

REVISTA BRASILEIRA
DE

Mastologia

4

3

2

1

2000

Volume 10 © Número 3 © Setembro 2000

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 megesterol.¹

Diferente

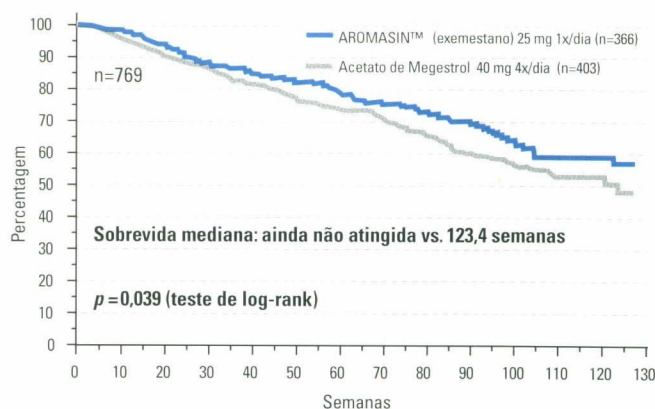
O primeiro e único inativador irreversível da aromatase por via oral.¹

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

AROMASIM™ (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 Megesterol 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.

SAC
Serviço de Atendimento
ao Consumidor
0800.550504

PHARMACIA
ncologia
Trazendo descoberta à vida

AROMASIN™
Exemestano
dráneas



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 3 Setembro de 2000

Produção Editorial e Impressão

Lemos Editorial & Gráficos Ltda.

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

Diretor-presidente: Paulo Lemos

Diretor superintendente: José Vicente De Angelo

Vice-presidente de negócios: Idelcio D. Patricio

Produção editorial: Lilian Brazão

Diagramação: Edison J. Corali

Revisão: Ana Elis N. de M. Andrade,

Glair Piccollo Coimbra e Marta Pachiella

Assinaturas

Sociedade Brasileira de Mastologia

Praça Floriano, 55, sala 801 – Centro

CEP 20031-050 – Rio de Janeiro, RJ

Tel.: (0XX21) 262-7306 – Fax: (0XX21) 524-6227

E-mail: sbmasto@domain.com.br

Circulação: Trimestral

Tiragem: 3.000 exemplares



EDITORIAL

103 APLICAÇÃO DA MICROCIRURGIA NA RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA IMEDIATA

Alexandre Mendonça Munhoz, Marcus Castro Ferreira

106 NOTA DOS EDITORES

ARTIGOS ORIGINAIS

107 ESTUDOS DAS TÉCNICAS PARA PESQUISA DO LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE MAMA

Nassif Alexandre Galeb Jr., Márcia Modesto Garrido, Laurival Antonio De Luca, Cyntia Ap. B. Toledo Osório, Ronaldo L. Rangel Costa, Pedro Luiz Gamaeiro, João Carlos Sampaio Góes

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

Débora Garcia Y. Narvaiza, Afonso Celso Pinto Nazário, Vânia Nosé Alberti, Edmund Chada Baracat, Geraldo Rodrigues de Lima

121 EFEITO DA RECIDIVA LOCAL PÓS-QUART NO PROGNÓSTICO ONCOLÓGICO DAS PACIENTES COM CARCINOMA INVASOR INICIAL DE MAMA

Alfredo Carlos S. D. Barros, Luis Carlos Teixeira, Antonio Carlos Nisida, Marianne Pinotti, José Aristodemo Pinotti

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

126 CINTILOGRAFIA MAMÁRIA

Gustavo Lanza de Mello, Rodrigo Campos Christo, Wagner A. Paz, Soraya P. Paim, Kerstin K. Rangel, Adelanir A. Barroso, Carla Flávia de Lima

132 LESÕES PALPÁVEIS DA MAMA

Ana Lúcia Rodrigues Resende Gomes, Carlos Cunha Gomes, Indelécio Garcia Chaves

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

Auro Del Giglio, Israel Bendit, Alfredo Barros

148 LINFONODO SENTINELA: UMA ALTERNATIVA PARA O ESVAZIAMENTO AXILAR?

Kenia Melissa Borghetti, Fabiane S. Barbosa, Maira Caleffi

RELATOS DE CASO

156 ABORDAGEM PLÁSTICA NAS RESSECÇÕES DOS TUMORES PHYILLODES

Miguel Sabino Neto, Élvio Bueno Garcia, Daniela Francescato Veiga, Priscila Arruda Bruno, Lydia Masako Ferreira, Luís Henrique Gebrim, Cláudio Kemp, Afonso Celso Pinto Nazário

159 LEIOMIOSSARCOMA DE MAMA

Karen Borrelli F. Alves, Gil Facina, Maria Teresa Seixas, Márcia C. S. Nahum, Luiz Henrique Gebrim, Cláudio Kemp, Afonso Celso Pinto Nazário e Geraldo Rodrigues de Lima

162 MIÍASE DA MAMA

Maria Vicentina Reis Couto, Aloisio Bolivar Pereira, Carlos Cunha Gomes, Ana Lúcia Rodrigues Resende Gomes

NORMAS EDITORIAIS

I. INFORMAÇÕES GERAIS

A *Revista Brasileira de Mastologia* é uma publicação oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia, com periodicidade trimestral. Aceita matérias inéditas para publicação na forma de artigos originais, artigos de atualização e relatos de casos. É indexada na base de dados LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciência da Saúde).

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:

Vinicius 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.

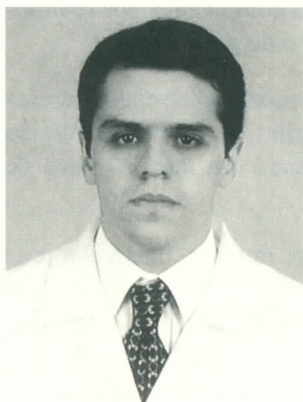
IV. ILUSTRAÇÕES

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



*Alexandre Mendonça Munhoz
Cirurgião Plástico – Grupo de
Reconstrução Mamária do
HCFMUSP.*

*Marcus Castro Ferreira
Prof. Titular da Disciplina
de Cirurgia Plástica da
Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.*

APLICAÇÃO DA MICROCIURURGIA NA RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA IMEDIATA

UMA NOVA OPÇÃO COM MELHORES RESULTADOS E MENOR ÍNDICE DE SEQÜELAS

Rev bras Mastol 2000; 10 (3): 103-105

A reabilitação da paciente, após a cirurgia oncológica, tem sido um dos pontos fundamentais no tratamento multidisciplinar do câncer mamário. A cirurgia plástica como participante no tratamento integral desempenha um papel importante nesse difícil processo, haja vista os inúmeros benefícios físicos e psicológicos oferecidos pela reconstrução mamária imediata.

Entre as técnicas disponíveis para a reparação da mama, destacam-se a possibilidade de utilização de tecidos autógenos ou provenientes da própria paciente e os tecidos aloplásticos mais comumente divulgados na mídia como próteses de silicone.

A utilização de tecidos autógenos é advogada por uma série de autores na literatura e oferece inúmeras vantagens quando comparados ao silicone. Entre as principais, podemos citar a qualidade da reconstrução, a durabilidade, o custo financeiro e, a longo prazo, a ausência dos inconvenientes de reação cicatricial como as contraturas capsulares, o rompimento da prótese e a necessidade de troca.

Em relação aos tecidos autógenos, sua maior e, talvez, única desvantagem estaria relacionada à morbidade da área doadora dos tecidos mobilizados para a reconstrução. Em alguns retalhos, há a necessidade de utilização do tecido muscular para assegurar a vascularização da pele e da gordura levando, assim, a algum grau de seqüela funcional. Cicatrizes, na grande maioria dos casos, estão presentes e, dependendo do tipo de retalho utilizado, podem localizar-se em regiões expostas conferindo certo grau de insatisfação por parte das pacientes.

O retalho transversal do músculo retoabdominal (TRAM), quando comparado a outros retalhos, apresenta como vantagens a sua versatilidade com a possibilidade de cobertura de vários tipos de defeitos cutâneos e a anatomia amplamente conhecida e reproduzível. Esses fatores colocaram-no como um dos retalhos mais utilizados, não apenas na reconstrução pós-mastectomia, mas em toda cirurgia plástica.

Inicialmente descrito na forma de retalho microcirúrgico por Holmstrom, em 1979, teve sua grande utilização na forma de retalho pediculado a partir das

publicações de Hartrampf, em 1982. Neste último, a vascularização da ilha de pele é realizada essencialmente pelas artérias epigástricas superiores podendo ser utilizado apenas um músculo e por conseguinte uma artéria epigástrica ou ambos os músculos retoabdominais, configurando a terminologia mono e bipediculado, respectivamente. Nessa técnica, no processo de transferência da ilha de pele para o sítio da mastectomia, é fundamental a retirada do músculo retoabdominal em toda sua extensão no sentido de manter sua vascularização.

Embora com resultados estéticos satisfatórios, questiona-se, na literatura, a insuficiência vascular dos retalhos pediculados quando comparados aos retalhos microcirúrgicos pelo maior índice de necroses de pele e de gordura.

Algumas séries clínicas relatam até 25% de complicações envolvendo necroses parciais. Quando comparado ao retalho pediculado, o retalho TRAM microcirúrgico apresenta uma maior vascularização e por conseqüência um menor índice de necroses de pele e de gordura (esteatonecroses).

Em relação à quantidade de músculo e aponeurose retirada, ficam claras as inúmeras contribuições decorrentes com o advento da microcirurgia.

O músculo retoabdominal e sua respectiva aponeurose apresentam função estática, na contenção do conteúdo abdominal, e dinâmica na flexão do tronco e estabilização do tórax e da pelve. A quantidade de músculo e aponeurose retirada na execução do retalho TRAM constitui fator importante na morbidade da parede abdominal pelo desequilíbrio dessas estruturas de contenção e flexão.

Na execução do retalho TRAM microcirúrgico, um pequeno segmento de músculo é necessário para viabilizar a presença das artérias perfurantes e manter a irrigação do retalho. Utiliza-se apenas o segmento de músculo localizado na região infra-umbilical, o que difere da técnica pediculada que o utiliza em toda sua extensão. Realiza-se a secção do músculo retoabdominal na cicatriz umbilical e o mesmo é transferido para o tórax, realizando-se a anastomose dos vasos epigástricos profundos inferiores com os vasos toracodorsais. Com essa técnica, não há a necessidade de sacrifício de toda musculatura e aponeurose bem como a realização do túnel subcutâneo para a transferência do retalho, tempo cirúrgico este obrigatório na técnica pediculada.

Resultados estéticos diferem entre as duas técnicas pela possibilidade de maior mobilização do retalho e a ausência do tunel subcutâneo. No retalho pediculado, há a necessidade de manutenção do músculo retoabdominal, na região inframamária, no sentido de manter sua vascularização. A presença do músculo dificulta a mobilidade do retalho principalmente no preenchimento de defeitos em regiões superiores e laterais (axila). A presença de um único ponto fixo representado pela anastomose dos vasos epigástricos inferiores com os vasos toracodorsais na axila permite uma maior mobilidade de deslocamento do retalho facilitando sua montagem e, por conseqüência, um melhor resultado estético.

A ausência do túnel e do músculo, na região epigástrica e no sulco inframamário, característica dos retalhos TRAM microcirúrgicos, elimina a ocorrência de abaulamentos nessa região que, em alguns casos, quando acontecem, tornam a reconstrução insatisfatória e motivo de queixa por parte das pacientes.

Com o aperfeiçoamento das técnicas de microcirurgia e a melhor compreensão na anatomia do retalho TRAM, inúmeras variantes se desenvolveram com o intuito de manter a vascularização e reduzir ao mínimo a retirada da musculatura. Desenvolveram-se variantes técnicas como a preservação de uma faixa lateral de

músculo retoabdominal e a individualização das artérias perforantes, retirando-se apenas a ilha de pele e subcutâneo sem a presença de músculo, o retalho microcirúrgico com preservação de músculo e o retalho perforante da artéria epigástrica profunda inferior.

Sem dúvida, o desenvolvimento e a aplicação clínica da microcirurgia possibilitou um grande avanço na qualidade da reconstrução, aumentando a vascularização do retalho e possibilitando melhores resultados estéticos. Há uma redução das seqüelas funcionais da parede abdominal e menor incidência de hérnias e abaulamentos pela menor quantidade de músculo retirada ou até a total preservação do tecido muscular. Dependendo da atividade física da paciente, a quantidade de músculo retirada não apresenta evolução inócua, podendo ocasionar déficit funcional na parede abdominal e aumentar o tempo de recuperação e retorno às atividades.

Como limitações para a técnica microcirúrgica, há a necessidade de treinamento prévio (experimental e clínico) bem como necessidade de instrumental específico e aparelhos ópticos de aumento como lupa ou microscópico cirúrgico, no auxílio da dissecação. Em geral, são vasos de pequeno calibre e, nos retalhos perforantes, atingem calibre inferior a 1 mm, o que demanda paciência e nível técnico por parte do cirurgião. Esses fatos constituem uma desvantagem em relação aos retalhos pediculados, porém, tornam-se insignificantes em relação aos inúmeros benefícios atingidos por essa nova técnica.

Em pacientes submetidas à mastectomia, o objetivo maior da cirurgia reconstrutora é a reabilitação estética, retirando-se da paciente o estigma do câncer e da mutilação. O retorno à condição física anterior à cirurgia é fundamental na reabilitação e a morbidade da retirada da musculatura que ocorre nos retalhos TRAM pediculados não é desprezível. A microcirurgia constitui uma nova opção para as pacientes mastectomizadas pela menor agressão à parede abdominal, pelo menor tempo de internação hospitalar e pelo retorno precoce às atividades habituais.



Seguindo nosso programa de metas, implantamos as seguintes inovações na *Revista Brasileira de Mastologia*:

- os artigos publicados agora estão disponíveis na íntegra no endereço eletrônico da Sociedade Brasileira de Mastologia – <http://www.sbmastologia.com.br> ou sbmasto@domain.com.br;
- na última página, de cada revista, está inserida a relação de artigos que estarão presentes na próxima edição. Julgamos tal procedimento útil não só para o leitor, como também para os autores, que passam a ter maior previsibilidade da publicação de seu artigo.

Editores

*Afonso Celso Pinto Nazário
Vinícius M. Budel*



Nassif Alexandre Galeb Jr.
 Márcia Modesto Garrido
 Laurival Antonio De Luca
 Cyntia Ap. B. Toledo Osório
 Ronaldo L. Rangel Costa
 Pedro Luiz Gamaeiro
 João Carlos Sampaio Góes

Instituto Brasileiro de Controle
 do Câncer – IBCC.

