

REVISTA BRASILEIRA
DE

Mastologia

4

3

2

1

2000

Volume 10 © Número 2 © Junho 2000



A comparação faz a diferença

TAXOTERE[®]

DOCETAXEL

CÂNCER DE MAMA
METASTÁTICO

EFICÁCIA SUPERIOR
AO PADRÃO.⁽¹⁾

TAXA DE RESPOSTA GLOBAL
(P=0,012)

60%
AT

DOXORRUBICINA
+ TAXOTERE[®]

47%
AC

DOXORRUBICINA
+ CICLOFOSFAMIDA

(1). NABHOLTZ, J. M. et al. Doxorubicin and docetaxel (AT) is superior to standard doxorubicin and cyclophosphamide (AC) as 1st line CT for MBC: randomized phase III trial. *Breast Cancer Res. Treat.*, 57(1):84, 1999.

Vide informações completas para prescrição.

Aventis Pharma Ltda.

A fusão da Hoechst Marion Roussel e Rhodia Farma.
Av. das Nações Unidas, 18001 • CEP 04795-900 • São Paulo • SP
www.aventispharma.com.br • www.medicalservices.com.br
Medical on Line 0800-168041



Aventis

ONCOLOGY



REVISTA BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia
Departamento Científico de Associação Médica Brasileira

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

Fundador: Antonio S.S. Figueira Filho

Volume 10 Número 2 Junho de 2000

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. Patricio

Produção editorial: Lilian Brazão

Diagramação: Edison J. Corali

Revisão: Ana Elis N. de M. Andrade e

Marta Pachiella

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 10

Número 2

Junho de 2000

EDITORIAL

53 LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE MAMA: TARDE PARA IGNORAR, CEDO PARA CONCLUIR

Alfredo Carlos S. D. Barros

ARTIGOS ORIGINAIS

55 RELAÇÃO ENTRE MARGEM CIRÚRGICA E RECIDIVA LOCAL NO TRATAMENTO CONSERVADOR DO CÂNCER DE MAMA

Jorge Villanova Biazus, Carlos Henrique Menke, José Antonio Cavaleiro, Eliane Goldberg Rabin, Chrystiane da Silva Marc, Clarissa Bacha Berti, Carolina Peukert

63 PESQUISA SOBRE MAMOGRAFIA ENTRE ESTUDANTES DO 6º ANO DE MEDICINA

Ana Luíza Drumond Pereira da Costa, Hilton Augusto Koch

69 AVALIAÇÃO HISTEROSCÓPICA DO ENDOMÉTRIO DE PACIENTES COM CARCINOMA DE MAMA NA PÓS-MENOPAUSA ANTES E APÓS O USO DE TAMOXIFENO

Manoel A. G. Gonçalves, Wagner J. Gonçalves, Marcelo M. Matias, Afonso C. P. Nazário, Edmund C. Baracat, Geraldo Rodrigues de Lima

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

75 FATORES PROGNÓSTICOS DO CÂNCER DE MAMA

Ana Lucia Amaral Eisenberg, Sérgio Koifman

88 NOVAS DROGAS NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Luciano Megale Costa, Auro del Giglio

RELATOS DE CASO

93 CARCINOSSARCOMA DE MAMA

Sérgio B. B. Hatschbach, José Clemente Linhares, João Antônio Guerreiro, Sérgio O. Ioshii, Raul Jablonski Jr., Paulo R. F. de Gois, Izara de A. Castro, Flávio Yoshioka

97 LEIOMIOMA DA MAMA

Roberto Hoskel Azoubel, Marluce Rodrigues Oliveira, Carla Rangel Leite Freitas

100 NEUROFIBROMA DE MAMA

Roberto de Oliveira Lima, Cristina Caetano Stefenon

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: WB 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 citados 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



Alfredo Carlos S. D. Barros

LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE MAMA: TARDE PARA IGNORAR, CEDO PARA CONCLUIR

Rev bras Mastol 2000; 10 (2): 53-54

Um dos maiores avanços nos últimos anos, em termos de tratamento cirúrgico do câncer de mama, foi, sem dúvida, a possibilidade da indicação seletiva da dissecação axilar decidida em função da análise do linfonodo sentinela (LS).

O cirurgião oncologista paraguaio Cabanas, em 1977, trabalhando com linfografia com corante vital no carcinoma de pênis, definiu o LS como sendo o primeiro linfonodo para onde drena a região do tumor. O assunto esteve adormecido até a década de 90, quando três publicações revolucionaram o assunto: em 1992, Morton referiu a impotência do LS no melanoma, em 1993, Alex e Krag descreveram a detecção do LS com gama-probe e, em 1994, Giuliano demonstrou a aplicação do LS no câncer de mama.

A partir dos trabalhos de Giuliano, em ritmo de progressão geométrica, multiplicaram-se os centros de Mastologia em todo o mundo para pesquisar LS e, nos últimos anos, têm sido publicados pelo menos 30 trabalhos por ano em revistas internacionais sobre o tema. O interesse pelo LS no câncer de mama difundiu-se rápida e progressivamente. Alguns cirurgiões mais ousados aceitaram a hipótese de pronto e até precipadamente logo tiraram conclusões; outros excessivamente tradicionais, geralmente com vocação para a observação e não para a pesquisa, ou repudiaram os novos conceitos e ignoraram o assunto ou preocuparam-se apenas em ressaltar as suas possíveis desvantagens. Parece-me, no entanto, que mais uma vez, a virtude está no bom senso e no equilíbrio fundamentado em evidências.

A análise judiciosa das publicações a respeito permite uma série de constatações:

- A dissecação axilar total de rotina representa um tratamento excessivo e desnecessário na imensa maioria dos carcinomas infiltrativos iniciais.
- A dissecação axilar total apresenta morbidade considerável: imediata – hemorragias, seromas e infecções; e tardia – parestesias no braço e tendência a linfedema.
- O LS pode ser identificado pelas técnicas de medicina nuclear (por meio da injeção do radiofármaco tecnécio ligado a um colóide), dos corantes vitais, ou pela associação de ambas.

- As taxas de identificação do LS e de sua acurácia em relação à predição do estado da axila são superiores com o método que emprega medicina nuclear, mas a confiabilidade do LS, quando identificado por corante, é aceitável.
- O risco da radiação no procedimento é desprezível se observadas as normas de segurança para o manuseio de material hospitalar radioativo.
- O índice de falsos-negativos do LS em relação ao estado da axila, em casos de axila clinicamente negativa, oscila em torno de 5%, dentro do aceitável para procedimentos diagnósticos e não-terapêuticos.
- Para tumores T1a e T1b, a acurácia de LS em relação à axila é de praticamente 100% e os falsos-negativos são quase nulos.
- A amostragem simples de axila é inferior à dissecação de LS para avaliar a axila.
- A localização radioguiada de lesões mamárias suspeitas e não-palpáveis (ROLL) é técnica factível e permite, ao mesmo tempo, a biópsia radioguiada e a identificação do LS em casos iniciais.
- Independentemente da localização tumoral na mama, algumas vezes o LS é identificado na cadeia mamária interna ou na fossa supraclavicular.
- O exame de congelação de LS apresenta considerável índice de resultados falsos-negativos, mas não apresenta falsos-positivos.
- O exame minucioso do LS, em exame diferido, com cortes a cada 50 μm e exame imunoistoquímico para citoqueratina, reduz o número de casos em que as axilas são equivocadamente consideradas negativas.
- Existe uma curva de aprendizado da metodologia pelo cirurgião, que é estimada em 20 a 30 casos para cada técnica.
- Vale ressaltar que, enquanto estudos de fase II são inúmeros, não existe, até o momento, nenhum estudo publicado de fase III tipo *clinical trial* prospectivo e randomizado comparando os resultados oncológicos do tratamento baseado na dissecação axilar orientado pelo LS com aqueles obtidos pela dissecação axilar completa convencional. E a conclusão sobre a eficiência dessa metodologia só poderá ser definitivamente consignada a partir da publicação de estudos de fase III. Existem alguns estudos desse tipo sendo levados a efeito na Itália e nos Estados Unidos, cujos resultados são ansiosamente aguardados para os próximos anos.

O tema LS no câncer de mama está na ordem do dia; não é um modismo insensato e não pode ser ignorado; ao contrário, fundamenta-se em hipótese fisiopatológica atraente, que tem sido validada nos trabalhos já publicados a respeito. Mas conclusões baseadas em evidências científicas comprovadas com resultados de sobrevivência global e livre de recidivas locorregionais e à distância não são, até o momento, disponíveis.

Assim, por enquanto, a cirurgia radioguiada e a dissecação axilar indicada em função do estado do LS devem ser praticadas em centros de pesquisa credenciados, sob protocolos de pesquisa aprovados ou, no máximo, ser oferecidas como opção para livre escolha de pacientes devidamente esclarecidas sobre o método, sempre diante de tumores iniciais com axilas clinicamente negativas, dispondo-se de metodologia adequada e tendo a equipe cirúrgica superando a curva de aprendizado.



Jorge Villanova Biazus
 Carlos Henrique Menke
 José Antonio Cavalheiro
 Eliane Goldberg Rabin
 Chrystiane da Silva Marc
 Clarissa Bacha Berti
 Carolina Peukert

RELAÇÃO ENTRE MARGEM CIRÚRGICA E RECIDIVA LOCAL NO TRATAMENTO CONSERVADOR DO CÂNCER DE MAMA

Rev bras Mastol 2000; 10 (2): 55-62

*Serviço de Mastologia do Hospital
 de Clínicas de Porto Alegre.*

UNITERMOS

Câncer de mama;
 Tratamento conservador;
 Margem cirúrgica;
 Recidiva local.

RESUMO

Os fatores prognósticos característicos das pacientes e/ou do tumor, assim como as medidas complementares ao tratamento cirúrgico, podem estar associados a um aumento do risco de recidiva local de câncer de mama nas pacientes submetidas a tratamento conservador. A literatura diverge muito quanto à influência desses fatores na taxa de recorrência local; contudo, a importância do comprometimento da margem cirúrgica é consenso. Afim de relacionar a extensão da margem de ressecção livre de tumor e a presença de recidiva local, bem como outras características do tumor associadas à recidiva, foi realizada análise retrospectiva de 219 pacientes submetidas a tratamento conservador de câncer de mama. A taxa de recidiva foi de 17,8%. Pacientes com margens de menor risco (livre acima de 0,5 cm), radioterapia, *boost* e idade acima de 45 anos apresentaram menores taxas de recidiva, não sendo, no entanto, estatisticamente significantes. As demais características histológicas do tumor (tamanho do tumor, grau histológico, invasão, comprometimento de linfonodos, necrose e receptor estrogênico) não demonstraram influência. Apenas a ampliação de margem cirúrgica diminuiu significativamente a ocorrência de recidiva local ($p = 0,04$), o que tem implicação direta na extensão da margem livre de tumor.

Aceito para publicação em dezembro de 1999

INTRODUÇÃO

O tratamento conservador do câncer de mama (quadrantectomia com ou sem linfadenectomia axilar) obtém taxas de sobrevida igual à mastectomia radical¹³.

Porém, a taxa de recidiva local tende a ser maior nas pacientes submetidas a tratamento conservador¹. A recidiva local parece não afetar a sobrevida global, mas apresenta a necessidade de um novo tratamento e o trauma da recorrência impõe grande grau de morbidade emocional⁴.

Certos fatores prognósticos característicos das pacientes e/ou do tumor podem ser associados a um aumento do risco de recidiva local de câncer de mama² e entre os fatores considerados de risco estão: idade da paciente, tipo histológico do tumor, grau histológico, tamanho do tumor, receptor hormonal, invasão linfovascular, necrose, componente intraductal, margem cirúrgica e linfonodos comprometidos. A literatura diverge muito quanto à influência desses fatores na taxa de recorrência local.

O objetivo desse trabalho é relacionar a extensão da margem de ressecção livre do tumor e a ocorrência de recidiva local de câncer de mama, o que constitui importante instrumento para se avaliar as técnicas cirúrgicas empregadas de rotina e se há ou não a necessidade de se modificar a conduta quanto à margem cirúrgica diante dos resultados obtidos. Secundariamente, observar as características do tumor associado à recidiva (tipo histológico, grau histológico, necrose, infiltração linfovascular e nervosa, componente intraductal extenso, receptores hormonais, número de linfonodos comprometidos e tamanho do tumor).

MÉTODO

Foi realizada a análise retrospectiva de pacientes submetidas a tratamento conservador (quadrantectomia com ou sem linfadenectomia axilar) no período de 1982 a 1997. A amostra foi selecionada a partir do banco de dados coletados dos prontuários do arquivo do hospital por fichas padronizadas, por acadêmicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, supervisionadas por um professor da equipe de mastologia da mesma instituição. Foram revisadas, primeiramente, 262 pacientes, sendo excluídas 43 pacientes por não preencherem os critérios de inclusão, por ausência de dados relevantes no exame anátomo-patológico ou por perda de seguimento. As 219 pacientes restantes permaneciam em acompanhamento. As variáveis consideradas para esse estudo foram: idade da paciente, data da cirurgia, tipo histológico do tumor (ductal invasor, lobular invasor, ductal *in situ*, papilar, mucinoso e medular), grau (segundo classificação de Scarff-Bloom-Richardson), presença de componente intraductal, invasão (bainha nervosa, linfovascular e outras), necrose, receptor estrogênico, tamanho do tumor (T1a – até 0,5 cm; T1b – 0,6 cm a 1 cm; T1c – 1,1 cm a 2 cm; T2 – 2,1 cm a 5 cm e T3 – > 5 cm), linfonodos comprometidos (0, 1-3, > 3), margem cirúrgica

(comprometida, duvidosa, livre entre 0,1 cm a 0,5 cm, livre de 0,6 cm a 1 cm, livre acima de 1 cm e livre não-determinada), ampliação de margem, radioterapia, *boost*, data da recidiva e tipo da recidiva (nodular e difusa).

Os dados obtidos foram tabulados e analisados pelo programa Epi INFO versão 6.03. Foi realizada a análise descritiva para caracterização da população em estudo e as variáveis de interesse foram relacionadas com a presença ou não de recidiva por análise uni/bivariada. As variáveis que apresentaram uma significância menor que 20% e/ou que apresentaram relevância clínico-epidemiológica para o estudo foram incluídas no modelo multivariado, utilizando o método de regressão logística não condicional. Consideramos significativos os achados com $p < 0,05$. São apresentados riscos relativos com intervalos de confiança de 95%.

RESULTADOS

O estado da margem cirúrgica no espécime de biópsia original era de margens comprometidas em 46 pacientes (21%), duvidosa em 47 (21,5%), livre acima de 0,1 cm em 45 (20,5%), livre acima de 0,5 cm em 16 (7,3%), livre acima de 1 cm em 12 (5,5%), livre não determinada em 51 (23,3%) e de margens desconhecidas em 2 (0,9%). A ampliação de margem ocorreu em 56 (25,6%) dos pacientes: 30 (65%) pacientes com margens comprometidas, 16 (35%) com margem duvidosa, 8 (17%) com margem livre entre 0,1 cm e 0,5 cm e 2 (3,9%) com margem livre não-determinada.

A mediana do tempo de ocorrência de recidiva local, após a cirurgia, foi de 3 anos e 5 meses. Trinta e nove pacientes (17,8%) apresentaram recidiva: 31 (79,5%) casos de recidiva local e 8 (20,5%) casos de recidiva locorregional (axila e pele). Entre estas, 36 (84,6%) eram nodulares e 6 (15,4%) eram difusas. Entre as 31 recidivas locais, 26 (83,8%) eram nodulares e 5 (16,1%) eram difusas. Relacionando a taxa de recidiva e a margem cirúrgica, verificamos a presença de recidiva em 15,2% dos pacientes com margens comprometidas, em 23,4% dos pacientes com margem duvidosa, em 15,5% dos pacientes com margem entre 0,1 cm e 0,5 cm, em 16,6% dos pacientes com margem livre acima de 1 cm, em 19,6% dos pacientes com margem livre não determinada e em 100% dos pacientes com margem desconhecida. As tabelas 1 e 2 apresentam a descrição das variáveis estudadas de acordo com a presença ou não de recidiva local.

Tabela 1: Descrição das características do tumor de acordo com a presença ou não de recidiva local de câncer de mama

Variáveis	Presença de recidiva – n (%)	Ausência de recidiva – n (%)
Tipo histológico		
Ductal invasor	31 (16,2%)	160 (83,8%)
Lobular invasor	2 (28,6%)	5 (71,4%)
Ductal <i>in situ</i>	6 (54,5%)	5 (45,5%)
Papilar	0	1
Mucinoso	0	4
Medular	0	4
Desconhecido	0	1
Grau		
1	3 (23,1%)	10 (76,9%)
2	6 (12,0%)	44 (88,0%)
3	3 (18,8%)	13 (81,2%)
Desconhecido	27 (19,3%)	113 (80,7%)
Componentes intraductais		
Presente	8 (20,5%)	31 (79,5%)
Ausente	29 (16,5%)	147 (83,5%)
Desconhecido	2 (50,0%)	2 (50,0%)
Invasão tumoral		
Bainha nervosa	0	5
Linfovascular	3 (13,6%)	19 (86,4%)
Outros	3 (60,0%)	2 (40,0%)
Ausente	32 (17,4%)	152 (82,6%)
Desconhecido	1 (33,3%)	2 (66,7%)
Necrose		
Presente	0	7
Ausente	38 (18,3%)	170 (81,7%)
Desconhecido	1 (25,0%)	3 (75,0%)
Receptor estrogênico		
Positivo	9 (24,3%)	28 (75,7%)
Negativo	7 (19,4%)	29 (80,6%)
Desconhecido	23 (15,8%)	123 (84,2%)
Tamanho do tumor		
T1a	1 (33,3%)	2 (66,7%)
T1b	3 (13,6%)	19 (86,4%)
T1c	8 (12,1%)	58 (87,9%)
T2	20 (18,9%)	86 (81,1%)
T3	1 (33,3%)	2 (66,7%)
Desconhecido	6 (31,6%)	13 (68,4%)

Tabela 2: Descrição da margem cirúrgica, comprometimento nodal e tratamento complementar de acordo com a presença ou não de recidiva local de câncer de mama

Variáveis	Presença de recidiva – n (%)	Ausência de recidiva – n (%)
Linfonodos comprometidos		
Nenhum	26 (17,7%)	121 (82,3%)
1 a 3	7 (16,3%)	36 (83,7%)
Mais de 3	1 (5,9%)	16 (94,1%)
Desconhecido	5 (41,7%)	7 (58,3%)
Margem cirúrgica		
Comprometida	7 (15,2%)	39 (84,8%)
Duvidosa	11 (23,4%)	36 (76,6%)
Livre 0,1-0,5 cm	7 (15,6%)	38 (84,4%)
Livre 0,5-1,0 cm	0	16
Livre > 1,0 cm	2 (16,7%)	10 (83,3%)
Livre não-determinada	10 (19,6%)	41 (80,4%)
Desconhecida	2	0
Ampliação de margens		
Sim	6 (10,7%)	50 (89,3%)
Não	33 (20,2%)	130 (79,8%)
Radioterapia		
Sim	33 (16,0%)	173 (84,0%)
Não	6 (46,2%)	7 (53,8%)
Boost		
Sim	21 (17,2%)	101 (82,8%)
Não	18 (31,0%)	40 (69,0%)
Desconhecido	0	39

Considerando o fato de que margens livres não determinadas poderiam corresponder tanto a margens livres acima de 0,5 cm, quanto a margens livres abaixo de 0,5 cm ou duvidosas, retirando essa variável, a taxa de recidiva entre as margens consideradas de maior risco para recidiva local (comprometida, duvidosa e livre entre 0,1 cm e 0,5 cm) foi de 18,1%, e entre as margens cirúrgicas consideradas de menor risco (livres de 0,5 cm a 1 cm, maior que 1 cm) foi de 7,1%, porém, essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,25$). Entre as pacientes que realizaram ampliação, 10,7% tiveram recidiva e entre as pacientes que não fizeram ampliação, houve 20,2% de recidiva ($p = 0,15$). Esse achado também não foi estatisticamente significativo.

Entre as pacientes com margem comprometida que se submeteram à ampliação, 10% tiveram recidiva, ao passo que as que não fizeram ampliação tiveram 25%. Entre as que tinham margem duvidosa e que se submeteram à ampliação, a taxa de recidiva foi de 18,7% e, sem ampliação, 25,8%. Entre as outras margens submetidas à ampliação, não houve recidiva (Gráfico 1). Os dados da análise estatística estão representados na tabela 3.

Foram submetidas à radioterapia 206 (94,1%) pacientes, entre as quais 122 (55,7%) receberam *boost* e 58 (26,5%) não receberam *boost* (os dados referentes à realização ou não de *boost*

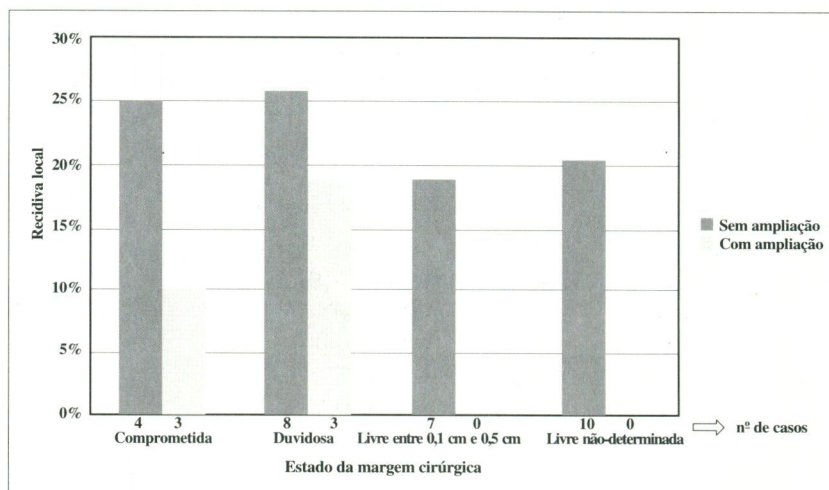


Gráfico 1 – Presença de recidiva local de acordo com a ampliação da margem cirúrgica

Tabela 3: Risco relativo das variáveis estudadas relacionadas com recidiva local de câncer de mama

Variáveis	Análises não ajustada			Análise ajustada		
	RR	IC 95%	P	RR	IC 95%	P
Radioterapia (não/sim)	2,88	1,48 – 5,60	0,01	1,60	0,26 – 9,80	0,60
Boost (não/sim)	1,80	1,04 – 3,11	0,06	3,43	0,69 – 16,90	0,13
Idade (< 45 anos / > 45 anos)	1,79	1,02 – 3,14	0,06	1,48	0,57 – 3,80	0,41
Margem (> risco/< risco)	2,54	0,64 – 10,10	0,25	2,06	0,68 – 6,10	0,19
Ampliação (não/sim)	1,89	0,84 – 4,27	0,15	3,38	1,03 – 11,00	0,04
Tamanho do tumor (T2, T3/T1)	1,46	0,76 – 2,81	0,33	2,00	0,76 – 5,24	0,15
Estado nodal (linfonodos comprometidos/livres)	0,75	0,36 – 1,57	0,57	–	–	–
Invasão (sim/não)	1,08	0,49 – 2,37	0,94	–	–	–
Receptores (+/-)	1,33	0,38 – 4,73	0,32	–	–	–
Grau (3/1,2)	1,31	0,40 – 4,30	0,70	–	–	–
Componente Intraductal (sim/não)	1,24	0,62 – 2,51	0,71	–	–	–
Necrose (sim/não)	–	–	0,60	–	–	–

nas demais pacientes não foram descritos nos registros). Houve uma diferença significativa na ocorrência de recidiva entre as pacientes submetidas à radioterapia (16,0%) e as pacientes que não fizeram radioterapia (46,2%; $p = 0,014$). Observou-se uma diferença de significância limítrofe entre as pacientes que receberam *boost* (17,2%) e as que não receberam (31,0%; $p = 0,06$). Entre as pacientes que receberam *boost* e que tinham margem cirúrgica considerada de maior risco, 16,9% tiveram recidiva, comparando com 32% que tinham margem cirúrgica comprometida e que não

fizeram *boost* ($p = 0,0003$). Entre as margens consideradas de menor risco e margem livre não determinada que fizeram *boost*, 20% tiveram recidiva; sem *boost*, 15,8% tiveram recidiva.

A amostra, quanto ao tipo histológico, era constituída de: 191 (87,2%) casos de carcinoma ductal invasor, 7 (3,2%) de carcinoma lobular invasor, 11 (5%) de carcinoma ductal *in situ*, 1 (0,5%) de papilar, 4 (1,8%) de mucinoso, 4 (1,8%) de medular e 1 (0,5%) de tipo desconhecido. A frequência de recidiva entre os

tipos histológicos do tumor foi de: 16,2% no tipo ductal invasor, 28,6% no tipo lobular invasor e 54,5% no tipo ductal *in situ*. Entre os demais tipos histológicos não houve recidiva.

Quanto à frequência de linfonodos comprometidos, 67,1% não apresentavam envolvimento tumoral, 19,6% tiveram de 1 a 3 linfonodos comprometidos, 7,8% tiveram mais de 3 linfonodos comprometidos e 5,5% das pacientes apresentaram estado nodal desconhecido. Cerca de 18% das pacientes sem linfonodos comprometidos tiveram recidiva, comparando com 13,3% com axila positiva, sem significância estatística ($p = 0,57$).

