDA SM, CLEMENTE C. Phyllodes tumor in male patients with bilateral gynecomastia induced by oestrogen therapy for carcinoma. Eur J Surg Oncol 1991; 17: 215-7.
3. BENNETT IC, KHAN A, DE FREITAS R et al. Phyllodes tumors: a clinical pathological review of 30 cases. Aust NZJ Surg 1992; 62: 628-33.
4. CHUA CL, THOMAS A, NG BK. Cystosarcoma phyllodes: a review of surgical options. Surgery 1989; 105: 141.
5. CIATTO S, BONARDI R, CATALIOTTI L et al. Phyllodes tumor of the breast: a multi center series of 59 cases. Eur J Surg Oncol 1992; 18: 545-9.
6. GRIMES MM. Cystosarcoma phyllodes of the breast: histological features, flow cytometric analysis, and clinical correlations. Mod Pathol 1992; 5: 232-9.
7. HINES JR, MURAD TM, BEAL JM. Prognostic indicators in cystosarcoma phyllodes. Am J Surg 1987; 153: 276-80.

8. HLAVIN ML, KAMINSKI HJ, COHEN M et al. Central nervous system complications of cystosarcoma phyllodes. *Cancer* 1993; 72: 126-30.
9. KARIO K, MAEDA S, MIZUNO Y et al. Phyllodes tumor of the breast: a clinico-pathologic study of 34 cases. *J Surg Oncol* 1990; 45: 46-51.
10. LIEBERMAN L, BONACCIO E, HAMELE BD et al. Benign and malignant phyllodes tumors: mammographic and sonographic findings. *Radiology* 1996; 198: 1, 121-4.
11. LINDQUIST KD, VAN HEERDEN JA, WEILAND LH et al. Recurrent and metastatic cystosarcoma phyllodes. *Am J Surg* 1982; 144: 341-3.
12. MATARN, SOUMANI A, NOUN M et al. Phyllodes tumor of the breast. 41 cases. *J Gynecol Obstet Biol Report (Paris)* 1997; 26: 1, 32-6.
13. MODENA S, PRATI G, MAINENTE M et al. Phyllodes tumor of the breast: problems of differential diagnosis and therapeutic approach from an analysis of 27 cases. *Eur J Surg Oncol* 1993; 19: 70-3.
14. MOORE M, KINNE DW. Breast sarcoma. *Surg Clin North Am* 1996; 76: 323-393.
15. REINFUSS M, MITUS J, DUDA K et al. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 70 cases. *Radiology* 1996; 77: 910-6.
16. ROWEL MD, PERRY RR, HSIU JG et al. Phyllodes tumors. *Am J Surg* 1993; 165: 376-9.
17. SALVADORI B, CUSUMANO F, BO RD et al. Surgical treatment of phyllodes tumours of the breast. *Cancer* 1989; 63: 2532-6.
18. ZAHNER J, BASSLER R. The rate of mitosis in cystosarcoma phyllodes (phyllodes tumor, WHO) of the breast. Analysis of 47 cases. *Arch Gynecol Obstet* 1989; 246: 153-7.
19. ZURRIDA S, BARTOLIC, GALIMBERTI V et al. Which therapy for unexpected phyllodes tumor of the breast? *Eur J Cancer* 1992; 28: 654-7.

Endereço para correspondência:

*João Guerreiro
R. Dr. Ovandre do Amaral, 201
Jardim das Américas
81520-060 – Curitiba, PR*



Anabel Medeiros Scaranelo

Setor de Mamografia do
Centro de Referência da
Saúde da Mulher e
do Departamento de
Diagnóstico por Imagem,
UNIFESP-EPM

NORMATIZAÇÃO NO LAUDO DE MAMOGRAFIA NO BRASIL: A UTILIZAÇÃO DO MODELO AMERICANO (BI-RADS™)

Rev bras Mastol 1999; 9: 156-162

UNITERMOS

Mamografia;
Laudo mamográfico.

RESUMO

A falta de uma uniformidade no laudo mamográfico em nosso país pode levar a um sério problema na interpretação e conseqüentemente na conduta instituída pelo médico-assistente da paciente. Diversamente de alguns serviços estrangeiros em que existe um programa de rastreamento mamográfico de câncer de mama mantido por órgãos oficiais, em nosso país predomina o serviço privado ou, na melhor das hipóteses, os serviços assistenciais dos hospitais-escolas. Os esforços das entidades de classe (Sociedade Brasileira de Mastologia, Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia e Colégio Brasileiro de Radiologia) na uniformização dos relatórios surgem num momento em que a qualidade do laudo mamográfico é valorizada. O Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS™) do Colégio Americano de Radiologia foi idealizado para trazer uniformidade na descrição do tecido mamário, dos nódulos e das calcificações. Lembramos que é importante se ter em mente que o laudo da mamografia é a conclusão final de uma “avaliação por imagem” da mama. Por haver relação próxima entre a mamografia e a ultra-sonografia, é cabível recomendar outro procedimento para que se chegue à uma conclusão final do laudo radiológico.

Aceito para publicação em junho de 1999

INTRODUÇÃO

O laudo ou relatório é o método tradicional para a comunicação entre o clínico-cirurgião que esteja atendendo o paciente e o especialista na área de imagem. Com a evolução tecnológica que ocorre nos métodos de imagem, cada vez mais é importante o estreito relacionamento entre os profissionais, bem como o conhecimento e a atualização por parte do radiologista. O relatório da mamografia tem-se modificado radicalmente

durante os últimos anos; expressões utilizadas até bem pouco tempo como “displasia mamária” ou “padrão radiológico de displasia”, “mastopatia fibrocística”, “alterações funcionais benignas” são termos inadequados, muitas vezes baseados em condições sabidamente clínicas ou histopatológicas e que levam a uma grande confusão².

Muitas expressões devem ser evitadas por não possuírem aspecto descritivo pela imagem. Koppans (1992) evidencia a importância da normalização do relatório mamográfico evitando-se a utilização de termos dúbios

No câncer de mama avançado pós-menopáusico

Arimidex[®]

anastrozol



**Supera
as expectativas
de vida.**

- Arimidex proporciona sobrevida média significativamente maior (26,7 meses) quando comparado ao acetato de megestrol (22,5 meses)⁽¹⁾
- As pacientes tratadas com Arimidex têm uma probabilidade 22% menor de óbito do que aquelas tratadas com o acetato de megestrol durante um determinado período⁽¹⁾

(1) Buzdar, et al. Cancer 1998; 83(8): 1142-1152

AstraZeneca do Brasil Ltda.
Rod Raposo Tavares km 26,9
06700 000 Cotia SP Brasil

ACCESS net 0800 14 55 77
SAC 0800 14 55 78

AstraZeneca 

ARIMIDEX®

Anastrozol

APRESENTAÇÃO: **ARIMIDEX** é apresentado em embalagens com 28 ou 280 comprimidos revestidos contendo 1 mg de anastrozol. **INDICAÇÕES:**

Tratamento do câncer de mama avançado em mulheres pós-menopáusicas. **CONTRA-**

INDICAÇÕES: **ARIMIDEX** é contra-indicado durante a gestação ou a lactação, em mulheres pré-menopáusicas, em insuficiência renal severa (clearance de creatinina abaixo de 20 ml/min) e em pacientes com doença hepática moderada a severa.

PRECAUÇÕES: O comprimido de **ARIMIDEX** não deve ser mastigado. Não se recomenda o uso de **ARIMIDEX** em crianças e em mulheres pré-menopáusicas porque a segurança e a eficácia não está bem estabelecida nestes grupos de pacientes. Procedimentos que exijam atenção devem ser efetuados com cautela pois pode surgir astenia e sonolência com o uso deste medicamento.

REAÇÕES ADVERSAS: **ARIMIDEX** geralmente é bem tolerado. As reações adversas têm sido leves a moderadas, com poucas suspensões de tratamento por reações indesejáveis. A ação farmacológica de **ARIMIDEX** pode dar origem a certos efeitos esperados. Entre eles, incluem-se rubores, secura vaginal e adelgaçamento dos cabelos. **ARIMIDEX** também pode se associar com distúrbios gastrintestinais (anorexia, náuseas, vômitos e diarreia), astenia, sonolência, cefaléia e exantema. Após mudarem de um tratamento hormonal para tratamento com **ARIMIDEX**, foi relatado pouco freqüentemente e principalmente durante as primeiras semanas, sangramento vaginal em pacientes. Se o sangramento persistir, uma avaliação adicional deve ser considerada. Foram descritas alterações hepáticas (gama-GT elevado ou, mais raramente, fosfatase alcalina elevada) em pacientes com câncer de mama avançado, muitas das quais apresentavam metástases hepáticas e/ou ósseas. Não se estabeleceu uma relação causal para essas alterações. Também foram observados pequenos aumentos do colesterol total nos estudos clínicos feitos com **ARIMIDEX**. **POSOLOGIA:** Adultos, incluindo idosos: 1mg por via oral uma vez ao dia. Não se recomenda nenhuma alteração posológica em insuficiência renal e insuficiência hepática.

ADMINISTRAÇÃO: Uso oral. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Antes de prescrever, consultar a bula do produto. ® Marca Registrada de Zeneca Ltd. - MS1.168.0063 - Zeneca Farmacêutica do Brasil Ltda. Para informações adicionais, consulte o Access *net* (Serviço de Informação Médica da AstraZeneca).

CPI 12/IF/1024479

NÃO É SÓ A PAIXÃO
QUE FAZ BEM
PARA O CORAÇÃO.



Salles/DMB&B

Ephynal (Vitamina E). Um antioxidante que combate os radicais livres responsáveis pela oxidação do LDL - colesterol¹, reduzindo o risco das doenças coronarianas².

Conseqüências do LDL - colesterol oxidado:

- Altera a função das células de revestimento arterial, podendo conduzir à lesão vascular³.
- Satura de colesterol as células de defesa, propiciando a formação de placas de gordura, as quais marcam o início da aterosclerose⁴.

Referências:

1. 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.
2. 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.
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.

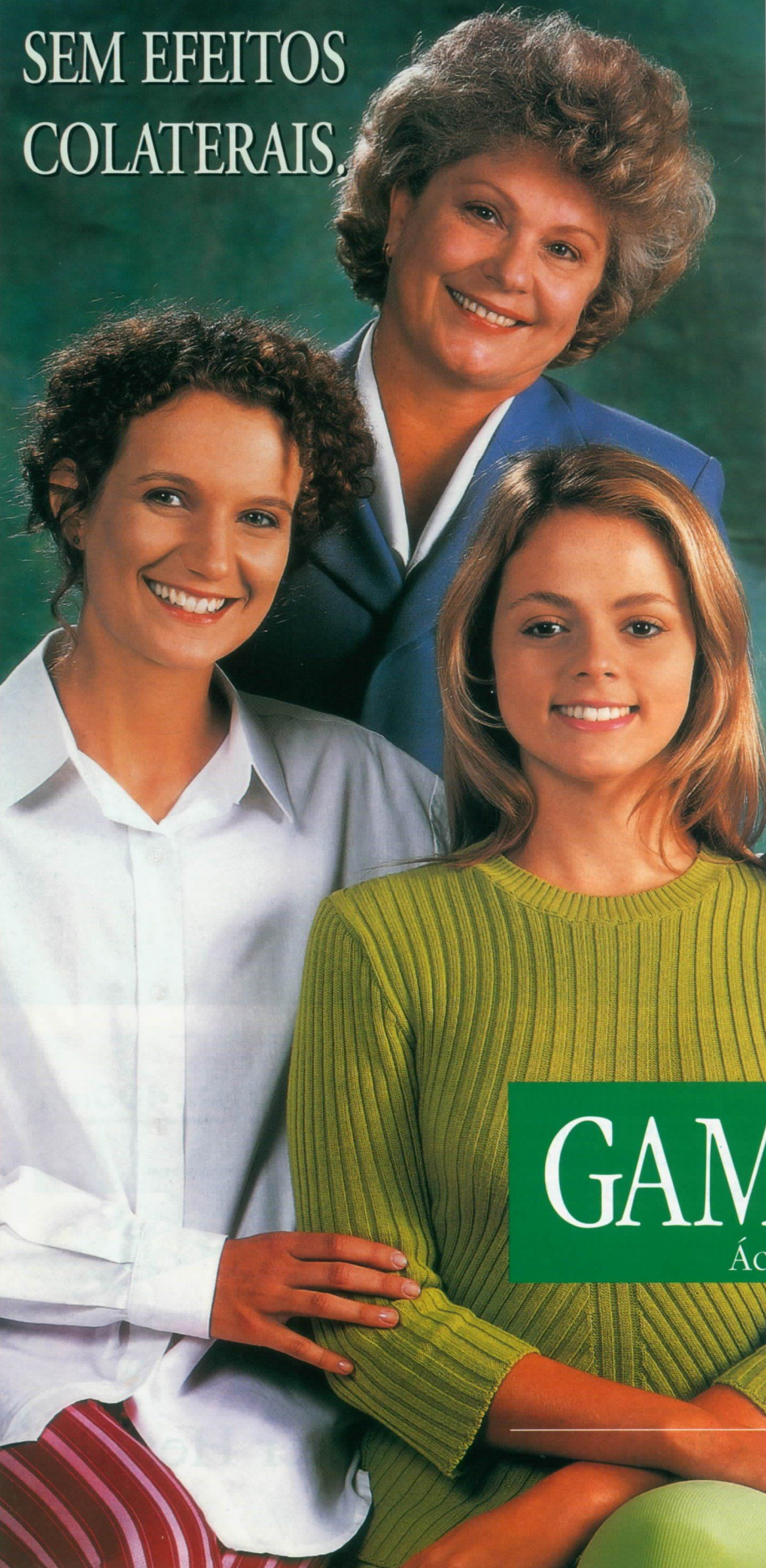


SIR
SERVIÇO DE
INFORMAÇÕES
Roche
0800-115567
www.roche.com.br

Roche

Consumer Health

PROPORCIONE O BEM
ESTAR DE SUAS PACIENTES
SEM EFEITOS
COLATERAIS.