ESTUDOS DAS TÉCNICAS PARA PESQUISA DO LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE MAMA

Rev bras Mastol 2000; 10 (3): 107-114

UNITERMOS

Carcinoma;
 Mama;
 Linfonodo sentinela;
 Cintilografia.

RESUMO

A linfadenectomia axilar no carcinoma de mama é válida, somente se houver comprometimento linfonodal. Os métodos para se predizer o “status” linfonodal eram, na maioria dos casos, invasivos. A pesquisa do linfonodo sentinela tem apresentado alto valor preditivo negativo (VPN). Conhecer sua reprodutibilidade e limitações é importante para sua aplicabilidade. Objetivo: Estudo de várias técnicas para a pesquisa do linfonodo sentinela (LS). Metodologia: Foram estudados 81 casos de carcinoma de mama com axila clinicamente negativa, e em 36 casos foi usada a técnica com corante, em 6 casos a técnica do “probe” e em 39 a associação das duas técnicas. Realizou-se linfadenectomia axilar (LA) em todos os casos, menos em 2. Resultados: O LS foi encontrado em 74 casos e destes 35 apresentaram-se com metástases axilares. Houve 2 casos de falso-negativo. Dos 36 casos estudados pelo método com corante, encontrou-se o LS em 32, dos quais 21 apresentavam metástases axilares; houve um caso falso-negativo. Dos 6 casos com o método do “probe”, encontrou-se o LS em todos, havia dois com comprometimento axilar e não houve falso-negativo. Dos 39 casos estudados com associação dos 2 métodos, encontrou-se o LS em 36. Em 34 destes, não houve caso de falso-negativo. Nos outros 2 casos, houve discordância dos 2 métodos; destes, um era falso-negativo (estes 2 casos encontravam-se nos primeiros 6 com o uso do “probe”). Conclusão: O VPN do LS é muito alto nas diversas técnicas e será usado como método para se evitar a LA em determinados casos.

Aceito para publicação em maio de 2000

INTRODUÇÃO

A retirada dos linfonodos no carcinoma de mama foi questionada pela primeira vez quando um importante estudo prospectivo e aleatório, com grande número de pacientes, concluiu que a mastectomia radical alcançava

a mesma sobrevida quando comparada com essa cirurgia acrescida da linfadenectomia da cadeia torácica (mamária) interna¹⁹.

Desde os trabalhos iniciais de Fischer et al., em 1977, confirmados em 1985, com seguimento mínimo de 10

anos, tem-se questionado a importância terapêutica da linfadenectomia axilar (LA) total⁷. Aqueles autores demonstraram o mesmo índice de sobrevida ao comparar a mastectomia simples com a radical. A análise crítica desses trabalhos mostrou que só 7% das pacientes se beneficiam com a LA; para se detectar essa diferença com significado estatístico, seriam necessários 2 mil casos e não só os 720 observados nesse braço do estudo¹¹.

Estudos prospectivos incluindo grande número de pacientes, comparando a mastectomia simples (sem linfadenectomia) e radioterapia complementar com a mastectomia radical, demonstraram que a sobrevida foi estatisticamente igual nos dois grupos, notando-se tendências ligeiramente favoráveis no grupo da mastectomia radical^{3,15}.

O comprometimento linfonodal é o principal fator prognóstico, sendo, muitas vezes indispensável para o planejamento terapêutico. O risco de não se realizar a linfadenectomia axilar em relação ao prognóstico, sobrevida e controle local é muito variável, dependendo, principalmente, da probabilidade dos linfonodos estarem comprometidos, e se esse fato iria alterar significativamente o plano terapêutico.

Na tentativa de prever se havia ou não comprometimento axilar, foram realizadas várias investigações com base em dados clínicos, anátomo-patológicos e imagenológicos⁴. Destes estudos, a ausência do êmbolo linfovenoso intra e peritumoral apresentou alto valor preditivo negativo (VPN)⁹ e quando associado a baixo grau de malignidade em tumores menores que 1 cm atingiu VPN de 97%¹. O estudo do linfonodo sentinela (LS) é um desses métodos de investigação, o qual, segundo dados da literatura, tem alcançado o mais alto valor preditivo. Seu melhor conhecimento, provavelmente, resultará em importante evolução no tratamento cirúrgico do carcinoma mamário, ao reduzir sua morbidade sem comprometer a sobrevida. Conhecer as indicações, limitações e reprodutibilidade desse novo método é indispensável para sua aplicabilidade.

O LS, por definição, é o primeiro a receber a metástase que nele se localiza de forma permanente. Desse linfonodo, as metástases disseminam consecutivamente para outros linfonodos. Esse conceito foi inicialmente sugerido por Cabanas, em 1977, que utilizou no carcinoma de pênis e, posteriormente, por Morton no melanoma¹⁰. Krag et al. em 1993¹³ e Giuliano em 1994¹⁰ foram os primeiros a investigar o linfonodo sentinela no carcinoma de mama.

O LS na mama é identificado habitualmente por meio de três procedimentos: por injeções de corantes, por injeção de substância radioativa e pela associação dos dois métodos. A utilização de corantes tem em Giuliano seu principal defensor, sendo o autor de maior experiência com esse método. Outros investigadores confirmaram a importância

do mesmo, apresentando resultados satisfatórios com variações entre 68% a 99% na probabilidade de se encontrar o LS. De qualquer modo, a literatura consultada revelou alto valor preditivo negativo (VPN) do LS, quando se utiliza esse método. Os corantes usados foram o isosulfan e o azulpatente na dose de 2 ml a 4 ml, injetados na região peritumoral^{8,10,14}.

Vários autores empregaram substâncias radioativas na identificação do LS. O isótopo radioativo empregado é o tecnécio injetado em associação a um colóide (dextrano, enxofre coloidal, albumina, etc.). A dose do radiofármaco variou de 0,5 mCi a 2 mCi, diluído em cerca de 4 ml e injetado na região peritumoral. Entretanto, Veronesi et al., em grande número de casos, realizaram injeção subdérmica sobre o tumor. Os índices de identificação do LS obtidos com esse método são maiores que os dos obtidos com corantes, porém, os VPN são semelhantes nos dois métodos^{2,13}. Alguns serviços utilizam a injeção subdérmica ou peritumoral do corante para facilitar a localização do linfonodo sentinela com o "probe", obtendo resultados semelhantes^{16,17}.

A associação dos dois métodos, iniciando com a procura do linfático azul, encontrando o linfonodo e posteriormente confirmado com o "probe", alcança altos índices de identificação e VPN^{5,6}.

Os objetivos desse trabalho são os estudos das técnicas para identificação do linfonodo sentinela no câncer invasivo de mama. Essas técnicas incluem a utilização de corantes e de injeção de isótopos radioativos associados ao probe. Procuramos verificar se esse método prope-dêutico pode ser aplicado na prática, no sentido de se evitar a linfadenectomia axilar com base no VPN do linfonodo sentinela.

MÉTODO

Foram estudadas 81 pacientes entre 32 e 81 anos de idade, que apresentavam carcinoma invasivo de mama sem linfonodos suspeitos. O diâmetro do tumor variou de 1 cm a 5 cm. Quanto à localização, foi mais freqüente nos quadrantes laterais. Três tumores não eram palpáveis.

Em quatro casos, os tumores eram duplos na mesma mama; em dois casos, estudamos somente o LS do maior tumor e nos outros dois foram estudados os LS de ambos.

Foram realizadas 27 mastectomias radicais modificadas (Patey) e 54 cirurgias conservadoras (tumorectomia com ampla margem de segurança) e em 2 casos não realizamos a LA. Em 3 casos, as pacientes já haviam sido submetidas à tumorectomia um mês antes.

Para a pesquisa do LS, realizamos três técnicas: do corante, do “probe” e a associação das duas técnicas (Tabela 1). A escolha da técnica utilizada não foi aleatória, tendo sido ditada pela disponibilidade dos recursos. No início desse estudo, não dispúnhamos do “probe” até o caso de número 12.

Tabela 1: Técnicas utilizadas para a pesquisa do LS

Tipo de técnica	Número de casos
Corante	36
“Probe”	6
Associada	39

Técnica do corante

Utilizamos a injeção peritumoral do corante em 36 casos, sendo 31 com azul-patente (2%) e 5 com azul de metileno (2%). Quando o tumor já havia sido extraído para exame de congelação (4 casos), fazíamos a injeção na parede da cavidade. Nas últimas etapas da nossa investigação, o corante era injetado na região peritumoral da face axilar do tumor. Massagem no local da injeção era realizada por cerca de 1 minuto. A quantidade variou entre 2 ml e 4 ml, esperando-se 15 minutos, se o tumor era em quadrante lateral e 20 minutos, se medial. A seguir, realizávamos incisão na axila, entre os músculos grande peitoral e grande dorsal, logo abaixo da região pilosa. A gordura axilar era dissecada no sentido horizontal, formando-se traves que eram divulsionadas e cauterizadas. Essa manobra foi levada a cabo até se encontrar o vaso linfático corado em azul, que foi, então, dissecado no sentido cranial até o linfonodo. A dissecação foi realizada, também, no sentido caudal por cerca de 2 cm para nos certificarmos de que esse linfático não fosse o eferente do LS. Caso encontrássemos outros linfonodos azuis na região, estes, também, eram retirados. Em 6 casos, usamos a linfocintilografia prévia para marcar na pele o local do LS.

Técnica do “probe”

Linfocintilografia mamária

Cerca de 18 horas antes da cirurgia, usamos Tc^{99m} -fitado na dose de 2 mCi em 0,8 ml; essa solução foi injetada no tecido subdérmico com seringa hipodérmica, em quatro pontos ao redor do tumor (3h-6h-9h-12h). As imagens foram observadas em *gamma*-câmara SPX-6 Elscint, de uma cabeça, com colimador de alta resolução e baixa energia,

em tempos sequenciais. O estudo de fluxo com imagens a cada 4 segundos por 10 minutos, na projeção anterior do tórax foi obtida imediatamente após a injeção. Imagens estáticas de 5 minutos foram obtidas nas projeções anterior, oblíqua anterior e lateral, a cada 15 minutos

Imagens tardias (após 4 e 24 horas) foram obtidas nos casos em que, precocemente, não foi encontrado o LS. Realizamos a marcação na pele do(s) LS em projeções anterior e lateral, com o braço em abdução de 90° (posição da cirurgia), para facilitar sua localização.

Uso intra-operatório do “gamma-probe”

O “gamma-probe” II, *Eurorad*, é um detector portátil da radioatividade centralizado no pico de 140 KeV com janela de 20% para tecnécio. Realizamos com esse probe as medidas do BG (*back-ground*) da sala, BG de três pontos da axila fora do local do LS e da área demarcada na pele (onde se projeta o LS), durante dez segundos, para se confirmar o local de maior radioatividade. Nesse local foi realizada a incisão. O “probe” recoberto com capa estéril foi introduzido no campo cirúrgico para rastrear a área e encontrar o local do LS. Após a exérese do mesmo, foi realizada a contagem “ex vivo” por dez segundos. Para considerarmos o linfonodo “ex vivo” como LS “quente”, este devia apresentar no mínimo 20 contagens em 10 segundos. O campo cirúrgico, ao final do procedimento, não deveria apresentar contagens acima do BG que, em média, não ultrapassa 5 contagens por 10 segundos. Caso o campo cirúrgico ainda demonstrasse área significativa de atividade, a procura continuava até a retirada de todos os linfonodos “quentes”. Utilizamos essa técnica em 6 casos, e em 1 caso não realizamos linfadenectomia axilar, por complicações anestésicas. Em um caso, utilizamos a injeção do azul-patente peritumoral para facilitar sua identificação com probe.

Associação da técnica do corante do “probe”

Realizamos a cintilografia prévia. A cirurgia utilizada foi a da técnica do corante, como foi descrita anteriormente. Uma vez encontrado o LS, comprovávamos se era também “quente” e procurávamos outros linfonodos com “probe”. Essa técnica foi utilizada em 39 casos. Não realizamos linfadenectomia em um caso.

ANÁLISE ANÁTOMO-PATOLÓGICA

O objetivo do protocolo de estudo anátomo-patológico, descrito a seguir, foi a detecção de micrometástases (metástases com menos de 2 mm). Todos os linfonodos recebidos para exame foram medidos nas suas

três dimensões e seccionados longitudinalmente no maior eixo. Linfonodos menores que 1 cm não foram submetidos a exame de congelação. Procedemos apenas ao *imprint* das duas metades obtidas após secção, coradas por coloração de hematoxilina-eosina (HE). Todo o material seguiu para inclusão em parafina, obtendo-se três cortes seriados com 3 µm de espessura cada metade (totalizando seis cortes) se *imprint* positivo, e se negativo realizavam-se cinco cortes de cada metade, com intervalos de 30 µm entre os cortes, que também foram corados por HE. Os linfonodos maiores que 1 cm foram submetidos a exame de congelação, de acordo com os resultados obtidos por meio do *imprint* das duas metades, a saber.

- a) *Imprint* negativo: escolheu-se aleatoriamente uma das metades para congelação, obtendo-se três cortes consecutivos. A outra metade foi incluída em parafina com o restante do material submetido à congelação. Do bloco de parafina, foram obtidos 5 cortes seriados de cada metade, totalizando 13 cortes a serem estudados (congelação + parafina).
- b) *Imprint* positivo em ambas as metades: seguiu os mesmos passos descritos acima. Do bloco de parafina foram obtidos, também, três cortes seriados, totalizando nove cortes histológicos estudados.
- c) *Imprint* positivo em apenas uma das metades: esta metade foi submetida à congelação. O resto do material seguiu os passos descritos no item b.

RESULTADOS

Em 81 pacientes portadoras de câncer de mama, foram procurados os linfonodos sentinelas que, em 74 (91,4%), foram encontrados. A média do número de linfonodos sentinela foi de 1,4/caso e a do número total de linfonodos foi 23/caso. Dos 72 LS encontrados e realizada a LA, dois eram falso-negativos. Dos 35 casos

cuja axila estava comprometida (48,6%) o LS era o único comprometido em 20 deles (57%).