Em relação ao grau histológico, 5,9% das pacientes apresentavam grau 1, 22,8%, grau 2, 7,3%, grau 3 e em 63,9% o grau era desconhecido. Nas pacientes com grau 1, a taxa de recidiva foi de 7,7%, enquanto nas de grau 2 foi 12% e no grau 3, 18,7%. Tumores de grau 1 e 2 apresentaram taxa de recidiva de 14,3% e os de grau 3, de 18,8%, não sendo estatisticamente significante ($p = 0,70$).

Quanto ao tamanho do tumor, 1,4 % das pacientes tinham tumor T1a; 10%, T1b; 30,1%, T1c; 48,4% T2; 1,4%, T3 e em 8,7% o tamanho do tumor era desconhecido. Entre as pacientes com tumor T1a, houve 33,1% de recidiva, no T1b, 3,6% de recidiva, no T1c, 12,1%, no T2, 18,9% e em T3, 33,3%. Tumores T1, tiveram 13,2% de recidiva *versus* T2/T3, 19,3%, sem significância ($p = 0,33$).

Aproximadamente 17% das pacientes tinham receptor receptor estrogênico (RE) positivo, 16,4% RE negativo e 66,7% desconhecido. Entre as pacientes com RE positivo, 24,3% tiveram recidiva, comparado a 19,4% no grupo do RE negativo ($p = 0,32$). Esse achado não foi estatisticamente significante.

Com relação ao componente intraductal (CID), observou-se presença do componente em 17,8% das pacientes, ausência em 80,4% e desconhecido em 1,8%. A taxa de recidiva não diferiu significativamente entre as pacientes com componente intraductal (20,5%) e sem o componente (16,5%; $p = 0,71$).

A presença de necrose foi observada em 3,2% das pacientes, a ausência em 95% e em 1,8% dos casos esse fator era desconhecido. Entre os casos com presença de necrose, não houve recidiva e nos casos com ausência de necrose, 18,3% tiveram recidiva, sem significância estatística ($p = 0,60$).

Quanto à invasão tumoral, 2,3% apresentaram invasão de bainha nervosa, 10%, invasão linfovascular, 2,3%, invasão de outras estruturas, 84%, ausência de

invasão e em 1,4% a invasão era desconhecida. Aproximadamente 19% dos pacientes com invasão de qualquer estrutura apresentaram recidiva, sendo que a taxa entre as pacientes sem invasão foi de 17,4%, não sendo estatisticamente significante ($p = 0,94$).

Entre os carcinomas *in situ*, 7 (63,6%) fizeram radioterapia e 4 (36,3%) não fizeram. Entre os que fizeram radioterapia, 4 (57,1%) tiveram recidiva, e entre os que não fizeram radioterapia, 2 (50%) tiveram recidiva, não sendo a diferença estatisticamente significante.

Com relação à idade das pacientes, no momento do diagnóstico do carcinoma primário de mama, 17,8% tinham menos de 45 anos e 82,2% tinham mais de 45 anos. Comparando idade e incidência de recidiva local, houve significância limítrofe; nas pacientes com menos de 45 anos, a presença de recidiva foi de 25% , comparada com 14% nas mulheres acima de 45 anos ($p = 0,065$).

Após a análise multivariada, apenas a ampliação de margem cirúrgica permaneceu estatisticamente significante em relação à taxa de recidiva ($p = 0,04$; RR = 3,38; IC 95% = 1,03-11,0).

DISCUSSÃO

A mastectomia radical e o tratamento conservador do câncer de mama seguido de radioterapia apresentam taxas de sobrevida semelhantes, embora as taxas de recidiva local tendem a ser maiores no segundo. Um estudo realizado de 1973 a 1980 (Milan Trial I) comparou mastectomia e quadrantectomia com linfadenectomia axilar e radioterapia em 701 mulheres com tumores menores de 2 cm de diâmetro. Não houve diferença significante na taxa de sobrevida global entre os dois grupos, priorizando o tratamento conservador ao invés da mastectomia, até então o tratamento cirúrgico de escolha¹³. Uma vez que margens cirúrgicas amplas pré-radioterapia promovem menor taxa de recidiva, preconiza-se uma maior ressecção cirúrgica, o que se contrapõe a efeitos cosméticos favoráveis. Assim, a associação com radioterapia poderia complementar uma ressecção não tão efetiva, mas com um efeito cosmético melhor.

Veronesi *et al.* demonstraram que a taxa de recidiva entre pacientes submetidas à quadrantectomia sem radioterapia foi de 8,8% comparada com 0,3% nas pacientes tratadas com radioterapia ($p = 0,001$), em mulheres com tumores menores que 2,5 cm¹⁴. Em outro estudo, realizado em mulheres com carcinoma ductal *in situ*, a sobrevida em 5 anos livre de eventos (carcinoma

ipsilateral ou contralateral, metástases locais ou à distância ou outros carcinomas) foi de 84,4% nas mulheres tratadas com tumorectomia e radioterapia *versus* 73,8% nas tratadas somente com tumorectomia, sendo que essa melhora foi devido à redução de um segundo carcinoma de mama ipsilateral⁶. Observando irradiação após tumorectomia, em pacientes com linfonodos axilares negativos, verificou-se recidiva local em 11% das pacientes submetidas à radioterapia contra 35% das não irradiadas, sem impacto na sobrevida⁴. Em nosso estudo, na análise bivariada, a radioterapia foi significativa para a ocorrência de recidiva local, o que não se confirmou na análise multivariada, possivelmente pelo pequeno número da amostra.

Entre 1985 e 1987, foi realizado um estudo comparando quadrantectomia, linfadenectomia axilar e radioterapia (QUART) com tumorectomia, esvaziamento axilar e radioterapia (TART) (Milan Trial II). A quadrantectomia envolve a excisão de 2 cm a 3 cm do tecido normal ao redor do tumor mais a remoção de uma porção de pele e fáscia muscular subjacente, enquanto a tumorectomia remove apenas a massa tumoral com uma margem estreita de tecido normal (< 1,0 cm). A taxa de recorrência local na quadrantectomia foi de 1,1%, enquanto que na tumorectomia a taxa foi de 7,2%¹⁵. Avaliando-se a extensão da margem livre de tumor, verificou-se que na ressecção de 1 cm de tecido normal, a probabilidade de um foco cancerígeno permanecer na mama era de 59%, enquanto que com 3 cm de margem a probabilidade diminuía para 17%⁷. A radioterapia é certamente capaz de destruir altas proporções de células cancerígenas residuais, reduzindo o risco de recorrência local. Entretanto, sabe-se que 20% a 25% dos casos serão radorresistentes¹¹.

Portanto, uma cirurgia inadequada, isto é, uma excisão muito limitada, certamente constitui um maior risco de recorrência local, mesmo sendo submetida à radioterapia^{9,10}. Em nosso estudo, o *boost* foi importante para redução de recidiva local nas pacientes com margens de maior risco, porém não eliminou completamente a taxa de recidiva local, o que permite inferir que as pacientes teriam sido beneficiadas de uma cirurgia mais ampla ou de uma ampliação de margem.

Avaliando o estado da margem cirúrgica em pacientes submetidas à tumorectomia e radioterapia, verificou-se que a probabilidade de controle local em 10 anos foi de 90% para pacientes com margens cirúrgicas negativas *versus* 82,0% para margens próximas (2,0 mm) positivas ou indeterminadas ($p = 0,007$). A taxa de controle local em 10 anos foi de 97% nas pacientes submetidas à ampliação de margem e 84% nas não submetidas ($p =$

0,18). Porém, a ampliação obteve maior êxito nas pacientes com margens próximas indeterminadas ou positivas. Após a ampliação entre as margens inicialmente não negativas, houve taxa de controle local de 100% nas que se tornaram negativas comparado com 78% nas que permaneceram não negativas ($p = 0,0001$)¹². Em nosso estudo, a ampliação de margem foi relevante na análise multivariada, sendo de fundamental importância nas pacientes com margem comprometida e duvidosa. Assim, a ampliação de margem reflete a ressecção cirúrgica realizada, o que confirma os vários estudos que indicam que o estado da margem cirúrgica é um fator importante para a ocorrência de recidiva local em câncer de mama.

Com relação aos demais fatores envolvidos na ocorrência de recidiva local, não há consenso entre os estudos sobre quais são os de real relevância. Estudos realizados em pacientes com carcinoma ductal *in situ*, por exemplo, demonstram que os principais fatores relacionados com o aumento do risco de recidiva local incluem: margens cirúrgicas próximas ou comprometidas e presença de necrose ou tumores de alto grau histológico⁵. Em outro estudo, foram considerados relevantes para a recidiva o grau histológico e a invasão linfovascular do tumor⁸. A idade (< 50 anos), o tamanho do tumor (> 2,0 cm) e o grau nuclear também aparecem como fatores preditivos para a recorrência local de câncer, enquanto o grau e o tamanho do tumor são fatores preditivos para a mortalidade³. Na nossa amostra, as pacientes com idade inferior a 45 anos apresentaram maior frequência de recidiva local, comparando com idade superior a 45 anos, porém, sem significância estatística, possivelmente pelo pequeno número da amostra. Em 1.232 casos de carcinoma invasivo menor que 2 cm de diâmetro (T1N0-1M0), tratados com quadrantectomia, linfadenectomia axilar e radioterapia, observou-se que a taxa de sobrevida tende a diminuir com o aumento do tamanho do tumor: a sobrevida média em 7 anos foi de 94% nos tumores menores que 0,5 cm e de 84% nos casos de tumor de 1,6 cm a 2,0 cm. Não houve diferença entre pacientes sem linfonodos comprometidos e pacientes com envolvimento de apenas um linfonodo, ao passo que pacientes com mais de um linfonodo positivo tiveram menores taxas de sobrevida (a sobrevida em 7 anos diminuiu de 86% nos casos de linfonodos negativos, para 67% nos casos com mais de 3 linfonodos envolvidos)¹⁶. Em nosso estudo, a discreta maior ocorrência de recidiva local (porém não estatisticamente significativa), nas pacientes com menor acometimento de linfonodos, pode ser atribuída ao uso de quimioterapia, preconizado nas pacientes com axila positiva.

O estudo da relação entre a extensão da margem de ressecção livre ou não de tumor e a ocorrência de recidiva

local, consiste em um importante instrumento para avaliar as técnicas cirúrgicas empregadas de rotina e se há ou não a necessidade de modificar a conduta quanto à margem cirúrgica diante dos resultados obtidos. De acordo com os dados descritos, apenas a ampliação de margem cirúrgica teve relevância significativa para a ocorrência de recidiva local de câncer de mama, o que tem implicação direta na extensão da margem livre de tumor. Em vista desses achados, é de fundamental importância a descrição exata do anátomo-patológico do espécime cirúrgico, dando ênfase à mensuração adequada e precisa das margens cirúrgicas, evitando termos como "exígua" ou "próxima". Isso determina um parâmetro mais adequado para indicação ou não de ampliação de margem cirúrgica, o que implica em condutas médicas mais precisas, com a possibilidade de redução de recidiva local. A radioterapia obteve significância na análise bivariada e permanece sendo de fundamental importância

no tratamento conservador de câncer de mama. Outros fatores como *boost* e idade tiveram resultados de significância limítrofe, provavelmente atribuíveis ao pequeno número de pessoas da amostra. Os demais fatores estudados não foram importantes para determinar risco de recidiva local. Conforme a literatura, não há um consenso entre os estudos sobre quais são os fatores de real importância na taxa de recidiva local.

Os resultados de nosso estudo evidenciam a importância da orientação espacial da peça cirúrgica, realizada pelo cirurgião, para determinar com precisão os limites do espécime, a fim de auxiliar na ampliação de margem, quando esta se fizer necessária. Quando possível, a orientação para ampliar a margem deve ser feita no transoperatório, a partir do exame de congelação. Desse modo, evita-se a necessidade de uma nova intervenção cirúrgica, que envolve custos adicionais, riscos e morbidade emocional.

KEYWORDS

Breast cancer;
Conservative treatment;
Surgical margin;
Local recurrence.

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN SURGICAL MARGIN AND LOCAL RECURRENCE IN CONSERVATIVE TREATMENT OF BREAST CANCER

Increased risk of local recurrence of breast cancer in patients submitted to conservative treatment may be associated with prognostic factors of the patients as well as complementary measurements to surgical treatment. There is no agreement among authors about the influence of these factors in the local recurrence rate, but there is a consensus about the importance of the involvement of the surgical margin. To establish a relationship between the extension of the margin of resection free of tumoral cells and local recurrence, a retrospective study of 219 patients submitted to conservative treatment of breast cancer was done. Recurrence occurred in 17,8% of the cases. A smaller rate of recurrence was seen in the following situations: surgical margins of smaller risk (free margin larger than 0,5 cm), radiotherapy, boost and patients 45 years and older; differences were not statistically significant. Other histological characteristics of the tumor (size, histological degree, invasion, lymphonodes involvement, necrosis, estrogen receptors) had no influence in the recurrence. Only the increase of the surgical margin (reexcision) reduced significantly local relapse ($p = 0,04$), wich has direct consequences in the extension of the margin free of tumor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CASOLO P, MOSCA D, AMOROTTI C et al. Our experience in the surgical treatment of early breast cancer. Results of a prospective study of 204 cases. *Ann Ital Chir* 1997; 68: 195-204.
2. CHAPMAN JW, HANNA W, KAHN HJ et al. Alternative multivariate modelling for time to local recurrence for breast cancer patients receiving a lumpectomy alone. *Surg Oncol* 1996; 5: 265-71.
3. CLARK RM, WHELAN T, LEVINE M et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1659-64.

4. DECKER T, RUHNKE M, SCHNEIDER W. Standardized pathologic examination of breast excision specimen. Relevance within an interdisciplinary practice protocol for quality management of breast saving therapy. *Pathologie* 1997; 18: 53-9.
5. DELANEY G, UNG O, CAHILL S et al. Ductal carcinoma *in situ*. Part 2: Treatment. *Aust N Z J Surg* 1997; 67: 157-65.
6. FISHER B, CONSTANTINO J, REDMOND C et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1581-6.
7. HOLLAND R, VELING SHJ, MRVUNAC M et al. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications of clinical trial of breast conserving surgery. *Cancer* 1985; 56: 979-90.
8. MAGEE B, SWINDELL R, HARRIS M et al. Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy: results from a randomised trial. *Radiother Oncol* 1996; 39: 223-7.
9. RENTON SC, GAZET JC, FORD HT et al. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 17-22.
10. SALVADORI B. Local recurrences after breast-conserving treatment: an open problem. *Semin Surg Oncol* 1996; 12: 46-52.
11. SHIN E, TAKATSUKA Y, OKAMURA Y et al. Strategy for breast conserving treatment – analysis of recurrence and prognosis after breast conserving treatment. *Gan To Kagaku Ryoho* 1996; 23: 92-9 (abstract).
12. SMITH MC, NOWELS KW, ZDEBLICK MJ et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation. *Cancer* 1995; 76: 259-67.
13. VERONESI U, BANFI A, SALVADORI B et al. Breast conservation in the treatment of choice in small breast cancer; long-term results of a randomized trial. *Eur J Cancer* 1990; 26: 668-70.
14. VERONESI U, LUINI A, VECCHIO MD et al. Radiotherapy after breast preserving surgery in woman with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993; 328: 1587-91.
15. VERONESI U, VOLTERRANI SS, LUINI A et al. Quadrantectomy *versus* lumpectomy for small size breast cancer. *Eur J Cancer* 1990; 26: 671-73.
16. VERONESI U, SALVADORI B, LUINI A et al. Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1.232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy. *Ann Surg* 1990; 211: 250-9.

Endereço para correspondência:

Jorge Villanova Biazus

Estácio de Sá, 765 – Bairro Chácara das Pedras
91330-430 – Porto Alegre, RS



Ana Luíza Drumond Pereira
da Costa
Hilton Augusto Koch

Trabalho realizado na
PUC-Rio.

PESQUISA SOBRE MAMOGRAFIA ENTRE ESTUDANTES DO 6º ANO DE MEDICINA

Rev bras Mastol 2000; 10 (2): 63-68

UNITERMOS

Mamografia;
Estudantes de
medicina;
Detecção precoce;
Câncer de mama.

RESUMO

Estudantes que cursavam o último ano de Medicina, nas Enfermarias da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, foram submetidos a um questionário para avaliar conhecimentos sobre mamografia. Os resultados demonstraram que 21 estudantes (19%) não sabiam que a mamografia utilizava radiação ionizante, 11 (10%) não sabiam que não há utilização de meio de contraste e 49 (47%) não responderam corretamente a respeito das incidências básicas. Apesar de 87 alunos (79%) terem afirmado que o método foi ensinado em aulas do curso médico, 100 alunos (91%) sentem necessidade de maior esclarecimento sobre o assunto. Com relação à indicação da mamografia, 39 (35%) souberam indicar adequadamente. No que diz respeito à periodicidade da realização da mamografia, 91 (83%) responderam corretamente. Quanto ao melhor método para a detecção precoce do câncer de mama, somente 45 (41%) responderam ser a mamografia.

Aceito para publicação em janeiro de 2000

INTRODUÇÃO

O diagnóstico precoce do câncer de mama pode ser resolvido com educação e pesquisa. O processo educacional deve incluir os profissionais de saúde e a população em geral^{2,10}, visando principalmente ao diagnóstico pela mamografia, que representa o principal exame na detecção precoce do câncer de mama, capaz de detectar as lesões quando ainda não são palpáveis⁷.

Em nosso meio, o auto-exame e o exame-físico são de importância fundamental, uma vez que os tumores são normalmente detectados já em fase avançada, geralmente com 4 cm ou 5 cm. Pelo exame físico, é possível detectar nódulos com, pelo menos,

1 cm; portanto, se esses exames fossem mais realizados, os nódulos seriam detectados com tamanhos menores.

Para que todas as mulheres, a partir dos 40 anos, realizem mamografia de rotina, é necessário que a mamografia esteja disponível para a população, que as mulheres sejam incentivadas a realizar o exame e que os médicos saibam indicar corretamente e conheçam as particularidades do método.

Segundo Vieira⁸ (1997), em pesquisa realizada com mulheres que procuraram o Serviço de Radiologia da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, 60,5% das entrevistadas, com idade de realizar rastreamento mamográfico, nunca tinham realizado o exame antes. Das que já tinham realizado a mamografia, apenas 5,8% afirmaram terem sido recomendadas pelos seus médicos.

Com base na participação do médico na detecção precoce do câncer de mama e na importância da formação dos estudantes, o presente trabalho foi realizado com alunos do 6º ano de medicina, com os objetivos de:

1. Demonstrar como a mamografia está sendo abordada dentro das escolas médicas;
2. Avaliar os conhecimentos dos alunos sobre fatores de risco para o câncer de mama;
3. Estabelecer como pode ser divulgado o método diagnóstico do câncer de mama mediante exame físico e auto-exame.

MÉTODO

Foram distribuídos 130 questionários para todos os alunos do 6º ano de Medicina fazendo internato nas Enfermarias da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro.

O questionário foi dividido em quatro partes: informações sobre o aluno, informações obtidas durante o Curso de Medicina, sobre conhecimentos adquiridos, sobre a prática clínica e sobre o câncer de mama.

Os alunos foram esclarecidos sobre o motivo do estudo, sobre a importância de participar, sendo convidados a visitar o Centro de Diagnóstico Mamário (CDM).

RESULTADOS

Dos 130 questionários distribuídos, 110 foram preenchidos e utilizados nesse trabalho. Embora alguns alunos tenham se recusado a participar do trabalho, a maioria foi receptiva.

As respostas foram separadas de acordo com a parte do questionário a qual pertenciam, para facilitar a obtenção dos resultados, sendo computados apenas os itens considerados de maior importância.

INFORMAÇÕES SOBRE OS ALUNOS

Os alunos que responderam o questionário estavam fazendo internato nas enfermarias da Santa Casa de Misericórdia e cursando o último ano de Medicina, das seguintes faculdades:

- Fundação Técnico-educacional Souza Marques – 61 (55%);
- Universidade Gama Filho – 32 (30%);
- Fundação Educacional Serra dos Órgãos – Faculdade de Medicina de Teresópolis – 8% (7%);
- Fundação Benedito Pereira Nunes – Faculdade de Medicina de Campos – 6 (5%);
- Fundação Octacílio Gualberto – Faculdade de Medicina de Petrópolis – 1 (1%);
- Fundação Educacional Dom André Arco Verde – Centro de Ensino Superior de Valença – 1 (1%);
- Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia – Espírito Santo – 1 (1%).

Com relação à especialidade, 100 alunos (90,9%) já haviam escolhido a especialidade que pretendiam seguir. A relação das especialidades escolhidas está na tabela 1.

Tabela 1: Especialidades escolhidas por alunos que responderam aos questionários

Especialidade	Número	%
Anestesiologia	11	11
Cardiologia	16	16
Cirurgia	4	4
Clínica Médica	9	9
CTI	2	2
Dermatologia	11	11
Endocrinologia	3	3
Gastroenterologia	8	8
Ginecologia e Obstetrícia	4	4
Neurologia	2	2
Oftalmologia	7	7
Ortopedia	4	4
Otorrinolaringologia	2	2
Pediatria	6	6
Pneumologia	1	1
Radiologia	8	8
Reumatologia	2	2
Total	100	100



Aredia®

Pamidronato dissódico



Reduz
significativamente
a taxa de
morbidade
esquelética
e a dor óssea.^{1,2,3}

Vida com Qualidade!

1. Hortobagyi GN, et al. Long-term prevention of skeletal complication of metastatic breast cancer with pamidronate. J Clin Oncol 1998; 16: 2038-2044.
2. Berenson JR, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. J Clin Oncol 1998; 16: 593-602.
3. Hortobagyi GN, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone lesions. N Engl J Med 1996;335: 1785-1791. 2038-2044.



NOVARTIS BIOCÍNCIAS S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP - CEP 04706-900
Caixa Postal 21.460 - ® = Marca Registrada
www.novartisfarma.com.br

Informações completas sobre o produto no interior desta revista

**PADRÃO
INTERNACIONAL
DE TRATAMENTO**



INOVAÇÃO na terapia hormonal para o câncer de mama avançado.



SOBREVIDA COM QUALIDADE

O único inativador oral

Definitivo

O único agente com comprovado impacto na sobrevida, estudado prospectivamente em comparação com o acetato de megestrol.¹

Diferente

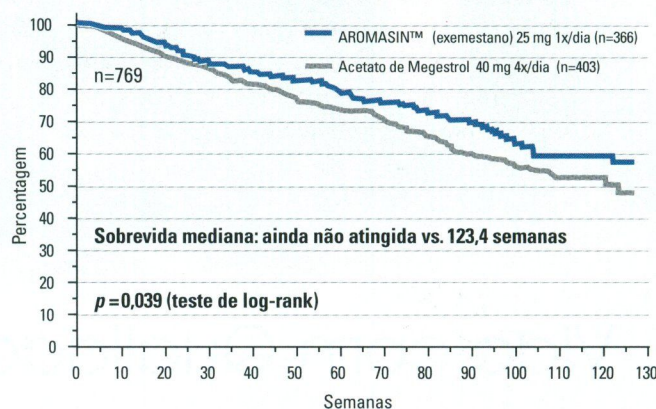
O primeiro e único inativador irreversível da aromatase por via oral.¹

No estudo de fase III, os eventos adversos associados com Aromasin™ (exemestano) foram geralmente de leves a moderados e incluíram fogachos, náuseas, vômitos, fadiga e aumento da sudorese.¹

AROMASIN™ (exemestano) é indicado para o tratamento do câncer de mama avançado em mulheres com pós-menopausa natural ou induzida, cuja doença progrediu após terapia antiestrogênica.

Posologia: 1 drácea 25mg 1 vez ao dia.

Sobrevida de 60% em 2 anos¹



Referências: 1. Kaufmann et al (Exemestane Study Group). Exemestane Is Superior to Megestrol Acetate After Tamoxifen Failure in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer: Results of a Phase III Randomized Double-Blind Trial. *Journal of Clinical Oncology*, vol 18, Issue 7 (April), 2000: 1399-1411.

Desses 100 alunos, 45 (45%) já estavam exercendo atividades relacionadas com a especialidade escolhida, 23 (51%) em ambulatórios específicos do hospital Geral da Santa Casa, 20 (44%) em emergências em hospitais e 2 (5%) em consultório particular.

INFORMAÇÕES OBTIDAS DURANTE O CURSO DE MEDICINA

Quando questionados se a mamografia havia sido mencionada durante as aulas do curso médio, 21% (n = 23) responderam que “não” e 79% (n = 87) responderam que o assunto foi abordado em uma ou mais especialidades: cirurgia (55%), ginecologia (45%), clínica médica (7%), radiologia (4%) e medicina preventiva (2%).

As informações obtidas a respeito da mamografia foram obtidas na faculdade por 65 alunos (59%). Livros, artigos, congressos ou outros médicos foram a fonte de informações a respeito da mamografia para 45 alunos (41%).

Ao serem questionados sobre a necessidade de maior divulgação do assunto dentro da faculdade, 100 alunos (91%) responderam que “sim” e 10 (9%) não responderam. A especialidade considerada ideal para tal finalidade, por aulas teóricas e práticas, foi a ginecologia, indicada por 50 alunos (50%). As outras especialidades citadas foram radiologia, cirurgia e clínica médica, citadas respectivamente por 20 (20%), 13 (13%), 7 (7%) alunos. Essa pergunta não foi respondida por 10 alunos (10%). Todas as respostas desse item estão no gráfico 1.