- Mastalgia
- Alterações Funcionais Benignas da Mama (AFBM)
- Tensão Pré Menstrual (TPM)
- Climatério



Apresentação: 15 cápsulas - 180 mg GLA/cáps.
Dose única diária

GAMALINE·V
Ácido gama linolênico

Herbarium
LABORATÓRIO BOTÂNICO

Rua Mauá, 838/3 - Alto da Glória - Curitiba - PR
Atendimento técnico: 0800-418383
e-mail: sac@herbarium.com.br

que possam dificultar o entendimento dos profissionais de saúde⁸.

O BI-RADS™ (Breast Imaging Reporting and Data System), modelo adotado pelo Colégio Americano de Radiologia para normatizar os relatórios mamográficos, é produto de esforços conjuntos entre os membros de vários comitês do Colégio Americano de Radiologia com a cooperação do Instituto Nacional do Câncer, do Centro para Prevenção e Controle de Doenças, da FDA (Food and Drug Administration), do Colégio Americano de Cirurgiões e do Colégio Americano de Patologistas¹.

O relatório mamográfico baseado no BI-RADS™ deve ser conciso e organizado de acordo com os seguintes tópicos: a) motivo do exame, b) descrição sucinta da composição mamária, c) descrição dos achados com terminologia padronizada, d) impressão diagnóstica e conduta sugerida⁴.

Lembramos, porém, que esse modelo consiste na conclusão final de um relatório de estudo por imagem da mama, sendo por isso adotada a categoria “0”, isto é, “necessário avaliação adicional por método de imagem”, que indica que um diagnóstico mamográfico ou por imagem da mama não foi obtido e por isso não sendo possível a conclusão diagnóstica.

TIPOS DE MAMOGRAFIA

Nos países que possuem programas de rastreamento mamográfico, isto é, mamografias feitas em quatro incidências (médio-lateral e crânio-caudal) usadas para detecção precoce do câncer de mama em mulheres assintomáticas, subsidiados por órgão governamental, são considerados dois tipos ou dois grandes grupos de mamografias: a mamografia de rastreamento e a mamografia diagnóstica. Esse último tipo corresponde à convocação para um novo exame das pacientes que tiveram alterações na mamografia de rastreamento, que geralmente são comunicadas em sua própria residência. Também é denominado de mamografia diagnóstica o exame mamográfico feito nas pacientes com sintomas específicos, como nódulo mamário, descarga papilar ou alteração do exame físico^{12,14}.

No Brasil, na ausência de um programa específico de rastreamento mamográfico patrocinado pelo governo, o exame mamográfico é realizado das mais variadas formas, com ou sem a presença de um médico radiologista orientando o exame e com critérios de qualidade da imagem diferentes. Há quase sete anos, o Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR), com o apoio da Comissão

Nacional de Energia Nuclear (CNEN), vem desenvolvendo um Programa de Qualidade em Mamografia, na tentativa de uniformizar, definir e orientar os profissionais cadastrados.

PADRÃO RADIOGRÁFICO DO TECIDO MAMÁRIO

A composição do tecido mamário pode variar da mama quase toda radiotransparente pela abundância de tecido adiposo até glândulas extremamente radiodensas. Essa variação na densidade mamária está relacionada à sensibilidade mamográfica, sendo inversamente proporcional à quantidade de tecido fibroglandular. Sabendo-se que o câncer de mama é radiodenso, a quantidade de tecido adiposo no corpo mamário permite um excelente contraste na detecção de pequenos tumores. Já o tecido fibroglandular denso pode dificultar e até mesmo ocultar a visibilização do câncer de mama.

No combate ao câncer de mama, o diagnóstico precoce é de suma importância para um tratamento de sucesso. A mamografia é o único método comprovadamente eficaz na detecção precoce da malignidade clinicamente oculta (lesões impalpáveis)³. Mas é claro que a mamografia não pode detectar todos os cânceres de mama, assim o exame físico é elemento de suma importância. Isso se faz presente sobretudo na mama densa, em que a sensibilidade mamográfica está reduzida.

Uma vez que a composição do tecido mamário é um indicador de sensibilidade mamográfica, ela pode ser caracterizada por meio de quatro tipos do BI-RADS™: (a) a mama é quase inteiramente gordurosa; (b) há tecido fibroglandular disperso em ilhotas densas que pode ocultar uma lesão mamográfica; (c) o tecido mamário é heterogeneamente denso, que reduz mais ainda a sensibilidade da mamografia e (d) o tecido mamário é extremamente denso, que determina menor sensibilidade que o anterior⁴.

Há uma grande variação da densidade do tecido fibroglandular em mulheres da mesma faixa etária. Mulheres mais jovens tendem a ter mais tecido fibroglandular e geralmente suas mamas são mais densas que as das mais maduras. Porém há mulheres idosas com mamas extremamente densas, e da mesma forma, mulheres jovens com mamas muito gordurosas.

Nos dias de hoje, cada vez mais a mulher vem se valendo da terapia de reposição hormonal e com

isso o processo de involução mamário é minimizado, podendo estar presente novas densidades mamárias nos exames evolutivos. Aproximadamente 20% das mulheres utilizando estrogênios exógenos mostram alterações significativas nas mamografias seriadas, incluindo aumento da densidade, opacidades nodulares, formação de cistos e, ocasionalmente, crescimento de fibroadenomas preexistentes^{5,13}. Daí a grande importância do estudo comparativo das mamografias progressivas.

Inversamente, a terapia com os SERMS, substâncias moduladoras e reguladoras específicas do receptor de estrogênio, utilizadas na terapêutica do câncer de mama, como o tamoxifeno, produz redução da densidade mamográfica em exames seriados.

DESCRIÇÃO DOS ACHADOS MAMOGRÁFICOS

Nódulos e calcificações são as alterações mais relatadas nas mamografias e um vocabulário adequado é importante na caracterização dos mesmos, inclusive para correlacionar com sua etiologia.

O vocabulário padronizado pelo BI-RADSTM utiliza linguagem clara e sucinta, contendo informações quanto à anatomia (morfologia) e à localização topográfica. Deve haver uma descrição utilizando-se da orientação clínica correlacionada ao filme mamográfico: lado direito ou esquerdo; quadrante superior ou inferior, lateral ou medial; região retroareolar; região axilar.

CALCIFICAÇÕES: MORFOLOGIA E DISTRIBUIÇÃO

São classificadas em: a) tipicamente benignas, b) indeterminadas, c) com alta probabilidade de malignidade, segundo sua forma e seu modo de se distribuírem pela mama.

Calcificações tipicamente benignas

Em geral são facilmente visibilizadas nas mamografias, dispensando-se muitas vezes o uso de lentes de aumento. O termo “tipicamente” está relacionado a um aspecto bastante característico de sua morfologia, indicativo de suas etiologias. Podem ser encontradas distribuídas aleatoriamente (difusas) em ambas as mamas, isoladamente, ou dispersas por uma grande

região de tecido mamário, sem respeitar a distribuição ductal.

Calcificações que se apresentam como traves paralelas são indicativas de ateromas calcificados nas paredes arteriais.

Calcificações redondas com centro radiotransparente e paredes finas radiodensas são indicativas de calcificações na pele.

Calcificações irregulares, geralmente maiores que 0,5 mm, apresentando o centro radiotransparente, são freqüentes em mamas que sofreram irradiação ou trauma (calcificações distróficas).

Calcificações grandes e irregulares, que lembram o aspecto de uma “pipoca”, são indicativas de fibroadenoma involuído.

Calcificações em forma linear, com mais de 1 mm de diâmetro, são indicativas de calcificações intraductais, que podem ser francamente encontradas nas “mastites de células plasmocitárias” ou outras doenças com descarga papilar.

Calcificações com aspecto de casca de ovo, devido ao depósito de material cálcico na superfície de uma esfera, são indicativas de esteatonecrose ou calcificação na parede de cistos mamários.

Calcificações que assumem o aspecto de “meia lua” ou de “xícara de chá” quando analisadas em perfil absoluto, pois representam o depósito de cálcio em estruturas microcísticas ectasiadas, são visibilizadas na incidência crânio-caudal como um floco arredondado ou amorfas, sendo, portanto, imprescindível a realização do estudo com a mama em ortostatismo (90 graus) da incidência do raio-X.

Calcificações redondas menores que 0,5 mm, com forma semelhante, são chamadas de puntiformes e quando menores que 1 mm, com forma semelhante (redonda ou ovais) e tamanhos variados, são formadas nos ácinos dos lóbulos mamários.

Calcificações indeterminadas

São as calcificações que por seu tamanho (geralmente menores que 0,5 mm), sua morfologia (em flocos ou arredondadas) ou sua disposição (num grupo de muitas calcificações com formato e dimensão semelhante, uma ou outra se destaca por possuir uma morfologia diferente) são consideradas duvidosas para preencher os critérios previamente definidos de benignidade. Conhecidas como calcificações indistintas ou amorfas.

Calcificações com alta probabilidade de malignidade

Geralmente são de difícil visibilização nas mamografias sem a utilização de lentes de aumento devido à sua pequena dimensão. Podem ser encontradas com distribuição segmentar, sugerindo depósitos intraductais. É importante analisar a possibilidade de haver ramificação, pois aumenta a possibilidade de existir carcinoma multifocal ou com extensão intraductal. São chamadas de agrupadas quando múltiplas calcificações se distribuem por um pequeno volume, geralmente inferior a dois centímetros cúbicos.

Calcificações irregulares com formas que lembram as letras “x” e “y” do alfabeto e múltiplos tamanhos, variando de 0,2 mm a 0,3 mm, com densidade maior que as amorfas, são ditas pleomórficas.

Calcificações lineares finas e irregulares, menores que 0,5 mm em extensão e descontínuas ou apresentando ramificações que sugerem o conteúdo da luz ductal são chamadas de ramificadas.

NÓDULOS MAMOGRÁFICOS

São definidos como sendo lesão que é vista pelo menos em duas incidências, de preferência através de planos ortogonais. Classificados em função de: a) forma, b) margem, c) densidade.

Forma de um nódulo: Redonda, ovóide, lobulada ou irregular.

As duas primeiras formas são geralmente encontradas nas lesões benignas e uma forma irregular (incarácterística) possui uma maior probabilidade de estar associada a lesões malignas.

Margens de um nódulo: Circunscritas, microlobuladas, encobertas, mal definidas ou espiculadas.

Nódulos com margens circunscritas, ou seja com mais de 75% de suas margens sendo bem definidas¹⁰, possuem baixa probabilidade (menos que 2%) de malignidade.

A presença de pequenas ondulações (microlobulação) das margens aumenta a chance de malignidade⁹.

Margens podem se apresentar encobertas por sobreposição do tecido fibroglandular adjacente, sendo imperiosa a realização de estudos adicionais com compressão seletiva, para que toda a margem seja visibilizada. Muitas vezes é necessária a realização de mais de uma incidência localizada, utilizando-se também de

rotação mamária ou projeções em planos ortogonais. A persistência de uma margem encoberta ou a detecção de uma margem indistinta, mal definida com a compressão seletiva, sugerem infiltração pela lesão.

Além do aspecto mal definido da margem de uma lesão nodular, a espiculação, isto é, tênues linhas radiadas em seus bordos, é altamente sugestiva de malignidade.

Densidade de um nódulo: Deve ser analisada em função do tecido mamário (alta, igual ou baixa). Embora seja mais um instrumento na descrição da imagem mamográfica, e que é sabido que nódulos benignos tendem a ter menor densidade que o câncer, a densidade de uma lesão nem sempre é um sinal significativo na diferenciação entre benigno e maligno⁷. Exceção é feita ao linfonodo intramamário, nódulo geralmente inferior a 1 cm, encontrado nos quadrantes súpero-laterais e com forma arredondada ou ovalada com entalhe radiotransparente causado pela gordura hilar (aspecto reniforme); uma categoria a parte no sistema de classificação, isto é, a categoria radiolucida ou contendo gordura, que também incluem os lipomas, galactoceles, cistos oleosos e hamartomas (fibroadenolipomas).