A análise separada das técnicas do corante e do “probe” foi estudada somando os casos em que foram utilizadas separadamente com as que foram associadas. Dessa maneira, a técnica do corante foi utilizada em 75 casos e o LS foi encontrado em 68 (90,6%); houve dois falso-negativos em 33 linfonodos metastáticos (48,5%). A técnica do “probe” foi utilizada em 45 casos e foi encontrado o LS em 42 (93,4%). Houve 15 linfonodos comprometidos (35,7%) e um falso-negativo (Tabela 2). Os casos de falso-negativos, na técnica do corante, estavam no 4º e 14º casos em que se usou essa técnica. O caso de falso-negativo, na técnica do “probe”, estava no 6º caso em que se usou essa técnica.

Esses dois casos estavam entre os primeiros 14 dessa série. Não houve casos de falso-negativo nos últimos 66 casos.

Técnica do corante

Utilizamos essa técnica em 36 casos (sendo azul-patente em 31 e azul de metileno em 5 casos). Os LS foram identificados em 32 casos (Tabela 3). Havia 21 casos com linfonodos metastáticos. Houve 1 caso de falso-negativo (4º caso).

Técnica do “probe”

Foram realizados em seis casos e em todos os LS foram identificados, sendo dois positivos para metástases. Não houve falso-negativo. Em um caso, não realizamos LA.

Associação do corante com o “probe”

Realizada em 39 casos com a identificação do LS em 36 deles. Houve um falso-negativo (LS negativo e axila positiva). Nesse caso, o LS foi encontrado com o corante, mas não com o “probe” (falso-negativo do “probe”). Em

Tabela 2: Resultados obtidos em todos os casos em que se usaram as técnicas do corante e do “probe” (isoladas ou associadas)

Técnicas	Número de casos	Casos nos quais o LS foi encontrado (N/%)	Linfonodos metastáticos (N/%)	Falso-negativo (N/%)	Sensibilidade (%)	VPN (%)	Acurácia (%)
Corante	75	68 (90,6%)	33 (48,8%)	2 (6%)	94	95	97
“Probe”	45	42 (93,4%)	15 (35,7%)	1 (6,6%)	93,4	96,4	98

um caso, no qual foram identificados dois LS, um foi corado e o “probe” foi negativo; o outro era “quente” e não corado. O linfonodo corado azul, nesse caso, estava comprometido, enquanto o que só foi identificado pelo “probe”, não (falso-negativo do “probe”). Nos outros 34 casos, houve concordância entre os dois métodos sem nenhum falso-negativo e em 11 havia metástases nos linfonodos (Tabela 3).

Discussão

A pesquisa do linfonodo sentinela é um método propedêutico que visa a avaliação do comprometimento neoplásico da axila, em portadoras de câncer de mama. Insere-se, portanto, na orientação terapêutica da região axilar.

O estudo microscópico do linfonodo sentinela tem valor preditivo negativo influenciado pelo diâmetro do tumor, grau nuclear e existência de êmbolos neoplásicos linfovenosos intra ou peritumorais e, em menor escala, pelo fato de o tumor ser ou não palpável. O VPN do linfonodo sentinela é alto, conforme observamos em diferentes estudos, alcançando o mínimo de 95%, embora, em alguns deles, o número de casos investigados seja pequeno.

Os trabalhos sobre o linfonodo sentinela no câncer de mama são recentes, proliferando a partir de 1997. Muitos desses são controversos e realizados com poucos casos.

Quanto ao uso de corantes, os pesquisadores americanos utilizam o isosulfan, enquanto na Europa e na América Latina dá-se preferência ao azul-patente. Os resultados auferidos não mostraram diferenças entre o uso desses dois corantes. Quanto ao uso do azul de metileno, não existem informações suficientes na literatura que justifiquem sua utilização rotineira. Entre cinco casos, nos quais foi utilizado,

em um deles não encontramos o LS. Considerando nossa pequena experiência e a falta de outros estudos, não podemos definir suas vantagens e desvantagens.

A técnica do corante foi minuciosamente descrita por Giuliano¹⁰ que alcançou VPN próximo a 100% (o linfonodo sentinela foi identificado em 94% dos casos). A reprodutibilidade em se identificar o linfonodo, segundo a literatura, variou entre 70% e 99%. Em nosso trabalho, alcançou 90% de identificação. Utilizando a técnica do corante isolado ou associado ao “probe”, encontramos o linfonodo sentinela em 68 dos 75 casos investigados, com 2 casos de falso-negativo (tumor multicêntrico e cirurgia prévia).

A técnica que utiliza corantes já padronizados parece atualmente menos sujeita a erros que a técnica do “probe”. Além de realizada pelo próprio cirurgião, já tem definidos os locais das injeções e da incisão e o tempo que decorre para encontrar-se o linfonodo. Exige, porém, maior experiência cirúrgica com longo aprendizado e constante treinamento. Tem como desvantagens a espera de até 20 minutos entre a injeção do corante e a incisão, além da demora do ato cirúrgico. Alguns cuidados são importantes. A injeção, inicialmente praticada em quatro pontos ao redor do tumor, passou a ser realizada na face axilar do mesmo e com injeções múltiplas cobrindo toda a região. Essa conduta leva em consideração que o linfático eferente do tumor dirige-se em linha reta para a base da axila. A cobertura de toda essa região evitaria que um linfático importante não fosse corado¹².

O tempo empregado por Giuliano, usando isosulfan e massageando a região, varia entre cinco e dez minutos. Nossa espera para abordagem cirúrgica do linfonodo sentinela, usando azul-patente, varia entre 15 e 20 minutos na dependência da localização (lateral ou medial). Essa maior demora não alterou os resultados.

Tabela 3: Resultados com as diversas técnicas

Técnica	Número de casos	Casos nos quais o LS foi encontrado	Linfonodos metastáticos	Número de LS falso-negativo
Corante	36	32	21	1
“Probe”	6	6	2	0
Associação corante e “probe”	39	36	1	(*) 1 (φ) 0
Total	81	74	36	2

(*) Casos em que se encontrou o LS somente com uma das técnicas

(φ) Casos em que se encontrou o LS com as duas técnicas

A incisão na axila é realizada 1 cm abaixo dos pêlos axilares, sendo o linfático dissecado nesse nível. Se a incisão for alta, corre-se o risco de encontrar o canal linfático eferente do sentinela, conduzindo-nos a outro linfonodo. O linfonodo sentinela, conforme observamos várias vezes, nem sempre cora-se em azul, principalmente, quando comprometido. No entanto, nesses casos, o vaso linfático corado nos conduz até ele. O linfonodo grande e metastático conduz ao erro, porque pode haver obstrução do seu vaso aferente. É aconselhável a remoção de qualquer linfonodo suspeito. Observamos esse fato em um caso.

Observamos, em duas pacientes, reações alérgicas, caracterizadas por pápulas azuladas na pele do tronco e nos membros, cerca de 30 minutos após a injeção do azul-patente. Foi aplicado corticóide por via endovenosa e, dois dias após, não havia mais os sinais descritos.

A cirurgia na técnica do “probe” é mais simples e rápida que a do corante. Nas seis vezes em que nos servimos dela, não encontramos dificuldade. Essa técnica permite a pesquisa do linfonodo sentinela mesmo sem incisão cirúrgica na axila, o que tem vantagem estética. A linfocintilografia poderia revelar-nos os raros casos em que o LS não está na região axilar. Em diversos estudos, esta técnica resultou em maior facilidade na identificação do linfonodo sentinela que a do corante. Os erros cometidos com a técnica do “probe” ocorreram nos primeiros casos. Essa técnica nem sempre é rápida e, às vezes, exige paciência e maior tempo.

É preciso ressaltar que a injeção do corante e a sua captação pelo linfonodo sentinela facilitam a aplicação da técnica do “probe”. Nessas circunstâncias, além da orientação sonora, temos a adição da identificação visual.

Conforme observamos no início do nosso treinamento, o encontro de linfonodo azul não significa que ele seja o linfonodo sentinela. Portanto, quando usamos a técnica do probe e encontramos um linfonodo ao mesmo tempo “quente” e azul, há maior probabilidade de tratar-se do linfonodo sentinela. Entretanto, é a associação efetiva dos dois métodos iniciada com a técnica do corante que nos permite aproximar o VPN de 100%. De fato, em nosso estudo, não observamos qualquer falso-negativo em 34 casos.

Devido ao alto VPN dessa associação, recomendamos essa técnica para iniciar a identificação do linfonodo sentinela na prática.

O VPN do linfonodo sentinela, segundo observamos na literatura, não varia de acordo com a técnica utilizada na sua identificação, mas sim com o número de casos investigados. Quanto maior a experiência da equipe, menor é a probabilidade de erros. Vários autores, ao tentarem

definir o número mínimo de casos necessários para que a pesquisa do LS atingisse VPN próximo a 100%, concluindo que entre 30 e 60 casos seria o ideal. Na nossa experiência, não obtivemos falso-negativo a partir do caso nº 14. Nosso comportamento se estriba em cuidados necessários para implantação de um novo método. Assim, nos valemos dele quando sua aplicação é indubitável, ampliando a indicação com respaldo da literatura e de ampla discussão em reuniões científicas com autores de maior experiência.

LIMITAÇÕES ATUAIS NO RASTREAMENTO DO LS

Tumorectomia progressa

Devido a possíveis alterações da drenagem linfática, alguns autores excluíram esses casos da metodologia. Dos que incluíram, vários não encontraram diferença^{2,6,16}, entretanto, em alguns estudos, foi considerada a principal causa de erro, conforme observamos em um dos nossos casos. Acrescenta-se o fato de ter sido enviado só um linfonodo para exame anátomo-patológico quando haviam dois.

Injeção imediata do corante na cavidade após a retirada do tumor

Ollila¹⁸ e Giuliano observaram, em grande número de casos, que, em cavidades com até 6 cm de diâmetro, o resultado poderia ser confiável. Usamos esta técnica quatro vezes, e não encontramos o LS em dois.

Tumores T4b

A grande maioria dos estudos excluíram esses casos. Realizamos a técnica em um caso T4b sem “edema cutâneo” e o LS era o único comprometido na axila. A alta probabilidade de comprometimento axilar nesses casos diminui o VPN do LS.

Tumores múltiplos

O encontro intra-operatório ou no exame anátomo-patológico de outro tumor diminui o valor do LS. Quando o tumor duplo é diagnosticado no pré-operatório e o LS dos dois tumores é estudado, seu valor não está definido. Estudamos dois casos e em ambos o LS estava comprometido. São necessários estudos com grande número de casos para conhecermos sua aplicabilidade. No entanto, um dos nossos erros ocorreu na presença de dois tumores,

respectivamente, com 3 cm e 0,5 cm de diâmetro. Além do mais, a incisão axilar foi realizada em topografia muito alta.

Radioterapia ou quimioterapia prévia

Na maioria dos estudos esses casos foram excluídos. Nos que foram incluídos, houve um maior número de erros, quando se usou a radioterapia. Quanto à quimioterapia prévia, não existe número de casos suficiente para se conhecer seu valor. Sugere-se que o LS seja analisado antes do uso da quimioterapia. Realizamos em um caso com quimioterapia prévia e o LS estava comprometido.

Localização do tumor

Quando o tumor está muito próximo à axila, os dois métodos podem ser prejudicados. Quando se usa o corante, esse pode manchar o campo cirúrgico e dificultar o encontro do linfático. Essa pode ter sido a causa de não encontrarmos o LS em dois casos. Quando se usa o material radioativo, a proximidade do tumor com o LS pode dificultar sua identificação, tanto pela cintilografia como pelo “probe”. Em um caso não visibilizado pela cintilografia, foi possível identificá-lo com o probe. Propõe-se a retirada do tumor para facilitar a cirurgia. Pela mesma razão, quando a localização é próxima da cadeia torácica interna, pode haver dificuldade de

identificação do LS quando este se situar nesta cadeia linfonodal.

Diâmetro do tumor

O diâmetro do tumor até 5 cm não influenciou os resultados em vários estudos¹⁰; entretanto, em alguns, foi considerado fator de erro¹⁷. Se existir esse fator, deve-se somar a desvantagem do aumento na incidência de metástases, o que diminuiria muito o VPN em tumores maiores.

Nos últimos 66 casos, tivemos 26 com mais de 2 cm de diâmetro, dos quais 14 estavam comprometidos. Não houve falso-negativo em nenhum deles, bem como nos 40 casos com diâmetro menor que 2 cm.

CONCLUSÃO

A frequência de identificação do LS, tanto pela técnica do corante como pela técnica do “probe”, foi muito alta.

Com a técnica do corante, encontramos o VPN de 95% e com a do “probe”, 96,4%. O VPN obtido com a associação dos dois métodos foi de 100%.

Estribados na literatura e em nossos próprios estudos, podemos considerar a metodologia propedêutica do linfonodo sentinela – devido ao alto VPN – como a de maior eficiência para o diagnóstico da metástase axilar.

KEYWORDS

Carcinoma;
Breast;
Sentinel lymph node;
Cintilograph.