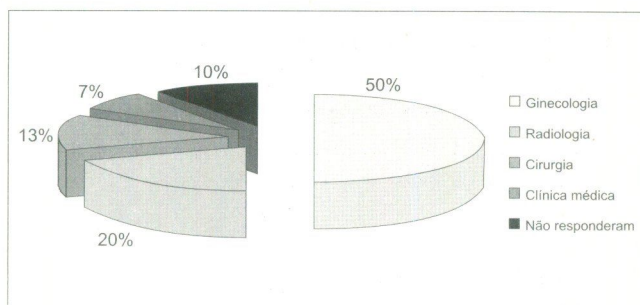


Gráfico 1 – Especialidade ideal para o ensino da mamografia

INFORMAÇÕES SOBRE CONHECIMENTOS ADQUIRIDOS

Quando questionados diretamente a respeito da mamografia, a maioria, 107 alunos (97%) responderam que sabiam como era o método e 3 alunos (3%) não o conheciam.

Para testar a autenticidade dessa informação, foram feitas perguntas específicas, cujas respostas foram as seguintes: 89 alunos (81%) responderam que a mamografia utiliza radiação ionizante; 92 alunos (84%) responderam que a mamografia não utiliza meio de contraste e 58 (53%) responderam que as incidências básicas são craniocaudal e mediolateral. Todas as respostas para as perguntas estão nos gráficos 2, 3 e 4.

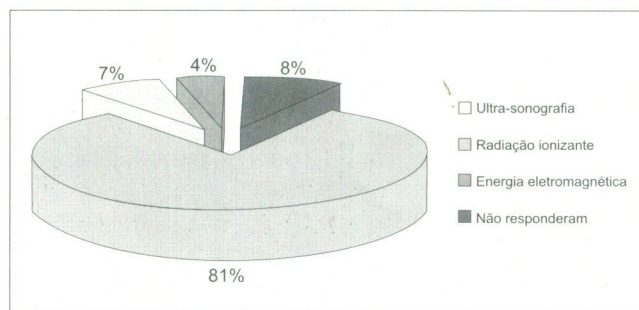


Gráfico 2 – Conhecimentos sobre a energia utilizada na mamografia

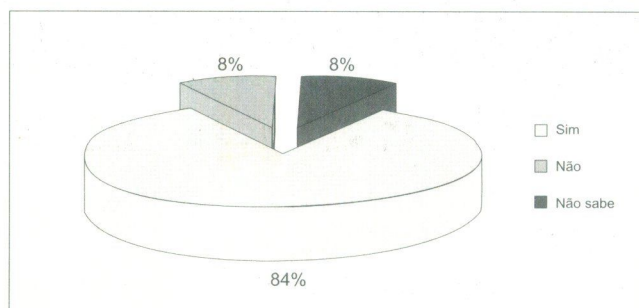


Gráfico 3 – Conhecimento sobre a utilização de meio de contraste na mamografia

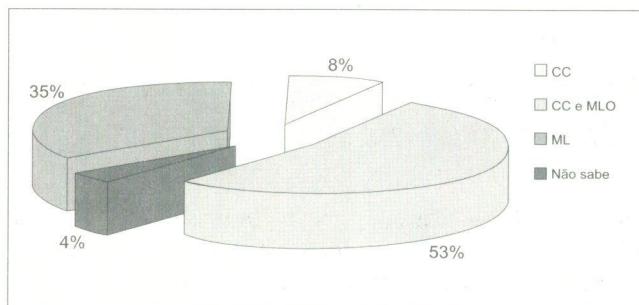


Gráfico 4 – Conhecimento sobre as incidências utilizadas na mamografia – CC: craniocaudal; MLO: mediolateral oblíqua

Quando perguntados se saberiam indicar uma mamografia, 94 alunos (85%) responderam que “sim” e 16 alunos (15%) responderam que “não”. Dos 94 alunos que responderam positivamente, 92 (98%) disseram que indicariam nas pacientes sem queixa, com exame físico normal, para detectar câncer de mama em mulheres acima dos 40 anos, 54 (57%) indicariam após detectar algum nódulo no exame físico e 32 (34%) em caso de queixa de mastalgia.

Com relação à periodicidade que uma mulher assintomática, a partir dos 50 anos, deve realizar mamografia, 91 alunos (83%) responderam anualmente (Gráfico 5).

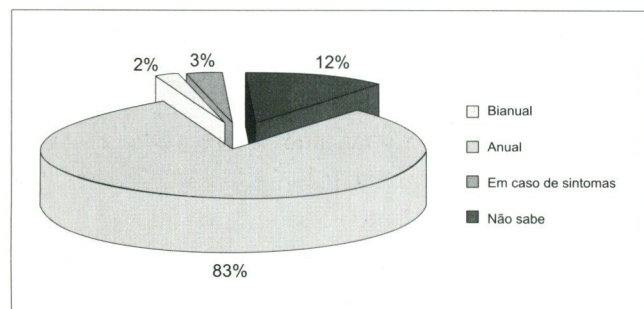


Gráfico 5 – Conhecimentos sobre a periodicidade da mamografia a partir dos 50 anos

Dos 110 alunos, 12 (11%) responderam que já haviam acompanhado a realização de uma mamografia e 98 (89%) nunca acompanharam a realização de um exame.

INFORMAÇÕES SOBRE A PRÁTICA CLÍNICA

Com relação à prática clínica, 19 alunos (17%) responderam que não sabiam e 91 (83%) responderam que sabiam o exame físico da mama (Gráfico 6), sendo que 89 (81%) aprenderam com atividades da faculdade, 17 (15%) em outros estágios e 4 (4%) em ambos.

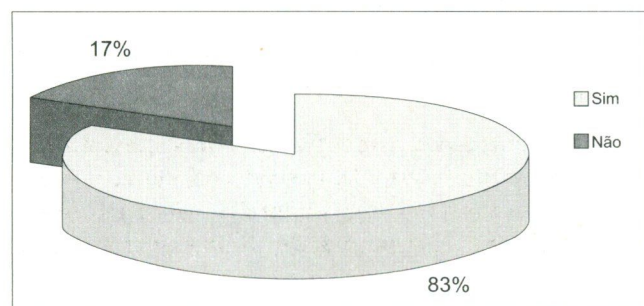


Gráfico 6 – Conhecimentos sobre a realização do exame físico da mama

Quando perguntados se saberiam ensinar uma paciente a realizar o auto-exame da mama, 90 alunos (82%) responderam que “sim” e 20 (18%) responderam que “não”.

No que se refere ao melhor método para detecção precoce do câncer de mama, 61 alunos (55%) consideram que é o auto-exame da mama, 45 (41%)

consideram a mamografia, 2 (2%) a ultra-sonografia, 1 (1%) o exame físico e 1 (1%) a tomografia computadorizada (Gráfico 7).

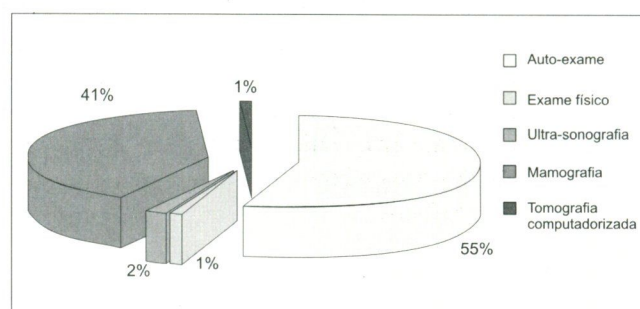


Gráfico 7 – Melhor método para detecção precoce do câncer de mama

CONHECIMENTOS SOBRE CÂNCER DE MAMA

Com relação aos fatores de risco para o câncer de mama, 69 alunos (63%) citaram história familiar do câncer; 28 alunos (25%), o uso de anticoncepcional oral; 12 (11%), nuliparidade; 14 (13%), tabagismo; 7 (6%), idade maior que 50 anos; 6 (5%), terapia de reposição hormonal; 5 (4%), displasia mamária; 5 (4%), menopausa tardia; 5 (4%), tumor do aparelho genital; 4 (3%), menopausa precoce; 4 (3%), menarca precoce e 2 (1%), traumatismo da mama.

Por último, foi perguntado aos alunos se as mulheres de suas famílias já haviam realizado mamografia. Nessa pergunta, 5 alunos (4%) responderam que “não”, 24 alunos (22%) não sabiam informar e 81 alunos (74%) responderam que “sim”. Nesse caso, a periodicidade com que realizaram os exames foi a seguinte: a partir dos 40 anos, anualmente (17 respostas – 23%), a partir dos 50 anos, anualmente (28 respostas – 38%). Em 29 respostas (39%), a periodicidade da realização do exame foi inferior ao número recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), de acordo com a faixa etária.

DISCUSSÃO

Embora a maioria dos alunos, 87, tenha respondido que a mamografia foi citada em aula, sobretudo na especialidade de cirurgia, 45 alunos obtiveram mais informações a respeito do método fora da faculdade, por meio de artigos, revistas, congressos ou outros médicos. A maioria, 100 alunos, acha que o assunto deve ser mais divulgado no curso médico, principalmente nas aulas teórico-práticas ligadas à especialidade de ginecologia. Essas informações refletem que existe necessidade de

ampliar as situações para divulgar conhecimentos a respeito da mamografia, notadamente nas disciplinas ligadas aos cuidados com a mulher.

Reforçando a idéia de que os alunos possuem pouco conhecimento em relação ao método, observa-se que, apesar de 107 alunos terem respondido que sabem o que é mamografia, 21 não sabiam que o exame utiliza radiação ionizante, 11 não sabiam que não há utilização de meio de contraste e 49 não responderam corretamente a respeito das incidências básicas.

Embora 94 alunos (85%) tenham dito que sabem quando indicar a mamografia, apenas 39 (35%) responderam corretamente à pergunta, indicando a mamografia nas mulheres assintomáticas com mais de 40 anos e após detectar nódulo no exame físico.

Com relação à periodicidade do exame de rotina, em mulheres assintomáticas, 91 alunos sabiam qual o intervalo recomendado para repetição do exame (entre 35 e 40 anos, mamografia inicial como estudo de base, entre 40 e 49 anos, bianual e após 50 anos, mamografia anual)^{3,4}. É importante que os alunos dominem esses conceitos, para saber indicar corretamente um exame para detecção precoce do câncer de mama, evitando onerar o sistema de saúde e beneficiando realmente a paciente.

Com relação à prática clínica, 91 alunos responderam que sabem realizar o exame físico das mamas e destes, 89 alunos aprenderam a técnica em atividades da própria faculdade, evidenciando que esta está proporcionando oportunidades para desenvolver habilidades específicas para a prática clínica. Entretanto, 20 alunos afirmaram que não saberiam ensinar a paciente a realizar o auto-exame da mama. Essa situação pode indicar que o auto-exame não está sendo valorizado como prática simples e sem custo, capaz de reduzir a mortalidade de câncer de mama em 18%⁶, e que os profissionais de saúde não estão incentivando as mulheres na prática regular do auto-exame.

Trabalho realizado por Weiss et al.⁹ mostrou que em 1990 houve um aumento de 12% no diagnóstico do câncer

de mama, devido ao rastreamento mamográfico, porém, segundo Fox et al.³, apenas 4% a 17% das pacientes a partir dos 50 anos são orientadas pelos médicos generalistas e ginecologistas para realizar a mamografia.

Neste trabalho, observou-se que apenas 45 alunos indicaram a mamografia como o melhor método para a detecção precoce do câncer de mama. Isso mostra que este conceito não é totalmente difundido no meio acadêmico, responsável pela formação dos futuros profissionais.

Apesar da maioria dos alunos, 94 (85%), ter afirmado que conheciam os fatores de risco para o câncer de mama, apenas 55% dos fatores citados foram corretos: história familiar, nuliparidade, idade maior que 50 anos, menarca precoce, menopausa tardia e outros tumores do aparelho genital⁵.

Quando questionados se as mulheres de suas famílias já tinham realizado mamografias, 81 alunos responderam positivamente, porém, em apenas 17 respostas, a periodicidade estava de acordo com as recomendações para repetição do exame^{3,4}.

CONCLUSÃO

Em relação aos objetivos propostos pelo estudo, os resultados permitem concluir que:

1. Os conhecimentos dos alunos do 6º ano de medicina a respeito da mamografia não são adequados, demonstrando o despreparo dos futuros médicos, que precisam adquirir conhecimentos mais específicos a respeito do exame;
2. Existem muitos conceitos errados no que se refere aos fatores de risco para o câncer de mama;
3. Há um despreparo dos futuros médicos na realização do exame físico de mama, bem como a orientação ao auto-exame, indicando que esses métodos não estão sendo valorizados como prática simples e sem custo para reduzir a mortalidade pelo câncer de mama.

KEYWORDS

Mammography;
Medical students;
Breast cancer detection.

ABSTRACT

KNOWLEDGE ABOUT MAMMOGRAPHY BETWEEN STUDENTS OF MEDICINE

Students of last year of Medical School in Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro were submitted to a questionnaire to evaluate knowledge about mammography. The results demonstrated that 21 students (19%) did not know that the mammography used X-ray, 11 (10%) did not know there is no use of contrast and 49 (47%) did not answer correctly regarding the standard incidences. In spite of 87 students (79%) have affirmed that the method was taught in classes of the Medical Course, 100 students (91%) felt needing of larger knowledge on the subject. Regarding to indications of mammography, 39 students (35%) knew how to indicate appropriately. In concern of the periodicity of the accomplishment to the mammography, 91 students (83%) answered correctly. When asked about the best method for detection of cancer, only 45 students (41%) answered mammography.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CARNEY PA, POPLACK SP, WELLS WA, LITTENBERG B. The new hampshire – mamography network: the development and designs of a population – based registry – AJR 1996; 167: 367-72.
2. ERWIN DO, SPARTZ TS, STOTTS RC, HOLLENBERG JA, DELONEY LA. Increasing mammography and breast self-examination in African American women using the witness project™ model. J Cancer Educ 1996; 11: 210-5.
3. FOX AS, KLOSS DS, TSOU CV. Underuse of screening mammography by family phisicians. Radiology 1988; 166: 431-3.
4. KOCH HA, AZEVEDO CM, BOECHAT AL et al. Radiologia da mama – qualidade em mamografia. Radiol Bras 1996; 29: 257-69.
5. LOPES ER, REBELO MS, ABIB AR, ABREU E. Câncer de mama: epidemiologia e grupos de risco. Rev Bras Cancerol 1996; 42: 105-16.
6. MAUER F. A peer education model for teaching breast self-examination to undergraduate college women. Cancer Nurs 1997; 20: 49-61.
7. PEER PG, VER BEEK AL, STRAATMAN H, HENDRIKS JH, HOLLAND R. Age specific sensitivities of mammographic screening for breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1996; 38: 153-60.
8. VIEIRA AV. Conhecimentos sobre mamografia por mulheres que freqüentam o Serviço de Radiologia da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 1997. Monografia de Especialização. PUC-Rio.
9. WEISS HA, BRINTON LA, BROGAN D et al. Epidemiology of *in situ* and invasive breast cancer in women aged under 45. Br J Cancer 1996; 73: 1298-305.
10. YIJK, PROWSSL. Breast cancer screening practices among cambodiam women in Houston, Texas. J Cancer Educ 1996; 11: 221-5.

Endereço para correspondência:

Hilton Augusto Koch
Rua Adalberto Ferreira, 46, ap. 502 – Leblon
22440-030 – Rio de Janeiro, RJ



Manoel A. G. Gonçalves
Wagner J. Gonçalves
Marcelo M. Matias
Afonso C. P. Nazário
Edmund C. Baracat
Geraldo Rodrigues de Lima

*Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
Disciplina de Ginecologia da Universidade Federal de
São Paulo – Escola Paulista de Medicina.
Hospital Geral de Porto Alegre, Rio Grande do Sul.*

AVALIAÇÃO HISTEROSCÓPICA DO ENDOMÉTRIO DE PACIENTES COM CARCINOMA DE MAMA NA PÓS-MENOPAUSA ANTES E APÓS O USO DE TAMOXIFENO

Rev bras Mastol 2000; 10 (2): 69-74

UNITERMOS

Câncer de mama;
Histeroscopia;
Tamoxifeno;
Endométrio;
Menopausa.

RESUMO

Objetivo: avaliar a influência do tamoxifeno no aspecto histeroscópico e histopatológico do endométrio de pacientes com câncer de mama na pós-menopausa, por meio da histeroscopia. Método: estudaram-se, prospectivamente, 46 pacientes, das quais 20 utilizaram a droga por período médio de 12 meses. Efetuou-se, antes e após o tratamento pelo fármaco, a histeroscopia associada à biópsia endometrial. Resultados: a taxa de endométrio ativo, antes e após a hormonioterapia adjuvante com tamoxifeno, foi a mesma, atingindo 10%. Conclusão: a hormonioterapia adjuvante com tamoxifeno não aumentou a taxa de atividade proliferativa endometrial em pacientes com câncer de mama na pós-menopausa. Observaram-se numerosas vesículas disseminadas por toda a cavidade uterina e isso constituiu o aspecto histeroscópico mais usual, talvez devido à atrofia cística do endométrio.

Aceito para publicação em outubro de 1999

INTRODUÇÃO

O tamoxifeno é composto antiestrogênico aprovado pela Food and Drug Administration para o tratamento de pacientes com câncer de mama desde 1978¹. Trata-se de derivado trifeniletilênico cuja meia-vida inicial é de 7 a 14 horas, com ação máxima após 3 horas da sua administração. A meia-vida é de 7 dias e o pico secundário ocorre 4 ou mais dias após, acreditando-se que isso seja devido à circulação enteroepática¹³.

Sabe-se que o tamoxifeno exerce importante efeito bloqueando o local para o receptor estrogênico¹. Com muita

freqüência, as ações antiestrogênicas do tamoxifeno são relatadas, e as ações estrogênicas, agonistas, são esquecidas. Diversos autores assinalaram a importância desse fármaco na gênese de lesões endometriais^{1,11}.

A primeira descrição da ocorrência de câncer de endométrio em usuárias de tamoxifeno foi a de Killakey et al.¹⁴, relatando três casos. Desde então, numerosos autores aludem a essa associação^{10,11,16}.

(1985)

Por outro lado, o endométrio de pacientes com câncer de mama apresenta maior freqüência de lesões proliferativas, previamente ao uso do tamoxifeno¹⁸. Essas

alterações poderiam aumentar o risco de câncer de endométrio nesse grupo de pacientes.

Inúmeros estudos observaram estados de estimulação do endométrio em pacientes tratadas com tamoxifeno^{8,11,16,17}; alguns, contudo, verificaram inativação endometrial⁷.

Todavia, poucos estudos realizaram a avaliação endometrial antecedendo o tratamento com o fármaco. Assim, nosso objetivo foi avaliar o endométrio antes e durante o uso do medicamento, para aquilatar a eventual ação do tamoxifeno, bem como a imagem histeroscópica dessas pacientes.

MÉTODO

Estudaram-se 46 pacientes provenientes do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e da Universidade Federal de São Paulo, no período de janeiro de 1996 a maio de 1997.

A primeira avaliação foi realizada entre janeiro e junho de 1996. Em todas as pacientes, após apresentação e assinatura do termo de consentimento pós-informação, realizou-se anamnese, exame físico geral e ginecológico, histeroscopia ambulatorial, biópsia endometrial e estudo anátomo-patológico do material obtido da cavidade uterina.

Em maio 1997, reavaliaram-se todas as pacientes por nova histeroscopia e exame histopatológico da mucosa uterina obtida por biópsia.

O grupo de estudo constou de 20 pacientes pós-menopáusicas com câncer de mama, que utilizaram tamoxifeno continuamente, na dose de 20 mg/dia entre a primeira e a segunda histeroscopia, que apresentavam amenorréia superior a 1 ano, idade acima de 40 anos, sem antecedentes de reposição estrínica ou qualquer outro

tratamento hormonal antes do tratamento primário para o câncer. Também excluíram-se enfermas com cirurgia prévia uterina ou anexial, hepatopatias, nefropatias, neoplasias de tireóide ou cardiopatias em uso de digitálicos.

O grupo controle constou de 26 enfermas que possuíam os mesmos critérios de seleção do grupo de estudo, apenas sem uso de tamoxifeno.

A idade variou de 45 a 85 anos, com média de 61,2 anos no grupo estudo (45 a 85 anos) e de 61,4 anos no grupo controle (50 a 81 anos). A média do índice de massa corpórea foi de 28,6 (19,4 a 42) no grupo estudo e de 26,1 (16,2 a 41,2) no grupo controle.

O achado histeroscópico foi descrito como normal (atrófico) ou anormal (endométrio proliferativo, pólipos, hiperplasia ou câncer de endométrio).

Os exames anatomopatológicos do endométrio foram classificados segundo Nazário et al.¹⁸ e Ferenczy⁹ como: endométrio inativo ou atrófico e endométrio ativo, o qual inclui o endométrio proliferativo, os pólipos, os estados hiperplásicos simples ou complexos, típicos ou atípicos e o adenocarcinoma.

Esse estudo foi apresentado e aprovado pela Comissão de Ética Médica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

RESULTADOS

Os grupos foram semelhantes em relação à idade das pacientes e ao índice de massa corpórea, ao se aplicar o teste de Mann-Whitney.

Assinalam-se, na tabela 1, os exames histopatológicos realizados nas biópsias feitas por ocasião das histeroscopias.

Tabela 1: Exame anátomo-patológico (AP) do endométrio das biópsias realizadas na primeira (antes da intervenção) e na segunda (ao final da intervenção) histeroscopias, nos grupos estudo e controle

Antes		Após			
AP	Nº	Pólipo	Proliferativo fraco	Atrófico	Total
Pólipo	6	2	0	4*	6
Proliferativo	1	0	0	1	1
Proliferativo fraco	4	1	2	1	4
Atrófico	35	0	4	31	35
Total	46	3	6	37	46

* Quatro pólipos retirados após a primeira histeroscopia

Considerando-se toda a amostragem, não se demonstrou aumento na atividade endometrial entre os dois exames histeroscópicos.

Nas pacientes em uso de tamoxifeno, apenas uma, entre as duas que apresentavam endométrio ativo prévio ao tratamento, manteve-se ativa no presente estudo; por outro lado, uma paciente, previamente inativa, tornou-se ativa após o tratamento (Tabela 2).

Verificou-se que, no grupo controle, também não houve ativação endometrial, e entre as cinco enfermas com endométrio ativo na primeira avaliação houve apenas um caso que manteve esse padrão endometrial (Tabela 3).

O tempo médio de uso do tamoxifeno foi de 12,8 meses (10 a 16 meses) com desvio-padrão de 2,2 meses.

Não houve diferença significativa na atividade endometrial antes e depois do uso do fármaco em nenhum dos grupos.

A imagem histeroscópica revelou, em 75% dos casos das pacientes usuárias de tamoxifeno, a presença de vesículas, por vezes isoladas, mais frequentemente distribuídas em toda a cavidade (Figura 1), caracterizadas pelo estudo anátomo-patológico como atrofia cística do endométrio (Figura 2).

Tabela 2: Exame anátomo-patológico (AP) do endométrio das biópsias realizadas após a primeira (antes do tratamento) e a segunda (ao final do tratamento) histeroscopias, nas enfermas do grupo estudo

Antes		Após			
AP	Nº	Pólipo	Proliferativo fraco	Atrófico	Total
Pólipo	2	1	0	1*	2
Proliferativo fraco	3	1	2	0	3
Atrófico	15	0	3	12	15
Total	20	2	5	13	20

* Pólipo retirado após a primeira histeroscopia

Obs.: O pólipo foi considerado endométrio ativo e os estados atróficos e proliferativos fracos como endométrio inativo

Tabela 3: Exame anátomo-patológico (AP) do endométrio das biópsias realizadas após a primeira (antes da intervenção) e a segunda (após a intervenção) histeroscopias, nas enfermas do grupo-controle

Antes		Após			
AP	Nº	Pólipo	Proliferativo Fraco	Atrófico	Total
Pólipo	4	1	0	3*	4
Proliferativo	1	0	0	1	1
Proliferativo fraco	1	0	0	1	1
Atrófico	20	0	1	19	20
Total	26	1	1	24	26

* Três pólipos retirados após a primeira histeroscopia

Obs.: O pólipo e o endométrio proliferativo foram classificados como endométrio ativo. Os estados atrófico e proliferativo fraco foram considerados como endométrio inativo

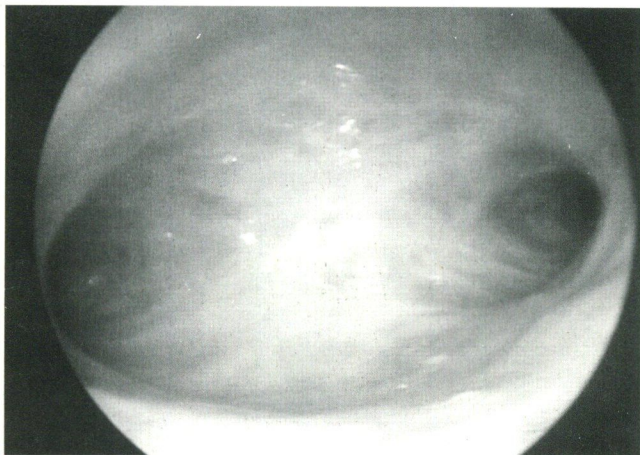


Figura 1 – Fotografia da imagem histeroscópica, obtida por videoimpressão colorida. Observa-se a imagem de mucosa atrofica, caracterizada pela cor pálida-esbranquiçada brilhante. O exame histopatológico demonstrou ser, o endométrio, inativo

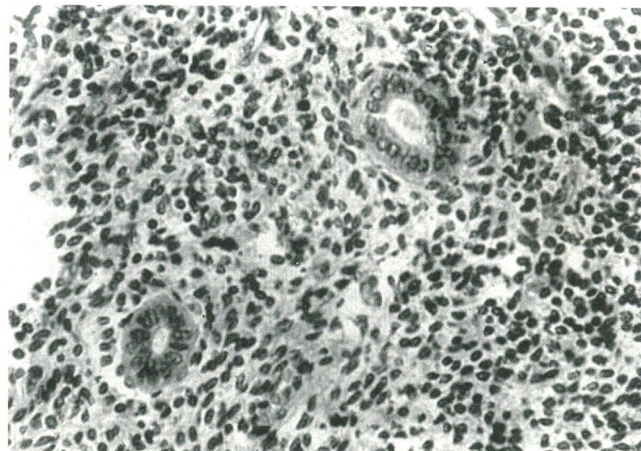


Figura 2 – Fotomicrografia de atrofia simples, mostrando glândulas tubulares revestidas por epitélio cúbico baixo, em meio a abundante estroma denso HE: ($\pm$ 400 X)

DISCUSSÃO

Diversos autores referem haver maior atividade endometrial em pacientes com câncer de mama tratadas com tamoxifeno^{8,16}. Mais que isso, relataram-se numerosos casos de câncer de endométrio nesse grupo de enfermas^{10,11,14,16}.