A ultra-sonografia é utilizada para determinar se um nódulo não calcificado isolado é cístico ou sólido. Uma vez sendo cisto simples (conteúdo homogêneo anecóico, paredes finas, reforço acústico posterior e sombra lateral), não é necessário prosseguir na investigação. Se for sólido, as margens do nódulo devem ser cuidadosamente analisadas pela mamografia. Uma lesão sólida com margens bem definidas tem baixa probabilidade de malignidade e uma punção por agulha fina dirigida pela imagem deve ser realizada para análise citopatológica. Esse procedimento evita a angústia da paciente de ter se submeter a novo exame mamográfico num período de 6 meses para determinar a estabilidade dessa lesão (não-crescimento), pois, uma vez mantendo-se estável o controle evolutivo mamográfico, é recomendado novo exame por um mínimo de dois anos a intervalos semestrais⁶, inclusive com aumento do custo econômico.

A presença de múltiplos nódulos circunscritos é por si só fortemente sugestivo de benignidade, indicando a possibilidade de cistos ou fibroadenomas e o controle evolutivo em um ano é satisfatório.

DENSIDADE MAMÁRIA, ASSIMETRIA DE DENSIDADE, DENSIDADE ASSIMÉTRICA FOCAL E DISTORÇÃO ARQUITETURAL

Se nódulo foi definido como sendo uma lesão vista em dois planos, a densidade mamária é aquela que apare-

ce numa única incidência, sem confirmação de sua tridimensionalidade.

A assimetria de densidade existe quando existe tecido mamário geralmente em grande proporção na área correspondente da mama contralateral.

Densidade assimétrica focal é o termo utilizado na descrição de área de tecido fibroglandular, sem características de ser um nódulo verdadeiro, e com forma semelhante vista nas duas incidências mamográficas básicas, crânio-caudal e médio-lateral oblíqua.

Geralmente a assimetria de densidade representa uma variação do normal, pois não existe uma formação nodular verdadeira, a palpação tende a ser normal, não há desorganização da arquitetura ou microcalcificações associadas, não sendo necessárias incidências complementares. A densidade assimétrica focal também pode ser uma ilha de tecido normal assimétrico, mas com formato *sui generis* que justifica a necessidade de incidências adicionais, como compressão seletiva ou rolamento para afastar com segurança a possibilidade de existência de um nódulo verdadeiro. A ultra-sonografia está indicada se houver suspeita de nódulo real após a incidência localizada.

Uma área de espiculação sem um nódulo ou densidade associada é chamada de distorção de arquitetura. Considerada como achado associado quando não houver outra anormalidade presente, embora seja muitas vezes difícil de ser detectada é freqüentemente relacionada a malignidade quando ausente manipulação cirúrgica prévia no local.

ACHADOS ASSOCIADOS

São descritos geralmente associados aos nódulos e às calcificações, sejam lesões novas, sejam controles evolutivos. Compreendem: *retração ou espessamento da pele, retração papilar, espessamento trabecular, lesões cutâneas e aumento do volume de linfonodos axilares com o desaparecimento do centro radiotransparente.*

IMPRESSÃO FINAL E SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BI-RADS™

A impressão final deverá compreender a descrição resumida de cada lesão encontrada e recomendação de conduta estabelecida pela própria categoria do sistema BI-RADS™:

Categoria 1: achados negativos para suspeitar de câncer de mama.

Não há nenhum comentário a ser feito. As mamas são simétricas, não há nódulos, distorção de arquitetura, calcificações suspeitas. A chance de existir um câncer de mama é nula. Recomendam-se exames mamográficos anuais para rastreamento em mulheres acima de 40 anos de idade.

Categoria 2: achados encontrados são benignos e negativos para suspeitar de câncer de mama. Os achados encontrados são tipicamente benignos e merecem descrição. Ex.: lipomas, hamartomas, galactoceles, calcificações secretórias (“leite de cálcio”), cistos oleosos, nódulo isolado bem definido à mamografia e cisto simples à ultra-sonografia, nódulo sólido isolado com calcificação em “pipoca” (fibroadenoma calcificado). Alterações pós-manipulação cirúrgica, como próteses mamárias, também são incluídas nessa categoria.

A chance de existir um câncer de mama também é nula. Recomendam-se também mamografias anuais para rastreamento acima de 40 anos de idade.

Categoria 3: achados encontrados são provavelmente benignos. Há uma alta probabilidade de serem benignos (maior que 98%). Ex.: nódulo isolado sem calcificação, não sendo visto pela ultra-sonografia devido à sua pequena dimensão (menor que 0,5 cm) em mama gordurosa ou nódulo isolado com margem bem definida e sólido pela ultra-sonografia. A recomendação feita é um controle mamográfico em curto espaço de tempo (geralmente 6 meses) para avaliação de sua estabilidade, no caso de uma punção por agulha fina (PAAF) não ser possível. O único grupo de microcalcificações agrupadas que pode ser incluído nessa categoria é o de diminutas calcificações (diâmetro menor que 0,5 mm) redondas ou ovais em um ou mais focos, todas com a mesma morfologia após a realização de incidências complementares ampliadas em planos ortogonais (crânio-caudal e perfil)¹¹. Mesmo assim, Sickles recomenda o controle evolutivo em 6, 12, 24 e 36 meses. A chance de existir um câncer de mama nessa categoria é inferior a 2%¹¹.

Categoria 4: achados encontrados são considerados suspeitos. Não possuem características tipicamente benignas e tampouco podem ser considerados como provavelmente benignos com ampla segurança, existindo uma probabilidade muito variável (de 2% até 70%) de serem malignos. São alguns exemplos: nódulo sólido isolado que apareceu após uso de hormonioterapia, nódulo de forma variável com margens mal definidas ou com micro-ondulações, nódulo intracístico ou cisto com septos espessados pela ultra-sonografia, microcalcificações amorfas não

existentes previamente, microcalcificações agrupadas, em que algumas apresentem morfologia diferente das demais. A punção biópsia deve ser considerada na recomendação do radiologista, e a decisão de sua realização é tomada pelo ginecologista levando em consideração aspectos personalizados da paciente e arsenal investigativo disponível (citopatologista treinado, na indicação de PAAF; estereotaxia, na impossibilidade de visualização pela ultrasonografia; mamótomo; cirurgião treinado, na indicação de marcação pré-operatória com fio guia etc.).

Categoria 5: achados altamente sugestivos de malignidade. Há uma alta probabilidade de ser câncer (acima de 80% ou 90%, segundo diferentes autores). A recomendação é que uma ação apropriada deva ser tomada, ficando a decisão a cargo do cirurgião. Geralmente correspondem a quadros avançados, com comprometimento da pele e nódulos palpáveis endurecidos, ou extensas áreas de microcalcificações pleomórficas do tipo comedo vistas na mamografia, nódulos espiculados palpáveis ou não-palpáveis, microcalcificações lineares e vermiformes, desenhando o trajeto ductal (ramificadas) e densidade assimétrica focal palpável. A distorção arquitetural sem nódulo e sem história prévia de biópsia no local também está incluída nessa categoria.

Categoria 0: necessita de avaliação adicional por método de imagem. Essa categoria indica que a conclusão final não pode ser feita até mais informação ser obtida. Em alguns casos, a informação pode ser obtida por meio de uma simples comparação com o exame mamográfico prévio, para determinar se o achado encontrado é novo ou permanece estável. Em outras vezes são necessárias incidências adicionais mamográficas (compressão seletiva, rolamentos, exageradas, perfil absoluto etc.) ou ultrasonografia mamária dirigida.

Percebemos que em nódulos isolados com margens bem definidas e dimensões abaixo de 10 mm, a categoria zero não deveria ser utilizada, pois mesmo em mamas não-gordurosas, a resolução ultrasonográfica dos diversos equipamentos disponíveis em nosso país não é suficiente para a diferenciação da natureza da lesão, sólida ou cística; muitas vezes criando um fator gerador de angústia no médico que vai fazer o seguimento da paciente, pois um exame ultrasonográfico solicitado para esclarecimento se tornou pouco esclarecedor (nódulo sólido ou cístico com conteúdo espesso?). Nesses casos, pequenos nódulos circunscritos são melhor avaliados pela mamografia num intervalo de seis meses, isto é, classificados como Categoria 3.

Da mesma forma, procedemos com nódulos isolados, com margens bem definidas e tamanho acima de 10 mm ou 15 mm, com a investigação pela ultrasonografia. Categoria 0 e após a realização da avaliação adicional, reclassificação para Categoria 3 (nódulo sólido) ou Categoria 2 (se cisto simples ou nódulo sólido com PAAF negativa para células neoplásicas).

Em resumo, um relatório mamográfico claro e conciso, referendado por um sistema de classificação baseado nas seis categorias do BI-RADS™, permite uma melhor interpretação pelo médico clínico, tranquiliza a paciente (lembramos que 99% das pacientes abrem seus relatórios antes de seus médicos em nosso país) e também auxilia o radiologista na preparação de sua auditoria mamográfica, determinando qual a eficácia de seu método quando compara seu laudo (sua opinião) com a evolução clínica da paciente incluindo resultados de biópsias que foram solicitadas ou não.

KEY WORDS

Mammography;
mamographic report.

ABSTRACT

STANDARDIZING THE REPORT FOR MAMMOGRAPHY IN BRAZIL: USING THE AMERICAN MODEL (BI-RADS)

The lack of uniformity in the mammographic reports in our country leads us to a miss interpretation of these reports. Subsequently it is possible to occur several problems on the approach of the patient's treatment by her own doctor. On the contrary of other countries where there is an official screening mammographic program, here in Brazil most mammograms are performed in private clinics or units at medical schools. There have been made some efforts from the medical societies, such as Brazilian Society of Sonology, Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics and Brazilian College of Radiology, to standardize the reports and this attitude is done exactly when the value of quality of the mamographic report has been considered most. Breast Imaging Reporting and Dates System (BI-RADS) of the American College of Radiology was created to bring some uniformity in the description of aspects of mammary pattern, nodules and calcifications. It is important to keep in mind that this report is the final assessment of image evaluation of the breast. Based on the close correlation between mammography and ultrasound it is possible to recomend another propedeutic approach to achieve the final conclusion of the radiology report.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY (ACR). Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS™), 2nd ed. Reston: ACR. 1995.
2. AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION. Mammographic criteria for surgical biopsy of nonpalpable breast lesions. Report of the AMA Council on Scientific Affairs. Chicago: American Medical Association. 1989: 9.
3. BAKER LH. The breast cancer demonstration project: five-year summary report. *Cancer* 1982; 34: 194-8.
4. BASSETT LW. Standardized reporting for mammography: BI-RADS™. *Breast J* 1997; 5: 207-210.
5. BERKOWITZJE, GATEWOOD OMB, GOLDBLUM LE, GUYLER BW. Hormonal replacement therapy: mammographic manifestations. *Radiology* 1989; 174: 645-6.
6. BRENNER RJ, SICKLES EA. Acceptability of periodic follow-up as na alternative to biopsy for malignancy based on lesion size and age of patient. *Radiology* 1989; 171: 645-6.
7. JACKSON VP, DINES KA, BASSETT LW, GOLD RH, REYNOLDS HE. Diagnostic importance of radiographic density of noncalcified breast masses: analysis of 91 lesions. *AJR* 1991; 157: 25-8.
8. KOPPANS DB. Standardized mammography reporting. *Radiol Clin North Am* 1992; 30: 257-61.
9. MOSKOWITZ M. Predictive value of certain mammographic signs in screening for breast cancer. *Cancer* 1983; 51: 1007-11.
10. SICKLES EA. Nonpalpable, circumscribed, nocalcified solid breast masses: likelihood of malignancy based on lesion size and age of patient. *Radiology* 1994; 192: 439-42.
11. SICKLES EA. Management of probably benign lesions. *Radiol Clin of North America* 1995; 1123: 29.
12. SICKLES EA, WEBER WN, GALVIN HB, OMNINSKY SH, SOLLITTO RA. Mammographic screening: how to operate succesfully at low cost. *Radiology* 1986; 161: 95-7.
13. STOMPER PC, BRADLEY JVV, RAVNIKAR V, MEYER J. Mammographic changes associated with postmenopausal hormone replacement therapy: A longitudinal study. *Radiology* 1990; 174: 487-90.
14. TABÁRL, FAGERBERG CJG, GAD A. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. *Lancet* 1985; I: 829-32.