ABSTRACT

STUDY OF THE TECHNIQUES FOR THE SENTINEL Lymph NODE IN BREAST CANCER

Axillary lymphadenectomy for the treatment of breast carcinoma can benefit the patient only if there is lymph nodes metastasis. Methods used to evaluate lymph node status were inefficient in the majority of cases invasive carcinoma. The search for the sentinel lymph node has presented a high negative predictive value (NPV). Acknowledge of its use and limitations is important. Objective: The analysis of various techniques to search for sentinel lymph node (SLN). Method: 81 cases of breast carcinoma were studied with clinically negative axilla. Of these, the dyeing technique was used in 36 cases, the probe technique was used in 6 cases and 39 both techniques were used simultaneously. A total axillary dissection was done in every case, except for two. Results: The SLN was found in 74 cases and of these, 35 with axillary metastases. There were two false-negative results. Of the 36 cases where the dyeing technique was used, the SLN was found in 32 cases and of these, 21 presented axillary metastases and there were one false-negative results. The SLN was found in all 6 cases using the probe technique, two had axillary metastases and there were no false-negative results. The SLN was found in 36 of the 39 cases using the two different techniques. In 34 cases it was found by the two methods and there were one false-negative. In the other 2 cases there was a disagreement between the two methods and of these, two were false-negative (these two cases are contained in the first six using the probe). Conclusion: The predictive negative value of the SLN is very high in the different techniques and will be used as a method to avoid axillary dissection in certain cases.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARTH A, CRAIG PH, SILVERSTEIN MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 1918-22.
2. BORGSTEIN PJ, PIJERS R, COMANS EF, DIEST PJ, BOOM RP, MEIJER S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma-probe detection. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 275-83.
3. CANCER RESEARCH CAMPAIGN (KING'S/CAMBRIDGE) TRIAL FOR EARLY BREAST CANCER. Cancer Research Campaign Working Party. *Lancet* 1980; 12: 55-60.
4. CHADHA M, CHABON AB, FRIEDMANN P, VIKRAM B. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. *Cancer* 1994; 73: 350-3.
5. CODY III HS. Sentinel lymph node biopsy. In: *The new national comprehensive cancer network guidelines diseases: a year book quarterly*. 1998; 9: 228-9.
6. COX CE, PENDAS S, COX JM et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 645-53.
7. FISHER B, REDMOND C, FISHER ER et al. Ten-year results of randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *New Engl J Med* 1985; 312: 674-81.
8. FLETT MM, GOING JJ, STANTON PD, COOKE TG. Sentinel node localization in patients with breast cancer. *Brit J Med* 1998; 85: 991-3.
9. GALEB NA. Valor da embolização linfática peritumoral como elemento preditivo de comprometimento metastático axilar no câncer mamário. VIII Congresso Brasileiro de Mastologia. Belo Horizonte, 1992.
10. GIULIANO AE. Mapping a pathway for axillary staging – a personal perspective on the current status of sentinel lymph node dissection for breast cancer. *Arch Surg* 1999; 134: 195-9.
11. HARRIS JR, OSTEEEN RT. Patients with early breast cancer benefit from effective axillary treatment. *Breast Cancer Res Treat* 1985; 5: 17-21.
12. KRAG DN. Minimal access surgery for staging regional lymph nodes: the sentinel node concept. *Curr Prob In Surg* 1998; 35: 953-1015.
13. KRAG D, WEAVER D, ASHIKAGA T et al. The sentinel node in breast cancer. *New Eng J Med* 1998; 339: 941-6.
14. LOZA DJB, COLO F, SPORN V, MARTÍNEZ FS, GALICH M, CHACON R. Biopsia del ganglio centinela – Una técnica para evitar la linfadenectomia axilar en pacientes com câncer de mama axila negativa. *Focus* 1997; 19-23.
15. LYTHGOE JP, PALMER MK. Manchester regional breast study – 5 and 10 year results. *Br J Surg* 1982; 69: 693-6.
16. NWARIAKU FE, EUHUS DM, BEITSCH PD et al. GN. Sentinel lymph node biopsy, an alternative to elective axillary dissection for breast cancer. *Am J Surg* 1998; 176: 529-31.
17. O'HEA BJ, HILL ADK, EL-SHIRBINY AM et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at memorial Sloan-Kettering cancer. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 423-7.
18. OLLILA DW, GIULIANO AE. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy using isosulfan blue dye. In: *Breast diseases: a year book quarterly*. 1998; 8: 297-301.
19. VERONESI U, VALAGUSSA P. Inefficacy of internal, mammary nodes dissection in Breast cancer surgery. *Cancer* 1981; 47: 170-5.
20. VERONESI U, PAGANELLI G, VIALE G et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large serie. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 368-73.

Endereço para correspondência:

Nassif Alexandre Galeb Jr.

*Av. Alcântara Machado, 2.576 – Mooca
03102-002 – São Paulo, SP*



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.

**PADRÃO
INTERNACIONAL
DE TRATAMENTO**



 **NOVARTIS**

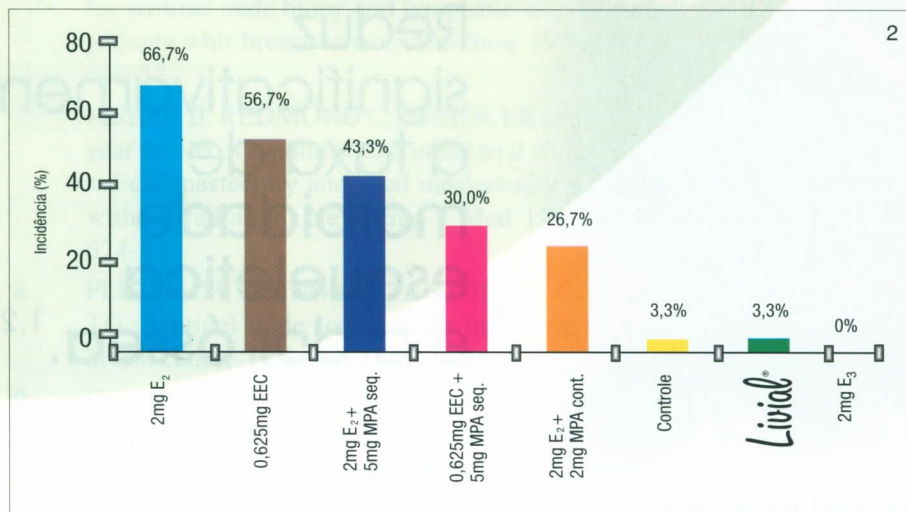
NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 20
São Paulo - SP - CEP 04706-900
Caixa Postal 21.460 - ® = Marca Registrada
www.novartisfarma.com.br

Informações completas sobre o produto no interior desta revista



Não deixe a TRH interferir no seu diagnóstico

Aumento na densidade mamária - 1 ano de tratamento.



2

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 Cancer 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.

Prescreva **Livial**[®]
tibolona

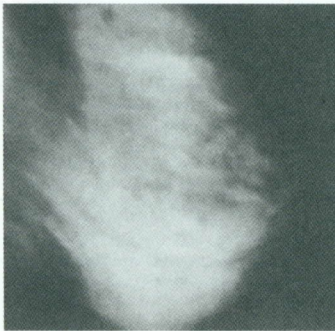


Livial[®]

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 linoléico 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 conseqüentemente 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 hematocéfálica; 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 linoléico 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 transportar 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 FARMACÉUTICA

Atendimento Técnico: 0800 41 8383



Débora Garcia Y. Narvaiza
Afonso Celso Pinto Nazário
Vânia Nosé Alberti
Edmund Chada Baracat
Geraldo Rodrigues de Lima

Disciplina de Ginecologia da
Universidade Federal de São
Paulo – Escola Paulista de
Medicina (Unifesp – EPM).

Trabalho vencedor do Prêmio
Alberto Coutinho 1998.

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

Rev bras Mastol 2000; 10 (3): 115-120

UNITERMOS

Mama normal;
Anticoncepcional
hormonal oral;
Antígeno nuclear de
proliferação celular.

RESUMO

O efeito dos anticoncepcionais hormonais orais na mama normal ainda é um tema controverso. Os poucos trabalhos referentes à cinética celular no epitélio mamário durante o uso de ACOs são conflitantes e foram realizados sem distinção do tipo de anticoncepcional. Por essa razão e pelo fato de serem usados extensivamente, propusemo-nos a avaliar a expressão do antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) no epitélio mamário normal na vigência de dois ciclos, com intervalo de sete dias da associação de 0,15 mg de levonorgestrel e 0,03 mg de etinilestradiol.

Obtivemos as amostras de tecido mamário normal distando 1 cm de nódulo mamário benigno no momento da biópsia, que ocorreu do 22º ao 25º dia do segundo ciclo, de acordo com a data da menstruação e a dosagem de progesterona sérica.

O material foi fixado em formol a 10% por menos de 12 horas e processada a reação imuno-histoquímica com anticorpo anti-PCNA do tipo PC 10. No grupo estudo, a média da porcentagem da expressão do PCNA foi de 16,78% e, no controle, de 13,72% (teste de Mann Whitney $p = 0,4173$).

Nossos resultados demonstram não haver diferença estatística na expressão do antígeno nuclear de proliferação celular entre as usuárias de pílulas e o grupo controle, na segunda fase do ciclo.

Aceito para publicação em março de 2000

INTRODUÇÃO

A utilização de substâncias hormonais como método contraceptivo não é recente, tendo Haberlandt, já em 1924, recomendado o uso de hormônios ovarianos e placentários

para regular a fertilidade. Vários estudos posteriores foram realizados e culminaram, 30 anos depois, com o lançamento da primeira pílula⁶. Houve grande repercussão e, atualmente, mais de 70 milhões de mulheres, no mundo, utilizam as pílulas de baixa dosagem⁷.

O Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1996)⁵ realizou amplo estudo epidemiológico e, entre as suas principais conclusões, relatam que, em usuárias de contraceptivos orais, o risco de desenvolvimento de câncer mamário era significativamente aumentado, embora discreto durante o uso da medicação e mantinha-se até dez anos após o término da sua utilização. Entretanto, esse pequeno aumento do risco não se mantinha após o mesmo período.

Nos últimos anos, diversos trabalhos, por meio de diferentes técnicas, procuraram estudar a cinética celular no epitélio mamário glandular normal, demonstrando que na fase lútea, as atividades proliferativa e metabólica do lóbulo mamário são mais intensas; a divisão celular e a síntese de DNA atingem o máximo em torno do 25º dia do ciclo, coincidindo com o pico de progesterona e com a segunda elevação do estrogênio^{14,16,19}. A expressão do antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) é um método imuno-histoquímico aceito para análise laboratorial de rotina e que, inclusive, já foi testada no epitélio mamário normal^{2,19}.

Em relação à influência dos ACOs sobre a cinética celular do tecido mamário, os trabalhos são escassos. Meyer (1977) observou índice proliferativo aparentemente maior, porém, não significativo, na vigência de ACOs nas duas fases do ciclo¹⁴, e Going et al. (1988) e Olsson et al. (1996) chegaram a índices estatisticamente similares nas duas fases do ciclo, comparativamente ao ciclo natural^{11,17}. Anderson et al. (1989) obtiveram variação do índice de proliferação nas duas fases, sendo comprovadamente maior somente na fase proliferativa tardia e com uma tendência a ser também maior na secretora tardia, em comparação ao ciclo natural¹. Williams et al. (1991) observaram maior proliferação somente uma semana antes da segunda fase nos ciclos artificiais. Estes dois últimos grupos observaram antecipação de uma semana na atividade proliferativa²⁰. Na realidade, os trabalhos apresentam resultados distintos, o que pode ser conseqüência da não padronização do tipo de ACOs usados e da heterogeneidade das amostras.

Embora os anticoncepcionais orais sejam largamente utilizados na prática clínica, o conhecimento de seus efeitos sobre a fisiologia da glândula mamária humana não parece ser uniforme. O estudo da proliferação celular na vigência da ministração de anticoncepcionais orais pode fornecer elementos que permitam inferir sobre a influência de seu uso quanto ao risco de câncer mamário pelo aumento ou não da proliferação celular. Esses fatos motivaram-nos a estudar a expressão do antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) no epitélio mamário normal em ciclos naturais e durante o

uso de um anticoncepcional oral específico, de forma padronizada e prospectiva.

MÉTODO

Amostra

Selecionaram-se 24 mulheres com nódulo mamário circunscrito benigno, hígdas, eumenorréicas, com idade entre 19 e 34 anos, atendidas no Setor de Mastologia da Disciplina de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, no período de janeiro a agosto de 1997.

O projeto de estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética Médica do Hospital São Paulo/ Universidade Federal de São Paulo.

As pacientes foram divididas em dois grupos: 1) grupo A (estudo), constituído por mulheres que usaram anticoncepcional oral composto de levonorgestrel (0,15 mg) e etinilestradiol (0,03 mg), por dois ciclos consecutivos, com intervalo de sete dias entre um e outro; 2) grupo B (controle) era composto por mulheres que não tomaram qualquer medicação hormonal.

A caracterização da fase do ciclo menstrual foi estabelecida à mercê de parâmetros clínicos (data da menstruação que precedeu e sucedeu a exérese do nódulo) e laboratorial (dosagem de progesterona sérica).

A biópsia abrangeu a retirada do nódulo mamário e de parênquima adjacente macroscopicamente normal, isto é, cerca de um centímetro da lesão, cuja ausência de alterações patológicas foi verificada posteriormente pelo exame histopatológico^{16,20}.

Procedimento histopatológico

Os fragmentos teciduais foram fixados em solução a 10% de formol líquido tamponado por um período máximo de 12 horas e depois incluídos em parafina. Os blocos foram cortados em micrótomo, realizando-se cortes de 4 mm e montados em lâminas, uma série tendo sido corada com hematoxilina e eosina (HE) e outros cortes sem corar para o processamento imuno-histoquímico.

Procedimento imuno-histoquímico

Aplicou-se o anticorpo primário monoclonal anti-PCNA PC 10 Dako, código M 0879, lote 064 (301),

previamente testado e padronizado na diluição 1:1.000 (BSA-soro albumina bovina) e também usado o kit Strepto ABCComplex/HPR – *Duet mouse/rabbit* – Dako/K0492/ lote 126 (102), na diluição de 1:800¹⁰.

Procedimento quantitativo

A imunexpressão do PCNA foi avaliada no epitélio dos ductos terminais e dos lóbulos mamários. A reação foi considerada positiva quando os núcleos exibiam cor castanha característica, independentemente da sua intensidade. Essa avaliação foi feita utilizando-se o sistema de análise digital de imagem *Kontron Imaging System KS 300*, que emprega um microscópio óptico (Axiolab-Standart 20, marca Carl-Zeiss) acoplado à videocâmera JVC colorida, modelo TK-1180V DC 12V-7W AC24V, 60 Hz-65w, que transmite a imagem a um microcomputador 486 DX2-66 com 16 MB de memória RAM, dotado de placa digitalizadora com o *software KS 300* da *Kontron*, em ambiente *Windows*.

A imunexpressão foi avaliada no aumento de 400 vezes, tendo sido contados, no mínimo, 800 núcleos^{10,17}.

Procedimento estatístico

Para a análise dos resultados foram aplicados testes não paramétricos, devido à natureza da distribuição dos valores ou à variabilidade das medidas efetuadas. Para a verificação da homogeneidade de variâncias entre os grupos A (estudo) e B (controle), em relação às variáveis idade, paridade, dia do ciclo e expressão do PCNA foram utilizados os testes de Levene e Bartlett.

O teste de Mann Whitney foi utilizado para comparação das médias dos dois grupos em relação às variáveis idade, paridade e dia do ciclo e para comparar as proporções dos dois grupos quanto à variável de expressão do PCNA.

Em todos os testes e intervalos de confiança fixou-se em 0,05% ou 5% (alfa menor ou igual a 0,05) o nível de significância, ou seja, o nível para rejeição da hipótese de nulidade.

RESULTADOS

No grupo A (estudo), constituído por mulheres que utilizaram o anticoncepcional oral por dois ciclos

consecutivos, a média de núcleos corados em castanho pelo anticorpo anti-PCNA foi de 213 por 1.254 células contadas, o que representa 16,78%. No grupo B (controle) a média de núcleos corados foi de 153 por 1.103 células, o que representa 13,72%.