Essa atividade seria decorrente da ação do tamoxifeno nos diversos tecidos, ora agonista estrogênico^{4,17}, ora antagonista¹⁷.

A preocupação com a possível relação do tamoxifeno com o desenvolvimento de neoplasias malignas endometriais surgiu após o primeiro relato de Killakey et al.¹⁴, sendo reforçado pelo trabalho de Fornander et al.¹¹, entre outros.

Fornander et al.¹¹ verificaram 13 casos de câncer de endométrio entre 931 pacientes tratadas com tamoxifeno e apenas 2 casos em 915 mulheres do grupo controle. Deve-se criticar o fato de que esses autores utilizaram a dose de 40 mg por dia e não avaliaram a cavidade endometrial previamente.

Todavia, demonstrou-se maior atividade endometrial em pacientes com câncer de mama quando comparadas a mulheres menopáusicas assintomáticas¹⁸.

A avaliação do endométrio, antes da terapia com o fármaco, não foi realizada com frequência na literatura, e pode ser responsável por parte dos achados nesse grupo de pacientes. Alguns autores já assinalaram a importância da avaliação prévia ao tratamento⁸.

Nossos resultados demonstraram não haver qualquer aumento de atividade na mucosa uterina com o uso da droga, considerando-se o período estudado.

A ausência de atividade em nossa casuística, em mulheres avaliadas antes e durante o uso do fármaco, permite-nos afirmar que talvez não haja elevado o risco de afecções endometriais em usuárias de tamoxifeno, contrariando relatos anteriores^{8,11,16}.

Higa¹² assinalou haver baixa incidência de câncer de endométrio nessas pacientes.

De maior importância é o trabalho de Lahti et al.¹⁶ que encontraram maior atividade endometrial em pacientes usuárias de tamoxifeno, porém, maior incidência de câncer endometrial em pacientes do grupo-controle. Os autores referem haver maior alteração estromal que no epitélio endometrial dessas pacientes¹⁷.

Baum et al.² referem que há controvérsia no risco de câncer de endométrio com a utilização da droga.

Em estudo caso-controle sobre o uso do tamoxifeno, em pacientes com câncer de mama, Cook et al.⁷ não encontraram maior incidência de câncer de endométrio e ovário com dois anos de uso do fármaco.

O estudo experimental, realizado em ratas em estro permanente por Patriarca et al.¹⁹, verificou que o real papel do tamoxifeno na gênese do carcinoma do corpo uterino ainda não foi totalmente elucidado. Observaram que essa droga apresenta ação predominantemente antiestrogênica no endométrio desses animais, com eventual efeito estrogênico.



*30% das pacientes com câncer
de mama são HER2 positivo⁽¹⁾*

Você já identificou as suas?

*Agora existe um tratamento específico
para as pacientes HER2 positivo.*

Herceptin

Trastuzumab

anticorpo monoclonal anti-HER[®]

*Aumenta a sobrevida
das pacientes HER2 positivo⁽²⁾*

TAXOTERE®

Apresentações: Embalagens com 1 frasco-ampola de 0,5 ml a 20 mg ou 2,0 ml a 80mg (40 mg/ml) de docetaxel anidro, acompanhado de 1 ampola de diluente. **Composição:** Cada frasco-ampola de TAXOTERE® contém 20 mg ou 80 mg de docetaxel em polissorbato 80. **Indicações:** Câncer de mama local avançado ou metastático, após falha de quimioterapia prévia. Câncer de não-pequenas células de pulmão, local avançado ou metastático, mesmo após falha de quimioterapia com derivados de platina. Carcinoma metastático de ovário, após falha de quimioterapia de primeira linha ou subsequente. **Contra-indicações:** História de hipersensibilidade severa ao docetaxel ou ao polissorbato 80; contagem basal de neutrófilos < 1.500 células/mm³; insuficiência hepática severa; gravidez e amamentação. **Precauções:** Os pacientes devem ser pré-medicados com 16mg/dia de dexametasona, VO, durante 3 dias, iniciando-se um dia antes do início da administração de TAXOTERE®. **Hipersensibilidade:** Reações severas de hipersensibilidade (hipotensão grave, broncoespasmos, rash generalizado) requerem a interrupção imediata do medicamento e tratamento adequado. Os pacientes que desenvolverem reações severas não devem receber novamente o TAXOTERE®. Reações menores de hipersensibilidade não requerem a interrupção do tratamento. **Hematologia:** Neutropenia é a reação adversa mais freqüente e pode requerer redução da dose. Recomenda-se monitorização freqüente das células do sangue. **Cutâneas e SNC:** Eritema localizado de pele ou neurotoxicidade periférica severa pode levar à redução da dose ou interrupção do tratamento. **Retenção hídrica:** A pré-medicação com corticosteróides pode reduzir a incidência e severidade da retenção; pacientes com efusão pleural, pericárdica ou ascite devem ser rigorosamente monitorados. **Testes de função hepática:** devem ser realizados na consulta basal e antes de cada ciclo. Ver recomendações específicas no item Posologia. **Medidas contraceptivas** devem ser tomadas durante e por três meses após o tratamento. A segurança e eficácia de TAXOTERE® em crianças ainda não está estabelecida. **Interações medicamentosas:** Recomenda-se cautela na administração concomitante com drogas que induzem, inibem ou são metabolizadas pelo citocromo P450-3A. **Reações adversas:** *Depressão de medula óssea:* A neutropenia, reversível e não-cumulativa, é o efeito colateral mais freqüente e usualmente é severa (<500 células/mm³); o nadir ocorre em torno do sétimo dia e a duração média da neutropenia severa é de 7 dias. Foram relatadas febre e infecções associadas a neutropenia. Anemia ocorre na maioria dos pacientes. Poucos casos severos de trombocitopenia foram relatados. *Reações de hipersensibilidade:* Foram relatadas severas reações, caracterizadas por hipotensão e/ou broncoespasmo, requerendo a intervenção terapêutica. Estas reações desapareceram após a descontinuação do tratamento. Manifestações menores de hipersensibilidade poderão ocorrer. *Reações cutâneas:* As reações cutâneas são caracterizadas por erupções localizadas principalmente nos pés, mãos e também nos braços, face ou tórax e algumas vezes associadas a prurido. Sintomas severos, como erupção seguida de descamação, raramente ocorrem. Podem ocorrer alterações ungueais, caracterizadas por hipo ou hiperpigmentação e, algumas vezes, dor e onicólise. *Retenção de líquidos:* Edema e, menos freqüentemente, derrame pleural, ascite, derrame pericárdico, aumento da permeabilidade capilar e ganho de peso. A retenção de líquidos começa nas extremidades e pode se generalizar, sendo cumulativa em incidência e severidade. A retenção de líquidos é lentamente reversível após a descontinuação do tratamento com TAXOTERE®. Para se evitar a retenção de líquidos, os pacientes devem ser pré-medicados com corticóides. *Efeitos gastrintestinais:* Podem ocorrer náusea, vômitos, dor abdominal, anorexia, constipação ou diarreia; estomatite e esofagite; alteração do paladar; mais raramente: hemorragia gastrintestinal, perfuração gastrintestinal e enterocolite neutropênica. *Neurotoxicidade:* Foram observados sinais neurosensoriais (parestesia, disestesia ou dor/ardor) e neuro-motores (fraqueza). *Hepáticos:* Elevação das transaminases, bilirrubinas e fosfatase alcalina, acima de 2,5 vezes o limite superior da normalidade, foi observada em menos de 5% dos pacientes. *Cardiovascular:* Raramente ocorreram reações adversas cardiovasculares (hipotensão, disritmia, hipertensão, insuficiência cardíaca; tromboembolismo venoso; raros casos de infarto do miocárdio). *Outros:* Alopecia, astenia, mucosite, artralgias e mialgias, reação no local da injeção, dispnéia, dor generalizada ou localizada. **Posologia e modo de administração:** A dose recomendada é de 100 mg/m², administrados em infusão de 1 hora a cada 3 semanas. Todos os pacientes devem ser pré-tratados com um corticosteróide oral, iniciando-se um dia antes de cada administração de TAXOTERE®. Não se deve iniciar o tratamento com TAXOTERE® até que o número de neutrófilos se eleve a 1.500 células/mm³. Pacientes com neutropenia febril, contagem de neutrófilos menor que 500 células/mm³ por mais de uma semana, reações cutâneas severas ou cumulativas ou neuropatias periféricas severas durante a terapia com o TAXOTERE®, deverão ter a posologia reduzida para 75 mg/m² e, se as reações continuarem, para 55 mg/m² ou mesmo descontinuar o tratamento. Em pacientes com TGO e/ou TGP >1,5 vezes e fosfatase alcalina >2,5 vezes o limite superior da normalidade, a dose recomendada é 75 mg/m²; no caso de elevação de bilirrubina e/ou TGO e/ou TGP >3,5 vezes e fosfatase alcalina >6 vezes o limite superior da normalidade, TAXOTERE® não deve ser utilizado, a menos que estritamente indicado. A solução para infusão de TAXOTERE® somente deverá ser administrada se previamente preparada, conforme instruções descritas em bula. **Superdosagem:** Neste caso, o paciente deve ser mantido em unidades especializadas, com as funções vitais cuidadosamente monitoradas. Não existe antídoto específico.

MAIORES INFORMAÇÕES à DISPOSIÇÃO DA CLASSE MÉDICA.

Ademais, Jordan¹³ refere que após meses ou anos de estimulação uterina, as pacientes apresentam útero inativo e refratário aos estrogênios.

Nossa casuística confirmou esses dados, acrescentando que se partiu de pacientes com avaliação endometrial prévia.

A utilização da histeroscopia como método de avaliação para essas pacientes nos pareceu adequado. Outrossim, possibilitou a retirada de material para biópsia de forma dirigida, localizando áreas suspeitas.

O endométrio de mulheres pós-menopáusicas pode possuir atividade focal na qual o tamoxifeno poderia exercer maior ação. Assim, a histeroscopia é método de escolha para guiar a biópsia endometrial¹⁵.

As imagens histeroscópicas obtidas demonstraram a presença de numerosas vesículas disseminadas na maior parte das pacientes usuárias do fármaco.

Essas formações vesiculares, que aparentemente sugeriam atividade endometrial, não apresentaram correspondência com o estudo anátomo-patológico. Deve-se ressaltar que essas diminutas formações císticas podem representar achados ultra-sonográficos de alterações de estroma descritos por diversos autores^{3,5}, e que efetivamente correspondem à atrofia cística do endométrio.

Dessa forma, a atividade do tamoxifeno no endométrio e sua eventual carcinogênese ainda não estão claramente determinadas²⁰.

Deve-se assinalar que a total ausência de atividade endometrial em nossa casuística poderia ter sido decor-

rente do período de utilização da droga. Entretanto, Cohen et al.⁶ não demonstraram diferença significativa da incidência de lesões endometriais comparando usuárias por 6 a 24, 24 a 48 meses e acima de 48 meses, apesar de haver tendência nesse sentido.

CONCLUSÃO

Não se observou maior atividade endometrial em mulheres com câncer de mama em uso de tamoxifeno. Indubitavelmente, esse grupo de mulheres apresenta maior atividade da mucosa prévia ao uso do fármaco.

Assim, enquanto houver dúvidas na literatura acerca da importância desse fármaco, na gênese de afecções endometriais, é prudente manter a avaliação endometrial nesse grupo de pacientes. Todavia, em nossa opinião, essa avaliação deve iniciar previamente à utilização do fármaco.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Prof. Dr. João Norberto Stavale, Prof. Adjunto do Departamento de Patologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, pela primorosa análise histopatológica de nosso material.

Agradecemos ao Prof. Neil Ferreira Novo, da disciplina de Bioestatística da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, pela análise estatística dos nossos dados.

Período CURTO.

Prof. 25/3/92

KEYWORDS

Breast cancer;
Hysteroscopy;
Tamoxifen;
Endometrium;
Menopause.

ABSTRACT

HYSTEROSCOPICAL EVALUATION OF THE ENDOMETRIUM OF POST-MENOPAUSIC PATIENTS WITH BREAST CANCER BEFORE AND AFTER TAMOXIFEN USE

Objective: to study by hysteroscopy and histopathology the influence of tamoxifen on the proliferative endometrial activity of post-menopausal women with previous breast cancer. Method: 46 patients, 20 of them were using tamoxifen for a medium length of time of 12 months were studied prospectively. Hysteroscopy with endometrial biopsy was performed before and after the use of the drug. Results: the rates of endometrial activity before and after the hormonal therapy were the same, that is, 10%. Conclusion: the hormonal therapy with tamoxifen did not increase the endometrial proliferative activity of post menopausal patients with breast cancer. The most common hysteroscopic finding was numerous vesicles disseminated throughout the uterine cavity, probably due to atrophy of the endometrium.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARAKAT RR. Tamoxifen and endometrial neoplasia. Clin Obstet Gynecol 1996; 39: 629-40.
2. BAUM M, ODLING-SMEE W, HOUGHTON J, RILEY D, TAYLOR H. Endometrial cancer during tamoxifen treatment. Cancer research campaign breast cancer trials group. Lancet 1994; 343: 1291.
3. BE SE T, KÊSEBAY D, DEMIRKIRAN F, ARVAS M, BE SE N, MANDEL N. Ultrasonographic appearance of endometrium in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 67: 157-62.
4. BISSETT D, DAVIS JÁ, GEORGE WD. Gynaecological monitoring during tamoxifen therapy. Lancet 1994; 344: 1244.
5. CECCHINI S, CIATTO S, BONARDI R et al. Screening by ultrasonography for endometrial carcinoma in postmenopausal breast cancer patients under adjuvant tamoxifen. Gynecol Oncol 1996; 60: 409-11.
6. COHEN I, ALTARAS MM, SHAPIRA J et al. Time-dependent effect of tamoxifen therapy on endometrial pathology in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients. Int J Gynecol Pathol 1996; 15: 152-7.
7. COOK LS, WEISS NS, SCHWARTZ SM et al. Population-based study of tamoxifen therapy and subsequent ovarian, endometrial, and breast cancers. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 1359-64.
8. CORLEY D, ROWE J, CURTIS MT, HOGAN WM, NOUMOFF JS, LIVOLSI VA. Postmenopausal bleeding from unusual endometrial polyps in women on chronic tamoxifen therapy. Obstet Gynecol 1992; 79: 111-6.
9. FERENCZY A. Anatomy and histology of uterine corpus. In: Kurman RJ. Blaustein's pathology of the female genital tract. 4th ed. New York: Springer-Verlag. 1994; 327-66.
10. FISHER B, COSTANTINO JP, REDMOND CK, FISHER ER, WICKERHAM DL, CRONIN WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 527-37.
11. FORNANDER T, CEDERMARK B, MATTSSON A. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. Lancet 1989; 21: 117-20.
12. HIGA GM. Tamoxine: 25-year perspective. Am J Hosp Pharm 1994; 51: 400-3.
13. JORDAN VC. The role of tamoxifen in the treatment and prevention of breast cancer. Curr Probl Cancer 1992; 16: 129-76.
14. KILLAKEEY MA, HAKES TB, PIERCE VK. Endometrial adenocarcinoma on breast cancer patients receiving antiestrogens. Cancer Treat Res 1985; 69: 237-8.
15. LABASTIDA R. Tratado y atlas de histeroscopia. Barcelona: Salvat. 1990; 230.
16. LAHTI E, BLANCO G, KAUPPILA A, APAJA-SARKKINEN M, TASKINEN PJ, LAATIKAINEN T. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. Obstet Gynecol 1993; 81: 660-4.
17. LAHTIE, VUOPALA S, KAUPPILA A, BLANCO G, RUOKONEN A, LAATIKAINEN T. Maturation of vaginal and endometrial epithelium in postmenopausal breast cancer patients receiving long-term tamoxifen. Gynecol Oncol 1994; 55: 410-4.
18. NAZÁRIO ACP, RODRIGUES DE LIMA G, ALVES AC, NOVO NF. Histological study of the endometrium in menopausal women with breast carcinoma. Rev Paul Med 1992; 110: 218-21.
19. PATRIARCA MT, SIMÕES RD, SMANIOTTO S et al. Morphological action of tamoxifen in the endometrium of persistent estrous rats. Acta Obstet Gynecol Scand 1996; 75: 707-10.
20. POWLES TJ, HICKISH T. Tamoxifen therapy and carcinogenic risk. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 1343-5.

Endereço para correspondência:

Manoel A. G. Gonçalves
Rua Ulisses Cabral, 566
91330-520 – Porto Alegre, RS



Ana Lucia Amaral Eisenberg
Sérgio Koifman

FATORES PROGNÓSTICOS DO CÂNCER DE MAMA

Rev bras Mastol 2000; 10 (2): 75-87

*Serviço de Anatomia Patológica, Hospital do Câncer,
Instituto Nacional de Câncer e Departamento de
Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, Escola
Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz,
Rio de Janeiro, RJ, Brasil.*

UNITERMOS

Câncer de mama;
Fatores prognósticos.

RESUMO

Os fatores prognósticos para o câncer de mama são empregados tanto para prever o prognóstico da doença como para selecionar aquelas pacientes que provavelmente se beneficiariam da adoção de terapia adjuvante. Foi realizada uma revisão da literatura sobre os fatores prognósticos histopatológicos do câncer de mama, sendo a presença de metástases para linfonodos axilares reconhecida como o mais importante fator preditor dessa neoplasia. Além da presença de linfonodos comprometidos e do seu número, são também reconhecidos como fatores prognósticos independentes a idade da paciente (as mais jovens apresentando pior prognóstico), o tamanho do tumor, o grau histológico e a presença de invasão vascular.

Aceito para publicação em novembro de 1999

INTRODUÇÃO

No câncer de mama, os fatores prognósticos são utilizados tanto para tentar prever sua evolução quanto para selecionar as pacientes mais prováveis de virem a se beneficiar de qualquer terapia adjuvante, que são aquelas com maior risco de recidivar após a terapia local e/ou aquelas cujos tumores apresentam maior probabilidade de responder ao tratamento⁴². Essa conclusão é especialmente importante para as pacientes com baixo risco de recidiva, nas quais os benefícios de uma terapia adjuvante são realmente modestos. As complicações de um tratamento quimio-

rápico são muitas (como, por exemplo: neutropenia grave; tromboflebite e embolia pulmonar subsequente; aumento na incidência de tumores secundários; doenças cardiovasculares e osteoporose, entre outras) e também seu custo é alto, anulando, desse modo, o pequeno benefício desse tratamento em pacientes de baixo risco⁴².

O principal objetivo desse trabalho é apresentar os aspectos histopatológicos do câncer de mama que são considerados, na literatura, fatores prognósticos dessa doença. A condição dos receptores hormonais, nos tumores de mama, assim como os marcadores tumorais, serão objetos de discussões posteriores.

METÁSTASES PARA LINFONODOS AXILARES

A presença de metástases para os linfonodos axilares quando do diagnóstico do câncer de mama é o preditor mais seguro, mais preciso e também o mais universalmente aceito quanto ao prognóstico do câncer de mama, tanto em relação ao intervalo livre de doença (recidiva) quanto em relação à sobrevida geral. Numerosos estudos têm mostrado que pacientes com envolvimento de linfonodos axilares confirmados histologicamente têm um prognóstico significativamente pior que aquelas sem envolvimento^{7,15,16,25,34,36,40,43}.

A sobrevida, em 10 anos, que é de 75% nas pacientes com linfonodos negativos, cai para 25% a 30% naquelas com linfonodos positivos¹⁶.

O prognóstico também está relacionado ao número e ao nível dos linfonodos loco-regionais envolvidos^{16,34}. Segundo Osborne (1990), a recidiva em 10 anos é de 30% a 35% para as pacientes com linfonodos negativos, de 55% a 65% para as pacientes com um a três linfonodos positivos e de 80% a 90% para as pacientes com quatro ou mais linfonodos positivos³⁴.

Similarmente, o envolvimento de níveis mais altos de linfonodos axilares (principalmente os do ápice da axila), assim como o envolvimento de linfonodos da cadeia torácica (mamária) interna, significam um pior prognóstico¹⁶.

As metástases dos carcinomas de mama, primeiramente, atingem os linfonodos axilares, podendo aí permanecer quiescentes por um tempo variável, mas em algum momento atingem a circulação sistêmica. Uma das hipóteses mais recentes é a de que a maioria dos carcinomas de mama são sistêmicos desde o início, mas o estado dos linfonodos axilares ainda é o maior indicador do prognóstico da doença. Portanto, é compreensível que na avaliação do estágio clínico do carcinoma de mama e, conseqüentemente, na terapia e no seguimento, se continue a dar ênfase ao estado dos linfonodos axilares¹⁴.

No entanto, o exame clínico dos linfonodos isoladamente é insuficiente, pois resulta em muitos achados falsos-negativos ou mesmo falsos-positivos. Assim, a dissecação e subsequente exame histológico são necessários e aceitos como padrão¹⁴.

Em aproximadamente 16% das pacientes nas quais os tumores são classificados como linfonodo-negativos ao exame histopatológico, os tumores recidivam dentro de 5 anos após o tratamento inicial. Ensaios clínicos prospectivos aleatorizados têm mostrado efeitos benéficos de uma terapia adjuvante nessas pacientes.

Entretanto tais terapias, além de sua toxicidade, são de altíssimo custo, tanto para as pacientes, quanto para os hospitais. Portanto, é de imenso valor clínico que o grupo de alto risco, dentre as pacientes com linfonodos negativos, seja identificado¹⁴.

A discrepância entre o estado dos linfonodos axilares ao exame histológico de rotina e a sobrevida das pacientes tem sido atribuída a vários fatores. O carcinoma pode ser sistêmico desde o início, porém sem envolvimento dos linfonodos regionais, ou esse envolvimento não pôde ser confirmado (os linfonodos torácicos internos não são examinados de rotina); também, os linfonodos envolvidos podem ter sido removidos e examinados, porém as metástases podem não ter sido detectadas (metástases ocultas)¹⁴.

Segundo Weidner (1994), 20% a 30% dos carcinomas de mama com linfonodos negativos vão recidivar e as pacientes têm maior risco de morrer da doença, devendo receber terapia agressiva. Os outros 70% a 80% das pacientes parecem ter tido cura cirúrgica e não necessitam de terapia complementar⁴³.

Com o advento da triagem do câncer de mama pela mamografia, muito mais tumores, em estágio clínico inicial, têm sido detectados e, portanto, é maior o número de pacientes com linfonodos axilares negativos. Estima-se que 25% dessas pacientes terão tumores menores que 1 cm, com recidiva abaixo de 10%. Assim, a decisão terapêutica (se sistêmica ou não) deve incluir a estimativa do risco de micrometástases sistêmicas baseada em fatores prognósticos e na avaliação de benefícios conhecidos, riscos, complicações e qualidade de vida, que estão relacionados ao tratamento recomendado. A administração indiscriminada de terapia adjuvante após o tratamento cirúrgico primário para todas as pacientes com câncer de mama invasivo e axila negativa não se justifica²⁹.

Vários estudos têm demonstrado que a presença de "micrometástases" ($\leq 0,2$ cm) para linfonodos axilares não afeta negativamente a sobrevida, quando esta é comparada à de pacientes com linfonodos negativos^{7,15,16,36}. Entretanto, Hartveit & Lilleng (1996), estudando 1.069 carcinomas de mama, encontraram 15% de ocorrência de micrometástases para os linfonodos axilares; os autores dividiram essas micrometástases em dois padrões histológicos diferentes e encontraram diferença no prognóstico em apenas um deles²³.