Endereço para correspondência:

Anabel Medeiros Scaranelo
Rua Napoleão de Barros, 800
04024-002 – Vila Clementino – São Paulo, SP
e-mail: anabelms.ddi@epm.br



Marcus Nascimento Borges

Centro Brasileiro de Radio-
terapia, Oncologia e
Mastologia – CEBROM.

MARCADORES TUMORAIS NO CÂNCER DE MAMA

Rev bras Mastol 1999; 9: 163-166

UNITERMOS

Câncer de mama;
Marcadores tumorais

RESUMO

Os marcadores tumorais representariam a possibilidade de se obter uma avaliação da progressão da doença e de seu tratamento de maneira simples, objetiva e específica. O marcador tumoral sérico ideal deveria apresentar alta especificidade e sensibilidade, o que ainda não é disponível para o câncer de mama. Quatro tipos principais de marcadores séricos são disponíveis: antígenos de mucina (CA 15-3, CA 549, MUC1, entre outros), citoqueratinas (TPA, TPS), antígeno carcinoembrionário (CEA) e produtos séricos de oncogene (c-erbB2). A aplicabilidade clínica é limitada pela identificação dos marcadores tumorais em pacientes com câncer em outros sítios primários, em doenças benignas e em pessoas saudáveis, sendo possível sua utilização no seguimento das pacientes tratadas e livres da doença, e no monitoramento do tratamento. Os antígenos de mucina são os mais sensíveis para o carcinoma da mama, especialmente o CA 15-3. A combinação do CEA com um marcador de mucina parece ser a maneira que apresenta maior sensibilidade no seguimento clínico no câncer de mama.

Aceito para publicação em junho de 1999

INTRODUÇÃO

O carcinoma de mama representa, hoje, doença com prevalência e incidência preocupantes nos países ocidentais e, portanto, alvo de interesse de estudo em todo mundo. A iniciação do processo de carcinogênese ainda não é compreendida totalmente, o que traz muitas dificuldades no tratamento e no seguimento das pacientes que, mesmo tratadas de forma adequada, apresentam índice de recidiva alto ao longo dos anos e com isso ficam limitadas a terapêuticas paliativas.

Os marcadores tumorais são encontrados na circulação sanguínea e representam substâncias relacionadas ao tumor e a seu crescimento. O interesse no estudo des-

ses marcadores séricos é grande, pois eles representariam a possibilidade de se obter uma avaliação da progressão da doença e resposta terapêutica de uma maneira simples, objetiva e específica. Vários são os marcadores tumorais descritos para o câncer de mama, sendo os mais importantes representados por quatro grupos: antígenos de mucina (CA 15-3, MCA, CA 549, MUC1 entre outros), citoqueratinas (TPA, TPS), antígeno carcinoembrionário (CEA) e produtos séricos de oncogene (c-erbB2)¹⁰.

Não se conhece ainda o marcador tumoral ideal, isto é, que apresente alta especificidade e sensibilidade. Porém, com o avanço das técnicas de análise laboratorial, especialmente após os ensaios com anticorpos monoclonais, está sendo possível identificar marcadores mais próximos deste ideal e que apresentam utilidade clínica.

ASPECTOS GERAIS

Os marcadores tumorais séricos são utilizados no seguimento de pacientes com câncer de mama há vários anos, porém não está claro qual o impacto desse uso no tratamento e prognóstico do tumor. Dois aspectos parecem ser consensuais, o primeiro é que o uso rotineiro de marcadores tumorais deve ser restrito a um ou dois tipos e que os mais adequados para os casos de câncer de mama são os marcadores relacionados aos antígenos de mucina⁴.

Com o desenvolvimento das técnicas de análise de anticorpos monoclonais houve uma maior facilidade em se detectar antígenos relacionados a tumores. A episialina é uma glicoproteína mucina de alto peso molecular expressa pela epitélio mamário e, dependendo dos diversos epitopes, são encontrados diferentes antígenos circulantes (tais como CA 15-3, Ca 27.29, CA 549), que são especificados de acordo com o tipo de anticorpo utilizado em sua detecção³.

O marcador tumoral CA 549 é uma glicoproteína ácida com ponto isoelétrico 5,2. Apresenta duas bandas com peso molecular de 400 kDa e 512 kDa. O antígeno é identificado por dois anticorpos monoclonais – BC4E549 e BC4N154. O primeiro é derivado de membrana de linhagens de células tumorais da mama humana e o segundo da globulina da membrana da gordura do leite humano. Pode ser detectado nos carcinomas da mama e outros sítios e também no tecido mamário normal, fato que justifica sua baixa sensibilidade para detecção precoce do câncer de mama³.

Chan et al. (1994) demonstraram que em pacientes com câncer de mama a sensibilidade da análise do CA 549 (*cut off* 12,5 kU/L) foi de 30% em todos os estádios e de 74,1% nos casos estágio clínico IV. A especificidade desse marcador neste estadiamento foi de 95%. Concluiu-se que o CA 549 não é um bom parâmetro para detecção precoce do câncer de mama e que pode ser útil em pacientes com câncer de mama metastático. Não foi demonstrada a sua utilidade no monitoramento do tratamento e do seguimento de pacientes com câncer de mama³.

Em pacientes com câncer de mama, a análise do CA 549 foi comparada com outros marcadores. Dentre os marcadores de mucina houve boa correlação entre o CA 549 e o Ca 15-3^{4,8} e entre o CA 549 e o MCA⁴ e concluiu-se que esses marcadores indicam, em estádios mais avançados, a extensão da doença antes do tratamento do tumor primário e podem indicar a resposta terapêutica no monitoramento dos casos de doença metastática. Os marcadores de mucina, se utilizados simultaneamente, não acrescentam nenhuma informação

adicional e não são intercambiáveis na mesma paciente, ou seja, o monitoramento de uma paciente deve ser realizado sempre com o mesmo marcador.

O antígeno CA 15-3 é uma glicoproteína com alto peso molecular detectada pelo emprego da análise dos anticorpos monoclonais 115-D8 e DF3. É o marcador tumoral sérico mais utilizado em pacientes com câncer de mama. O aumento de seus níveis séricos (*cut off* 36 U/ml) sugere a possibilidade de metástases em pacientes com câncer de mama, devendo estas serem investigadas minuciosamente¹. A sobrevida global de pacientes com câncer de mama correlaciona-se com o aumento do CA 15-3 e com a extensão da doença. O aumento sérico do CA 15-3 parece estar relacionado com pior prognóstico do tumor, já que os marcadores de mucina refletem o estado de diferenciação tumoral e a agressividade da célula, portanto indica que provavelmente mais células estão secretando o marcador, sugerindo uma relação com a extensão da doença¹¹. Essa relação indica que o CA 15-3 pode auxiliar o tratamento monitorizando sua resposta.

Na monitorização do tratamento por meio das dosagens seriadas deve-se estar atento à possibilidade do fenômeno do pico (*spiking*), em que nas primeiras semanas do início do tratamento se pode observar uma elevação dos níveis séricos do marcador, o que não representa a progressão da doença e/ou falha terapêutica, e sim um aumento do marcador provavelmente por destruição maciça das células tumorais, o que é confirmado após algumas semanas se as dosagens do marcador começarem a baixar¹². Esse fenômeno foi descrito no monitoramento de casos com CA 15-3 e CEA.

A utilização do CA 15-3 em pacientes tratadas e livres de doença é útil, apesar de questionável a sua eficácia na detecção precoce de recorrência tumoral. Porém, sua relação com a sobrevida e sua positividade nos casos de primeira recidiva sugerem que esse marcador pode selecionar pacientes com pior prognóstico, as quais se beneficiariam com tratamentos iniciais mais agressivos¹¹. A sensibilidade do CA 15-3 não se relaciona com o comprometimento dos linfonodos axilares e com a positividade de receptores de estrogênio, mas há uma relação significativamente melhor nos casos em que há presença de receptores de progesterona no tumor⁵.

Durante a fase S tardia e a fase G2 do ciclo celular, se forma um antígeno polipeptídico tecidual, TPA (tissue polypeptide antigen), que revelou conter 35 diferentes epitopes, no qual o epitope específico M3 foi relacionado especificamente com a proliferação celular. O anticorpo monoclonal contra o epitope M3 do TPA e que corresponde à citoqueratina 18 é o TPS, que é um marcador

sérico e que poderia ser utilizado clinicamente em casos de câncer de mama. Em pacientes com câncer de mama metastático a análise sérica de CA 15-3 e TPS no acompanhamento terapêutico mostrou uma associação importante entre a resposta e as alterações séricas dos marcadores, mais evidentes com o CA 15-3⁹. O TPS pode auxiliar na avaliação da resposta ao tratamento em pacientes com metástase, porém, não há dados que demonstrem segurança em seu uso isolado em seguimento clínico de mulheres com câncer de mama.

O antígeno carcinoembrionário (CEA), marcador de proteína oncofetal, é estudado especialmente em doenças coloretais, porém, também é um marcador tumoral que se relaciona com o carcinoma de mama. Molina et al. (1984) mostraram uma sensibilidade do CEA de 40% na detecção precoce de recidiva em pacientes com câncer de mama e metástases à distância. A sensibilidade do CEA em diagnosticar precocemente a recorrência tumoral é mais evidente em casos de carcinoma de mama com positividade para receptores de estrogênio e progesterona. Sua eficácia é maior em casos de recidiva à distância (principalmente metástase hepática), sendo sua sensibilidade baixa em casos com recorrência loco-regional⁵.

A utilização de CEA e CA 15-3 é benéfica no diagnóstico de recidiva do câncer de mama com sensibilidade de 33% e 41%, respectivamente. Essa sensibilidade aumenta para 52% quando são utilizados esses dois marcadores associados no seguimento das pacientes com câncer de mama. Ambos são mais sensíveis na detecção de recidivas à distância (em especial metástase em fígado e osso). Nesses casos, a detecção da recidiva é antecipada em média de 4 a 5 meses⁵, porém o benefício dessa detecção precoce é questionável, já que não parece exercer nenhum impacto sobre a sobrevida global das pacientes.

A mucina epitelial polimórfica (PEM – polymorphic epithelial mucin) é uma glicoproteína de alto peso molecular codificada pelo gene MUC1 e expressa na superfície de células ductais do epitélio glandular. Essa molécula apresenta propriedades antiadesivas e, portanto, parece ter importante papel no processo de formação de metástase. A concentração sérica está aumentada em casos de câncer de mama e são mais evidentes em doenças avançadas^{2,10}. Ainda não há estudos clínicos com resultados conclusivos a respeito desse marcador tumoral.

A expressão exacerbada de oncogene c-erbB2 é observada em 20% ou 30% dos casos de carcinoma de mama, o que sugere maior agressividade das células tumorais e se relaciona com a expressão da porção p185

do oncogene. Uma outra porção do oncogene c-erbB2 (p100) foi observada em alguns soros de pacientes com câncer. A análise sérica do c-erbB2 tem pouca sensibilidade se comparada aos índices encontrados com marcadores tumorais como CEA e CA 15-3, porém, é esperada uma sensibilidade menor se considerarmos que em menos de um terço dos tumores o oncogene é expresso no carcinoma (detectado pela imuno-histoquímica). Portanto, se avaliarmos apenas os casos com carcinomas com expressão positiva para c-erbB2, a sensibilidade no diagnóstico precoce da recorrência chega a 80%, em contraste com 28% de sensibilidade se não for considerada a expressão do c-erbB2. A sensibilidade desse marcador tumoral não sofre influência em relação à presença de receptores esteróides nas células do tumor. A associação do marcador tumoral sérico c-erbB2 com os marcadores CEA e CA 15-3 aumenta a sensibilidade global em 11,5% se comparada com a combinação apenas de CEA e CA 15-3^{6,7}.

É importante realçar que a sensibilidade e a especificidade dos marcadores tumorais são limitadas pelo fato de eles serem encontrados também em tabagistas (como por exemplo o CEA), doenças benignas da mama, doenças hepáticas e em pessoas saudáveis, aumentando os casos de falso positivo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos marcadores tumorais não apresenta eficácia no diagnóstico precoce do câncer de mama. Sua importância clínica reside na monitorização do tratamento e no controle e no seguimento de pacientes tratadas e livres da doença, às vezes possibilitando a detecção precoce de recidivas (principalmente viscerais e ósseas) com antecipação de alguns meses em relação aos métodos convencionais de seguimento (exames de imagem). Não são úteis na detecção de recidiva loco-regional, condição em que o exame clínico é o melhor método. Nos casos em que os níveis séricos de marcadores estão elevados no momento do diagnóstico, esses podem representar um fator prognóstico ruim e sugerir que um tratamento mais agressivo possa ser indicado.

A maioria dos autores concorda que os melhores resultados são observados com a associação do CEA e um antígeno da mucina; se apenas um marcador puder ser utilizado, os antígenos da mucina representariam a melhor escolha, em especial o CA 15-3 (o mais sensível para o câncer de mama). O c-erbB2 sérico é mais sensível nos casos em que se expressa o oncogene no tecido e em casos com receptores de esteróide negativo nas célu-

las tumorais, já que esse fator não afeta seus valores séricos.