Observa-se que, nos grupos A e B, as médias dos núcleos corados pelo anticorpo anti-PCNA foram estatisticamente semelhantes, segundo o teste de Mann Whitney ($p = 0,4173$) (Tabela 1 e figuras 1A e 1B).

Os dois grupos mostraram-se homogêneos, ou seja, apresentaram variâncias iguais (teste de Levene e Bartlett) e médias iguais (teste de Mann Whitney) quanto às variáveis idade (Tabela 2), paridade, dia do ciclo e expressão do PCNA (Tabela 3).



Figura 1 – Fotomicrografia de corte do epitélio mamário dos grupos A – caso 8 (A) e B – caso 21 (B), mostrando os núcleos positivos corados em castanho (imuno-histoquímica utilizando anticorpo anti-PCNA) e contracorados com hematoxilina. Aumento de 400 X

DISCUSSÃO

O ciclo menstrual decorre da complexa interação hormonal regida pelo eixo hipotálamo-hipófise-ovariano. O

hipotálamo libera GnRH sob forma de pulsos que agem na hipófise e estimulam a liberação de gonadotrofinas, as quais, por sua vez, modulam a esteroidogênese ovariana. O estradiol, em doses pequenas, faz diminuir a amplitude dos pulsos de GnRH e, quando atinge valores de 300 pg/ml a 500 pg/ml, tem efeito *feedback* positivo, responsável pelo pico de LH, fundamental para ocorrer a ovulação. No evoluir da primeira fase do ciclo, o nível plasmático de estradiol cresce progressivamente em decorrência da produção ovariana, apresenta o ápice pré-ovulatório, sofre queda e novo aumento na fase lútea. A progesterona, por sua vez, encontra-se em níveis baixos na primeira fase, eleva-se a partir do pico de LH até atingir o máximo ao redor de oito dias após a ovulação, por volta do 22^o ao 25^o dias do ciclo¹⁸.

Os anticoncepcionais hormonais orais combinados bloqueiam a ovulação, pois inibem o eixo hipotálamo-hipofisário, impedindo o pico de gonadotrofinas^{4,13,15}. O nível de esteróides ovarianos endógenos, durante o uso da pílula e ao longo do ciclo, mantém-se menor ou

semelhante àquele encontrado na fase folicular do ciclo natural, por outro lado, a produção reduzida desses esteróides é compensada pelo etinilestradiol e pelo levonorgestrel da própria pílula^{4,8,12}. Como o etinilestradiol é, pelo menos, 200 vezes mais potente que o estradiol, 1 mg de estradiol micronizado equivale a 5 µg de etinilestradiol¹³, poderíamos supor que o ciclo artificial com ACOs seria equivalente ao natural, em relação à potência dos estrogênios e progestagênios.

A mama normal apresenta variações cíclicas que culminam com o pico da proliferação celular por volta do 25^o dia do ciclo, coincidindo com o pico de progesterona e com a segunda elevação de estrogênio⁹. Assim sendo, iniciamos o estudo na segunda fase do ciclo para avaliar se o uso de ACOs aumenta ou não o pico de proliferação na mama normal.

Os receptores de estrogênio diminuem no epitélio mamário na segunda fase durante um ciclo natural, e são

Tabela 1: Médias das porcentagens de núcleos corados pelo anti-PCNA, nos grupos A (estudo) e B (controle)

Grupo A (%)	Grupo B (%)
17,92	22,67
11,24	10,69
16,57	3,98
8,11	8,16
9,82	18,65
12,76	6,67
7,29	10,63
28,77	18,83
37,72	15,03
22,33	29,17
12,05	5,56
	21,34
	7,04
Média 16,78	13,72
Teste de Levene p = 0,889	Teste de Bartlett p = 0,536
Teste de Mann Whitney Grupo A x Grupo B p = 0,4173	

Tabela 2: Distribuição das idades dos grupos A e B

Grupo A		Grupo B	
Caso	Idade	Caso	Idade
1	29	12	21
2	21	13	20
3	23	14	19
4	20	15	24
5	29	16	31
6	24	17	20
7	26	18	34
8	20	19	20
9	29	20	29
10	19	21	19
11	21	22	31
		23	28
		24	26
Média 23,7		Média 24,8	
Teste de Levene p = 0,073		Teste de Bartlett p = 0,201	
Teste de Mann-Whitney Grupo A x Grupo B p = 0,7281			

significativamente menores no ciclo artificial; já os receptores de progesterona mantêm-se iguais nas duas fases, porém, aumentam, de forma quantitativa, nos ciclos artificiais³.

A utilização de anticoncepcionais hormonais orais gera uma ampla gama de alterações, destacando-se: diminuição das concentrações endógenas de esteróides sexuais, em decorrência do bloqueio hipotálamo-hipofisário; concentração sérica de etinilestradiol e levonorgestrel fornecida exogenamente pela própria pílula; diminuição dos receptores de estrogênio e aumento quantitativo dos receptores de progesterona. É possível que, em consequência desse novo equilíbrio, o índice de proliferação se manteve estatisticamente igual nos dois grupos estudados.

Talvez o uso de dois ciclos de contraceptivos orais seja insuficiente para aquilatar a influência da pílula na cinética celular da glândula mamária. Em verdade, esse trabalho foi o início de uma linha de pesquisa uniforme e padronizada. Novos trabalhos avaliando a cinética celular, não apenas na segunda fase, mas também nas semanas que a antecedem, e seu uso mais prolongado (4, 6 e 12 meses), devem ser realizados a fim de elucidar, de forma inequívoca, a influência dos anticoncepcionais hormonais no epitélio da mama normal.

Tabela 3: Mulheres dos grupos A e B segundo a paridade e o dia do ciclo

Paridade		Dia do ciclo	
Grupo A	Grupo B	Grupo A	Grupo B
VI	0	24 ^o	25 ^o
0	0	22 ^o	25 ^o
0	0	25 ^o	23 ^o
0	II	25 ^o	25 ^o
I	III	22 ^o	25 ^o
I	0	25 ^o	24 ^o
I	VI	23 ^o	23 ^o
0	0	25 ^o	25 ^o
0	0	25 ^o	25 ^o
0	0	23 ^o	24 ^o
0	II	24 ^o	23 ^o
	III		25 ^o
	0		23 ^o

Paridade		Dia do ciclo	
Teste de Levene	Teste de Bartlett	Teste de Levene	Teste de Bartlett
p = 0,517	p = 0,908	p = 0,492	p = 0,372
Grupo A x Grupo B		Grupo A x Grupo B	
Teste de Mann Whitney		Teste de Mann Whitney	
p = 0,5052		p = 0,5820	

KEYWORDS

Normal human breast;
Oral contraceptives;
Proliferating Cell Nuclear
Antigen (PCNA).

ABSTRACT

CELL PROLIFERATION OF EPITHELIAL CELLS IN NORMAL HUMAN BREAST TISSUE DURING ARTIFICIAL MENSTRUAL CYCLES REGULATED BY ORAL CONTRACEPTIVES BY THE EXPRESSION OF PROLIFERATING CELL NUCLEAR ANTIGEN

The oral contraceptive effect on normal breast still remains unclear. The few reports related to cell kinetics on the normal breast epithelium during the use of oral contraceptives (OCs) are in disagreement and were made without discriminating the sort of OCs.

For those reasons and by the fact that they have been widely used, we propose to determine the proliferative activity evaluated by the PCNA expression in epithelial cells of normal breast tissue after the administration of levonorgestrel 0.15 mg and ethinyl radiol 0.03 mg during to cycles of 21 days (with seven days between pill packs).

Normal breast tissue was collected at the time of benign lump biopsy by removing fragments of breast parenchima located at least 1 cm from the lesion. The biopsy took place between the 22nd and 25th day of menstrual cycle, and was determined on the basis of the date of the menstruation and of serum progesterone measurement at the moment of biopsy.

The material was fixed in 10% formalin for less than 12 hours and processed by immunohistochemistry (PC-10). In the study group the average PCNA expression was 16.78% where as in the control group was 13.72% (Mann Whitney test p = 0.4173).

Our results showed that there is no difference in PCNA expression among OCs users during two cycles of treatment.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDERSON TJ, BATTERSBY S, KING RJB, MCPHERSON K, GOING JJ. Oral contraceptive use influences resting breast proliferation. *Human Pathol* 1989; 20: 1139-44.
2. BATTERSBY S, ANDERSON TJ. Correlation of proliferative activity in breast tissue using PCNA/ cyclin. *Human Pathol* 1990; 21: 781 [Letter].
3. BATTERSBY S, ROBERTSON BJ, ANDERSON TJ, KING RJB, MCPHERSON K. Influence of menstrual cycle, parity and oral contraceptive use on steroid hormone receptors in normal breast. *Br J Cancer* 1991; 65: 601-7.
4. COHEN BL, KATZ M. Pituitary and ovarian function in women receiving hormonal contraception. *Contraception* 1979; 20: 475-87.
5. COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53.297 women with breast cancer and 100.239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713-27.
6. DICZFALUSY E. Gregory Pincus and steroidal contraception revisited. *Acta Obstet Gynecol Scand (Suppl)* 1982; 105: 7-15.
7. DRIFE JO. The benefits and risks of oral contraceptives today. 2nd ed. London: The Parthenon Publishing Group. 1996.
8. EL-RAGHY I, BACK DJ, MAKERAM M et al. Pharmacokinetics of oral contraceptives steroids in egyptian women: studies with ovral, nordette and norminest. *Contraception* 1986; 33: 379-85.
9. FERGUSON DJP, ANDERSON TJ. Morphological evaluation of cell turnover in relation to the menstrual cycle in "resting" human breast. *Br J Cancer* 1981; 44: 177-81.
10. GELB AB, KAMELOW, LEBRUNDP, WARNKE RA. Estimation of tumor growth fractions in archival formalin-fixed, paraffin embedded tissues using two anti-PCNA/ cyclin monoclonal antibodies. *Am J Pathol* 1992; 114: 1453-8.
11. GOING JJ, ANDERSON TJ, BATTERSBY S, MACINTYRE CCA. Proliferative and secretory activity in human breast during natural and artificial menstrual cycles. *Am J Pathol* 1988; 30: 193-204.
12. KUHNZ W, AL-YACOUB G, FUHRMEISTER A. Pharmacokinetics of levonorgestrel and ethinyles-tradiol in 9 women who received a low-dose oral contraceptive over a treatment period of 3 months and, after a wash-out phase, a single oral administration of the same contraceptive formulation. *Contraception* 1992; 46: 55-69.
13. LOBO RA, STANCZYK FZ. New knowledge in the physiology of hormonal contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1499-507.
14. MEYER JS. Cell proliferation in normal human breast ducts, fibroadenomas, and other ductal hyperplasias measured by nuclear labeling with tritiated thymidine. *Human Pathol* 1977; 8: 67-81.
15. MISHELL JR DR, KLETZKY OA, BRENNER PF, ROY S, NICOLOFF J. The effect of contraceptive steroids on hypothalamic-pituitary function. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 60-74.
16. NAZÁRIO ACP, LIMA GR, SIMÕES MJ, NOVO NF. Cell kinetics of the human mammary lobule during the proliferative and secretory phase of the menstrual cycle. *Bull Assoc Anat* 1995; 79: 23-7.
17. OLSSON H, JERNSTRÖM H, ALM P et al. Proliferation of the breast epithelium in relation to menstrual cycle phase, hormonal use, and reproductive factors. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 40: 187-96.
18. LIMA GR, BARACAT EC. *Ginecologia endócrina*. São Paulo: Atheneu. 1995.
19. TARRICONE JR V. Expressão do antígeno de proliferação celular (PCNA) no epitélio mamário normal nas fases folicular e lútea. São Paulo: 1997. Tese de Mestrado, Escola Paulista de Medicina – Unifesp.
20. WILLIAMS G, ANDERSON E, HOWELL A et al. Oral contraceptive (OCP) use increases proliferation and decreases oestrogen receptor content of epithelial cells in the normal human breast. *Int J Cancer* 1991; 48: 206-10.

Endereço para correspondência:

*Débora Garcia y Narvaiza
Rua Pintassilgo, 59, ap. 12B
04514-030 – São Paulo, SP*



Alfredo Carlos S. D. Barros
Luis Carlos Teixeira
Antonio Carlos Nisida
Marianne Pinotti
José Aristodemo Pinotti

Clínica Ginecológica da FMUSP.

EFEITO DA RECIDIVA LOCAL PÓS-QUART NO PROGNÓSTICO ONCOLÓGICO DAS PACIENTES COM CARCINOMA INVASOR INICIAL DE MAMA

Rev bras Mastol 2000; 10 (3): 121-125

UNITERMOS

Câncer de mama;
Cirurgia conservadora;
Recidiva local;
Prognóstico.

RESUMO

Este trabalho foi realizado com o objetivo de investigar se a recidiva local (RL), depois de quadrantectomia, dissecação axilar e radioterapia (QUART) para tratamento do carcinoma invasor inicial de mama, afeta o prognóstico das pacientes. Foram analisados 149 casos tratados por QUART entre 1981 e 1990, seguidos por 120,9 meses em média (16 a 213), que determinaram a formação de dois grupos: 1) 132 casos que não desenvolveram RL; e 2) 17 casos nos quais detectou-se RL. No grupo 1 ocorreram 39 (29,5%) pacientes com metástases à distância e 34 (25,8%) óbitos; no grupo 2, 10 (58,8%) e 9 (52,9%), respectivamente. As curvas de sobrevida estimadas pelo método de Kaplan-Meier analisadas pelo teste estatístico *log-rank* mostraram diferença estatística significativa para sobrevida livre de metástase à distância ($p = 0,03$) e para sobrevida global ($p = 0,01$). Calculou-se para pacientes com RL o risco relativo de 2,09 para metástase à distância e de 2,34 para óbito. Concluiu-se que a RL pós-QUART agrava o prognóstico oncológico das pacientes.

Aceito para publicação em setembro de 2000

INTRODUÇÃO

Na história do tratamento cirúrgico do câncer de mama, merecem registro duas técnicas fundamentais: a mastectomia radical proposta por Halsted, em 1894⁶, e a técnica de quadrantectomia e dissecação axilar, apresentada por Veronesi et al., em 1981¹⁴.