Na prática rotineira, é quase que impossível se examinar cortes seriados de todos os linfonodos negativos em busca de micrometástases; portanto, apenas amostras representativas desses linfonodos são necessárias. A imuno-histoquímica deve ser reservada para um pequeno

número de casos nos quais a aparência morfológica é suspeita e não deve ser usada para se fazer o diagnóstico de micrometástases¹⁶.

O significado da presença de carcinoma metastático no tecido adiposo que circunda os linfonodos axilares, a chamada infiltração perinodal ou comprometimento extranodal, é incerto e os dados, na literatura, são conflitantes¹⁶. Como sugerido por Mambo & Gallager (1977), em uma análise retrospectiva, o envolvimento perinodal em pacientes com três ou menos linfonodos axilares comprometidos seria um sinal de prognóstico ruim; porém, esse mesmo achado não teria valor prognóstico se existissem mais que quatro linfonodos comprometidos²⁸.

A condição dos linfonodos axilares, quando da cirurgia do câncer de mama, também é o fator mais usado como guia para o tratamento adjuvante, até porque o seu comprometimento é o fator que altera o prognóstico da paciente e relaciona-se com as micrometástases à distância^{7,36}.

O prognóstico do câncer de mama depende não somente da presença de metástases para os linfonodos axilares, mas também da agressividade do tumor, que, por sua vez, depende de um número de características biológicas intrínsecas, algumas das quais podem ser facilmente avaliadas, tais como os aspectos morfológicos, a taxa de crescimento e a resposta a hormônios. Algumas outras características biológicas ainda necessitam ser mais estudadas, como o poder de invasão e de destruição tecidual. Essas características biológicas intrínsecas ao tumor são consideradas, também, fatores prognósticos do câncer de mama¹⁶.

OUTROS FATORES PROGNÓSTICOS PARA O CâNCER DE MAMA

1. Variáveis relacionadas à paciente

1.1. Idade

O câncer de mama é uma doença comum na mulher, principalmente no período pós-menopausa. Acomete mulheres jovens, com uma curva ascendente a partir dos 25 anos, com a maioria dos casos se concentrando entre os 45 e 50 anos. Em uma análise realizada por Swanson e Lin (1994) do Surveillance, Epidemiology and End Results (Seer), com dados envolvendo 77.368 mulheres com câncer de mama diagnosticados entre 1983 e 1989, 5.624 mulheres, isto é, 7,3%, tinham menos que 40 anos⁴⁴. Segundo dados estimados pela American Cancer Society para 1997, entre 180.200 novos cânceres

de mama, 4,8% tinham menos que 40 anos¹. No Brasil, os dados dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) revelam uma incidência relativa de câncer de mama abaixo dos 35 anos de 3,9% em Porto Alegre (1993), de 4,3% em Campinas (1993), de 6,3% em Belém (1989-1991) e de 7,3% em Goiânia (1995) (Relatórios dos RCBP de Porto Alegre, Campinas, Belém e Goiânia – dados não publicados).

Mutações genéticas devem ser suspeitadas em pacientes com câncer de mama abaixo dos 30 anos. Nesses casos, sempre deve ser considerado o uso de quimioterapia adjuvante, mesmo na vigência de axila negativa⁴⁴. As mulheres afetadas com até 40 anos têm uma sobrevida de 5 anos de 5% a 13% menor que a das mais idosas, refletindo, talvez, uma diferença na biologia do tumor, que tende a ser mais agressivo nessa faixa etária. As pacientes com mais de 80 anos de idade apresentam também uma sobrevida pequena sem, no entanto, alcançar os índices da faixa de menos de 40 anos⁹. Cerca de 20% dos diagnósticos de câncer de mama assim como mais que 30% das mortes por câncer de mama são de mulheres com mais de 75 anos. Essa última faixa etária apresenta menores chances de auto-diagnóstico, dependendo mais da atenção médica, tendo, também, menor chance de ser diagnosticada através de mamografia⁵.

A idade da paciente pode afetar o risco de envolvimento de linfonodos axilares, mas esse efeito é pequeno. A idade e a condição menopausal parecem não ter nenhum impacto no risco de envolvimento de linfonodos axilares para tumores com 1 cm ou menos³⁸.

1.2. Variáveis reprodutivas

A antecipação da idade da menarca é considerada como um fator de risco para o câncer de mama, principalmente quando acompanhada de ciclos menstruais ovulatórios. O início mais precoce dos ciclos menstruais verificado nesse século só é observado nas faixas de maior renda^{8,22}. Quanto maior o número de ciclos menstruais, maior é o risco de câncer de mama (menarca precoce e menopausa tardia)^{8,17,20}.

A gravidez precoce é considerada como um fator que diminui o risco de desenvolver o câncer de mama^{8,17}, mas somente seria benéfica quando alcançasse o termo⁸. Os abortamentos, por outro lado, contribuiriam para um aumento do risco⁸.

A presença de associação entre abortamento e risco para câncer de mama ainda é objeto de muita discussão. Enquanto que Newcomb et al., em 1996³³, encontraram uma associação positiva e fraca entre essas duas variáveis, Calle et al., em 1997⁶, não encontraram nenhuma.

Para o câncer de mama, a multiparidade diminui o risco de seu aparecimento^{17,20} enquanto que a nuliparidade

aumenta^{17,22}. Uma gravidez tardia aumenta o risco do câncer de mama²².

Em um estudo brasileiro de casos e controles, realizado por Mirra et al. (1971), a estimativa de risco da idade, à primeira gestação para câncer de mama, revelou um excesso de aproximadamente 30% em mulheres com mais de 25 anos, comparativamente àquelas com idade inferior à primeira gestação³².

O estudo de Mendonça (1997) revelou que a nuliparidade conferiu efeitos diversos para o risco de câncer de mama, entre as pacientes pré e pós-menopausa: entre a pré-menopausa a *razão de chances* foi de 0,51 (intervalo de confiança – IC = 0,08 a 3,27) e entre a pós-menopausa foi de 3,87 (IC = 0,97 a 15,41)³¹.

Na extensa revisão da literatura realizada por Recht & Houlihan (1995), foram encontrados dois estudos que evidenciaram que o aumento da paridade poderia estar associado com um aumento do risco de envolvimento de linfonodos axilares, porém, esse efeito foi modesto³⁸.

1.3. História familiar de câncer de mama

A história familiar de câncer de mama é um fator de risco bem estabelecido para essa doença e é usada para identificar mulheres de alto risco, embora o impacto dos fatores de risco para o câncer de mama entre essas mulheres com história familiar não esteja bem definido¹².

Segundo Marcus et al. (1996), cerca de um terço das mulheres com câncer de mama têm uma história familiar positiva com um ou mais parentes de primeiro grau (mãe ou irmã) com a doença³⁰.

Nos casos em que existe uma história familiar, o câncer de mama aparece mais precocemente e é, mais frequentemente, multicêntrico e bilateral¹³.

Colditz et al. (1996) encontraram os fatores de risco relacionados à reprodução apresentando associações diferentes nas mulheres com ou sem história familiar de câncer de mama. Para as pacientes com história familiar de câncer de mama, eles observaram que: a) a menarca em idade mais tardia oferecia pouca proteção ou nenhuma para o câncer de mama; b) os nascimentos múltiplos (comparados com a nuliparidade) e a idade jovem (comparada à tardia) ao ter o primeiro filho não ofereciam proteção (e sim risco) para a doença; c) um efeito adverso da primeira gravidez sobre o risco de desenvolver o câncer, que era 50% maior que naquelas mulheres sem história familiar de câncer de mama. Para as pacientes sem história familiar de câncer de mama, a primeira gravidez, principalmente vinda a termo e em idade precoce, e a multiparidade diminuíam o risco de câncer de mama¹².

Malone et al. (1996) em seu estudo tipo caso-controle (de base populacional), no qual foram estudadas mulheres jovens entre 21 e 45 anos com câncer de mama invasivo, encontraram pacientes com história familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau que tiveram uma redução de 50% no risco de morte pela doença, comparadas àquelas sem essa história (mesmo após o controle pela idade no diagnóstico, ano do diagnóstico, estágio da doença, tamanho do tumor, bilateralidade, história de mamografias prévias e tratamento inicial). Por ser este um estudo de base populacional (no qual são selecionados todos os casos incidentes de câncer de mama dentro de uma área geográfica definida durante um período definido de tempo), os autores minimizaram o viés de seleção devido aos casos referidos com vários graus de história familiar de câncer de mama. Os autores relacionaram esse risco diminuído à biologia menos agressiva desses tumores associados à história familiar de câncer de mama. Ainda nesse mesmo estudo, não foi encontrada qualquer associação entre a história familiar de câncer de mama e o estágio clínico da doença²⁷.

A história familiar em parentes de primeiro grau, associada ao risco de câncer de mama, em um estudo caso-controle conduzido no Hospital do Câncer (HC)/ Instituto Nacional de Câncer (Inca), Rio de Janeiro, Brasil, obteve uma *razão de chances* ajustada por idade de 3,15 (IC 95% = 1,46 a 6,77) e por outros fatores (idade, nível de escolaridade, paridade, lactação, índice de massa corporal, tamanho da mama, hábitos de fumar e ingestão alcoólica) de 2,65 (IC 95% = 1,16 a 6,03)³¹.

2. Variáveis relacionadas ao tumor

2.1. Tamanho do tumor

Considera-se como tamanho do tumor aquele de seu maior diâmetro e a medida a ser utilizada é a que foi obtida pelo patologista, pois aquela feita clinicamente não é precisa^{16,34}.

Como o tamanho do tumor é um fator dependente do tempo, tem sido mostrado, consistentemente, em muitos estudos, que ele influencia o prognóstico e, quanto maior for a duração da doença antes do seu primeiro tratamento, maior será o tamanho do tumor quando ele for primeiramente diagnosticado^{16,29,43}.

O valor prognóstico do tamanho do tumor se baseia na constatação de que as pacientes com tumores menores apresentam maior sobrevida^{16,29,43}. Mansour et al. (1994) mostraram que, nos tumores de até 0,5 cm, a recidiva foi

menor que 2%, contrapondo-se a 20% a 25% de recidiva nos tumores maiores ou iguais a 5 cm²⁹.

Segundo Elston & Ellis (1996), a frequência de metástases para linfonodos axilares é de 15% a 20% nos tumores medindo até 1 cm, e maior que 40% nos de 1,5 cm ou mais¹⁶. Weidner (1994) observou a existência de associações significativas entre o prognóstico do câncer de mama e as variáveis tamanho do tumor e estado dos linfonodos axilares, sendo ambos independentes na análise multivariada⁴³.

Para pacientes com axila negativa, a recidiva em 5 anos para o câncer de mama é de 11% para os tumores menores que 2 cm, de 22% para aqueles entre 2 cm e 3 cm e de 24% para os que medem mais que 5 cm²⁹.

Para o carcinoma ductal *in situ* (CDIS), independente do seu tamanho, já está bem estabelecido que não há necessidade de se esvaziar a axila, pois somente em raríssimos casos ocorrem metástases para linfonodos axilares⁴⁰.

Durante essas últimas décadas, os cirurgiões têm se tornado cada vez mais conservadores na abordagem das pacientes com câncer de mama, visto que essa doença é sistêmica e geralmente a recidiva é a distância, mais que um fenômeno local. Silverstein et al. (1994), em seu trabalho com 1.128 pacientes com câncer de mama submetidas a esvaziamento axilar, encontraram somente 3% de comprometimento axilar naquelas pacientes cujos tumores eram menores que 0,5 cm (T1a). Utilizando o teste de Wilcoxon, os autores compararam diferentes dimensões tumorais e não encontraram significação estatística entre TIS (para CDIS) e T1a; todos os outros grupos foram estatisticamente significativos (Tabela 1). Eles concluíram que não seria possível justificar 100 linfadenectomias axilares para só se encontrar linfonodos positivos em 3 deles e, já que não existiria justificativa no esvaziamento axilar como fator prognóstico, muito menos

existiria como valor terapêutico, devido ao pequeno número de pacientes que poderiam vir a se beneficiar desse procedimento. Os autores concluíram, ainda, que a invasão do estroma mamário, por si só, não é sinônimo de presença de metástases. Como sua série de tumores T1a era pequena, eles sugeriram a não realização de linfadenectomia axilar naqueles tumores T1a que apresentassem baixo grau nuclear, nenhuma invasão vascular, fossem receptores de estrogênio e progesterona positivos e *c-erbB-2* negativos (todos indicadores de bom prognóstico)⁴⁰.

Barth et al. (1996) estudando 918 pacientes com câncer de mama T1 (tumores ≤ 2,0 cm) encontraram 23% de pacientes com axila positiva².

Tabar et al., em 1996, encontraram uma sobrevida de 10 anos maior que 90% para tumores T1a e T1b⁴¹. Leitner et al. (1995) encontraram uma sobrevida livre de doença, em 7 anos, de 93%, para tumores com menos que 1 cm e sem metástases para linfonodos axilares²⁶.

Chadha et al., em 1994, na análise de 263 pacientes com T1 de mama, encontraram que 27% das pacientes apresentaram metástases para linfonodos axilares. Na análise univariada, algumas variáveis estavam associadas significativamente com metástases para linfonodos axilares: tumores maiores que 1 cm, graus II ou III, presença de invasão vascular, pacientes com menos de 60 anos. Utilizando a regressão logística multivariada (Tabela 2), eles encontraram somente duas variáveis que apresentaram razão de chances estatisticamente significativa após o controle das demais: tamanho do tumor e invasão vascular. Entre as 79 pacientes que tinham tumores menores que 1 cm e nenhuma invasão vascular, apenas 7 (9%) tinham metástases para linfonodos axilares; em contraste, dentre as 25 pacientes que tinham tumores maiores

Tabela 1: Positividade nodal para várias categorias T

Categoria	Nº pacientes	Nº de disseções positivas (%)	P-valor
TIS (CDIS)	189	0 (0)	
T1a (< 0,5 cm)	96	3 (3)	0,015
T1b (0,5 cm-1,0 cm)	156	27 (17)	0,0007
T1c (1,1 cm-2,0 cm)	357	115 (32)	0,0006
T2 (2 cm-5 cm)	330	145 (44)	0,0015
T3 (> 5,1 cm)	92	55 (60)	0,0014

CDIS: carcinoma ductal *in situ*

Fonte: Silverstein et al., 1994⁴⁰

Tabela 2: Associações estatísticas entre positividade nodal e variáveis relacionadas ao tumor

	Porcentagem de linfonodos positivos	P-valor (análise univariada)	P-valor (análise multivariada) (OR)
Tamanho do tumor			
≤ 1 cm	15		
> 1 cm	35	0,001	0,0018 (OR = 3,16)
Grau nuclear			
I	14		
II e III	32	0,005	NS
Invasão vascular			
Ausente	20		
Presente	64	< 0,0001	0,0001 (OR = 7,24)
Idade (anos)			
≤ 60	35		
> 60	21	0,01	NS*

* NS: Não significativo

Fonte: Chadha et al., 1994⁷

que 1 cm e invasão vascular presente, 17 (68%) tinham metástases para linfonodos axilares. Posteriormente, os autores fizeram uma análise comparativa entre pacientes com menos de 60 anos (116 pacientes) e pacientes com mais de 60 anos (147 pacientes) e encontraram, no grupo de pacientes mais idosas, maiores proporções de linfonodos axilares negativos, de tumores receptores positivos e de tumores sem

invasão vascular (sempre estatisticamente significativos). Eles concluíram que o grupo de pacientes com mais de 60 anos (desde que tenham tumores menores que 1 cm, sem invasão vascular, receptores positivos) é de baixo risco para metástases axilares e pode prescindir do esvaziamento axilar ou radioterapia de rotina (Tabela 3). Nessa conclusão, os autores levaram em conta a morbidade do procedimento

Tabela 3: Análises bivariadas entre o grupo etário e variáveis relacionadas ao tumor (n = 263)

	Idade ≤ 60 anos n = 116 (%)	Idade > 60 anos n = 147 (%)	P-valor
Linfonodos			
Positivos	41 (35)	31 (21)	
Negativos	75 (65)	116 (79)	0,01
Grau nuclear			
Leve	25 (22)	44 (31)	
Moderado	38 (33)	62 (43)	
Intenso	51 (45)	38 (26)	0,009
Invasão vascular			
Ausente	83 (77)	121 (92)	
Presente	25 (23)	11 (8)	0,001
Receptor			
Positivo	59 (61)	106 (84)	
Negativo	37 (39)	20 (16)	< 0,001

Fonte: Chadha et al., 1994⁷

cirúrgico (esvaziamento axilar), que não é isento de riscos. Levando-se em conta o custo/benefício, esse grupo de pacientes não deveria ser submetido a esvaziamento axilar⁷.

Recht & Houlihan (1995), em seu extenso trabalho de revisão da literatura sobre linfonodos axilares e câncer de mama, encontraram uma frequência muito baixa de envolvimento de linfonodos axilares em pacientes com tumores de 1 cm ou menos; esta variava entre 3% a 22%³⁸.

2.2. Diagnóstico histológico (tipo do tumor)

Uma ampla variedade de padrões morfológicos pode ser reconhecida nos carcinomas invasivos de mama e esse tipo histológico fornece uma informação importante em relação ao prognóstico da paciente¹⁶.

O prognóstico favorável de certos tipos histológicos de carcinomas invasivos da mama está bem estabelecido. Pode-se, então, estratificar os tumores em grupos prognósticos amplos^{16,36}: a) prognóstico excelente (sobrevida em 10 anos: > 80%): tipos especiais de carcinomas como tubular puro, cribriforme invasivo e mucinoso; carcinoma tubulolobular; b) prognóstico bom (sobrevida em 10 anos: 60% a 80%): lobular alveolar, tubular misto e ductal misto com tipo especial; c) prognóstico moderado (sobrevida em 10 anos: 50% a 60%): papilífero invasivo, lobular clássico, medular e medular atípico; d) prognóstico ruim

(sobrevida em 10 anos: < 50%): lobular misto, lobular sólido, ductal-lobular misto e o ductal infiltrante.

O carcinoma ductal infiltrante (CDI) é o tipo mais freqüente de adenocarcinoma de mama nas diversas séries da literatura, variando de 47% a 90%^{16,24}. É também o de pior prognóstico¹⁶.

No HC/Inca, nos anos de 1990 a 1994, a frequência relativa dos CDI em relação a todas as neoplasias malignas de mama, variou de 83% a 91%. (Registro Hospitalar de Câncer (RHC), HC/Inca, 1997, dados não publicados).

2.3. Graduação histológica

Um dos aspectos mais fundamentais da patologia oncológica foi o reconhecimento por Greenhough (1925)²¹ de que a estrutura morfológica dos tumores poderia estar associada ao seu grau de malignidade, o que vem sendo feito desde a década de 20 e permanece vigente até os dias de hoje¹⁶. Em 1928, Patey & Scarf³⁵, reexaminando o método de Greenhough, concluíram que apenas três fatores teriam importância na graduação histológica do câncer de mama: a) formação de túbulos, b) pleomorfismo nuclear; e c) número de mitoses. Em 1957, Bloom and Richardson⁴ adicionaram um escore numérico ao método descrito em 1928, mas os pontos de demarcação só foram definidos de forma clara por Elston & Ellis, em 1991, aumentando a reprodutibilidade da escala¹⁵. A tabela 4

Tabela 4: Sumário do método semiquantitativo para obter-se o grau histológico do carcinoma de mama, segundo Elston e Ellis, 1991

Característica	Pontuação
Formação de túbulos	
Maior parte do tumor (> 75%)	1
Grau moderado (10% a 74%)	2
Pouca ou nenhuma (< 10%)	3
Pleomorfismo nuclear	
Células uniformes, regulares e pequenas (leve)	1
Aumento moderado em tamanho e variabilidade (moderado)	2
Variação acentuada (intenso)	3
Número de mitoses*	
Até 10 mitoses/10 campos de grande aumento	1
11 a 20 mitoses/10 campos de grande aumento	2
+ de 20 mitoses/10 campos de grande aumento	3

* Varia de acordo com a objetiva do microscópio

Fonte: Elston & Ellis, 1991¹⁵

mostra as características morfológicas com sua respectiva pontuação. A partir dessa pontuação, os adenocarcinomas invasivos de mama são então graduados em: grau I (ou bem diferenciados): 3, 4 ou 5 pontos; grau II (ou moderadamente diferenciados): 6 ou 7 pontos; grau III (ou pouco diferenciados): 8 ou 9 pontos¹⁵.

Bloom e Richardson (1957), usando o sistema de graduação, por eles proposto, graduaram 1.406 casos de câncer de mama, dos quais 359 foram seguidos por 15 anos. Esses autores concluíram que o “grau histológico reflete o potencial de malignidade do tumor e indica quais deles são mais prováveis de apresentar metástases ocultas à distância no momento do tratamento. Entretanto, como as metástases parecem ser comuns em todos os três graus histológicos dos tumores, quando a paciente é primeiramente vista, o valor real do grau histológico está em fornecer um guia da velocidade com a qual tais metástases tornam-se ativas, produzem sintomas e causam a morte”⁴. Na tabela 5 podem ser observados os resultados do estudo de sobrevida realizado por Bloom & Richardson, em 1957⁴.

Elston & Ellis (1991), usando uma modificação do sistema de graduação proposto por Bloom e Richardson, graduaram 1.830 casos que foram seguidos por 16 anos. Dezenove por cento dos tumores eram grau I, 34% grau II e 47% grau III. Eles encontraram uma sobrevida maior para tumores de grau I, quando comparados àqueles de grau II e grau III ($p < 0,0001$)¹⁵.

Muitos trabalhos na literatura confirmam os achados de Elston & Ellis (1991) e enfatizam uma associação significativamente forte entre o grau histológico, como medida de diferenciação e o prognóstico^{16,36,43}.

Em um estudo com 1.529 pacientes, Pereira et al., em 1995, concluíram que a avaliação do grau histológico foi um preditor de prognóstico de alto valor. Utilizando a análise multivariada de Cox e usando as variáveis: grau histológico, condição dos linfonodos axilares e tamanho do tumor, esses autores observaram que os três fatores eram independentes ($p < 0,05$) e que o grau histológico foi o fator prognóstico mais importante dos três testados. Quando o grau histológico foi substituído pelo tipo do tumor, na análise multivariada, esse também se mostrou independente. Quando os quatro fatores foram introduzidos na análise (grau histológico, tipo do tumor, tamanho do tumor e condição dos linfonodos), todos se mostraram independentes e a condição dos linfonodos foi o fator mais forte em predizer, isoladamente, o prognóstico, enquanto que o tipo do tumor foi o mais débil preditor (Tabela 6)³⁶.

Desde 1973 foi estabelecido, em Nottingham, Inglaterra, um grupo de estudo criado especialmente para investigar a ampla variedade de fatores prognósticos potenciais em câncer de mama, The Nottingham Tenovus Primary Breast Cancer Study (NTPBCS). São incluídas, nesse grupo, todas as pacientes com tumor primário de mama operável (tamanho clínico < 5 cm) e essas pacientes são tratadas de forma homogênea. Desde o início desse grupo de estudo, os dados prognósticos

Tabela 5: Sobrevida de acordo com o esquema de graduação de Bloom & Richardson, 1957 (1.406 pacientes)

Grau histológico	Linfonodos negativos	Linfonodos positivos
Sobrevida de 5 anos		
1	86%	66%
2	68%	33%
3	64%	19%
Sobrevida de 10 anos		
1	61%	51%
2	47%	14%
3	42%	9%
Sobrevida de 15 anos		
1	49%	15%
2	29%	11%
3	25%	7%

Fonte: Bloom & Richardson, 1957⁴

têm sido acumulados prospectiva e retrospectivamente. Com a análise dos dados, vários fatores foram relacionados à sobrevida na análise univariada, mas somente três deles permaneceram significativos e com grande peso na análise multivariada: tamanho do tumor, grau histológico e o estado dos linfonodos axilares. A combinação desses três fatores constituem o Índice Prognóstico de Nottingham (NPI), com pesos apropriados da análise multivariada, para prever o comportamento da neoplasia e para selecionar o tratamento para cada mulher individualmente com carcinoma de mama operável^{15,16}. O NPI tem sido muito útil dentro do NTPBCS em prever o prognóstico e para a seleção das pacientes para terapia adjuvante. Esse índice tem alcançado reprodutibilidade interna ao longo dos anos e, também, em estudos de outros centros^{16,36,43}.

A abordagem morfológica do grau de diferenciação, apesar de resultar em uma informação prognóstica útil no câncer de mama, até recentemente, não era aceita como um procedimento de rotina, principalmente devido a problemas com a falta de reprodutibilidade entre os patologistas (concordância inter-observador de cerca de 60%). Embora a subjetividade não possa ser completamente eliminada do sistema de graduação, a padronização e o uso de critérios rígidos podem ajudar a melhorar sua reprodutibilidade. Quando critérios rígidos e cuidadosamente definidos são usados, o mesmo grau histológico pode ser reproduzido entre observadores bem treinados em grande porcentagem dos casos^{15,16,39,43}.

Apesar de ser necessário o uso de critérios rígidos e de patologistas experientes para uma graduação histológica confiável, a sua natureza subjetiva é refletida, nas diferentes proporções de cada grau nas diferentes séries publicadas (Tabela 7)¹⁵.