O seguimento clínico e rotineiro é indispensável e mais seguro nas pacientes tratadas e em tratamento por

câncer de mama. Os marcadores tumorais auxiliam nesse intuito, mas sua análise e os avanços nesse campo parecem representar os primeiros passos para uma próxima era de novas terapêuticas para o câncer de mama.

KEY WORDS

Breast cancer;
Tumors markers.

ABSTRACT

TUMORS MARKERS IN BREAST CANCER.

The tumors markers should represent the possibility of achieving the evaluation of the disease's progression and its treatment in a simple, objective and specific way. The ideal serum tumor marker should present high specificity and sensibility, thus, there isn't any ideal serum marker for the breast cancer. Four main groups of serum markers are available to use: the mucinous molecules (CA 15-3, CA 549, MUC1 and others), cytokeratins (TPA, TPS), carcinoembryonic antigen (CEA) and oncogenic products (c-erbB2). The clinical use is limited by the identification of tumor markers in patients with cancer in other primary sites, in benign diseases and in healthy people. However, the use is possible in the follow-up of treated patients and patients free of disease and to monitor the treatment. The mucinous molecules are the most sensitive for the breast carcinoma, especially CA 15-3. The combination of the CEA with a mucinous marker seem to present the highest sensibility in the breast cancer clinical follow-up.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARROS ACSD, FRY WJ, NAZARIO ACP et al. Experience with CA 15-3 as a tumor marker in breast cancer. *Eur J Sur Oncol* 1994; 20: 130-133.
2. BON GG, POUILLY SM, KENEMANS P et al. Clinical and technical evaluation of ACS BR serum assay of MUC1 gene derived glycoprotein in breast cancer, and comparison with CA 15-3 assays. *Clin Chem* 1997; 43: 585-593.
3. CHAN DW, BEVERIDGE RA, BHARGAVA A et al. Breast cancer marker CA 549. A multicenter study. *Immunopathology* 1994; 101: 465-470.
4. GION M, PLEBANIM, MIONE R et al. Serum CA 549 in primary breast cancer: comparison with CA 15-3 and MCA. *Br J Cancer* 1994; 69: 721-725.
5. MOLINA R, ZANÓN G, FILELLA X et al. Use of serial carcinoembryonic antigen and CA 15-3 assays in detecting relapses in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 36: 41-48.
6. MOLINA R, JO J, ZANÓN G et al. Utility of C-erbB2 in tissue and in serum in the early diagnosis of recurrence in breast cancer patients: comparison with carcinoembryonic antigen and CA 15-3. *Br J Cancer* 1996; 74: 1126-1131.
7. MOLINA R, JO J, FILELLA X et al. C-erbB2 oncoprotein, CEA, and CA 15-3 in patients with breast cancer: prognostic value. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51: 109-119.
8. PAVESIF, LOTZNIKER M, SCARABELLIM et al. Circulating CA 549 and other associated antigens in breast cancer patients. *Oncology* 1994; 51: 18-21.
9. PRONK LC, STOTER G, VAN PUTTEN WLJ et al. The correlation of CA 15-3 and TPS with tumor course in patients with metastatic breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997; 123: 128-132.
10. SEREGNI E, BOTTI C, MASSARON S et al. Mucinous markers in breast cancer. *Tumori* 1997; 83: 550-551.
11. TAMPELLINI M, BERRUTI A, GERBINO A et al. Relationship between Ca 15-3 serum levels and disease extent in predicting overall survival of breast cancer patients with newly diagnosed metastatic disease. *Br J Cancer* 1997; 75: 698-702.
12. YASASEVER V, DINÇER M, ÇAMLICA H et al. Utility of CA 15-3 and CEA in monitoring breast cancer patients with bone metastases: special emphasis on "spiking" phenomena. *Clin Biochem* 1997; 30: 53-56.

Endereço para correspondência:

Marcus Nascimento Borges
Rua 1.123, 185, apto. 402
74223-150 – Setor Bueno – Goiânia, GO



Kenia Melissa Borghetti
Maira Caleffi

Trabalho realizado em
clínica privada

O FIM DE UM MITO: GRAVIDEZ APÓS CÂNCER DE MAMA

Rev bras Mastol 1999; 9: 167-172

UNITERMOS

Câncer de mama;
Gravidez e prognóstico.

Aceito para publicação em junho de 1999

RESUMO

A gravidez após tratamento para câncer de mama tem sido muito discutida nas últimas décadas devido ao aumento da incidência dessa neoplasia em mulheres jovens. As autoras realizam revisão bibliográfica sobre o assunto e discutem a ação das alterações hormonais características da gestação e sua possível influência na sobrevida e no prognóstico das pacientes com história de câncer de mama.

INTRODUÇÃO

Na mastologia atual, a questão da gravidez após tratamento para câncer de mama tem sido muito discutida. Nas últimas décadas, o aumento nas taxas de sobrevida devido ao rastreamento mamográfico com diagnóstico mais precoce de câncer de mama, a diminuição da idade média de seu diagnóstico e, ainda, o aumento em sua incidência em mulheres jovens fazem com que os mastologistas se defrontem mais freqüentemente com pacientes em plena idade reprodutiva, com história de câncer de mama e que desejam gestar. Além disso, a mulher atual, por questões pessoais, profissionais e até educacionais, tende a postergar a maternidade para a 3ª e 4ª décadas de vida, período em que o câncer de mama vem crescendo em incidência, aumentando os casos associados à gravidez.

Até o presente momento, embora a experiência individual de especialistas seja pequena, não foi observado efeito prognóstico negativo da gravidez nesses casos,

possibilitando que mulheres tratadas por câncer de mama tornem-se mães e realizam seu sonho de mulher.

A ação pouco conhecida das alterações hormonais da gravidez na paciente com história de câncer de mama nos motivou a realizar esta revisão bibliográfica, com o objetivo de analisar a influência da gestação nessas pacientes e permitiu-nos obter conclusões interessantes a partir da literatura disponível.

ASPECTOS CLÍNICOS

Evidências epidemiológicas, clínicas e experimentais têm demonstrado a importante relação dos hormônios sexuais na etiologia do câncer de mama e na promoção da carcinogênese mamária, particularmente pela estimulação da proliferação do epitélio ductal e terminal na mama, assim como pelo crescimento e pela diferenciação dos lóbulos mamários¹².

Alguns estudos têm demonstrado um aumento de 15% a 30% nos níveis de estrogênio plasmático total e livre e uma diminuição significativa na globulina carreadora de hormônios sexuais (SHBG) em pacientes com câncer de mama pré-menopáusicas. Contudo, devido à atividade mitótica máxima do epitélio mamário observada na fase lútea tardia, sugere-se que a progesterona, pelo menos na presença do estrogênio, induz atividade mitótica no epitélio mamário como um fator sinérgico¹⁰.

Os conhecidos fatores de risco reprodutivos para câncer de mama: menarca precoce, menopausa tardia, idade da primeira gestação, baixa paridade e lactação estão implicados na maior ou menor exposição cumulativa do tecido mamário às alterações hormonais endógenas do estrogênio e da progesterona, características do ciclo menstrual¹⁵. Por exemplo, sabe-se que ocorre uma diminuição de aproximadamente 20% no risco de câncer de mama resultante de cada ano de atraso na menarca e que mulheres com menopausa natural antes dos 45 anos apresentam a metade do risco de câncer de mama que mulheres com menopausa tardia, após os 55 anos¹⁰.

A relação entre amamentação e sua duração com o risco de câncer de mama tem sido avaliada em muitos estudos, alguns evidenciando nenhuma associação significativa^{2,20} e outros, uma redução do risco decorrente da supressão hormonal relacionada com lactação, particularmente em mulheres pré-menopáusicas^{8,13,28}. O risco de câncer de mama envolvendo o uso de medicação hormonal como contraceptivos orais, terapia de reposição hormonal (TRH) e drogas usadas no tratamento da infertilidade é um assunto controverso que requer novas análises. Muitos estudos sugerem que o uso de anticoncepcionais orais aumenta até duas vezes o risco de desenvolvimento de câncer de mama em idade precoce, o qual se torna indetectável após 10 anos de suspensão dos mesmos. Também evidenciam aumento discreto no risco de câncer de mama com o aumento da duração da reposição hormonal (de 2,2 a 3,1 por ano de TRH)^{4,10}.

Como discutimos anteriormente, a iniciação e a promoção do crescimento do câncer de mama são estimuladas pelo estrogênio, no entanto, ainda é questionável o efeito dos hormônios da gestação na estimulação ou aceleração do crescimento de micrometástases, bem como na estimulação da carcinogênese de novos tumores primários. A gravidez é caracterizada por um grande aumento nas concentrações de estrogênios maternos: a estrona, o estradiol e o estriol. Durante a gravidez, as excreções de estrona e estradiol iniciam de 6 a 10 semanas de gestação e aumentam cerca de 100 vezes os valores não-gravídicos, enquanto o estriol é detectável pela primeira vez com 9 semanas de gestação e eleva-se

cerca de mil vezes acima dos níveis não-gravídicos. A progesterona, produzida inicialmente pelo corpo lúteo e após pela placenta, aumenta progressivamente seus níveis chegando a concentrações entre 100 e 200 mg/ml na gestação a termo. Outros hormônios como o fator de crescimento epidérmico e a prolactina encontram-se elevados durante a gestação²⁵.

Um dos grandes questionamentos quanto à gestação após o tratamento por câncer de mama é a possível ação da alta concentração de estrogênios associada à gestação como fator de crescimento no câncer de mama, com conseqüente efeito prognóstico negativo. O efeito da concorrente ou subsequente gravidez tem sido estudado em pacientes com câncer de mama para determinar se a mesma influencia ou não significativamente o prognóstico do câncer de mama. No entanto, na literatura encontramos poucos estudos avaliando gravidez após câncer, sendo a maioria deles retrospectivos, observacionais e com pequeno número de casos.

Von Schoutz et al. investigaram a influência prognóstica da gravidez cinco anos antes e após o diagnóstico de câncer de mama. Eles concluíram que mulheres com uma gravidez antes do diagnóstico de câncer de mama têm tumores um pouco maiores que os do grupo controle, sem diferir quanto ao grau de acometimento linfonodal e aos receptores de estrogênio. Não houve evidência de que mulheres com gravidez durante os cinco anos precedentes ou posteriores ao diagnóstico de câncer de mama teriam pior prognóstico comparadas com mulheres sem gravidez durante o mesmo período. Seguindo os autores, as alterações hormonais associadas à gravidez têm pouca ou nenhuma influência no prognóstico de câncer de mama²⁷.

Kroman et al. estudaram 5.725 mulheres com câncer de mama primário, das quais 173 engravidaram após seu tratamento. Os resultados demonstraram que as mulheres com gestação a termo após tratamento para câncer de mama tiveram uma redução não-significativa no risco de morte quando comparadas com as pacientes-controle, após ajuste quanto a idade do diagnóstico, estágio da doença (tamanho tumoral, grau de acometimento axilar e grau histológico) e história reprodutiva prévia ao diagnóstico. Tanto os abortos espontâneos como os induzidos após tratamento para câncer de mama não influenciaram o prognóstico. Os autores concluíram que não há evidência de que a gravidez após o tratamento de câncer altere o prognóstico¹⁴.

Malamos et al. avaliaram 21 pacientes que engravidaram após o diagnóstico de câncer de mama e também concluíram que as taxas de recorrência e

sobrevida das pacientes com gestação subsequente ao diagnóstico de câncer de mama não diferem das de pacientes com mesma idade e estágio de doença, que não tenham engravidado¹⁸.

Lethaby et al. observaram que a incidência de gravidez subsequente ao diagnóstico de câncer de mama é de 3,9% e que não houve diferença significativa na sobrevida entre pacientes que engravidaram após o diagnóstico de câncer de mama e as que nunca engravidaram¹⁷.

A escassez de dados sobre subsequente gravidez em pacientes com câncer de mama, discutidos até o momento, são derivados de estudos retrospectivos que enfocam, principalmente, a sobrevida. Em geral, as séries sugerem que essas pacientes apresentam sobrevida igual ou superior a pacientes sem subsequente gravidez^{6,22,23}.

O aborto nos casos de gestação durante ou após câncer de mama não refletiu em aumento nas taxas de sobrevida, motivo pelo qual se contra-indica a interrupção da gestação em pacientes aparentemente livres de recorrências ou de câncer residual após o tratamento completo para câncer de mama¹⁹.

Apesar de os estudos não demonstra efeito deletério na sobrevida de pacientes com gravidez após câncer de mama, usualmente se desaconselha a gestação nos primeiros anos após o diagnóstico de câncer de mama⁹. Petrek, em sua revisão, recomenda um atraso na gravidez após câncer de mama de dois anos ou mais, evitando dessa maneira o período de maior recorrência do câncer de mama²³. Em outro estudo, pacientes que engravidaram dentro de 6 meses do diagnóstico tiveram comparativamente pior prognóstico: 54% de sobrevida em 5 anos comparado com 100% para pacientes com um intervalo de cinco anos ou mais entre o diagnóstico e a gravidez¹⁰.