Veronesi et al. verificaram que para tumores iniciais, com até 2 cm de diâmetro, a técnica de quadrantectomia, dissecação axilar e radioterapia na mama remanescente (QUART) exibiu iguais curvas de sobrevida às da cirurgia radical¹⁴.

Contudo, desde as primeiras publicações, ficou demonstrado que a cirurgia conservadora proporcionava maior probabilidade de recidiva local (RL), com a frequência desse evento variando entre 5% e 10%, em média^{4,11,12,16}.

Mas existe impacto negativo de RL pós-QUART em termos de prognóstico? É intuitivo acreditar, como postulou Lippmann¹⁰, que a retenção de células neoplásicas na mama deva estar relacionada a maior probabilidade de metastatização, mas os resultados de segmentos iniciais não apontavam nessa direção, inclusive do próprio grupo italiano¹⁵.

Nosso trabalho foi elaborado visando focar essa questão, ao comparar as curvas de sobrevida livre de doença e global, de pacientes tratadas por QUART e que desenvolveram ou não RL.

MÉTODO

Foram estudadas 149 pacientes com carcinoma infiltrativo de mama (T_1 - T_2) que foram tratadas pela técnica de quadrantectomia clássica, seguida de dissecação axilar completa e de radioterapia na mama.

A idade das pacientes variou entre 26 e 70 anos, com média de 49 anos. As pacientes foram operadas entre janeiro de 1981 e maio de 1990, e tiveram tempo de seguimento variando entre um mínimo de 16 meses e máximo de 213 meses (média 120,9; mediana 130).

A quadrantectomia et al. clássica foi realizada seguindo os preceitos de Veronesi et al.¹⁴, segundo os quais a incisão da pele contempla a projeção cutânea do tumor e as margens laterais de parênquima são de 2 cm. O formato da incisão é losangular e a direção da mesma é radiada. A dissecação axilar é completa nos seus três níveis, podendo ser realizada mediante incisão única em conjunto com a da mama, ou pela incisão separada na axila, na dependência da localização do tumor.

A área de tecido mamário a ser retirada inclui pele, setor de parênquima englobando a região do tumor e fáscia do músculo peitoral maior, sendo todas as estruturas ressecadas em monobloco.

A ressecção do parênquima mamário é feita lateralmente, com limite de pelo menos 2 cm de margem de segurança além da extensão tumoral macroscopicamente identificada.

Após a cirurgia, empregou-se de rotina a radioterapia complementar na mama operada, pela telecobaltoterapia, na dose de 45 Gy a 55 Gy, complementada por 10 Gy de reforço no leito cirúrgico.

A rotina básica de tratamento sistêmico adjuvante foi quimioterapia no esquema CMF (ciclofosfomida, metotrexato e 5-fluoracil), esquema clássico de Bonna-donna et al.¹, para até três linfonodos comprometidos ou para axila negativa na pré-menopausa. As pacientes com axilas muito comprometidas (mais de três linfonodos) foram tratadas com outros esquemas de poliquimioterapia, principalmente à base de antracíclicos.

A hormonioterapia foi indicada após a quimioterapia, mediante a prescrição de tamoxifeno, 20 mg por dia, de 2

a 5 anos. Receberam tamoxifeno todas as pacientes na pós-menopausa e aquelas com receptores estrogênicos positivos na pré-menopausa.

Essas pacientes foram subdivididas em dois grupos: 1) 132 casos (88,6%) que não desenvolveram RL durante ao tempo de estudo; e 2) 17 casos (11,4%) que desenvolveram RL.

Para efeito de análise da influência no prognóstico, os dois grupos foram comparados em termos de sobrevida global e de sobrevida livre de metástase à distância, estimadas pelo método de Kaplan-Meier e analisadas pelo teste de *log-rank*. Determinou-se também o risco relativo (RR) de metástase à distância e de óbito oncológico devido à doença de base nas pacientes que desenvolveram RL.

RESULTADOS

Entre as 132 pacientes do grupo 1 que não apresentaram RL, 39 (29,5%) apresentaram metástase a distância, 34 (25,8%) evoluíram para óbito devido ao câncer de mama e 4 (3,0%) para óbito por causas não oncológicas decorrentes da doença de base.

A figura 1 demonstra as curvas de sobrevida livre de metástase à distância nos dois grupos, salientando-se o melhor prognóstico no grupo 1 ($p = 0,03$).

Na figura 2 evidenciam-se as curvas de sobrevida global e da mesma maneira foi possível verificar um melhor prognóstico no grupo 1 ($p = 0,01$).

O cálculo de risco relativo para metástase a distância entre as mulheres que tiveram RL, foi de 2,09, com intervalo de confiança de 95% variando entre 1,04 e 4,19 (estatisticamente significativa).

No que concerne ao risco relativo para óbito oncológico, as pacientes com RL apresentaram o valor de 2,34, com intervalo de confiança de 95% entre 1,12 e 4,89 (estatisticamente significativa).

DISCUSSÃO

No passado, acreditava-se que a RL pós-QUART não significasse agravamento prognóstico, se convenientemente tratada, ao contrário do que se atribuía à RL pós-mastectomia, sempre reconhecida como fator de sério agravamento.

Hayward e Caleffi, em 1987⁷, pioneiramente chamaram a atenção sobre a influência negativa sobre o prognóstico oncológico da RL pós-QUART.

Para Fisher et al., em 1991³, o risco relativo para metástase à distância após RL, depois de cirurgia conservadora foi calculado em 3,4. Veronesi et al., em 1995¹³, verificaram risco relativo de 4,6 para metástase à distância em pacientes com RL depois de QUART, Chaudary et al., em 1998², 3,4 e Koscielny e Tubiana, em 1999⁸, 2,9.

A cirurgia conservadora para tumores invasivos iniciais de mama é, hoje em dia, aceita mundialmente. É realizada independentemente da localização do tumor na mama, do estado axilar, da faixa etária e da eventual bilateralidade da lesão. Não é recomendável, todavia, para tumores maiores que 3 cm (exceto diante de mamas muito volumosas), tumores difusos ou com multicentricidade evidenciada radiologicamente⁹.

No entanto, em um ponto, a cirurgia conservadora ainda permanece vulnerável: é indiscutível que nos procedimentos conservadores exista maior tendência à RL.

Para Pinotti et al. (1997)¹¹ a frequência de RL depois de cirurgia conservadora foi de 9,3%, Tafra et al. (1993)¹², 6,3%, Veronesi et al. (1995)¹⁶, 6,7% e Ikeda et al. (1997)⁴, 5,3%; nessas casuísticas sempre se praticou a radioterapia complementar na mama remanescente.

Além do impacto orgânico negativo demonstrado nesse trabalho pela maior chance de metástase à distância

e óbito, não se pode esquecer do prejuízo psicológico que a RL pós-QUART representa.

Geralmente, após a etapa inicial de adaptação psíquica, as mulheres retornam a desfrutar de boa qualidade de vida depois do tratamento do câncer de mama. Porém, a eventual ocorrência de uma RL costuma trazer manifestações psicológicas muito mais intensas que aquelas verificadas por ocasião do diagnóstico e tratamento anterior. Aparecem a perda de confiança no tratamento e a falta de esperança. Complica-se a relação médico-paciente e acentua-se o medo da morte. Costumam ocorrer distúrbios psicoafetivos, como ansiedade, depressão e grande prejuízo da qualidade de vida.

Hall et al. (1996)⁵ analisaram o perfil psicológico de 38 pacientes que apresentaram recorrência do câncer de mama. Salientaram que o dano emocional é significativamente maior que aquele verificado na fase anterior da terapêutica. Metade dos casos apresenta ansiedade ou depressão mórbidas.

Considerando-se todos esses fatores negativos da RL pós-QUART e admitindo-se a cirurgia conservadora como a melhor opção de tratamento para carcinomas iniciais, salienta-se a importância do reconhecimento cada vez melhor dos fatores predisponentes para a RL, como por exemplo, a persistência de margens cirúrgicas comprometidas, para que esses casos sejam individual e adequadamente tratados, visando à prevenção de RL no futuro.

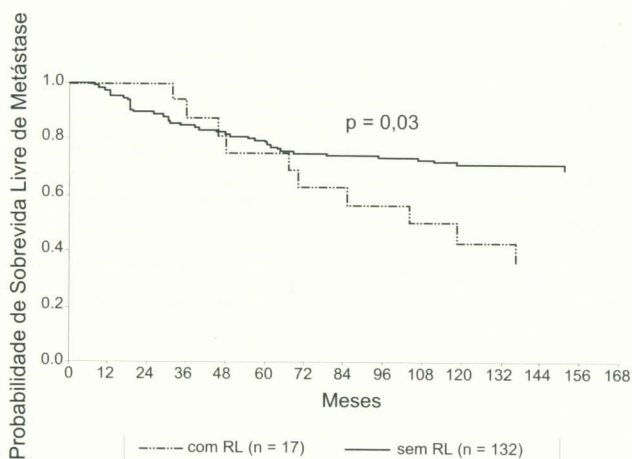


Figura 1 – Sobrevida livre de doença à distância em pacientes sem recidiva local pós-QUART (grupo 1) ou com recidiva local (grupo 2)

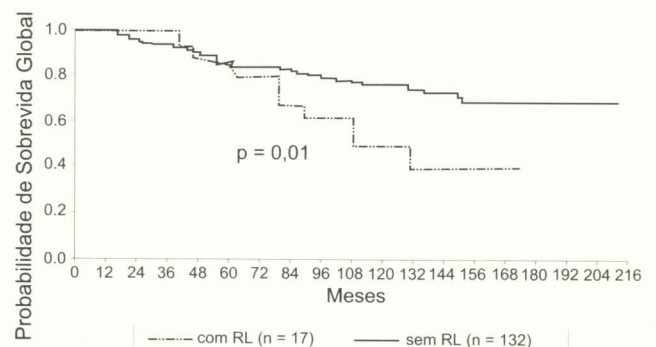


Figura 2 – Sobrevida global das pacientes sem recidiva local pós-QUART (grupo 1) ou com recidiva local (grupo 2)

KEYWORDS

Breast cancer;
Conservative surgery;
Local recurrence;
Prognosis.

ABSTRACT

EFFECT OF LOCAL RECURRENCE AFTER CONSERVATIVE TREATMENT ON THE PROGNOSIS OF PATIENTS WITH INITIAL INFILTRATIVE BREAST CARCINOMA

This research was done in order to evaluate if local recurrence (LR) after quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy (QUART) in the treatment of initial infiltrative breast carcinoma affects the prognosis of the patients. A total of 149 patients was submitted to QUART between 1981 and 1990 and was followed for a medium period of 120.9 months (16 to 213). In 132 cases – group 1 – it was not observed any LR; in 17 cases of group 2, it was detected LR. In group 1, in 39 (29.5%) patients presented with distant metastasis and 34 (25.8%) died; in group 2, it was verified 10 (58.8%) distant metastasis and 9 (52.9%) deaths. The survival curves estimated by the Kaplan-Meier method and analyzed by the log-rank test were statistically different for distant metastases free survival ($p = 0.03$) and for overall survival ($p = 0.01$). The relative risk in patients with LR after QUART for distant metastases was 2.09 and 2.34 for death. It was concluded that LR after QUART aggravates the oncologic prognosis of the patients.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BONADONNA G, BRUSAMOLINO E, VALAGUSSA P et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976; 294: 405-11.
2. CHAUDARY MA, NAGADOWSKA M, SMITH P, GREGORY W, FENTIMAN IS. Local recurrence after breast conservation treatment: outcome following salvage mastectomy. *Breast* 1998; 7: 33-8.
3. FISHER B, ANDERSON S, FISHER ER et al. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet* 1991; 338: 327-31.
4. IKEDA T, NEMOTO K, WADA K et al. Frozen-section-guided breast-conserving surgery: implications of diagnosis by frozen section as a guide to determine the extent of resection. *Jpn J Surg* 1997; 27: 207-12.
5. HALL A, FALLOWED LJ, HERN FP. When breast cancer recurs: a 3-year prospective study of psychological morbidity. *Breast J* 1996; 2: 197-203.
6. HALSTED WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the John Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *John Hopkins Hosp Bull* 1984-1985; 4: 297-331.
7. HAYWARD J, CALEFFI M. The significance of local control in the primary treatment of breast cancer. *Arch Surg* 1987; 122: 1244-7.
8. KOSCIELNY S, TUBIANA M. The link between local recurrence and distant metastases in human breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 11-24.
9. KURTZ J, AMALRIC R, BRANDONE H et al. Local recurrence after breast conserving surgery and radiotherapy. *Cancer* 1989; 63: 1912-7.
10. LIPPMAN ME. How should we manage breast cancer in the breast, or buddy, can you paradigm? *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 3-4.
11. PINOTTI JA, TEIXEIRA LC, KEPCKE EM. Comprehensive therapy of breast cancer. Conservative and radical approach combined with reconstruction of the breast. *Breast Dis* 1987; 21-7.
12. TAFRA L, GUENTHER JM, GIULIANO AE. Planned segmentectomy: a necessity for breast carcinoma. *Arch Surg* 1993; 128: 1014-20.
13. VERONESI U, MARUBINI E, DEL VECCHIO M et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 19-27.

14. VERONESI U, SACOZZID, DEL VECCHIO M et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small breast cancers of the breast. N Engl J Med 1981; 305: 6-11.
15. 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.
16. VERONESI U, SALVADORI B, LUINI A et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. Eur J Cancer 1995; 31A: 1574-9.

Endereço para correspondência:

*Alfredo Carlos S. D. Barros
Rua Afonso Brás, 525/31
04511-011 – São Paulo, SP*



Gustavo Lanza de Mello
Rodrigo Campos Christo
Wagner A. Paz
Soraya P. Paim
Kerstin K. Rangel
Adelanir A. Barroso
Carla Flávia de Lima

CINTILOGRAFIA MAMÁRIA

Rev bras Mastol 2000; 10 (3): 126-131

Hospital Luxemburgo – Belo Horizonte, MG.

UNITERMOS

Câncer de mama;
Cintimamografia.

RESUMO

A detecção precoce do câncer de mama pelo rastreamento mamográfico diminui em 30% a mortalidade em mulheres acima de 50 anos, e também permite tratamentos mais conservadores.

Em pacientes jovens, a sensibilidade mamográfica diminui devido à alta densidade do parênquima mamário.

A cintimamografia é um método complementar à mamografia, principalmente, em pacientes com mamas densas, porém, apresenta menor sensibilidade em lesões menores que um centímetro de diâmetro.