Para se alcançar consistência interna nos serviços de patologia, os tumores devem ser graduados por dois patologistas bem treinados e experientes e os casos não concordantes devem ser diagnosticados por consenso. Caso isto não seja possível, o mesmo patologista deve ver os tumores em duas ocasiões diferentes¹⁵. Em seu estudo, Elston & Ellis (1991) conseguiram 90% de concordância¹⁵. Outros estudos também obtiveram grau semelhante de concordância^{16,39}.

A reprodutibilidade entre centros diferentes é mais difícil de ser alcançada, porém, se o protocolo é seguido à risca, resultados mais consistentes podem ser obtidos¹⁵.

Um outro método também utilizado para a graduação dos carcinomas de mama é aquele em que apenas o grau nuclear (pleomorfismo) é avaliado^{2,7,26,29,34,40}. Alguns outros autores utilizam apenas a contagem de mitoses para a graduação dos carcinomas de mama, por considerarem esse parâmetro como o melhor indicador do prognóstico^{10,29}.

2.4. Invasão vascular

Dentre as características morfológicas do tumor primário que podem ser avaliadas durante um exame microscópico de rotina, em espécimes provenientes de

Tabela 6: Análises multivariadas quanto à sobrevida

Fator	B	Z
Grau histológico	0,94	14,59
Condição dos linfonodos	0,61	15,44
Tamanho do tumor	0,19	6,10
Condição dos linfonodos	0,84	17,15
Tipo do tumor	0,50	9,75
Tamanho do tumor	0,26	9,36
Condição dos linfonodos	0,85	17,47
Grau histológico	0,70	9,56
Tamanho do tumor	0,24	8,39
Tipo do tumor	0,21	3,57

Z > 1,96: significativo no nível de 5% no teste bicaudal

B: reflete a importância em prever o desfecho

Fonte: Pereira et al., 1995³⁶

cirurgias por câncer de mama, estão as invasões de vasos sangüíneos e de vasos linfáticos por êmbolos tumorais²⁵.

Segundo Elston & Ellis (1996), embora vasos sangüíneos (com paredes musculares) estejam ocasionalmente envolvidos, os êmbolos tumorais são geralmente identificados dentro de capilares, vênulas ou linfáticos. É impossível determinar que tipo de espaços são esses (linfáticos, capilares ou vênulas), e, por essa razão, eles acreditam que a permeação por êmbolos tumorais não deve ser especificada e um termo mais amplo de "invasão vascular" deve ser usado¹⁶. Clemente et al. (1992) também acreditam que seja pouco relevante fazer a diferenciação entre invasão vascular sangüínea ou invasão vascular linfática¹¹.

Deve-se adotar precaução para se evitar o diagnóstico excessivo de invasão vascular, causado por interpretações errôneas de artefatos técnicos, provocados pela má fixação do tecido, no qual os ductos mostram-se contraídos, tanto nos CDIS quanto nos CDI^{11,16,37}. A invasão vascular só deve ser avaliada no tecido mamário em torno do tumor e nunca dentro dele. Os êmbolos tumorais devem estar presentes dentro de espaços que são completamente revestidos por células endoteliais^{11,16}.

A despeito da riqueza de evidências que suportam o potencial prognóstico da invasão vascular, seu valor prognóstico permanece controverso^{3,10,11,18,19}. Os dados disponíveis são difíceis de ser interpretados devido a: a) diferentes prevalências de invasão vascular nas diferentes séries de pacientes, refletindo diferentes métodos de avaliação e a baixa reprodutibilidade; b) algumas séries retrospectivas envolvendo amostras de pequeno tamanho; c) muitos estudos que não incluem a análise multivariada para a confirmação do papel prognóstico isolado da variável em questão; d) alguns estudos nos quais não foi realizada análise de sobrevida; e) alguns

estudos nos quais é usada, apenas, uma única variável combinada com invasão vascular, de diferentes maneiras, confundindo, assim, o papel das variáveis isoladamente²⁵.

A invasão vascular se associa ao envolvimento de linfonodos axilares^{2,16,37,38}. Existe uma associação, também, entre a invasão vascular e um maior risco de recidiva tumoral em pacientes com linfonodos negativos, talvez porque esses tumores apresentem micrometástases difíceis de serem detectadas no exame histopatológico de rotina¹⁶.

Berger et al. (1988), estudando 285 tumores de mama sem evidências clínicas de metástases à distância, encontraram uma associação positiva entre metástases para medula óssea (micrometástases) e invasão vascular³.

Lauria et al. (1995) concluíram que a invasão vascular constitui um fator prognóstico útil a ser utilizado no câncer de mama operável, podendo ajudar a identificar: a) as pacientes sem linfonodos comprometidos que sejam de alto risco e que poderiam se beneficiar de uma terapia adjuvante e b) as pacientes com linfonodos positivos que sejam de risco muito alto e que poderiam receber uma quimioterapia adjuvante de altas doses²⁵. Clemente et al. (1992), concordando com os autores acima mencionados, concluíram seu estudo afirmando que a invasão vascular poderia identificar um grupo de pacientes com câncer de mama, que apresentam um risco aumentado de recidiva da doença e que poderia se beneficiar de um tratamento diferenciado¹¹.

Pinder et al. (1994), analisando 1.704 casos de câncer de mama, encontraram invasão vascular em 22,8% dos casos e houve alta concordância entre os patologistas. Na análise univariada, a invasão vascular estava

Tabela 7: Comparação da porcentagem de casos em cada grau histológico em diferentes séries

	Grau histológico (% de casos)		
	I	II	III
Bloom & Richardson, 1957	26	45	29
Wolff, 1968	33	33	34
Tough et al., 1972	11	51	38
Champion et al., 1980	23	52	25
Fisher et al., 1984	11	23	66
Elston, 1987	18	37	45
Contesso et al., 1987	21	50	29

Fonte: Elston & Ellis, 1991¹⁵

fortemente associada com a condição dos linfonodos axilares, com o tamanho do tumor, o grau histológico e o tipo do tumor ($p = 0,0001$). Na análise multivariada essa variável mostrou-se independente das outras e foi considerada a que melhor predizia o prognóstico³⁷.

No estudo de Barth et al. (1996), com 918 carcinomas de mama (T1), a invasão vascular foi o fator independente mais forte para predizer a ocorrência de metástases para linfonodos axilares, na análise multivariada².

Quanto maior o tamanho do tumor, maior é a probabilidade de haver invasão vascular. Ela é infreqüente em tumores menores que 1 cm⁴³.

CONCLUSÕES

Os fatores prognósticos do câncer de mama são utilizados tanto para predizer o prognóstico da doença como para selecionar as pacientes para terapia adjuvante. A condição dos linfonodos axilares no momento do primeiro tratamento cirúrgico, confirmada histologicamente, é considerado o fator prognóstico do câncer de mama mais seguro, mais preciso e o mais universalmente aceito. Outros fatores, já consagrados na literatura, são também considerados como fatores prognósticos independentes do câncer de mama: a idade ao diagnóstico, o tamanho do tumor, o grau histológico e a presença de invasão vascular.

KEYWORDS

Breast cancer;
Prognostic factors.

ABSTRACT

PROGNOSTIC FACTORS OF BREAST CANCER

Prognostic factors to breast cancer are either used to forecast disease evolution pattern or to select patients who probably would benefit from receiving adjuvant therapy. We carried out a literature review on the prognostic factors to breast cancer, being axillary node metastasis the most acknowledged predictor associated to a poor breast cancer evolution. Besides the number of axillary lymph nodes involved, other mentioned prognostic factors are age (the younger showing worst prognostic), tumor size, histologic grade, and vascular involvement, all of them displaying independent associated risks.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMERICAN CANCER SOCIETY, Surveillance Research. Breast cancer facts and figures, 1997: Estimated cases and deaths. Capturado em 1 ago 1999. *On line*. Disponível na Internet: <http://www.cancer.org/statistics/97bcff/who.html>.
2. BARTH A, CRAIG PH, SILVERSTEIN MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. *Cancer* 1997; 79: 1918-22.
3. BERGER U, BETTELHEIM R, MANSI JL, EASTON D, COOMBES RC, NEVILLE AM. The relationship between micrometastases in the bone marrow, histopathologic features of the primary tumor in breast cancer and prognosis. *Am J Clin Pathol* 1988; 90: 1-6.
4. BLOOM HJ, RICHARDSON WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. A study of 1.049 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11: 359-77.
5. BUSCHE E, KEMENY M, FREMGEN A, OSTEN RT, WINCHESTER DP, CLIVE RE. 1996. Patterns of breast cancer care in the elderly. *Cancer* 1991; 78: 101-11.

6. CALLE EE, MERVIS CA, WINGO PA, THUN MJ, RODRIGUEZ C, HEATH CW Jr. Spontaneous abortion and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of United States women. *Cancer Causes Control* 1995; 6: 460-8.
7. CHADHA M, CHABON AB, FRIEDMANN P, VIKRAM B. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. A multivariate analysis. *Cancer* 1994; 73: 350-3.
8. CHAGAS CR. Aspectos populacionais do câncer de mama. *Rev Bras Mastol* 1994; 4: 11-6.
9. CHUNG M, CHANG HR, BLAND KI, WANEBO HJ. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 1996; 77: 97-103.
10. CLAYTON F. Pathologic correlates of survival in 378 lymph node-negative infiltrating ductal breast carcinomas. Mitotic count is the best single predictor. *Cancer* 1991; 68: 1309-17.
11. CLEMENTE CG, BORACCHI P, ANDREOLA S, DEL VECCHIO M, VERONESI P, RILKE FO. Peritumoral lymphatic invasion in patients with node-negative mammary duct carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 1396-403.
12. COLDITZ GA, ROSNER BA, SPEIZER FE. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. For the Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 365-71.
13. DOTTO JE. Câncer bilateral de mama / Bilateral cancer of the breast. *Rev Argent Mastol* 1985; 4: 13-8.
14. DOWLATSHAH K, FAN M, SNIDER HG, HABIB FA. Lymph node micrometastases from breast carcinoma. Reviewing the dilemma. *Cancer* 1997; 80: 1188-97.
15. ELSTON CW, ELLIS IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403-10.
16. ELSTON CW, ELLIS IO. Prognostic factors in breast cancer. In: United States and Canadian Academy of Pathology. Handout, Annual Meeting. 1996; 1-73.
17. FELLER IP, BALLESTEROS GR. Cancer de mama y embarazo / Cancer of the breast and pregnancy (abstract). *Bol Hospital San Juan Dios* 1989; 36: 376-86.
18. FISHER ER, ANDERSON S, REDMOND C, FISHER B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project. (Protocol B-06). 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer* 1993; 71: 2507-14.
19. FISHER ER, COSTANTINO J, FISHER B, REDMOND C, COLLABORATING NATIONAL SURGICAL ADJUVANT BREAST AND BOWEL PROJECT INVESTIGATORS. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 4). Discriminants for 15-year survival. *Cancer* 1993; 71: 2141-50.
20. FUENTES JPP, MROCHKOVSKI AM, BROCHADO MM. Incidencia de factores de riesgo en el cáncer mamario de la mujer uruguaya/incidence of risk factors for breast cancer in uruguayan women. *Cirurg Uruguay* 1991; 61: 7-14.
21. GREENHOUGH RB. Varying degrees of malignancy in cancer of the breast. *J Cancer Res* 1925; 9: 452-63.
22. HARDY EE, PINOTTI JA, OSIS MJD, FAÚNDES A. Variáveis reprodutivas e risco para câncer de mama: estudo caso-controle desenvolvido no Brasil/reproductive variables and the risk of breast cancer: case-control study conducted in Brasil. *Bol Oficina Sanit Panam* 1993; 115: 93-102.
23. HARTVEIT F, LILLEG PK. Breast cancer: two micrometastatic variants in the axilla that differ in prognosis. *Histopathology* 1996; 28: 241-6.
24. HORST JL, BOZKO LP, MAHFUS MA et al. Câncer de mama: análise clínico-epidemiológica de 892 casos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/Breast cancer: clinical-epidemiological analysis of 892 cases in the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Rev Bras Ginecol Obst* 1994; 16: 220-5.
25. LAURIA R, PERRONE F, CARLOMAGNO C et al. The prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in operable breast cancer. *Cancer* 1995; 76: 1772-8.
26. LEITNER SP, SWERN AS, WEINBERGER D, DUNCAN LJ, HUTTER RVP. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a, b N0 M0). *Cancer* 1995; 76: 2266-74.
27. MALONE KE, DALING JR, WEISS NS, MCKNIGHT B, WHITE E, VOIGT LF. Family history and survival of young women with invasive breast carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 1417-25.
28. MAMBO NC, GALLAGER HS. Carcinoma of the breast: prognostic significance of extranodal extension of axillary nodes. *Cancer* 1977; 39: 2280-85.

29. MANSOUR EG, RAVDIN PM, DRESSLER L. Prognostic factors in early breast carcinoma. *Cancer* 1994; 74: 381-400.
30. MARCUS JN, WATSON P, PAGE DL et al. Hereditary breast cancer. Pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 1996; 77: 697-709.
31. MENDONÇA GAS, ELUF-NETO J, ANDRADA-SERPA MJ et al. Organochlorines and breast cancer: a case-control study in Brazil. *Int J Cancer* 1999 (impress).
32. MIRRA AP, COLE P, MACMAHON B. Breast cancer in an area of high parity: São Paulo, Brazil. *Cancer Res* 1971; 31: 77-83.
33. NEWCOMB PA, STORER BE, LONGNECKER MP, MITTENDORF R, GREENBERG ER, WILLETT WC. Pregnancy termination in relation to risk of breast cancer. *J Am Med Assoc* 1996; 275: 283-7.
34. OSBORNE CK. Prognostic factors in breast cancer. *Principles & Practice of Oncology* 1990; 4: 1-11.
35. PATEY DH, SCARF RW. The position of histology in the prognosis of carcinoma of the breast. *Lancet* 1928; i: 801-4.
36. PEREIRA H, PINDER SE, SIBBERING DM et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. IV: Should you be typer or a grader? A comparative study of two histological prognostic features in operable breast carcinoma. *Histopathology* 1995; 27: 219-26.
37. PINDER SE, ELLIS IO, GALEA M, O'ROUKE S, BLAMEY RW, ELSTON CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1994; 24: 41-7.
38. RECHT A, HOULIHAN MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer. A review. *Cancer* 1995; 76: 1491-512.
39. ROBBINS P, PINDER S, KLERK N et al. Histological grading of breast carcinomas: a study of interobserver agreement. *Hum Pathol* 1995; 26: 873-9.
40. SILVERSTEIN MJ, GIERSON ED, WAISMAN JR, SENOFKY GM, COLBURN WJ, GAMAGAMIP. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma. Is it indicated? *Cancer* 1994; 73: 664-7.
41. TABAR L, FAGERBERG G, CHEN HH, DUFFY SW, GAD A. Tumor development, histology and grade of breast cancers: prognosis and progression. *Int J Cancer* 1996; 66: 413-9.
42. TELLES OS. Fatores prognósticos em câncer de mama. *Bol Soc Bras Mastol* 1994; 6: 13-7.
43. WEIDNER N. Selected problems in breast pathology. Prognostic factors in breast carcinoma: which factors are important? *Seminars in Pathology. Handout. California Society of Pathologists. San Diego, Califórnia, EUA, 1994; 1-57.*
44. WINCHESTER DP. Breast cancer in young women. *Surg Clin North Am* 1996; 76: 279-87.

Endereço para correspondência:

Ana Lucia Amaral Eisenberg
 Rua das Acácias, 101/704 – Gávea
 22451-060 – Rio de Janeiro, RJ
 E-mail: eisenberg@writeme.com



Luciano Megale Costa
Auro del Giglio

NOVAS DROGAS NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Serviço de Oncologia Clínica e Hematologia do
Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina
da Fundação ABC – SP.

Rev bras Mastol 2000; 10 (2): 88-92

UNITERMOS

Hormonioterapia;
Quimioterapia;
Novas drogas;
Câncer de mama.

RESUMO

A resposta do câncer de mama à terapia hormonal já é conhecida há mais de um século pela ooforectomia cirúrgica. A eficácia comprovada do antiestrogênio tamoxifeno demonstrou diminuição das recidivas no seu uso adjuvante e também respostas objetivas em pacientes com doença metastática. Novas estratégias hormonioterápicas para a resposta a uma segunda e terceira linha de terapia têm sido buscadas pelos inibidores de aromatase. Antiestrógenos semelhantes ao tamoxifeno, com menos efeitos colaterais, têm sido estudados como os novos moduladores seletivos dos receptores estrogênicos.

Novos quimioterápicos, estudados na última década, constituem um dos maiores avanços na quimioterapia do câncer de mama. Os taxanos associados às antraciclinas no tratamento de primeira linha dos casos de mau prognóstico e, isoladamente, no tratamento de doença metastática, os antimetabólitos, os alcalóides da vinca e as novas antraciclinas já estão bem avaliados em estudos aleatorizados de fase III.

E, por fim, o tratamento biológico com o desenvolvimento de anticorpos monoclonais contra a oncoproteína Her-2/neu reavivou as expectativas para que, em um futuro próximo, tenhamos, à disposição, medicações com menor toxicidade e racionalmente desenvolvidas, levando-se em conta as características biológicas do tumor.

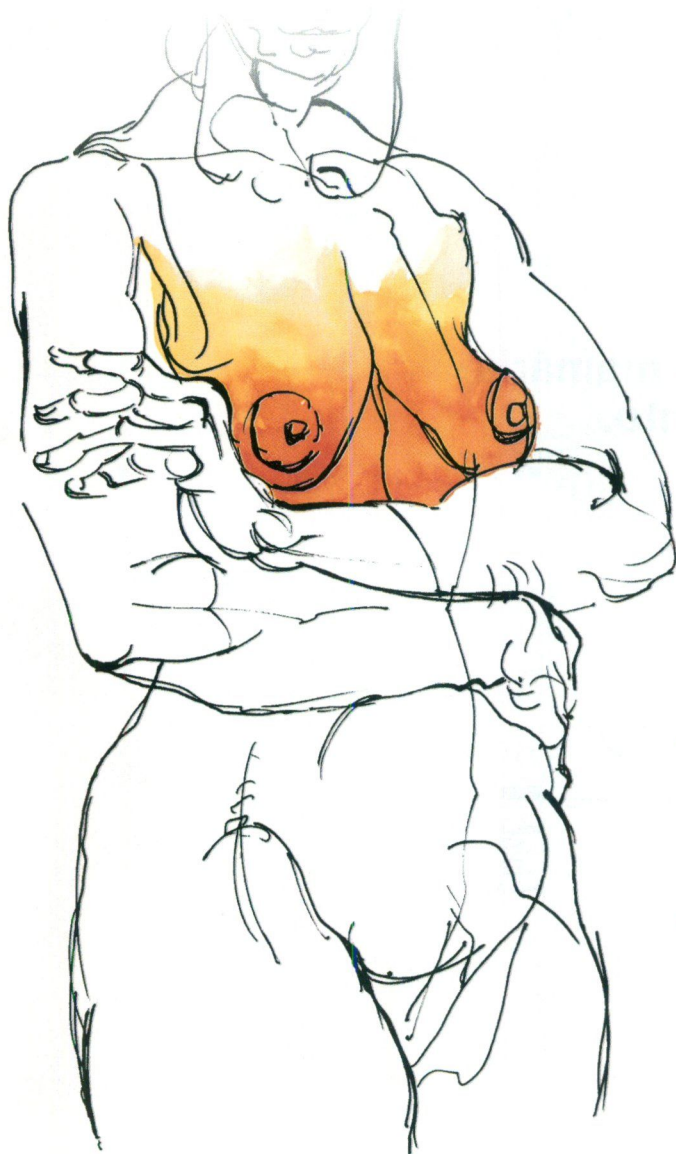
Aceito para publicação em dezembro de 1999

INTRODUÇÃO

Os últimos anos testemunharam uma plêiade de descobertas de novas drogas com atividade antineo-

plásica em pacientes com câncer de mama. Essas drogas se valem de múltiplos mecanismos de ação e são representadas por agentes citotóxicos, hormônios, drogas antiangiogênicas e anticorpos monoclonais

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

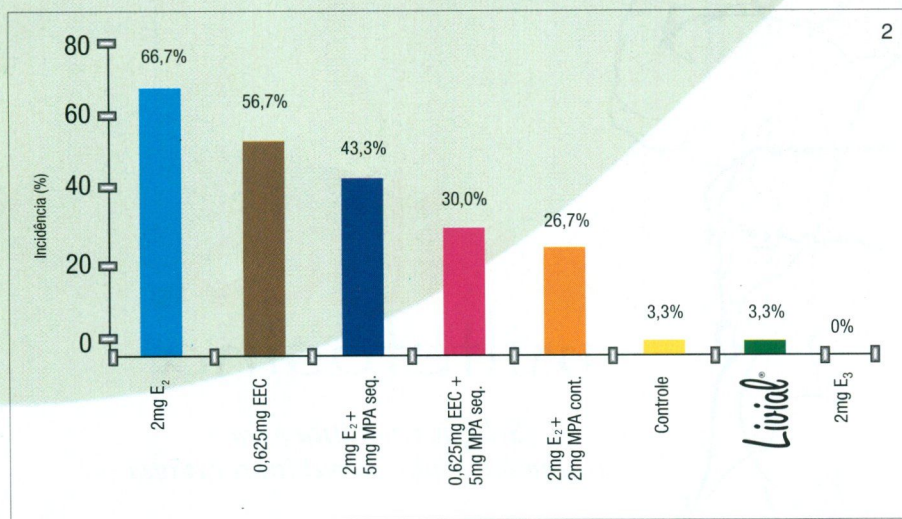


miltex[®]
miltefosina

*Solução citostática para o
tratamento tópico da metástase cutânea*

Não deixe a TRH interferir no seu diagnóstico.

Aumento na densidade mamária 1 ano de tratamento.



Referências bibliográficas:

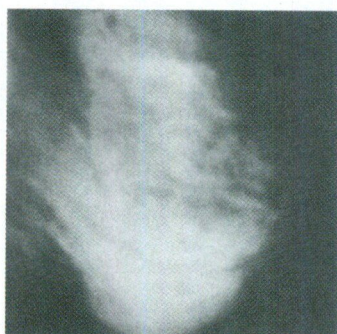
1. Erel CT, Elter K, Akaman C et al. Mammographic changes in women receiving tibolone therapy. Fertil Steril 1998; 69(5): 870-75.
2. Valdivia I, Ortega D. A one year evaluation of mammary radiographic density (Mx Dx) changes with different HRTs regimens in climacteric women. Acta Obstet et Gynaecol Scand 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 Canver 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.

2



Mulher recebendo
E₂/NETA transdérmico.



Mesma mulher 1 ano após
a mudança para Livial.

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 primeiro GLA. E na dose diária correta: 180 mg.

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



INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PRESCRIÇÃO:

COMPOSIÇÃO: Cada cápsula de 1000mg contém em média: Ácido gama linolênico 180 mg • Ácido oléico 170 mg • Ácido linolêico 400 mg • Outros ácidos polinsaturados 230 mg • Vitamina E 20 mg

INFORMAÇÃO AO PACIENTE: GAMALINE • V é uma composição de óleos vegetais ricos em GLA - ácido gamalinolênico. Por ser um ácido graxo essencial, o GLA deve ser necessariamente obtido através de suplementação nutricional, pois o organismo não é capaz de produzi-lo. Os ácidos graxos essenciais são componentes estruturais das membranas celulares, proporcionando estabilidade e controlando o movimento de todas as substâncias para dentro e para fora das células. São indispensáveis para a atividade celular, e consequentemente para o bom desempenho do organismo. Por sua composição rica em ácidos graxos essenciais, especialmente o GLA, GAMALINE • V é recomendado em diversos distúrbios causados pela deficiência deste importante nutriente. Raramente podem ocorrer reações de hipersensibilidade manifestadas por diarreia e indisposição gástrica. Não existem relatos de contra-indicações do uso de GAMALINE • V juntamente com anticoncepcionais, álcool e outros medicamentos. As informações contidas nesta bula possuem propósitos educativos e não têm a intenção de substituir cuidados médicos apropriados, diagnóstico ou prescrição. Não consuma medicamento com o prazo de validade esgotado.