O diagnóstico precoce do câncer de mama tem permitido o tratamento conservador da mama associado à radioterapia em número crescente de pacientes. Alguns estudos avaliaram a gravidez subsequente à história de câncer de mama em relação à proporção de pacientes que amamentaram na mama tratada, fatores relacionados com a presença ou a ausência de lactação e habilidade para amamentação com sucesso. Concluíram que a mama não tratada geralmente não apresenta problemas quanto à amamentação e o intervalo entre o tempo do tratamento e o parto não afeta adversamente a lactação da mama tratada¹¹.

A monitorização da paciente grávida para recorrência de câncer de mama, conforme recomendações da American Society of Clinical Oncology (ASCO), deve

seguir as mesmas orientações dadas ao controle de pacientes não grávidas⁵. Alguns artigos têm demonstrado nenhuma contra-indicação para realização de radiografias convencionais com proteção abdominal e pelviana. A ressonância magnética é de alta acurácia e segura para o feto, particularmente sendo útil para o diagnóstico ou a confirmação de metástases ósseas, hepáticas e cerebrais¹⁰.

Nos últimos anos, com a dismistificação da reconstrução mamária imediata, o retalho miocutâneo de reto abdominal inferior (TRAM) tem sido empregado como excelente método de reconstrução da mama. Poucos casos foram descritos na literatura de gravidez em pacientes mastectomizadas com reconstrução mamária com TRAM. Alguns questionamentos em relação ao TRAM referem-se à influência da perda de um ou ambos músculos retos abdominais e sua aponeurose na distensibilidade da parede abdominal e na força da prensa abdominal por esses músculos. A remoção dos músculos reto abdominais para a reconstrução mamária com TRAM não parece impedir a normal evolução de uma gestação até o parto, seja vaginal, seja cesáreo. Baseada nessas evidências, a reconstrução mamária com TRAM, antes considerada uma contra-indicação em mulheres em idade reprodutiva, passa a ser uma alternativa viável em pacientes jovens com desejo de gestar após o tratamento para o câncer de mama^{3,16,21}. As fotos 1 e 2 referem-se à paciente de 28 anos, com diagnóstico de câncer de mama aos 26

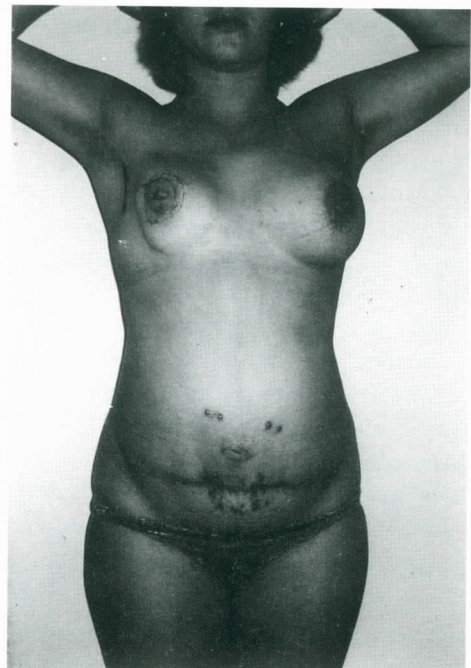


Foto 1 – RPS com 20 semanas de gestação, após 14 meses da mastectomia e reconstrução imediata

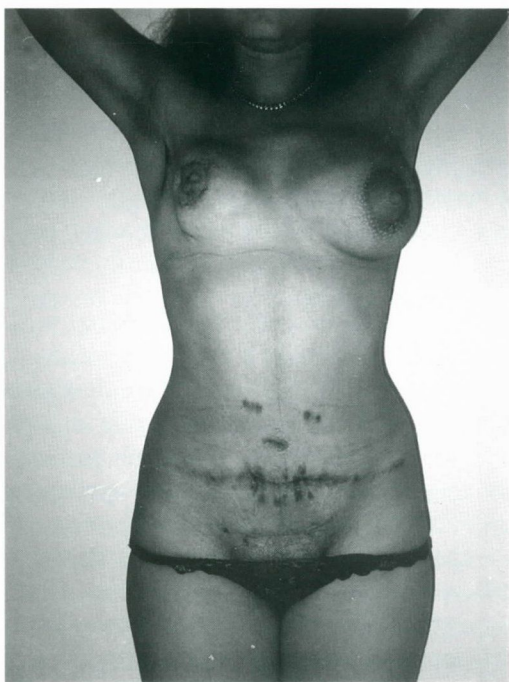


Foto 2 – RPS 50 dias após a cesariana

anos e que realizou mastectomia radical modificada com reconstrução mamária imediata com TRAM.

Uma questão importante que deve ser exposta e discutida com a paciente é quanto ao risco de infertilidade devido à falência ovariana decorrente do tratamento quimioterápico, seja adjuvante, seja neo-adjuvante. A infertilidade após tratamento para câncer de mama é diretamente proporcional à idade da paciente, dose, duração e tipo de quimioterápicos usados, sendo os agentes alquilantes, especialmente a ciclofosfamida e o melfalano, a categoria de drogas que mais frequentemente induz falência ovariana. Pacientes com história de câncer de mama e com menos de 35 anos toleram altas doses cumulativas de quimioterápicos antes do estabelecimento da amenorréia, com grandes chances de retorno na função ovariana após a descontinuidade da quimioterapia, possibilitando uma gestação^{19,24}. Por exemplo, com o uso do FAC, 32% das pacientes apresentam amenorréia temporária durante o tratamento e somente 9% desenvolvem amenorréia permanente¹⁹.

Na literatura, a fertilização *in vitro* (FIV) e a criopreservação do embrião, com ciclos ovulatórios naturais prévios ao curso de quimioterapia para câncer de mama, têm sido propostas como alternativas na preservação da fatura fertilidade. Outras opções são a criopreservação do tecido ovariano para fins de autotransplante e isolamento e manutenção *in vitro* dos oócitos. Para pacientes inférteis pós-quimioterapia em que embriões não tenham sido criopreservados, outra opção é a doação de oócitos seguida por FIV, mas essa técnica apresenta implicações psicológicas, legais e éticas^{7,26}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Muitas pacientes jovens com câncer de mama se preocupam com sua subsequente fertilidade e questionam sobre a possibilidade de uma gravidez após o tratamento completo. Até o momento, os poucos artigos publicados têm demonstrado que uma gravidez após câncer de mama não afeta adversamente a sobrevida dessas pacientes. Diante de uma paciente que expressa desejo de gestação futura após tratamento para câncer de mama, o mastologista deve discutir a probabilidade estatística de uma falência ovariana iatrogênica, baseada nos tipos de drogas quimioterápicas e na idade da paciente. É necessário também enfatizar que não dispomos de dados conclusivos quanto ao uso das novas drogas quimioterápicas. Os especialistas envolvidos devem expor que, apesar de os estudos disponíveis não demonstrarem efeito prognóstico negativo da gravidez sobre o câncer de mama, tanto a gravidez como as técnicas de FIV expõem a paciente a altas concentrações de esteróides sexuais, cuja ação exata sobre o tecido mamário ainda é desconhecida. É necessário considerar o aconselhamento a respeito das implicações psicológicas, éticas e legais da FIV e sugerir outras alternativas como a adoção. O médico deve estar apto a lidar com a incerteza da seguridade da subsequente gravidez e com a necessidade de restaurar a saúde e a boa qualidade de vida dessas pacientes, incluindo a maternidade. Após a exposição desses aspectos envolvidos no aconselhamento, cabe à paciente informada decidir quanto à gravidez após o câncer de mama e ao médico, apoiá-la seja qual for a decisão tomada.

KEY WORDS

Breast cancer;
Prognosis and pregnancy.

ABSTRACT

THE END OF A MITH: PREGNANCY AFTER BREAST CANCER

Pregnancy after breast cancer has been discussed for the last decades due to the increase of the disease in younger women. The authors review and discuss the action of hormonal effects in pregnancy and its influence on survival and prognosis in patients with breast cancer history.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARIEL IM, KEMPNER R. The prognosis of patients who become pregnant after mastectomy for breast cancer. *International Surgery* 1989; 74(3): 185-187.
2. BRINTON LA, POTISCHMAN NA, SWANSON CA et al. Breastfeeding and breast cancer risk. *Cancer Causes & Control* 1995; 6(3): 199-208.
3. CHEN L, HARTRAMPF Jr. CR, BENNETT GK. Successful Pregnancies following TRAM Flap Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1993; 91(1): 69-71.
4. COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. ICRF Cancer Epidemiology Unit, Radcliffe Infirmary, Oxford, UK Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996; 347(9017): 1713-1727.
5. COLLICHIO FA, AGNELLO R, STALTZER J. Pregnancy after breast cancer: from psychosocial issues through conception. *Oncology* 1998; 12(5): 759-65, 769, discussion 770, 773-775.
6. DANFORTH DN. How subsequent pregnancy affects outcome in women with a prior breast cancer. *Oncology* 1991; 11: 23-29.
7. DONNEZ J, BASSIL S. Indications for cryopreservation of ovarian tissue. *Hum Reprod Update* 1998; 4(3): 248-259.
8. ENGER SM, ROSS RK, HENERSON B, BERNSTEIN L. Breastfeeding history, pregnancy experience and risk of breast cancer. *Brit J Cancer* 1997; 76(1): 118-123.
9. GALLENBERG MM, LOPRINZI CL. Breast Cancer and Pregnancy. *Seminars in Oncology* 1989; 16(5): 369-376.
10. HENDERSON BE, BERNSTEIN L. Endogenous and Exogenous Hormonal Factors. In: HARRIS JR, LIPPMAN ME, MORROW M, HELLMAN S. *Diseases of the Breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ. 1996; 185-200.
11. HIGGINS S, HAFFTY BG. Pregnancy and lactation after breast-conserving therapy for early stage breast cancer. *Cancer* 1994; 73(8): 2175-2180.
12. HULKA BS, LIU ET, LININGER, RA. Steroid hormones and risk of breast cancer. *Cancer* 1994; 1: 74(3 Suppl): 1111-1124.
13. KATSOUYANNIK, LIPWORTH L, TRICHOPOULOU A, SAMOLI E, STUVER S, TRICHOPOULOUS D. A case-control study of lactation and cancer of the breast. *British Journal of Cancer* 1996; 73(6): 814-818.
14. KROMAN N, JENSEN MB, MELBYE M, WOHLFAHRT J, MOURIDSEN HT. Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment? *Lancet* 1997; 350(9074): 319-322.
15. KVALE G. Reproductive factors in breast cancer epidemiology. *Acta Oncologica* 1992; 31(2): 187-194.
16. LAWRENCE WT, McDONALD HD. Pregnancy After Breast Reconstruction with a Transverse Rectus Abdominis Musculocutaneous Flap. *Annals of Plastic Surgery* 1986; 16(4): 354-355.
17. LETHABY AE, O'NEILL MA, MASON BH, HOLDAWAY IM, HARVEY VJ. Overall survival from breast cancer in women pregnant or lactating at or after diagnosis. Auckland Breast Cancer Study Group. *International Journal of Cancer* 1996; 67(6): 751-755.

18. MALAMOS NA, STATHOPOULOS GP, KERAMOPOULOS A, PAPADIAMANTIS J, VASSILAROS S. Pregnancy and offspring after appearance of breast cancer. *Oncology* 1996; 53(6): 471-475.
19. McINNES S, SCHILSKY R. Infertility following cancer chemotherapy. In: CHABNER BA, LONGO DL. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Pub. 1996; 31-44.
20. MICHELS KB, WILLET WC, ROSNER BA et al. Prospective assessment of breastfeeding and breast cancer incidence among 89,887 women. *Lancet* 1996; 347(8999): 431-436.
21. MIZGALA CL, HARTRAMPF Jr CR, BENNETT GK. Assessment of the Abdominal Wall after Pedicled TRAM Flap Surgery: 5- to 7-Year Follow-Up of 150 Consecutive Patients. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1994; 93(5): 988-1002.
22. PETREK JA. Breast cancer and pregnancy. In: HARRIS JR, LIPPMAN ME, MORROW M, HELLMAN S. *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven Pub. 1996; 883-892.
23. PETREK JA. Pregnancy safety after breast cancer. *Cancer* 1994; 74(1): 528-531.
24. REICHMAN BS, GREEN KB. Breast cancer in young women: effect of chemotherapy on ovarian function, fertility, and birth defects. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994; (16): 125-129.
25. SPEROFF L, GLASS RH, KASE NG. A endocrinologia da gestação. Os hormônios esteróides e protéicos da gestação. In: *Endocrinologia Ginecológica Clínica e Infertilidade*. 5^a ed. São Paulo: Manole. 1995; 259-299.
26. SURBONE A, PETREK JA. Childbearing Issues in Breast Carcinoma Survivors. *Cancer* 1997; 79(7): 1271-1278.
27. VONSCHOUTZE, JOHANSSON H, WILKING N, RUTQVIST LE. Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. *Journal of Clinical Oncology* 1995; 13(2): 430-434.
28. YOO KY, TAJIMA K, KUROISHI T et al. Independent protective effect of lactation against breast cancer: a case-control study in Japan. *American Journal of Epidemiology* 1992; 135(7): 726-733.