Aceito para publicação em dezembro de 1999

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna que mais freqüentemente acomete a mulher ocidental e, após o câncer de pulmão, é a segunda maior causa de morte por neoplasia. Sua incidência vem aumentando em torno de 3% ao ano, estimando-se que mais de 185 mil novos casos foram diagnosticados nos Estados Unidos em 1998, ocasionando 43.900 mortes, inclusive em 290 homens. Uma mulher que morre de câncer de mama perde aproximadamente 19,5 anos de sua vida. Calcula-se que 1 em cada 9 mulheres ocidentais terá câncer de mama ao longo de sua vida^{2,4,7,8,9,11,14,15}.

No Brasil, o câncer da mama é o mais freqüente entre as mulheres, representando cerca de 39,58 novos casos em cada grupo de 100 mil mulheres avaliadas. Dados

do Instituto Nacional do Câncer – Ministério da Saúde, demonstram que a estimativa de incidência dessa doença para 1999 é de 31.200 (11,91%) novos casos, resultando em 7.300 óbitos^{6,16}. Quando avaliamos ambos os sexos, o câncer de mama ocupa o segundo lugar em incidência e o terceiro lugar em mortalidade.

A detecção precoce do câncer da mama diminui as taxas de mortalidade, permitindo tratamentos mais conservadores⁹. Os métodos de rastreamento mais eficazes para o câncer de mama são a mamografia e o exame físico. Geralmente, o exame físico detecta em torno de 60% a 80% dos tumores mamários e a mamografia possui uma sensibilidade de 80% a 90%, exceto em mamas densas^{13,18}.

A taxa de detecção de lesões pelo rastreamento mamográfico tem aumentado na última década. Isso resultou em uma redução de 30% na taxa de mortalidade

de mulheres com câncer de mama acima de 50 anos^{8,10}. Entretanto, em pacientes jovens, uma redução significativa da mortalidade não tem sido observada e é nesse grupo de mulheres que o diagnóstico de câncer de mama tem apresentado maiores dificuldades sendo, freqüentemente, realizado com atraso. A principal razão desse atraso é a alta densidade do parênquima mamário, típico de mulheres pré-menopáusicas. Por esse motivo, a sensibilidade do exame clínico e da mamografia é diminuída¹⁴. Dessa forma como tecnologia de rastreamento, a mamografia possui limitações. Vários fatores influenciam a sensibilidade e a especificidade do rastreamento mamográfico na detecção do câncer da mama, tais como: idade, densidade mamária, qualidade do exame mamográfico, experiência do radiologista na interpretação mamográfica, condições de observação e, finalmente, o tamanho e o tipo do câncer da mama diagnosticado. Inúmeros estudos têm demonstrado que a mamografia apresenta índices de resultados falso-negativos, cerca de 5% a 15% dos tumores palpáveis e 20% dos tumores de intervalo não-palpáveis. Estudos efetuados no Novo México e no Canadá demonstraram taxas de falso-negativos de 45% e 26%, respectivamente, em mulheres acima de 50 anos e 40,9% em mulheres com menos de 50 anos^{3,7,9,13,18}.

Além das taxas de falso-negativos, a mamografia também possui baixa especificidade e baixo valor preditivo positivo. Em biópsias, apenas 15% a 30% de lesões suspeitas são cânceres. Para cada diagnóstico de câncer da mama por rastreamento mamográfico, 3 a 6 mulheres com resultados falso-positivos foram submetidas “desnecessariamente” a biópsias que ocasionam apreensão, dor, alterações físicas e custos cirúrgicos^{2,4,7,8,9,10,17}.

Ultimamente, o uso da punção-aspirativa e da *core-biopsy* estereotáxica têm se tornado mais freqüente. Essas técnicas, embora simples, necessitam de um citopatologista experiente e da aquisição de equipamentos apropriados. De qualquer forma, tais procedimentos têm tido um impacto positivo na redução do número de biópsias cirúrgicas^{2,8}.

Por esses motivos, uma grande variedade de técnicas de imagens não-invasivas têm sido propostas para detectar e caracterizar anormalidades mamárias, não identificadas à mamografia convencional, objetivando também reduzir o número de biópsias negativas. Elas incluem: ultra-sonografia, ressonância magnética, mamografia digital e cintilografias^{3,8,9,14,17,20}.

Vários estudos baseados em técnicas cintilográficas têm sido realizados, utilizando-se o ^{99m}Tc-MIBI (^{99m}tecnécio-metoxisobutilisonitrila)²⁰¹, Tl-Cl (cloreto de tálio), ^{99m}Tc-Tetrofosmin¹¹¹, In-Pentretotide, anticorpos

monoclonais marcados, 18F-FDG, 123 I-oestradiol e hormônios fluorinados. Os resultados iniciais são promissores e, indubitavelmente, a cintilografia mamária com o ^{99m}Tc-MIBI e o ^{99m}Tc-MDP têm sido usados em muitos estudos, demonstrando uma significativa acurácia diagnóstica^{14,17}.

Muitos grupos têm estudado a evolução da cintilografia e sua aplicação nas neoplasias malignas. O ^{99m}Tecnécio-Sestamibi é um radiofármaco aprovado pelo FDA desde 1991. É predominantemente utilizado em pacientes com doenças coronarianas, para identificar danos miocárdios. Resultados positivos têm sido obtidos no seu uso em recorrência de gliomas cerebrais, tumores ósseos, câncer de tiróide e adenomas de paratiróide^{2,7}.

HISTÓRICO

O primeiro uso do ^{99m}Tecnécio-Sestamibi em imagem tumoral foi descrito por Muller et al.¹² em 1987. Em 1989, Hassan et al.⁵ descreveram o uso desse agente em 19 pacientes com lesões pulmonares (13 malignas e 6 benignas). Posteriormente, Aktulun et al.¹ realizaram um estudo em 34 pacientes que tiveram imagens obtidas com tecnécio e tálio, e que tiveram tumores malignos comprovados histopatologicamente, incluindo quatro carcinomas de mama. Pesquisadores estão agora observando sua utilidade no diagnóstico do câncer de mama⁹.

A cintimamografia com ^{99m}Tecnécio-Sestamibi tem sido proposta para melhorar a especificidade da mamografia. Atualmente, uma grande experiência clínica tem sido desenvolvida e resultados publicados. Até o presente momento, a maior desvantagem desse procedimento parece ser sua baixa sensibilidade em detectar carcinomas mamários menores que um centímetro de diâmetro^{8,9,14,19}.

MECANISMO DE CAPTAÇÃO CELULAR

O ^{99m}Tecnécio-MIBI é um complexo catiônico que pode acumular-se em células normais e tumorais, já que a existência de captação está na dependência de viabilidade celular, por meio do transporte passivo com localização citoplasmática e/ou mitocondrial^{4,9,14}. A intensidade de fixação do radiofármaco é de 8 a 10 vezes maior nas células tumorais em relação às normais, o que possibilita grande relação alvo-fundo e, portanto, imagens nítidas e de fácil observação, na maioria dos casos. Como as células mortas não captam o radiotraçador, isso permite diferenciar necroses de recidivas ou tumores residuais.

CINTILOGRAFIA MAMÁRIA: PRÁTICA CLÍNICA

As vantagens, as indicações e as limitações da cintimamografia estão demonstradas a seguir.

Vantagens da cintimamografia⁷:

- Melhor imagem de cânceres ocultos em mamas densas (alta sensibilidade);
- Reforça a habilidade em identificar corretamente pacientes que não possuem câncer de mama (melhor especificidade);
- Maior probabilidade de que um resultado positivo irá predir uma atual malignidade (maior valor preditivo positivo);
- Potencial em reduzir o número de biópsias desnecessárias (alto valor preditivo negativo).

Indicações da cintimamografia⁹:

- Avaliação de mamas densas;
- Avaliação de pacientes que apresentam biópsias prévias, mastectomia parcial e radioterapia;
- Acompanhamento de pacientes com câncer de mama multifocal e/ou multicêntrico;
- Acompanhamento de pacientes com mamas apresentando densidades assimétricas;
- Acompanhamento de pacientes com próteses mamárias e lesões suspeitas;
- Avaliação de resposta tumoral à quimioterapia neoadjuvante;
- Detecção de metástases axilares (discutível);
- Avaliar microcalcificações agrupadas que possam predir potencial de malignidade;
- Avaliar recidivas em plastrão;
- Diferenciar alterações mamográficas no período pós-operatório, distinguindo possíveis cicatrizes de recidivas tumorais.

Limitações da cintimamografia:

- Tamanho da lesão (a resolução dos equipamentos de medicina nuclear atuais podem não detectar lesões diminutas, geralmente < 0,5 cm e, algumas vezes, < 1 cm);
- Não oferece uma boa avaliação anatômica da mama;
- Custos elevados.

Resultados hispatológicos sugerem que a hiper celularidade de uma lesão mamária com ou sem atipia pode acumular ^{99m}Tc-Sestamibi, dando resultados falso-positivos. Resultados falso-negativos foram observados em lesões menores que um centímetro e aquelas localizadas na porção medial da mama.

Por causa da possibilidade de detecção não-específica do radiofármaco, a cintilografia mamária deverá ser realizada antes ou 7 a 10 dias após punção-aspirativa, 4 a

6 semanas após biópsia cirúrgica e pelo menos 2 a 3 meses após cirurgia mamária ou radioterapia¹⁹.

ADMINISTRAÇÃO DO RADIOFÁRMACO/ OBTENÇÃO DE IMAGENS

A cintimamografia não necessita de nenhum preparo específico ao paciente. A dose habitual de ^{99m}Tecnécio-Sestamibi descrita, na maioria dos trabalhos é de aproximadamente 20 mCi (740 MBq). A injeção intravenosa deverá ser administrada em *bolus* por um cateter em uma veia antecubital no braço oposto da lesão mamária suspeita, para evitar imagens falso-positivas nos linfonodos axilares ipsilaterais. Se lesões bilaterais são suspeitas, ou se a paciente tem uma mastectomia prévia, a injeção pode ser administrada em uma veia dorsal do pé¹⁹.

As imagens podem ser obtidas já com 5 a 10 minutos após a injeção do radiofármaco. Imagens planares são obtidas com tempo médio de 5 a 10 minutos, iniciando com a visão lateral da mama com lesão suspeita. Na imagem oblíqua-posterior observa-se melhor a separação de uma lesão mamária profunda, da parede torácica e ajuda a definir lesões axilares. Se uma projeção anterior é desejável para a localização, a paciente pode permanecer em posição supina ou sentada, com os braços elevados, as axilas no campo de visão e o detector próximo à parede torácica^{3,7,9,16,19}.

RESULTADOS DA LITERATURA

Vários pesquisadores têm demonstrado o uso da cintilografia mamária com ^{99m}Tecnécio-Sestamibi com resultados favoráveis. A sensibilidade varia de 84% a 92% e a especificidade entre 86% a 100%. A sensibilidade da cintilografia mamária pode diminuir para aquelas lesões de pequenas dimensões^{9,10,19}.

Alguns resultados clínicos do uso do ^{99m}Tc-Sestamibi na cintilografia mamária podem ser demonstrados na tabela 1¹⁹.

Vários fatores influenciam a sensibilidade e a especificidade desse agente quando usado para diagnóstico de câncer de mama: a taxa de lesões malignas superior às lesões benignas, em muitos estudos, é muito alta e, dessa maneira, os grupos avaliados são pré-selecionados com uma probabilidade de carcinoma mamário. A outra questão é o tamanho tumoral; tumores maiores possuem maior sensibilidade que tumores menores que 1 cm⁹.

Tabela 1: Eficácia da cintilografia mamária com ^{99m}Tc-Sestamibi, segundo alguns autores

Autores	Ano	Número de pacientes	Lesão palpável/não-palpável	Imagens			Sensibilidade	Especificidade	Valor preditivo positivo	Valor preditivo negativo	Acurácia
				Modal	Tempo	Dose					
1. Burack et al.	1994	41	41/0	Planar	10 min	20 mCi	93% (25/27)	87% (12/14)	93% (25/27)	86% (12/14)	90% (37/41)
2. Kao et al.	1994	38	38/0	Planar	10 min	20 mCi	84% (27/32)	100% (6/6)	100% (27/27)	55% (6/11)	87% (33/38)
3. Khalkhali et al.	1994	147	113/40	Planar	5 min, 60 min	20 mCi	92% (47/51)	89% (91/102)	81% (47/58)	96% (91/95)	90% (138/153)
4. Lu et al.	1995	44	44/0	Planar	15 min, 3 h	15 mCi	91% (10/11)	83% (24/29)	67% (10/15)	96% (24/25)	85% (34/40)
5. Taillefer et al.	1995	65	44/21	Planar	15 min	25 mCa 30 mCi	92% (43/47)	95% (17/18)	98% (43/44)	81% (17/21)	92% (60/65)
6. Khalkhali et al.	1995	100	85/21	Planar	5 min, 60 min	20 mCi	94% (30/32)	88% (65/74)	77% (30/39)	97% (65/67)	90% (95/106)
7. Villanueva-IMeyer et al.	1996	66	46/20	Planar	15 min	20 mCi	83% (29/35)	94% (29/31)	94% (29/31)	88% (29/33)	88% (58/66)
8. Palmedo et al.	1996	54	40/14	Planar	5 min a 10 min	20 mCi	88% (21/24)	87% (26/30)	84% (21/25)	90% (26/29)	87% (47/54)
				SPECT	30 min	20 mCi	83% (20/24)	83% (25/30)	80% (20/25)	86% (25/29)	83% (45/54)
9. Maffioli et al.	1996	24	0/24	Planar	30 min a 40 min	20 mCi	50% (7/14)	90% (9/10)	88% (7/8)	69% (9/13)	67% (16/24)
10. Clifford et al.	1996	147	89/59	Planar	5 min, 60 min	20 mCi	84% (36/43)	95% (100/105)	88% (36/41)	93% (100/107)	92% (136/148)
11. Carril et al.	1997	41	0/41	Planar	10 min	20 mCi	86% (19/22)	58% (11/19)	70% (19/27)	79% (11/14)	73% (30/41)
12. Buscombe et al.	1997	74	74/0	Planar	10 min	20 mCi	90% (48/53)	71% (15/21)	89% (48/54)	75% (15/20)	85% (63/74)
13. Ambrus et al.	1997	51	51/0	Planar	5 min, 2 h	20 mCi	95% (38/40)	73% (8/11)	93% (38/41)	80% (8/10)	90% (46/51)
14. Chen et al.	1997	61	61/0	Planar	10 min, 2 h	20 mCi	78% (25/32)	90% (26/31)	89% (25/28)	80% (28/35)	84% (53/63)
15. Becherer et al.	1997	70	45/35	Planar	15 min	20 mCi	67% (18/27)	96% (115/120)	78% (18/23)	93% (115/124)	90% (133/147)
				SPECT	30 min	20 mCi	88% (22/25)	91% (107/118)	67% (22/33)	97% (107/110)	90% (129/143)
16. Scopinaro et al.	1997	420	283/166	Planar	1 h a 2 h	20 mCi	85% (300/355)	90% (85/94)	97% (300/309)	61% (85/140)	86% (385/449)
17. Tiling et al.	1997	56	43/13	Planar	5 min	20 mCi	88% (29/33)	83% (19/23)	88% (29/33)	83% (19/23)	86% (48/56)
18. Helbich et al.	1997	75	73/42	Planar	15 min	17 mCi a 20 mCi	62% (16/26)	88% (43/49)	73% (16/22)	81% (43/53)	79% (59/75)
				SPECT	30 min	83% (20/24)	80% (39/49)	67% (20/30)	91% (39/43)	81% (59/73)	
19. Colella et al.	1997	227	—	Planar	—	—	82% (128/156)	89% (42/47)	96% (128/133)	60% (42/70)	84% (170/203)
20. Mekhmandorov et al.	1998	140	85/55	Planar	10 min a 20 min	20 mCi	84% (71/85)	85% (47/55)	90% (71/79)	77% (47/61)	84% (118/140)
Total		2009	1255/551(2.3)				85% (1029/1218)	89% (963/1086)	89% (1029/1152)	84% (963/1147)	86% (1992/2304)

Adaptado de Taillefer¹⁹

CONCLUSÃO

O maior valor da cintilografia mamária é a sua utilização nos casos de limitações da mamografia radiológica.