INFORMAÇÃO TÉCNICA: GAMALINE • V é uma composição de óleos vegetais rica em GLA - ácido gamalinolênico, que complementa a necessidade diária de ácidos graxos essenciais - ácidos graxos polinsaturados que não podem ser produzidos no organismo devendo ser providos pela dieta. Os ácidos graxos polinsaturados podem ser classificados como ômega-3 (principalmente presente nos peixes) e ômega-6 (principalmente presente nos vegetais). O GLA presente na composição de GAMALINE • V é um ácido graxo essencial ômega-6 que desempenha várias funções, dentre as quais: modulação da estrutura das membranas celulares; formação de prostaglandina E1; controle da impermeabilidade da pele e possivelmente a permeabilidade de outras membranas, tais como o trato gastrointestinal e a barreira hematoencefálica; regulação da síntese e transporte do colesterol. A necessidade de ácidos graxos essenciais aumenta em várias condições fisiológicas. Durante a gravidez, o crescimento e desenvolvimento fetal e placentário demandam a síntese de novas estruturas, especialmente membranas celulares e subcelulares. O requerimento de ácidos graxos essenciais é maior em situações de elevada divisão celular. Estas situações podem ser fisiológicas (infância) ou patológicas (inflamação ou regeneração celular após ferimento). A única fonte animal conhecida de GLA é o leite materno, onde se encontra presente na porcentagem de 0,25 a 1,0%. Vários casos de eczema e hiperatividade infantil foram correlacionados com a deficiência de GLA nas mães. O GLA é um intermediário essencial na formação de prostaglandina E1 (PGE1). A PGE1 possui ação diurética pela inibição da angiotensina II a nível de receptores da célula glomerulosa-adrenal. Modula hormônios femininos, e influencia na liberação de neurotransmissores cerebrais como epinefrina, norepinefrina, dopamina e serotonina. A conversão do ácido linolêico em GLA, é determinada pela ação da enzima delta-6-desaturase. Quando existe uma redução na ação desta enzima a síntese de prostaglandina E1 fica prejudicada levando a um desequilíbrio orgânico. A enzima delta-6-desaturase pode ter sua atividade diminuída pelo excesso de colesterol, ácidos graxos saturados, álcool, deficiência de zinco, infecções virais, envelhecimento e diabetes. É importante salientar que a carência de ácidos graxos essenciais leva ao envelhecimento precoce, distúrbios cardiovasculares, hipertensão arterial, além de diversas outras alterações metabólicas. Uma maneira de assegurar adequada quantidade de GLA é transpor a etapa enzimática que envolve a delta-6-desaturase fornecendo GLA - GAMALINE • V diretamente através de complementação nutricional.

INDICAÇÕES: No tratamento das carências de ácidos graxos essenciais, especialmente de GLA - ácido gama linolênico, alterações emocionais, tais como: agressividade, irritabilidade, tensão nervosa e ansiedade, nos casos de tensão pré-menstrual, nas mastalgias e alterações funcionais benignas da mama, como coadjuvante no climatério, nos casos de eczema atópico e psoríase, como complemento nutricional na gestação e lactação, na hiperatividade infantil decorrente de carência de GLA, na recuperação do tecido hepático danificado pelo uso abusivo de álcool, auxiliar na prevenção de problemas coronários e na esclerose múltipla.

CONTRA INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao produto.

POSOLOGIA E MODO DE USAR: No climatério, na recuperação do tecido hepático, na redução do colesterol, nos desequilíbrios emocionais, nos problemas coronários e na esclerose múltipla: 1 a 2 cápsulas ao dia. Na síndrome da tensão pré-menstrual: 1 cápsula ao dia, após as refeições, durante os 15 dias que antecedem a menstruação. Nas mastalgias e alterações funcionais benignas da mama: 1 cápsula ao dia durante 3 a 6 meses. No eczema atópico e psoríase: 1 cápsula ao dia. Como suplemento da dieta: na gestação e na lactação: 1 cápsula ao dia.

SEU USO É RECOMENDADO APÓS AS REFEIÇÕES: Alterações na posologia podem ser efetuadas a critério médico.

DURAÇÃO DA ADMINISTRAÇÃO: Recomenda-se o uso por um período mínimo de 3 meses.

INTERAÇÕES: Não existem relatos de interações com anticoncepcionais, álcool e outros medicamentos.

PRECAUÇÕES: Raramente podem ocorrer reações de hipersensibilidade geralmente manifestadas por diarreia e indisposição gástrica.

PRECAUÇÕES DE ARMAZENAMENTO: Manter ao abrigo da luz, do calor e da umidade. Produto sensível ao calor.

Herbarium
DIVISÃO FARMACÊUTICA

Atendimento Técnico: 0800 41 8383

(Figura 1). O oncologista deve agora, muitas vezes pressionado por pacientes e familiares, seletivamente, incorporar essas novas medicações no seu arsenal terapêutico diante também de restrições econômicas não menos pungentes. O quadro 1 ilustra as novas drogas que estão sendo introduzidas na prática clínica do cuidado dessas pacientes e o seu estado atual de desenvolvimento. Há um grande número de alternativas apontando no horizonte terapêutico dessas pacientes. Discutiremos, a seguir, os principais grupos de novas drogas com aplicabilidade no tratamento de pacientes com câncer de mama.

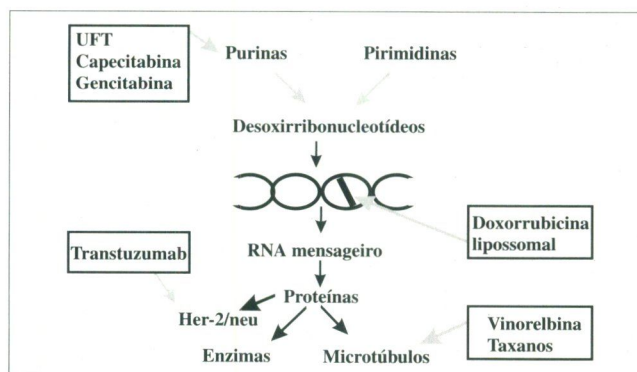


Figura 1 – Mecanismo de ação das novas drogas utilizadas no tratamento do câncer de mama

Quadro 1: Novas drogas no tratamento do câncer de mama

Categoria	Droga	Comentário
Inibidores da aromatase	Anastrozol	Disponível comercialmente como hormonioterapia de segunda linha. Em fase III
	Letrozol	Disponível comercialmente como hormonioterapia de segunda linha. Em fase III
	Vozol	Em fase III para doença metastática hormoniossensível
	Examestano	Em fase III para doença metastática hormoniossensível
Antiestrógenos (moduladores seletivos para o receptor de estrógeno)	Faslodex	Em fase III para doença metastática hormoniossensível
	Iodoxifen	Em fase III para doença metastática hormoniossensível
	Toremifeno	Em fase III para doença metastática hormoniossensível
	Raloxifeno	Em fase III para doença metastática hormoniossensível
		Disponível comercialmente para o tratamento da osteoporose
	LY 353381	Em fase I/II para doença metastática hormoniossensível
Taxanos	Paclitaxel	Disponível comercialmente para doença metastática. Em fase III para neoadjuvância e adjuvância
	Docetaxel	Em fase III para doença metastática, neoadjuvância e adjuvância
Antimetabólitos	UFT	Em fase III para doença metastática
	Capecitabina	Em fase III para doença metastática. Disponível comercialmente
	Gencitabina	Em fase III para doença metastática
Alcalóide da vinca	Vinorelbina	Fase III para doença metastática, neoadjuvância e adjuvância
Antraciclina	Doxorrubicina lipossomal	Em fase III para doença metastática e doença resistente a antraciclinas
Anti Her-2/neu	Transtuzumab	Estudos de fase II comprovam atividade. Em fase III para doença metastática Her-2/neu(+)

HORMÔNIOS

A possibilidade de resposta do câncer de mama à terapia hormonal é conhecida há mais de um século, com descrição de resposta tumoral à ooforectomia cirúrgica. Posteriormente, demonstrou-se a eficácia do antiestrógeno tamoxifeno em diminuir o risco de recidiva quando administrado de modo adjuvante e na obtenção de respostas objetivas em pacientes com doença metastática. A chance dessas respostas em doença mensurável varia, sendo de 50% a 65% em pacientes com receptores de estrógeno e progesterona presentes no tecido tumoral, menor em pacientes com apenas um desses receptores e de apenas 5% a 10% quando a expressão de ambos os receptores está ausente. Várias publicações têm estudado também a indicação do uso do tamoxifeno como profilaxia do câncer de mama em mulheres de alto risco¹¹.

O interesse atual, em se buscar novas estratégias hormonioterápicas, baseia-se na chance não desprezível de uma doença hormoniossensível responder a uma segunda ou terceira terapia hormonal quando da recidiva ou da progressão da doença após o sucesso da primeira alternativa hormonioterápica.

Os inibidores da aromatase são drogas que visam o bloqueio da síntese de estrógenos sintetizados pela enzima aromatase a partir de precursores esteróides no próprio tumor, glândulas adrenais ou no tecido adiposo que se constituem nas principais fontes de estrógenos após a menopausa. Assim, o anastrozol ou o letrozol se estabeleceram pela sua baixa toxicidade como hormonioterapia de segunda linha no caso de mulheres na pós-menopausa que não mais respondem ao tamoxifeno. O vozol e examestano são outros exemplos de fármacos com atividade de inibição da aromatase.

Os antiestrógenos ou moduladores seletivos do receptor estrogênico, por sua vez, são drogas com mecanismo de ação semelhante ao do tamoxifeno, como o faslodex, o idoxifeno, o toremifeno e o raloxifeno, este último de eficácia já demonstrada no tratamento da osteoporose e com menor efeito estimulatório e carcinogênico endometrial. Já o LY 353381 encontra-se, em estudo clínico⁷.

QUIMIOTERÁPICOS

Taxanos – Os taxanos agem ligando-se à tubulina, promovendo sua polimerização e estabilizando o microtúbulo formado. O desenvolvimento desse grupo de drogas constitui

um dos maiores avanços na quimioterapia do câncer de mama na última década. Quando associados às antraciclinas como tratamento de primeira linha em doença metastática, os taxanos promovem resposta em 40% a 94% dos pacientes, com 12% a 41% de respostas completas. Mais freqüente é a utilização do paclitaxel ou do docetaxel na terapêutica de segunda linha do câncer de mama metastático, beneficiando inclusive pacientes com tumores resistentes às antraciclinas, produzindo respostas em cerca de 30% a 40% dos casos, com possível aumento da sobrevida dessas mulheres. Diante desses resultados, alguns grupos têm estendido o uso dos taxanos para a adjuvância em pacientes de alto risco, assim como para a neoadjuvância na doença localmente avançada^{1,8,11,13,16,19}.

Antimetabólitos – O UFT é uma combinação de tegafur e uracil na proporção de 1:4. Tegafur é lentamente metabolizado a 5-FU e o uracil inibe a degradação de 5-FU resultando em concentrações elevadas no tecido tumoral, comparável a doses intravenosas de 5-FU. Embora seja mais amplamente estudado para o câncer colorretal, protocolos em andamento têm proposto UFT na adjuvância (fase III) e no tratamento do câncer de mama metastático (fase I/II)^{15,21}. Ainda nesse grupo, destaca-se a capecitabina, uma fluoropirimidina ativada seletivamente no tecido tumoral e administrada por via oral, que apresenta 20% de respostas em doença metastática resistente a antraciclinas. A capecitabina e o UFT já estão disponíveis em nosso meio como terapia de segunda ou terceira linha⁵.

A gencitabina é uma droga da classe dos antimetabólitos, análogo ao da desoxicidina, inicialmente aprovada para o tratamento do carcinoma de pâncreas. Posteriormente, foi demonstrada sua utilidade em esquemas quimioterápicos para o câncer de mama metastático com perfil de toxicidade. A gencitabina também já é disponível em nosso país, estando integrada em alguns protocolos de fase III como segunda ou terceira linha na doença metastática^{2,17}.

Alcalóides da vinca – Os alcalóides da vinca são uma das mais antigas classes de antineoplásicos utilizadas, com atividade em diversos tumores pela sua capacidade de inibir a polimerização dos microtúbulos. Recentemente, vinorelbina, um derivado da vinca de terceira geração foi incorporado em numerosos protocolos experimentais de tratamento do câncer de mama, por sua menor toxicidade neurológica e, possivelmente, maior atividade antineoplásica nessa doença⁶. O vinorelbina já está disponível comercialmente para tratamento da doença metastática como segunda ou terceira linha. Estudos de fase III têm mostrado respostas semelhantes a de esquemas clássicos de primeira linha^{4,18}.

Antraciclina – As antraciclina, especialmente a doxorubicina, constituem, reconhecidamente, a classe de quimioterápicos com maior atividade no carcinoma de mama metastático, além de seu freqüente uso na neoadjuvância e na adjuvância em pacientes de alto risco. Dessa forma, novas drogas desenvolvidas para o tratamento da doença avançada freqüentemente são associadas às antraciclina em esquemas quimioterápicos para integrar protocolos de fases II e III¹. Recente contribuição a essa classe de quimioterápicos foi o desenvolvimento da doxorubicina lipossomal. Com essa formulação, a doxorubicina atinge maiores concentrações no tecido tumoral. Essa estratégia pode, inclusive, suplantar a resistência a múltiplas drogas e possibilitar respostas mesmo em pacientes com doença previamente resistente às antraciclina. A doxorubicina lipossomal tem sido utilizada em protocolos de fase III para doença metastática e em novos protocolos de neoadjuvância para doença localmente avançada^{10,14,20}.

TRATAMENTO BIOLÓGICO

Grande parte das atenções dos oncologistas está voltada para essa nova modalidade terapêutica. O recente desenvolvimento do anticorpo monoclonal contra a oncoproteína Her-2/neu reavivou as expectativas de que, em um futuro próximo, tenhamos à disposição medições com menor toxicidade e racionalmente desenvolvidas, levando em conta as características biológicas do tumor.

O gene Her-2/neu está amplificado ou superexpresso em 20% a 30% dos pacientes com cân-

cer de mama, relacionando-se a maior crescimento tumoral, maior ocorrência de metástases, menor intervalo livre de doença e menor sobrevida. Discute-se ainda sua implicação na resistência à quimioterapia e possivelmente à hormonioterapia. Essas características apontaram para o Her-2/neu como alvo antigênico adequado para estratégias de imunoterapia no câncer de mama metastático. O trastuzumab corresponde a anticorpos murinos “humanizados” dirigidos contra o domínio externo da oncoproteína Her-2/neu. Como terapêutica isolada, trastuzumab promove respostas completas e parciais em 13% a 20% dos pacientes com doença metastática. Quando associado as paclitaxel, trastuzumab demonstrou efeito potencializador com maior sobrevida e maior tempo até a progressão da doença com boa tolerabilidade^{3,9}. Embora esta ainda seja uma terapia investigacional, recentes revisões propõem sua utilização como primeira ou segunda linha em tumores metastáticos, associada ou não à quimioterapia convencional^{2,3}.

CONCLUSÃO

Como podemos depreender do exposto, os avanços, nessa área, são grandes, assim como a perplexidade do clínico diante desse grande número de novas opções terapêuticas. Não ser o primeiro nem o último a utilizá-las, como diziam nossos professores, soa como um antigo conselho de grande utilidade nos tempos atuais.

KEYWORDS

Hormonotherapy;
Chemotherapy;
New drugs;
Breast cancer.

ABSTRACT

BREAST CANCER TREATMENT – NEW DRUGS

The breast cancer response to hormonal therapy is well known for more than one century by the results of oophorectomy. Endocrine therapy with tamoxifen, have proved decreasing in relapses as an adjuvant treatment and also objectives responses in patient with metastatic disease. Different hormonal strategies have been searched with the second-generation of anti-oestrogen. These new anti-oestrogen, similars to tamoxifen, with less side effects, have been studied such as selective oestrogen receptor modulators.

New chemotherapy drugs studied in the last decade, establish one of the highest progress in the breast cancer chemotherapy. The taxanes are used gathered with antracyclines in the first line treatment in the worst prognoses cases or kept apart in metastatic disease, antimetabolites, tubulin-active drugs and new antracyclines are appraised in clinical trials fase III.

Finally, the biological treatment with developing monoclonal antibodies against the oncoprotein Her2/neu will offer hope for the future. New drugs with less toxicitiy should be developed considering tumor biological characteristics.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AAPRO MS. Combining new agents with anthracyclines in metastatic breast cancer: an overview of recent findings. *Semin Oncol* 1999; 26: Suppl. 3, 17-21.
2. BARTON BM. Gemcitabine: a pharmacologic and clinical overview. *Cancer Nurs* 1999; 22: 176-83.
3. BASELGA J, NORTON L, ALBANELL J. Recombinant humanized anti-Her-2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against Her-2/neu overexpressing human breast cancer xenografts. *Cancer Res* 1998; 58: 2825-283.
4. BLAJMAN C, BALBIANI L, BLOCK J et al. A prospective, randomized phase III trial comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and 5-fluorouracil with vinorelbine plus doxorubicin in the treatment of advanced breast carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 1091-7.
5. BLUM JL, JONES SE, BUZDAR AU et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 485-93.
6. BUDMAN DR. Vinorelbine (Navelbine): a third-generation vinca alkaloid. *Cancer Invest* 1997; 15: 475-90.
7. BUZDAR AU. Endocrine therapy for metastatic breast cancer. *Asco. Educational Book Spring* 1999; 522-5.
8. CAPRI G, TARENZI E, FULFARO F. The role of the taxanes in the treatment of breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 68-75.
9. COBLEIGH MA, VOGEL CL, TRIPTHAY D. Efficacy and safety of herceptin (humanized anti-Her-2 antibody) as a single agent in 222 women with Her-2 overexpression who relapsed following chemotherapy for metastatic breast cancer. *Asco Proceedings* 1998; 17: Abst. 376.
10. ERDKAMPF, CHAN S, DAVIDSON N et al. Phase III study of TLC D-99 (liposome encapsulated doxorubicin) plus cyclophosphamide *versus* epirubicin (EPI) plus cyclophosphamide (CPA) in patients with metastatic carcinoma (MBC). *Asco Proceedings* 1999; 18: Abst. 459.
11. HORTOBAGYI GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 974-84.
12. HORTOBAGYI GN. Options for treatment of metastatic breast cancer. *Asco Educational Book Spring* 1999; 515-21.
13. HORTOBAGYI GN, HOLMES FA. Optimal dosing of paclitaxel and doxorubicin in metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1997; 24: S4-7.
14. HURLEY J, RESTREPO A, BOGGS J et al. The use of neoadjuvant doxil in the treatment of stage III breast cancer. *Asco Proceedings* 1999; 18: Abst. 359.
15. KLAASSEN U, LANG S, BORQUEZ D et al. Oral UFT/leucovorin (LV) in combination with paclitaxel (P) in the second line treatment of patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC): results of a phase I/II trial. *Asco Proceedings* 1999; Abst. 404.
16. LÜCK HJ, SCHOLZ U, LANGER-NITSCHKE C et al. Cancer adjuvant treatment of breast cancer (BC) patients with 10 and more lymph nodes (LN) with a sequential therapy of epirubicin/paclitaxel/cyclophosphamide. A phase II study. *Asco Proceedings* 1999; 18: Abst. 366.
17. MAVROUDIS D, MALAMOS N, ALEXOPOULOS A et al. Salvage chemotherapy in anthracycline-pretreated metastatic breast cancer patients with docetaxel and gemcitabine: a multicenter phase II trial. *Greek Breast Cancer Cooperative Group. Ann Oncol* 1999; 10: 211-5.
18. MUSTACCHI G, CECCHERINI R, MUGGIA M et al. Cisplatin and vinorelbine (CV) in metastatic breast cancer (MBC) after anthracycline failure. *Asco Proceedings* 1999; 18: Abst. 518.
19. PICCART MJ, AWADA A, HAMILTON A. Integration of new therapies into management of metastatic breast cancer: a focus on chemotherapy, treatment selection through use of molecular markers, and newly developed biologic therapies in late clinical development. *Asco Educational Book Spring* 1999; 526-39.
20. SMITH FP, BARR F, HENDRICKS SC et al. Phase II study of Doxil® (pegylated liposomal doxorubicin) in doxorubicin-resistant, metastatic breast cancer. *Asco Proceedings* 1999; 18: Abst. 524.
21. WATANABE T, SANOM, TOKUDA Y et al. Toxicity profile of UFT (uracil-tegafur) observed in a phase III randomized comparison of surgical adjuvant chemotherapy with UFT *versus* CMF in high-risk node negative breast cancer patients a phase II study. *Asco Proceedings* 1999; 18: Abst. 397.

Endereço para correspondência:

Auro del Giglio

Av. Rebouças, 3387 – Pinheiros

05410-400 – São Paulo, SP

E-mail: sandrabr@netpoint.com.br



Sérgio B. B. Hatscbach
 José Clemente Linhares
 João Antônio Guerreiro
 Sérgio O. Ioshii
 Raul Jablonski Jr.
 Paulo R. F. de Gois
 Izara de A. Castro
 Flávio Yoshioka

*Serviço de Ginecologia e Mama
 do Hospital Erasto Gaertner
 (HEG).*

CARCINOSSARCOMA DE MAMA

Rev bras Mastol 2000; 10 (2): 93-96

UNITERMOS

Carcinossarcoma;
 Carcinoma metaplásico;
 Neoplasia de mama.

Aceito para publicação em março de 2000

RESUMO

O carcinossarcoma constitui uma forma rara de tumor de mama, correspondendo a cerca de 0,2% dos carcinomas de mama. Descreve-se um caso dessa variante neoplásica em uma mulher de 45 anos, atendida no Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Erasto Gaertner. Discutem-se também aspectos histológicos, bem como opções terapêuticas e fatores prognósticos dessa rara neoplasia.

INTRODUÇÃO

O carcinossarcoma é um tumor raro que acomete o tecido mamário. Corresponde a cerca de 0,2% dos carcinomas de mama. Consiste em uma forma de neoplasia que apresenta uma mistura de componentes carcinomatosos e sarcomatosos. Esse fato denota variações na histopatologia e na atividade biológica do tumor, influenciando o tratamento e o prognóstico do mesmo¹.

É também denominado de pseudo-sarcoma, carcinoma sarcomatóide, carcinoma produtor de matriz e carcinoma metaplástico^{1,4}.

Define-se o carcinossarcoma como uma neoplasia bifásica, apresentando em, pelo menos, 50% de sua formação um componente com características de sarcoma, consistindo em células bipolares pleomórficas

ou de uma população celular polimórfica, com atipias nucleares e alta atividade mitótica. O restante da composição demonstra um carcinoma escamoso *in situ*, carcinoma ductal ou carcinoma invasor misto, que é contíguo ou mesclado com o componente sarcomatoso¹.

Descreve-se um a caso de uma paciente com carcinossarcoma mamário, complicado por processo infeccioso. Discutem-se também alguns aspectos relacionados aos achados anatomopatológicos, bem como ao tratamento dessa neoplasia.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente ACA, 45 anos, branca, procedente de Curitiba, casada, encaminhada ao HEG após consulta

em posto de saúde, com queixa de desconforto na mama direita.

Segundo a paciente, há cerca de um ano, percebeu nódulo em mama direita, que evoluiu com dor, aumento de volume progressivo e endurecimento após traumatismo local. Nos últimos 20 dias, houve ulceração do tumor, acompanhada de secreção piossanguinolenta e piora do estado geral.

Ao exame, a paciente estava em regular estado geral, eupnéica, desidratada levemente, pálida e afebril. Pressão arterial de 110 mmHg X 50 mmHg, pulso de 112 batimentos/min, frequência respiratória de 24 inspirações/min, e temperatura axilar de 36,5°C. Não foram palpados nódulos em região cervical. O exame do tórax não revelou anormalidades. Evidenciou-se tumor na mama direita, com cerca de 18 cm em sua maior extensão, de consistência cística, flutuante com ulceração, odor fétido e área de necrose. A mama esquerda apresentou características de normalidade. Não foram palpados nódulos em região axilar e fossas supra e infraclaviculares. O exame abdominal, neurológico e dos membros não revelou anormalidades. Realizou-se, então, biópsia do tumor, que não foi conclusiva.

A paciente foi internada para o estabelecimento de diagnóstico definitivo e conduta. O hemograma de internamento revelou quadro de anemia normocrômica normocítica (Hb de 6,8 g/dl e VG de 20,6%), sendo submetida à transfusão sanguínea. Apresentava também leucocitose com desvio nuclear à esquerda e granulações tóxicas.

O raio X de tórax demonstrava lesão na mama direita com nível líquido e pulmões, pleura e coração radiologicamente normais. O eletrocardiograma e a ultrasonografia abdominal eram normais. Os demais exames complementares que demonstraram alterações foram dosagem de bilirrubina direta levemente aumentada (BD = 1,06 – VR = 0,9), fosfatase alcalina aumentada (FA =

195 u/l – VR = 42 u/l a 115 u/l) e hipoproteïnemia (proteínas totais = 5,42 – VR = 6 g/dl a 8 g/dl, albumina = 3,02 e globulinas = 2,40).

Durante o internamento, a paciente apresentou picos febris e drenagem de abundante secreção purulenta, sendo administrada medicação sintomática e iniciada cefazolina. Foi necessária drenagem de abscesso presente no sítio tumoral, com ressecção de tecido necrótico da pele e retirada de grande quantidade de material purulento. Tecido de aspecto francamente tumoral foi colhido, bem como material para cultura de microorganismos. Houve boa evolução pós-drenagem, permanecendo a paciente em uso de cefazolina.

O resultado do estudo anátomo-patológico revelou quadro histopatológico sugestivo de sarcoma puro, carcinossarcoma ou tumor filodes maligno com elementos sarcomatosos.

Procedeu-se, então, com mastectomia simples associada à reconstrução com retalhos abdominal e de músculo grande dorsal. Observou-se, durante o ato cirúrgico, que o tumor estava aderido ao músculo grande peitoral. Deixou-se grande área cruenta e colocou-se dois drenos tubulares. A paciente permaneceu dois dias na unidade de terapia intensiva, não ocorrendo intercorrências pós-operatórias nesse período. Houve, posteriormente, necrose de extremidades do retalho, aliada a processo infeccioso de ferida operatória, com secreção purulenta e abundante. Conforme resultado da cultura e orientação da Comissão de Infecção Hospitalar, iniciou-se ciprofloxacina e suspendeu-se a cefazolina. Também foi realizado desbridamento local.