Endereço para correspondência:

*Kenia Melissa Borghetti
Rua Luciana de Abreu, 471/601
Bairro Moinhos de Vento
90570-060 – Porto Alegre – RS*



Soraya de Paula Paim
 Wagner Antônio Paz
 Gustavo Lanza de Mello
 Mara Costa Dutra
 Rodrigo Campos Christo
 Fabyola Jorge Cruz
 Antônio Francisco Souza

*Hospitais Luxemburgo e
 Mário Penna*

METÁSTASE MAMÁRIA DE CARCINOMA DE ESÔFAGO

Rev bras Mastol 1999; 9: 173-175

UNITERMOS

Carcinoma de esôfago;
 Mama;
 Metástase mamária.

RESUMO

Metástases para a mama originadas de neoplasias extramamárias são raras. Sua incidência varia de 0,4% a 2,0%. Os autores relatam caso de carcinoma epidermóide do esôfago com metástase para a mama em um paciente do sexo masculino e fazem uma revisão da literatura quanto ao sítio de maior frequência, achados clínicos, métodos diagnósticos e tratamento.

Aceito para publicação em junho de 1999

INTRODUÇÃO

O objetivo deste estudo é relatar um caso de carcinoma epidermóide do esôfago com metástase para a mama, diagnosticado no Serviço de Mastologia do Hospital Luxemburgo/Mário Penna (Belo Horizonte-MG), em um paciente de 60 anos, do sexo masculino, com diagnóstico dos tumores primário e metastático confirmados histologicamente.

RELATO DE CASO

Paciente de 60 anos, do sexo masculino, negro, etilista e tabagista há 30 anos. Foi admitido no serviço de cirurgia geral em janeiro de 1998 com história de emagrecimento e disfagia progressiva há, aproxima-

damente, 1 ano. O paciente havia sido submetido à endoscopia digestiva alta com biópsia do esôfago, que descrevia tumoração vegetante de 8 cm de diâmetro, localizada no terço distal do esôfago com anátomo-patológico compatível com carcinoma epidermóide. Em fevereiro de 1998 foi realizada laparotomia exploradora que evidenciou um tumor irrissecável sendo submetido à gastrostomia e terapia paliativa com radioterapia. Durante o tratamento radioterápico, foi observado nódulo na mama direita, tendo sido solicitada a avaliação mastológica. O paciente relatava o aparecimento de um nódulo na mama direita com evolução de 5 meses, doloroso, de crescimento rápido e progressivo. Ao exame, apresentava-se com um tumor retroareolar à direita, de consistência endurecida, medindo 5,0 cm x 4,0 cm, aderido a pele e com retração papilar (Figura 1). Axilas e fossas supra e infraclaviculares encontravam-se clinicamente negativas. Foi realizada a punção biópsia aspirativa que mostrou esfregaço com



Figura 1 – Tumor retroareolar à direita, medindo 5,0 cm x 4,0 cm, aderido a pele e com retração papilar

numerosas células atípicas, de núcleos hiperocrômicos revestidos por escasso citoplasma, compatível com malignidade. Não foi realizada propedêutica por imagem.

Em março de 1998, o paciente foi submetido a uma mastectomia total cuja histologia revelou carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado (figuras 2, 3 e 4).

Após o término da radioterapia, o paciente recebeu alta hospitalar evoluindo para o óbito em junho do mesmo ano por disseminação do tumor primário.

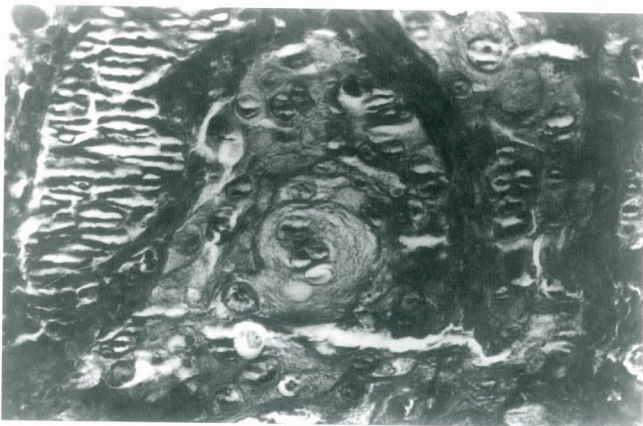


Figura 2 – Carcinoma epidermóide do esôfago (detalhe das células escamosas atípicas formando massas com infiltração do estroma – HE: ± 400 x)

DISCUSSÃO

A metástase mamária foi descrita pela primeira vez por Trevithick em 1903, proveniente de um sarcoma de células reticulares¹. A incidência das metástases para a

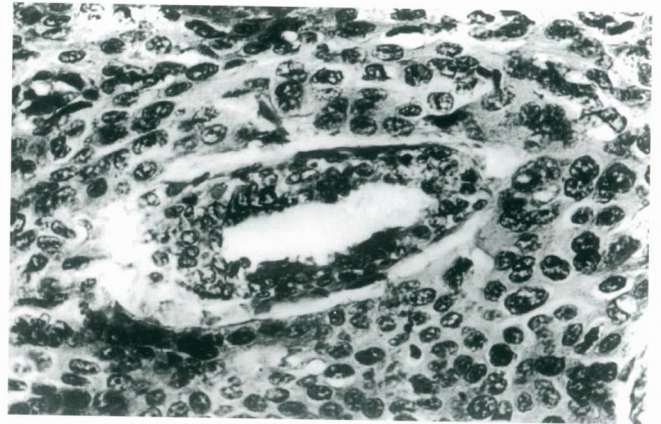


Figura 3 – Metástase mamária (panorâmica mostrando estruturas canaliculares envolvidas por proliferação de células escamosas atípicas, formando massas de células – HE: ± 400 x)



Figura 4 – Metástase mamária (estrutura ductal envolta por proliferação de células escamosas atípicas de núcleos hiperocrômicos, revestidos por escasso citoplasma que formam massas celulares – HE: ± 400 x)

mama, na literatura, varia de 0,4% a 2,0% de todos os tumores malignos da mama^{2,3,4,5}. Os achados de autópsia têm mostrado uma incidência de 1,7% a 6,6%^{4,5}.

Os tumores primários que mais freqüentemente originam metástases para a mama são os linfomas, seguidos do melanoma e do carcinoma broncogênico^{1,2,4,5}. No homem, o sítio mais comum é o adenocarcinoma de próstata, e na criança é o rabdomyosarcoma.

Clinicamente, as metástases mamárias manifestam-se como lesões únicas, em 85% dos casos^{2,4,5}, firmes, móveis, indolores, de crescimento rápido e progressivo, com maior freqüência no quadrante súpero-lateral. A principal localização no homem é a retroareolar². Raramente ocorre o envolvimento dos linfáticos da derme e dos linfonodos axilares. A descarga papilar não é freqüente.

A mamografia tem valor limitado para o diagnóstico destes casos. Os achados mais comuns são as lesões nodulares arredondadas e bem circunscritas, assemelhando-se mais a lesões benignas como cistos ou fibroadenomas que com tumores malignos^{2,5}, e, normalmente, não há distorção da arquitetura do parênquima mamário, microcalcificações ou espessamento da pele^{1,2}.

Os achados da citologia, às vezes, não são suficientes para distinguir entre um tumor primário e a lesão metastática.

Quando indicada, a biópsia excisional é o método de escolha, promovendo um controle local adequado,

associada ou não à radioterapia, dependendo do tumor primário e de seu estágio clínico. A mastectomia simples é necessária, algumas vezes, quando o tumor é volumoso o bastante para não permitir somente a exérese excisional.

As metástases mamárias, quando presentes, evidenciam um tumor primário em estágio avançado. O tratamento daquelas não altera o prognóstico da doença, uma vez que 80% dos pacientes falecem num período máximo de 1 ano após o diagnóstico da metástase^{3,4}.

KEYWORDS

Esophagus carcinoma;
Breast;
Breast metastasis.

ABSTRACT

BREAST METASTASIS FROM ESOPHAGUS CARCINOMA – CASE REPORT

Breast metastasis from extramammary tumors are rare. Its incidence ranges from 0.4 to 2.0%. Authors report a case of a esophagus squamous carcinoma with metastasis in the breast of a male patient. They review the literature focusing on the most frequent sites, clinical aspects, diagnostic methods and treatment.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CHAIGNAUT B, HALL TJ, POWERS C, SUBRAMONY C, SCOTT-CONNER. Diagnosis and natural history of extramammary tumors metastatic to the breast. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 49-53.
2. DOMANSKI HA. Metastases to the breast from extramammary neoplasms. *Acta Cytol* 1996; 40: 1293-1300.
3. EISENBERG AJ, HADJU SI, WILHELMUS J, MELAMED MR, KINNE D. Preoperative aspiration. Cytology of breast tumors. *Acta Cytol* 1986; 30: 135-146.
4. SILVERMAN JF, FELDMAN PS, COVELL JL, FRABLE JW. Fine-needle aspiration cytology of neoplasms metastatic to the breast. *Acta Cytol* 1987; 31: 291-300.
5. SNEIGE N, ZACHARIAH S, FANNING TV, DEKMEZIAN RH, ORDONEZ MG. Fine-needle aspiration cytology of metastatic neoplasms in the breast. *Am J Clin Pathol* 1989; 92: 27-35.

Endereço para correspondência:

*Wagner Antônio Paz
Hospital Luxemburgo
Rua Gentios, 1.350 – Luxemburgo
30380-490 – Belo Horizonte, MG*



*Sérgio Bruno Hatchsbach
José Clemente Linhares
João Antônio Guerreiro
Heldenrson Foletto
Anne Karoline Groth*

*Serviço de Ginecologia e
Mama do Hospital Erasto
Gaertner*

SCHWANNOMA MALIGNO METASTÁTICO PARA A MAMA

Rev bras Mastol 1999; 9: 176-178

UNITERMOS

Mama;
Metástase;
Schwannoma;
Tumores extramamários.

Aceito para publicação em junho de 1999

RESUMO

Metástases para a mama de neoplasias extramamárias são raras. Descrevemos um caso de Schwannoma maligno metastático para a mama com o objetivo de realizar estudo citopatológico dessa neoplasia e promover o reconhecimento de lesões mamárias como metastáticas para evitar procedimentos radicais desnecessários.

INTRODUÇÃO

Metástases para a mama de neoplasias extramamárias são raras. Descrevemos um caso de Schwannoma maligno metastático para a mama seis anos após a ressecção do tumor primário de paramétrio.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Relatamos o caso de uma paciente feminina, 37 anos que procurou nosso serviço com a queixa de dor em hipogástrio. Ao exame foi constatada a presença de uma grande massa pélvica esquerda, fixa à pelve óssea, dura, medindo aproximadamente 12 cm de diâmetro, rechaçando o colo uterino e impedindo sua visibilização ao exame especular. Foi realizada laparotomia exploradora com ressecção de tumor envolvendo o paramétrio esquerdo e deslocando a bexiga e o reto lateralmente. O exame anátomo-patológico revelou o laudo histológico de Schwannoma maligno.

A paciente permaneceu assintomática por seis anos, quando referiu a presença de nódulo volumoso e indolor em mama direita. Ao exame observava-se a presença de massa tumoral indolor, endurecida, ocupando todo o quadrante súpero-lateral da mama direita, medindo 8 x 9 cm e nódulo indolor, fixo, medindo 4 x 3 cm na axila.

O laudo da mamografia demonstrou a presença de imagem densa com contornos bocelados estendendo-se à região axilar. Foi submetida à "core biopsy" e PAAF. Os esfregaços do material obtido por meio de PAAF revelou alta celularidade, contendo agrupamentos de células fusiformes em várias regiões do esfregaço. Alguns desses agrupamentos mostravam características de entrelaçamento de fascículos e outros tinham uma tendência à paliçada. (Figura 1). O aspecto do fragmento obtido por biópsia era caracterizado por áreas sólidas, de alta celularidade organizadas em paliçadas e áreas com tecido celular menos denso com alterações mixóides (Figura 2). Os quadros citológico e anátomo-patológico eram compatíveis com Schwannoma maligno metastático.

Exames complementares como ultra-sonografia hepática e pélvica, radiografias de tórax e de articulação escápulo-umeral não evidenciaram doença metastática para outras regiões.

A paciente retornou somente quatro meses depois, apresentando massas irressecáveis em mama e fossa supraclavicular direita, sendo proposto tratamento quimioterápico, o qual a paciente recusou.

A paciente permanece viva com a lesão metastática e sem tratamento quinze meses após o diagnóstico.

DISCUSSÃO

Metástases para a mama de tumores extramamários são raros¹, e nenhum fator predisponente foi identificado até agora. Depois da mama contralateral e das leucemias, que são comumente excluídas da maioria das séries, o sítio primário mais comum é o melanoma, seguido de ovário e pulmão². Não é comum o Schwannoma maligno metastizar para a mama, só sendo descrito em casos isolados⁴.

A maioria dos pacientes tem neoplasia já conhecida no momento da apresentação das metástases mamárias, porém essas podem ser a primeira manifestação de uma lesão primária oculta^{1,2}.

Geralmente as metástases mamárias se apresentam como nódulos palpáveis, únicos, móveis, bem delimitados, superficiais e indolores^{2,3}. Eventualmente causam alterações na conformação da pele quando o tumor é suficientemente grande. Outra característica importante é o crescimento rápido. Há uma preferência pela mama esquerda e pelo quadrante súpero-lateral^{1,2}.

A mamografia pode ser normal ou seguir um padrão definido: massa única, circunscrita, não associada a microcalcificações. A ausência de reação desmoplásica, que é típica de lesões primárias, explica o mesmo tamanho do nódulo no exame físico e na mamografia^{1,2} como no caso apresentado.

Existe linfonodomegalia axilar em 14%-42%¹ dos pacientes. Nosso caso apresentava um nódulo de 4 x 3 cm no momento do diagnóstico.

Se houver suspeita de metástase mamária, deve ser realizada mamografia para excluir um tumor primário¹.

Os aspectos citopatológico e histopatológico são variados, não existindo uma característica única especí-

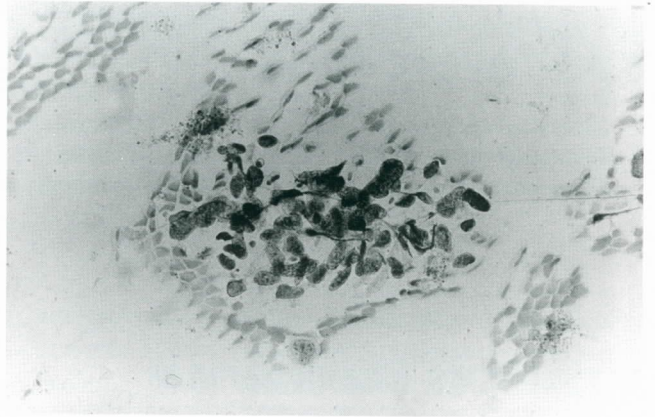


Figura 1 – Aspecto citológico: agrupamento de células fusiformes com características de entrelaçamento de fascículos

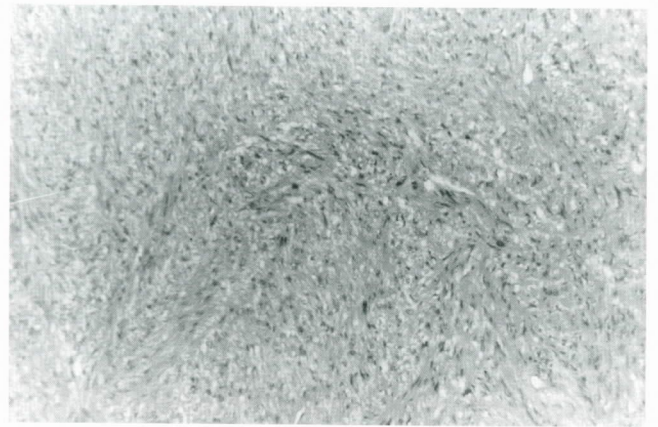


Figura 2 – Aspecto histológico: regiões de alta celularidade organizadas em paliçada e áreas de tecido celular mais frouxo

fica para o diagnóstico. No entanto a presença de células fusiformes distribuídas em paliçadas sugerem fortemente o diagnóstico de Schwannoma maligno. Porém é infreqüente esse achado em esfregaços de PAAF⁵.

O prognóstico dos pacientes com doença metastática para a mama é pobre, já que essa é uma precursora de doença disseminada com curso fulminante, apresentando 80% de morte no primeiro ano^{1,2}.

O diagnóstico correto de metástases mamárias é importante em pacientes com lesão primária oculta, para evitar mutilações desnecessárias, mas também naqueles com lesão primária conhecida para direcionar corretamente o tratamento, apesar do prognóstico reservado associado aos tumores metastáticos para a mama^{1,2}.

.....

KEY WORDS

Breast;
Metastasis;
Malignant schwannoma;
Extramammary tumors.

.....

ABSTRACT

BREAST METASTASIS FROM MALIGNANT SCHWANNOMA

Metastases to the breast from extramammary neoplasms are unusual. We present a case of malignant schwannoma metastatic to the breast with the objective of studying the cytopathologic aspects.

.....

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMICHETTI M, PERANI B, BOI S. Metastases to the breast from extramammary malignancies. *Oncology* 1990; 47: 257-260.
2. CHAIGNAUD B, HALL TJ, POWERS C, et al. Diagnosis and natural history of extramammary tumors metastatic to the breast. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 49-53.
3. MATSUDA M, SONE H, ISHIGURO S, et al. Fine needle aspiration cytology of malignant schwannoma metastatic to the breast. *Acta Cytol* 1989; 33: 372-376.

4. MOLDWIN RM, ORIHUELA E. Breast masses associated with adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1989; 63: 2229-2233.
5. SILVERMAN JF, WEAVER MD. Aspiration biopsy cytology of malignant schwannoma metastatic to the lung. *Acta Cytol* 1985; 29: 15-18.

Endereço para correspondência:

*João Antônio Guerreiro
Hospital Erasto Gaertner
Rua Dr. Ovide do Amaral, 201
Jardim das Américas
81520-060 – Curitiba, PR*



Em relação ao artigo publicado na Revista Brasileira de Mastologia “Fatores de risco para o câncer de mama e para lesões pré-malignas em mulheres assintomáticas no Distrito Federal” (Rev Bras Mast 1999; 9: 108-114), gostaria de fazer os seguintes comentários:

Os autores concluíram ser fatores de risco para as referidas doenças o antecedente pessoal de câncer de mama e uso de anticoncepcionais orais, enquanto que outros fatores de risco já estabelecidos na literatura internacional não apresentaram associação com câncer de mama e lesões pré-malignas (menarca precoce, menopausa tardia, antecedente familiar de câncer de mama, primiparidade tardia e nuliparidade). No caso dos anticoncepcionais orais, a razão de chances (RC) observada (3,7) é muito maior que aquela citada em trabalhos recentes de outros autores, como Brinton et al.¹ (RC 1,1 – não significativa), Ursin et al.⁵ (RC 1,4 – não significativa) e Price et al.⁴ (RC 1,73).

O que ocorre é que o estudo em questão foi um estudo transversal, envolvendo 3.209 mulheres assintomáticas, das quais apenas 28 apresentavam lesões malignas e 13 pré-malignas. Portanto, a relação entre controles e casos foi maior que 1:100, podendo gerar distorções nos resultados. Estudos casos-controle envolvendo maior número de casos apresentam maior sensibilidade para identificar fatores de risco.

Magnusson et al. (1998)², estudando 3.345 casos e 3.454 controles, observaram razão de chances de 1,96 quando existia história familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau, com intervalo de confiança (IC) de 95%, variando de 1,67 a 2,30 (estatisticamente significativa).

Em revisão sistemática seguida de metaanálise publicada em 1997, Pharoah et al.³ encontraram risco relativo (RR) de 1,9 (IC 95% de 1,7 a 2,0) quando existia antecedente de qualquer parente com câncer de mama, atingindo RR de 3,6 (IC 95% de 2,5 a 5,0), quando a mãe e a irmã apresentavam a doença.

Quanto à análise estatística do trabalho publicado na Revista Brasileira de Mastologia, variáveis numéricas foram transformadas em categóricas (como idade, por exemplo), diminuindo a sensibilidade da análise. Para a análise multivariada, considerando o pequeno poder estatístico da amostra, o ponto de corte de 0,05 para o valor de p foi muito rigoroso, pois não deviam ter sido descartadas variáveis como antecedente familiar ($p = 0,08$).

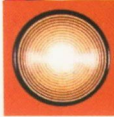
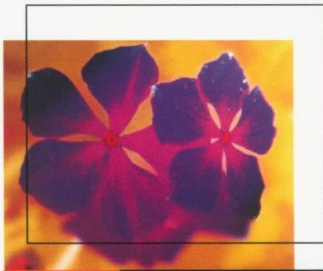
Espero com esses comentários contribuir com a qualidade dessa conceituada Revista.

Atenciosamente,

Dr. Luis Gerk de Azevedo Quadros

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRINTON LA, BROGAN DR, COATES RJ, SWANSON CA, POTISCHMAN N, STANFORD JB. Breast cancer risk among women under 55 year of age by joint effects of usage of oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Menopause* 1998; 5: 3, 145-15, 1.
2. MAGNUSSON C, COLDITZ G, ROSNER B, BERGSTRÖM R, PERSSON I. Association of family history and other risk factors with breast cancer risk. *Cancer Causes Control* 1998; 9: 259-267.
3. PRAROAH PD, DAY NE, DUFFY S, EASTON DF, PONDER BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and metaanalysis. *Int J Cancer* 1997; 71: 800-809.
4. PRICE MA, TENNANT CC, SMITH RC et al. Predictors of breast cancer in women recalled following screening. *Aust N Z J Surg* 1999, 69: 639-646.
5. URSING, ROSS RK, SULLIVAN HALLEY J, HANISCHR, HENDERSON B, BERNSTEIN L. Use of oral contraceptives and risk of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 50: 175-184.



navelbine[®]

vinorelbina

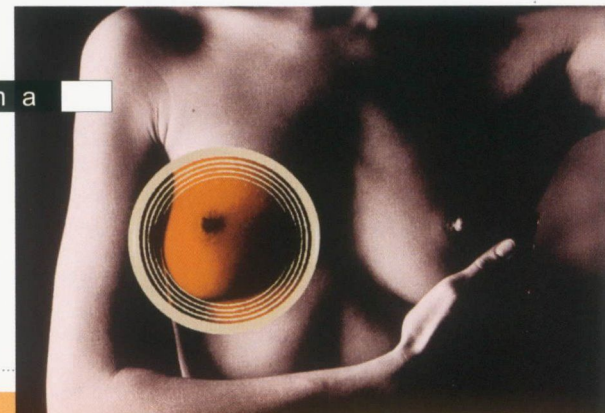
Estabelecendo novas coordenadas
em Câncer de Mama e Pulmão

pulmão

Aprovado pelo FDA



mama



navelbine)

EDITORIAL

NOVOS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Ana Maria J. Lengyel

NOTA DOS EDITORES

ARTIGOS ORIGINAIS

QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE NO CÂNCER DE MAMA – ESTÁDIOS II E III

Wagner Antônio Paz, Soraya de Paula Paim, Gustavo Lanza de Mello, Rodrigo Campos Christo, Mara Costa Dutra, Antônio Francisco Souza, Fabyola Jorge Cruz

ESTUDO DA CITOMETRIA DE FLUXO E DE OUTRAS VARIÁVEIS PROGNÓSTICAS EM CARCINOMA INVASIVO DE MAMA

Regina Paula Zambotti, Laurival A. De Luca, Fernando C. Schmitt

CISTOSSARCOMA FILODES DE MAMA: REVISÃO DE 20 CASOS

João Guerreiro, Raul Jablonsky Júnior, Dalton Kojima, Adriana Vanessa Santini

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

NORMATIZAÇÃO NO LAUDO DE MAMOGRAFIA NO BRASIL: A UTILIZAÇÃO DO MODELO AMERICANO (BI-RADS™)

Anabel Medeiros Scaranelo

MARCADORES TUMORAIS NO CÂNCER DE MAMA

Marcus Nascimento Borges

O FIM DE UM MITO: GRAVIDEZ APÓS CÂNCER DE MAMA

Kenia Melissa Borghetti, Maria Caleffi

RELATOS DE CASOS

METÁSTASE MAMÁRIA DE CARCINOMA DE ESÔFAGO

Soraya de Paula Paim, Wagner Antônio Paz, Gustavo Lanza de Mello, Mara Costa Dutra, Rodrigo Campos Christo, Fabyola Jorge Cruz, Antônio Francisco Souza

SCHWANNOMA MALIGNO METASTÁTICO PARA A MAMA

Sérgio Bruno Hatchsbach, José Clemente Linhares, João Antônio Guerreiro, Heldenrson Foletto, Anne Karoline Groth

CARTA AOS EDITORES