O resultado definitivo do estudo anátomo-patológico da peça cirúrgica foi de carcinossarcoma de mama, com infiltração cutânea, ulceração e extensas áreas de necrose. As margens cirúrgicas estavam livres de neoplasia.

A paciente recebeu alta hospitalar após melhora do quadro infeccioso e início do processo cicatricial, iniciando acompanhamento ambulatorial. Após o segundo retorno, a paciente abandonou o tratamento.

DISCUSSÃO

O carcinosarcoma é um tumor bifásico, com um componente sarcomatoso (mesenquimal) e outro de carcinoma (epitelial). Há sugestão de que esse tumor seja derivado das células mioepiteliais, que também exibem diferenciação bifásica. Relatou-se o aparecimento de um carcinosarcoma de mama decorrente da transformação de um tumor cutâneo de glândulas sudoríparas (espiradenoma écrino). Alguns estudos desse tumor no trato genital feminino indicam que o componente carcinomatoso tem predominância sobre a porção sarcomatosa^{1,4}.

Em geral, a sobrevida em cinco anos, livre de doença encontrada, foi em torno de 49%, sendo influenciada, principalmente, pelas dimensões do tumor, pelo estadiamento e por alguns aspectos de tratamento empregado¹.

Clinicamente, os tumores são percebidos, na maioria das vezes, como massas palpáveis, notadamente no quadrante súpero-lateral, sem preferência por lado e em pacientes acima dos 50 anos. Cerca de 12% dos casos relatados apresentam-se com ulceração de pele. Não há descrição de formação de abscesso, como o que ocorreu com a paciente descrita no caso. O tempo de diagnóstico variou de uma semana até dois anos, em média de um a quatro meses^{1,4,5}.

Macroscopicamente, os carcinosarcomas se apresentam como tumores friáveis, de coloração cinzenta

ou rósea e com tamanho geralmente superior a 4 cm no maior diâmetro².

Pacientes com tumores menores que 5 cm apresentam maior tempo livre de doença e maior sobrevida, influenciando significativamente no prognóstico. No presente relato, a paciente foi considerada estágio T4 e, nessa situação, a média de tempo livre de doença foi de 4 meses e a sobrevida de 28 meses. Para tumores T1 e T2, a sobrevida média é de 240 meses¹.

Em um estudo realizado no MD Anderson Cancer Center, o estágio clínico mais comumente encontrado foi o II da UICC, estando presente em 21 de um total de 48 casos. Nesse mesmo estudo, o estágio III da UICC, que corresponde ao estágio da paciente do caso, foi encontrado em 17 casos. Notou-se, ainda, pouca diferença entre os estádios I e II, no que diz respeito à sobrevida e ao tempo livre de doença. Comparando-se com os estádios III e IV, no entanto, a sobrevida foi realmente melhor³.

O envolvimento dos linfonodos não interferiu significativamente na sobrevida, quando avaliado isoladamente. O conteúdo das metástases para linfonodos foi bastante heterogêneo, podendo ser encontrados componentes carcinomatosos ou sarcomatosos isolados, ou ambos. Os locais mais comuns de metástases à distância foram a pleura e os pulmões, seguido pelos ossos, fígado e cérebro^{1,2,4,5}.

Existiu grande variação na escolha do tratamento cirúrgico, incluindo ressecções locais amplas, mastectomias simples, radicais e radicais modificadas. No que diz respeito ao tratamento cirúrgico empregado, o tipo de cirurgia não influenciou no prognóstico das pacientes. A mastectomia simples, em geral, foi utilizada em tumores com tamanho inferior ao do caso descrito, dando-se preferência à mastectomia radical modificada para os tumores maiores.

KEYWORDS

Carcinosarcoma of the breast;
Metaplastic carcinoma;
Breast neoplasm.

ABSTRACT

CARCINOSARCOMA OF THE BREAST – CASE REPORT

Carcinosarcoma is a rare form of breast tumor, corresponding to approximately 0,2% of the breast carcinomas. This neoplastic variant was found in a 45 year-old woman attended at the Breast and Gynecology Service of Erasto Gaertner Hospital and the analysis follows with a case report.

In addition, some histological aspects, therapeutic options and prognostic factors of this rare neoplasm are discussed, based on the specific literature and on the medical team experience.

A taxa de recorrência para pacientes tratados com mastectomia radical modificada variou em torno de 50%, enquanto que para as pacientes tratadas com mastectomia radical ou simples, os valores se estabeleceram em cerca de 64% e, ainda, 67% para tratamentos à base de ressecção ampla^{1,2,5}.

O tratamento adjuvante incluiu quimioterapia, radioterapia ou ambos, obtendo resultados melhores que o tratamento cirúrgico isolado^{1,2,4,5}. Houve variações nos resultados, principalmente quando comparados com o estadiamento. No estágio II, o tratamento cirúrgico associado à quimioterapia e/ou radioterapia adjuvante obteve os melhores resultados. No entanto, a análise do tratamento adjuvante para pacientes do estágio III não mostrou benefício significativo na sobrevida^{1,2}.

A evidência de infiltrado inflamatório crônico e circuncisão microscópica do tumor influenciaram na taxa de recidiva, ao contrário de outros achados microscópicos como celularidade, atividade mitótica, presença de metaplasia condróide ou osteóide e alguns resultados de imuno-histoquímica^{2,4}.

O achado de componentes sarcomatosos em um carcinoma de mama implica em um pior prognóstico. Assim sendo, pacientes com carcinossarcomas de mama devem ser manuseadas diferentemente daquelas pacientes portadoras de carcinoma convencional de mama⁴.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GUTMAN H, POLLOCK R, JANJAN N, JOHNSTON D. Biologic distinctions and therapeutic implications of sarcomatoid metaplasia of epithelial carcinoma of the breast. *J Am Col Surg* 1995; 180: 193-9.
2. SABOORIAN M, KENNY M, ASHRAQ R et al. Carcinosarcoma arising in eccrine spiradenoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120: 501-4.
3. BEAHRS O, HENSON E, HUTTER R et al. Breast. In: American joint committee on cancer manual of staging of cancer. Philadelphia: JB Lippincott. 1992; 149-54.
4. WARGOTZ E, NORRIS H. Metaplastic carcinomas of the breast. III carcinosarcoma. *Cancer* 1989; 64: 1490-9.
5. SREENAN J, HART W. Carcinosarcoma of the female genital tract. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 666-74.

Endereço para correspondência:

Raul Jablonski Jr.

Centro de Projetos, Ensino e Pesquisa

Rua Dr. Ovande do Amaral, 210

81520-060 – Curitiba, PR



Roberto Hoskel Azoubel
Marluce Rodrigues Oliveira
Carla Rangel Leite Freitas

Serviço Estadual de Oncologia – Cican da
Secretaria da Saúde do
Estado da Bahia.

LEIOMIOMA DA MAMA

Rev bras Mastol 2000; 10 (2): 97-99

UNITERMOS

Mama;
Leiomioma.

Aceito para publicação em fevereiro de 2000

RESUMO

O leiomioma é o tumor benigno mais raro da mama se as lesões periareolares forem excluídas. Descrito pela primeira vez em 1913, por Strong, os autores encontraram apenas 14 casos descritos na literatura.

Os autores apresentam caso de leiomioma da mama de localização periférica, em paciente do sexo feminino.

INTRODUÇÃO

Quando localizada fora da região areolar, o leiomioma é a mais rara neoplasia benigna da mama⁵. Existem várias hipóteses para explicar a origem desse tumor, mas a mais aceita é a de que eles se originem da proliferação de células da musculatura lisa da parede dos vasos sanguíneos^{2,5}. Em revisão da literatura, os autores encontraram apenas 14 desses casos descritos, sendo que o primeiro relato foi feito em 1913 por Strong³. Clinicamente, o leiomioma se apresenta mais comumente em mulheres de meia idade, com um tumor medindo entre 0,5 cm e 13 cm, sem predileção por quadrante, mas existindo, entre os casos descritos, apenas um localizado em quadrante medial². Seu diagnóstico diferencial clínico é feito principalmente com fibroadenomas, *cystosarcoma phyllodes*, carcinoma e o histológico com o leiomiossarcoma.

Os autores apresentam um caso de leiomioma mamário de localização periférica, com diagnóstico clínico inicial de fibroadenoma.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente RCLA, 34 anos, de cor branca, foi atendida, em janeiro de 1998, queixando-se de tumor de mama direita há cerca de dois meses. Ao exame clínico, foi encontrado um tumor elástico, liso, móvel, medindo 3 cm e localizado na união dos quadrantes superiores da mama direita. A mamografia exibiu imagem nodular de média densidade, mal delimitada, podendo corresponder a um cisto ou fibroadenoma que a ultra-sonografia mostrou tratar-se de um tumor sólido, com características de lesão benigna, sugestivo de fibroadenoma. Com o diagnóstico clínico de fibroadenoma, foi realizada excisão

do tumor. No exame histológico da peça, a macroscopia mostrava que o material estava representado por tumoração bem delimitada, de superfície externa lobulada, medindo 2,5 cm x 2 cm x 1 cm. A superfície de corte mostrava tecido compacto, de coloração parda e aspecto fasciculado. Microscopicamente (Figura 1), as secções coradas pela hematoxilina-eosina mostraram proliferação de células fusiformes, com citoplasma eosinofílico e núcleos alongados ou arredondados típicos. Essas células formavam feixes permeados por matriz colágena. Na periferia da lesão, havia tecido mamário que exibia lóbulos com ácinos típicos. O estudo imuno-histoquímico demonstrou que as células fusiformes exibiam forte imunorreatividade para o marcador muscular actina antimúsculo, clone 1 a 4.

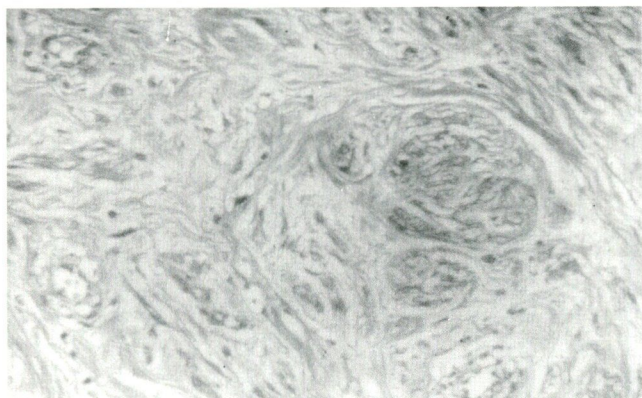


Figura 1: Leiomioma de mama: aspecto microscópico

DISCUSSÃO

De todos os tumores benignos que podem se desenvolver na mama, o mais raro é o leiomioma⁵. Descrito pela primeira vez por Strong, em 1913, esse tumor tem histogênese controversa³, mas, provavelmente, origina-se de células musculares lisas da região aréolo-papilar (leiomiomas superficiais) ou da parede dos capilares sangüíneos (leiomiomas vasculares)⁴. Esses tumores estão mais comumente localizados na região

central da mama⁵ e, só raramente, têm localização periférica^{1,2}. Em revisão de literatura, os autores encontraram apenas 14 casos publicados de leiomioma mamário, localizados fora da região central (Tabela 1). Clinicamente, o leiomioma pode ter grande importância pela possibilidade de simular um carcinoma² e o seu diagnóstico é feito, principalmente, com o leiomiossarcoma⁵, mas, também, com o fibroadenoma simples^{2,4} ou hipercelular^{1,4}, sendo de grande importância a definição entre lesão benigna ou maligna¹. É necessário um exame imuno-histoquímico para confirmar o diagnóstico de leiomioma, que inclusive clínica e tomograficamente também pode simular um carcinoma, o que poderia levar a um tratamento muito agressivo do tumor³. O tratamento do leiomioma é cirúrgico, através da excisão total da lesão^{3,5}.

Tabela 1: Casos de leiomiomas vasculares descritos na literatura

Número	Ano	Autor	Idade	Referência
1	1913	Strong	46	2
2	1927	Schauder	34	2
3	1932	Melnick	45	2
4	1940	Leibowich	58	2
5	1942	Stein	54	2
6	1947	Craig	40	2
7	1969	Libcke	50	2
8	1971	Haagensen	52	2
9	1988	Diaz-Arias	69	2
10	1993	Roncaroli	42	5
11	1994	Boscaino	45	1
12	1995	Nazário	53	4
13	1995	Tamir	42	3
14	1998	Weldon	54	
15	1999	Caso atual	33	

KEYWORDS

Breast;
Leiomyoma.

ABSTRACT

LEIOMYOMA OF THE BREAST – A CASE REPORT

Leiomyoma is the most uncommon benign neoplasm of the breast, if periareolar lesions are excluded. Since its first description by Strong, in 1913, the authors have found only 14 cases of this tumours in literature.

A case of leiomyoma of the breast outside the areolar complex is reported in a 33 year-old female.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOSCAINO A, FERRARA G, ORABONA P, DONOFRIO V, STAIBANO S, ROSA G. Smooth muscle of the breast: clinicopathologic features of two cases. *Tumori* 1994; 80(3): 241-5.
2. DIAZ-ARIAS AA, HURT MA, LOY TS, SEEGER RM, BICKEL JT. Leiomyoma of the breast. *Hum Pathol* 1989; 20(4): 396-9.
3. TAMIR G, YAMPOLSKY I, SANDBANK J. Parenchymal leiomyoma of the breast. Report of a case and clinicopathological review. *Euro J Surg Oncol* 1995; 21(1): 88-9.
4. NAZÁRIO ACP, TANAKA CI, LIMA GR, GEBRIM LH, KEMP C. Leiomyoma of the breast. A case report. *São Paulo. Med J* 1995; 113(5): 992-4.
5. KAUFMAN HL, HIRSH EF. Leiomyoma of the breast. *J Surg Oncol* 1996; 62(1): 62-4.

Endereço para correspondência:

Roberto Hoskel Azoubel

Rua Humberto de Campos, 11, conj. 803/804

Centro Médico da Graça

40150-130 – Salvador, BA

E-mail: azoubel@svn.com.br



Roberto de Oliveira Lima
Cristina Caetano Stefenon

NEUROFIBROMA DE MAMA

Rev bras Mastol 2000; 10 (2): 100-102

*Serviço de Ginecologia e Obstetrícia
Hospital Universitário Cassiano Antonio de
Moraes (Hucam)
Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes).*

UNITERMOS

Mama;
Tumores benignos;
Neurofibromatose;
Neurofibroma.

RESUMO

O neurofibroma é um tumor benigno e raro da mama, geralmente associado a neurofibromatose com seu quadro típico, de manchas café com leite e lesões disseminadas da pele e subcutâneo. O caso aqui relatado é de uma paciente de 34 anos, com neurofibroma do complexo aréolo-papilar direito, sem nenhuma outra alteração relacionada à neurofibromatose.

Aceito para publicação em dezembro de 1999

INTRODUÇÃO

A neurofibromatose ou doença de Von Recklinghausen é uma desordem genética transmitida por um gene autossômico dominante e caracterizada pela ocorrência de lesões cutâneas pigmentares, múltiplos tumores de nervos espinhais ou cranianos, tumores da pele e a ocorrência associada de gliomas e meningiomas intracranianos¹.

A característica mais típica da doença é a ocorrência de múltiplos neurofibromas associados aos nervos em seus segmentos periféricos, intra-espinhais ou intracranianos. Os resultados, à luz da microscopia eletrônica,

indicam que esses tumores representam uma proliferação dos fibroblastos ou células da bainha do neurilema (células de Schwann) nos nervos periféricos².

A neurofibromatose, como é típico das doenças de herança dominante, pode apresentar-se de várias maneiras, mas a presença de múltiplos neurofibromas cutâneos e lesões cutâneas pigmentadas, tipo café com leite, representam os principais aspectos.

É diagnosticada facilmente pela presença dos característicos neurofibromas e lesões pigmentadas da pele. Os tumores são freqüentemente múltiplos e variam consideravelmente de tamanho. Muitos tumores são lisos,

moles, multilobulados e podem ser palpados ao longo do trajeto de um nervo periférico. Não há nenhum tratamento para neurofibromatose, fora a ressecção dos tumores sintomáticos^{1,2}.

Pacientes com neurofibromatose podem desenvolver neurofibromas em qualquer tecido subcutâneo incluindo a mama, porém, parecem ter uma tendência especial para desenvolverem-se na região do complexo aréolo-papilar².

A neurofibromatose no tecido mamário é incomum. A idade varia de 15 a 78 anos, com uma idade média das pacientes em torno de 30 a 40 anos. Embora a maioria das pacientes seja do sexo feminino, o neurofibroma em mama masculina já foi descrito³.

As lesões mamárias apresentam-se como nódulos indolores, bem definidos, que podem ser clinicamente indistinguíveis de um fibroadenoma. Ambas as mamas podem estar envolvidas e não há predileção por um local específico³.

Macroscopicamente, o tumor circunscrito consiste de tecido denso, firme, cinza ou branco, que pode ter regiões mucóides. O exame microscópico revela as características histológicas típicas dos tumores benignos da bainha nervosa, consistindo de células em fuso dispostas em feixe, algumas vezes com núcleos arranjados em padrão de paliçada. Trombos vasculares, vasos hialinizados, células com núcleos atípicos e áreas xantomatosas são encontradas nos neurofibromas escleróticos².

O diagnóstico diferencial inclui outros tumores como fibroadenoma, tumor filóide, fibromatose e carcinoma metaplásico³.

APRESENTAÇÃO DE CASO

Paciente do sexo feminino, com 34 anos, procurou o ambulatório, referindo que, desde os 12 anos, idade da sua menarca e telarca, notou aparecimento de tumoração no complexo aréolo-papilar da mama direita, de aspecto vegetante, com superfície papilar múltipla, consistência amolecida, móvel, indolor e que foi crescendo progressivamente até os 17 anos, ocupando praticamente todo o complexo aréolo-papilar. A partir dessa idade, não apresentou mais crescimento. Teve o primeiro filho aos 24 anos e o segundo aos 27, não tendo amamentado em nenhum dos episódios, devido à saída de leite pela mama afetada. Ao exame físico, apresentava lesão vegetante com hipertrofia do complexo aréolo-papilar direito, pendular, sem ulceração da pele que a recobria (Figura 1). Não havia lesão palpável intramamária e/ou alteração na outra mama. A paciente foi examinada à procura de manchas café com leite e de outras lesões pelo corpo. Suspeitou-se como hipótese diagnóstica de neurofibroma, tendo, então, sido submetida à exérese da lesão com reconstrução do complexo aréolo-papilar em um só tempo, com bom resultado estético (Figura 2). O resultado histopatológico revelou neurofibroma de acordo com a suspeita clínica.

DISCUSSÃO

As neoplasias benignas neurais, comumente encontradas em partes moles de várias localizações, raramente ocorrem na mama. Vários exemplos de



Figura 1 – Aspecto da lesão



Figura 2 – Pós-operatório

tumores benignos da bainha dos nervos da mama têm sido relatados, usualmente diagnosticados como neurofibromas ou schwannomas¹. Pacientes com neurofibromatose desenvolvem neurofibromas no tecido subcutâneo, inclusive da mama, mas o comprometimento extenso por neurofibromatose na mama é incomum. Haagensen relata um caso de uma paciente de 29 anos, que apresentava o quadro típico de neurofibromatose com manchas café com leite, numerosos pequenos neurofibromas pediculados cutâneos e vários neurofibromas subcutâneos. Apresentava também um agrupamento de neurofibromas pediculados no

complexo aréolo-papilar bilateral. Praticamente não houve crescimento das lesões em 10 anos de acompanhamento.

O caso aqui relatado apresenta algumas particularidades, pois apesar da lesão ser idêntica à relatada por Haagensen, era unilateral e não apresentava pelo corpo nenhuma mancha café com leite e também nenhuma outra lesão de pele ou subcutânea. Apesar da lesão estar estável, optou-se pelo tratamento cirúrgico em função do desconforto, particularmente na esfera conjugal. O resultado estético foi satisfatório.

KEYWORDS

Breast;
Benign tumours;
Neurofibromatosis;
Neurofibroma.

ABSTRACT

NEUROFIBROMA OF THE BREAST – A CASE REPORT

Neurofibroma is a rare benign breast tumor, generally associated to a neurofibromatosis with its typical picture skin pigmentation like coffee and milk and lesions of skin and subcutaneous all over the body. The case which is reported here refers to a 34 years old patient with neurofibroma of the nipple-areolar complex, without any alteration related to neurofibromatosis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CECIL RL, WYNGAARDEN JB, SMITH LH. Cecil, Tratado de Medicina Interna. Rio de Janeiro: Interamericana 1984.
2. ROSEN PP. Rosen's. Breast Pathology. Philadelphia: Lippincott – Raven 1997.

3. HAAGENSEN CD. Diseases of the breast. Philadelphia: WB Saunders Company 1986.

Endereço para correspondência:

Roberto de Oliveira Lima
Rua Saul Navarro, 84/602 – Praia do Canto
29057-240 – Vitória, ES

ARTIGOS DA PRÓXIMA EDIÇÃO

EDITORIAL

APLICAÇÃO DA MICROCIRURGIA NA RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA
IMEDIATA

ARTIGOS ORIGINAIS

ESTUDO DAS TÉCNICAS PARA PESQUISA DO LINFONODO
SENTINELA EM CÂNCER DE MAMA

EXPRESSÃO DO ANTÍGENO NUCLEAR DE PROLIFERAÇÃO CELULAR
AO EPITÉLIO DE MAMA DE USUÁRIAS E NÃO-USUÁRIAS DE
ANTICONCEPCIONAL HORMONAL COMBINADO ORAL

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

CINTILOGRAFIA MAMÁRIA

LESÕES PALPÁVEIS DA MAMA

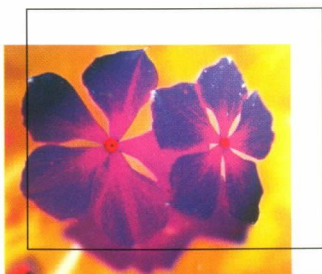
ACONSELHAMENTO DE MULHERES COM RISCOS HEREDITÁRIOS DE
CÂNCER DE MAMA: UM GUIA PARA O MASTOLOGISTA

LINFONODO SENTINELA: UMA ALTERNATIVA PARA O
ESVAZIAMENTO AXILAR?

RELATOS DE CASO

ABORDAGEM PLÁSTICA NAS RESSECÇÕES DOS TUMORES FILODES
LEIOMIOSSARCOMA DE MAMA

MÍÍASE DE MAMA



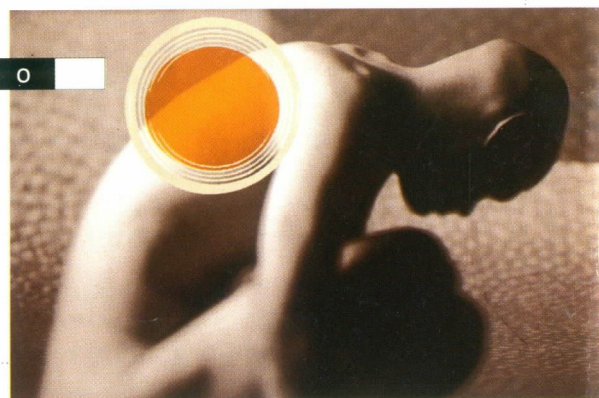
navelbine®

v i n o r e l b i n a

Estabelecendo novas coordenadas
em Câncer de Mama e Pulmão

p u l m ã o

Aprovado pelo FDA



m a m a



navelbine)

EDITORIAL

LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE MAMA: TARDE PARA IGNORAR, CEDO PARA CONCLUIR

Alfredo Carlos S. D. Barros

ARTIGOS ORIGINAIS

RELAÇÃO ENTRE MARGEM CIRÚRGICA E RECIDIVA LOCAL NO TRATAMENTO CONSERVADOR DO CÂNCER DE MAMA

Jorge Villanova Biazus, Carlos Henrique Menke, José Antonio Cavalheiro, Eliane Goldberg Rabin, Chrystiane da Silva Marc, Clarissa Bacha Berti, Carolina Peukert

PESQUISA SOBRE MAMOGRAFIA ENTRE ESTUDANTES DO 6º ANO DE MEDICINA

Ana Luíza Drumond Pereira da Costa, Hilton Augusto Koch

AVALIAÇÃO HISTEROSCÓPICA DO ENDOMÉTRIO DE PACIENTES COM CARCINOMA DE MAMA NA PÓS-MENOPAUSA ANTES E APÓS O USO DE TAMOXIFENO

Manoel A. G. Gonçalves, Wagner J. Gonçalves, Marcelo M. Matias, Afonso C. P. Nazário, Edmund C. Baracat, Geraldo Rodrigues de Lima

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

FATORES PROGNÓSTICOS DO CÂNCER DE MAMA

Ana Lucia Amaral Eisenberg, Sérgio Koifman

NOVAS DROGAS NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Luciano Megale Costa, Auro del Giglio

RELATOS DE CASO

CARCINOSSARCOMA DE MAMA

Sérgio B. B. Hatschbach, José Clemente Linhares, João Antônio Guerreiro, Sérgio O. Ioshii, Raul Jablonski Jr., Paulo R. F. de Gois, Izara de A. Castro, Flávio Yoshioka

LEIOMIOMA DA MAMA

Roberto Hoskel Azoubel, Marluce Rodrigues Oliveira, Carla Rangel Leite Freitas

NEUROFIBROMA DE MAMA

Roberto de Oliveira Lima, Cristina Caetano Stefenon