A mamografia permanece como o procedimento eletivo em rastreamento de mulheres assintomáticas, reservando-se, para situações especiais, a cintimamografia. Em pacientes sintomáticas, entretanto, a cintilografia com

o ^{99m}Tc -Sestamibi possui uma alta sensibilidade e melhora a especificidade da mamografia na detecção do câncer de mama, principalmente naquelas pacientes com mamas densas, densidades assimétricas, alterações mamárias pós-cirúrgicas ou radioterápicas, diferenciação de tecido necrótico e não-necrótico, constituindo-se em um método de auxílio diagnóstico considerável, podendo contribuir inclusive para a diminuição do número de biópsias cirúrgicas, com conseqüente redução do risco, estresse psicológico e custos para as pacientes.

KEYWORDS

Breast cancer;
Scintimammography.

ABSTRACT

MAMMARY SCINTIGRAPHY

The early detection of breast cancer using mammography as screening method lowered 30% breast carcinoma mortality in women over 50 years and also, allowing conservative procedures.

Mammography sensitivity has limitations in younger patients with dense fibroglandular tissue.

Scintimammography is suitable as a complementary method to mammography in patients with dense breasts, but has low sensitivity in lesions minor than one centimeter in diameter.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AKTOLUN C, BAYHAN H, KIR M. Clinical experience with ^{99m}Tc -MIBI imaging in patients with malignant tumores: preliminary results and comparison with ^{201}Tl . Clin Nucl Med 1992; 17: 171-6.
2. CLIFFORDEJ, ZAMUDIOCL. Scintimammography in the diagnosis of breast cancer. Am J Surg 1996; 172: 483-6.
3. CWIKLA JB, BUSCOMBE JR, KELLEHER SM, PARBHOO SP, THAKKAR DS, HINTON J et al. Comparison of accuracy of scintimammography and X-ray mammography in the diagnosis of primary breast cancer in patients selected for surgical biopsy. Clin Radiol 1998; 53: 274-80.
4. FLANAGANDA, GLADDING SB, LOVELL FR. Can scintimammography reduce "unnecessary" biopsies? Am Surg 1998; 64: 670-3.
5. HASSANI, SAHWEIL A, CONSTANTINIDES C, MAHMOND A, NAIR M, OMAR Y et al. Uptake and kinetics of ^{99m}Tc Hexakis 2-methoxy isobutyl isonitrile in benign and malignant lesion in the lungs. Clin Nucl Med 1989; 14: 333-40.
6. INCA. ESTIMATIVA DA INCIDÊNCIA E MORTALIDADE POR CÂNCER NO BRASIL EM 1999. Rio de Janeiro. Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer / Conprev, 1999.
7. KHALKHALI I, MENA I. The role of ^{99m}Tc Technetium-labeled sestamibi scintimammography in diagnosis of breast cancer. New Persp Cancer Diag Manag 1994; 2: 92-4.
8. KHALKHALI I, MENA I, DIGGLES L. Review of imaging techniques for the diagnosis of breast cancer: a new role of prone scintimammography using ^{99m}Tc Technetium-sestamibi. Eur J Nuc Med 1994; 21: 357-62.
9. KHALKHALI I, IRANIHA S, DIGGLES LE, CUTRONE JA, MISHKIN FS. Scintimammography: the new role of ^{99m}Tc Technetium-sestamibi imaging for the diagnosis of breast carcinoma. Q J Nucl Med 1997; 41: 231-8.
10. KHALKHALI I, KLEIN SR, VENEGAS RJ, MISHKIN FS, CUTRONE JA, TOLMOS J et al. Scintimammography analysis of nonpalpable breast lesions previously identified by conventional mammography. J Nat Cancer Inst 1998; 90: 846-9.
11. MORGAN JW, GLADSON JE, RAU KS. Position paper of the American Council on Science and Health on risk factors for breast cancer: established, speculated and unsupported. Breast 1998; 4: 177-97.
12. MULLERST, GUTH-THOUGELIDS B, CREUTZING GH. Imaging of malignant tumors with ^{99m}Tc - MIBI SPECT (abstract). Eur Med 1987; 28: 562.
13. NILOFF PH, SHEINER NM. False-negative mammograms in patients with breast cancer. Can J Surg 1981; 24: 50-2.
14. PALMEDO H, BIRSACK HJ, LASTORIA S, MAUBLANT J, PRATS E, STEGNER HE et al. Scintimammography with ^{99m}Tc Technetium-methoxyisobutylisonitrile: result of a prospective european multicentre trial. Eur J Nucl Med 1998; 25: 375-85.
15. PARKER SL, TONG T, BOLDEN S, WINGO P. Cancer statistics, 1997. CA 1997; 46: 5-28.
16. PELLINI MP, FONSECA LMB, AMARANTE JR JLM, FABRÍCIO NIM. Estudo cintilográfico de nódulos palpáveis da mama com ^{99m}Tc Tecnécio-tetrofosmin. Radiol Bras 1998; 343-8.
17. PICCOLO S, LASTORIA S, MUTO P, BAZZICALUPO L, BARTIROMO A, SALVATORE M. Scintimammography with ^{99m}Tc -MDP in the detection of primary breast cancer. Q J Nucl Med 1997; 41: 225-30.
18. POLLI RS, METTLER FA, BARSTOW AS, MORADIAN G, MOSKOWITZ M. Occult breast cancer: prevalence and radiographic detectability. Radiology 1987; 163: 459-62.
19. TAILLEFER R. The role of ^{99m}Tc Technetium-sestamibi and other conventional radiopharmaceuticals in breast cancer diagnosis. Sem Nucl Med 1999; 29: 16-40.
20. TAILLEFER R, ROBIDOUX A, TURPIN S, LAMBERT R, CANTIN J, LÉVEILLÉ J. Metastatic axillary lymph node ^{99m}Tc Technetium-MIBI imaging in primary breast cancer. J Nucl Med 1998; 39: 459-64.

Endereço para correspondência:

Gustavo Lanza de Mello

*Rua Gentios, 1.350 – Bairro Luxemburgo
30380-490 – Belo Horizonte, MG*



Ana Lúcia Rodrigues Resende Gomes
Carlos Cunha Gomes
Indelécio Garcia Chaves

LESÕES PALPÁVEIS DA MAMA

Rev bras Mastol 2000; 10 (3): 132-137

*Setor de Mastologia do Serviço de
Ginecologia e Obstetrícia da Universidade
Federal de Minas Gerais (UFMG).*

UNITERMOS

Doenças da mama;
Lesões palpáveis.

Aceito para publicação em janeiro de 2000

RESUMO

O encontro de uma lesão palpável da mama, seja pela paciente ou pelo médico, determina a realização de exames complementares no intuito de esclarecer a sua natureza, se benigna ou maligna. Relatamos a experiência de nosso serviço, no qual as doenças mamárias são responsáveis por cerca de 30% das consultas entre as mulheres que procuram o Ambulatório de Ginecologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

INTRODUÇÃO

As afecções mamárias podem ter origem congênita, inflamatória, traumática, neoplásica ou hormonal, entretanto a etiologia de grande parte dessas doenças é obscura. Não há definição se certas condições são o resultado de infecção, inflamação química, alterações degenerativas da idade ou metaplasia. Há ainda a possibilidade dessas anomalias estarem ligadas a influências genéticas e a agentes infecciosos como vírus¹⁶.

Histologicamente, os tumores malignos e benignos são divididos em epiteliais, mistos e outros, na classificação da Organização Mundial de Saúde, a mais citada na literatura.

A presença de uma lesão palpável da mama determina a necessidade de um adequado diagnóstico para que se possa estabelecer a conduta a ser seguida. O objetivo desse artigo é mostrar parte da experiência por nós acumulada e a conduta adotada, associada à uma revisão da literatura.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico se inicia com uma história clínica cuidadosa que inclua a data de exame, a idade da paciente e a queixa principal. São importantes a data de início, a duração e as características dos sintomas, a presença e

as características da dor e de descarga papilar, se bilateral, espontânea ou provocada, a história familiar, principalmente dos casos de câncer de mama e os antecedentes obstétricos. Estudo caso-controle realizado em nosso serviço demonstrou que a história familiar de câncer de mama e ser nulípara ou ter menos de 6 filhos são os mais importantes fatores de risco em 300 mulheres portadoras de câncer de mama⁹.

O exame físico bem feito é essencial para um correto diagnóstico e a indicação do tratamento apropriado. A presença de nódulos, eritema, edema, retração e ulceração são elementos importantes para o diagnóstico diferencial entre lesões benignas e malignas. A axila e a fossa supra-clavicular poderão ser palpadas com a paciente em pé ou sentada. A grande importância do exame físico completo é reforçar a técnica do auto-exame, já que a maioria dos casos de tumores da mama são encontrados pelas próprias pacientes. É achado usual um espessamento maior do tecido mamário no quadrante súpero-lateral. Na mulher no menacme, a maior parte do tecido mamário se encontra nesse quadrante e ao redor do complexo areolar, aí se localizando a maioria das doenças mamárias. Alguns achados palpatórios, fisiológicos ou não, podem necessitar de reavaliação em outra fase do período menstrual¹³.

A documentação dos achados físicos deve ser cuidadosa, incluindo um diagrama, indicando as características principais como lado acometido, tamanho e condições associadas. O prontuário que utilizamos é único, para doenças benignas e malignas, preenchido em numerais, o que facilita a compilação dos dados para pesquisas.

EXAMES COMPLEMENTARES

Punção-biópsia aspirativa com agulha fina (PAAF)

A PAAF está indicada nos casos de massas mamárias dominantes, não havendo contra-indicações à sua realização. A sensação tátil produzida pela agulha ao atravessar a massa pode trazer informações clínicas. Assim, durante a punção de um cisto, tem-se a impressão de perfurar-se um balão cheio de água. Os tecidos fibrosos e cicatriciais são densos e resistentes. Os fibroadenomas dão a sensação tátil de perfurar uma borracha e seus tecidos tendem a prender-se à agulha de forma que sua retirada exige mais esforço. Os carcinomas, sobretudo os ductais, produzem sensação tátil arenosa, semelhante a “batata crua”. As complicações são raras desde que o local seja compri-

mido¹². A possibilidade de semeadura neoplásica no trajeto da agulha parece ser uma preocupação apenas teórica, uma vez que estudos bem conduzidos não confirmam esse dado, e não há alteração na mamografia, quando os critérios técnicos são respeitados¹². Na Suécia, o índice de acerto das citologias para neoplasias sólidas da mama chega a quase 100%⁶.

Biópsia de fragmento

A biópsia de fragmento ou biópsia percutânea ou *core biopsy* consiste na retirada de cinco a oito fragmentos de uma lesão mamária cuja natureza histológica quer se conhecer. Realizada por uma pistola especial, pode ser dirigida por ultra-som ou estereotaxia¹⁴. Possui especial importância na indicação do tratamento definitivo para as pacientes com diagnóstico de carcinoma de mama. Em uma avaliação de 64 pacientes com nódulos maiores que 1 cm, constatamos 97,6% de sensibilidade e 100% de especificidade para essa amostra, comparada ao exame anátomo-patológico da peça operatória³.

Mamografia e ultra-sonografia

Apesar da mamografia não demonstrar aproximadamente 10% dos cânceres mamários, ela é fundamental no estudo dos demais locais da mama afetada bem como da outra mama, quanto às lesões não palpáveis. As características importantes para as massas sólidas são densidade, tamanho, forma, margens, orientação, localização, presença de halo e calcificação. Dentre as técnicas radiológicas auxiliares disponíveis estão a compressão localizada e a magnificação. As outras incidências, a ultra-sonografia, a tomografia e a ressonância magnética podem ser complementares^{8,11}.

A ultra-sonografia contribui com a mamografia avaliando massas localizadas ou circunscritas, não palpáveis, principalmente nas pacientes jovens. Realizada com um transdutor de arranjo linear, de campo próximo, manual, de 7,5 MHz, pode diferenciar as massas císticas das sólidas com o mesmo grau de confiabilidade observado em relação aos ovários^{8,11}.

TIPOS HISTOLÓGICOS

Tumores malignos

Dentre os tumores malignos de mama, o carcinoma é o mais freqüente. Em 1996, foram diagnosticados

184.300 novos casos nos EUA. A incidência do câncer aumenta com a idade e cerca de 77% dos novos casos ocorrem em mulheres com mais de 50 anos. Toda neoplasia se desenvolvendo em mulheres pós-menopáusicas deve ser vista como suspeita, até prova em contrário. Estudo realizado nessa instituição constatou que a maioria dos casos de câncer de mama encontrava-se em estádios clínicos mais avançados, diminuindo a possibilidade de cura, ao contrário do que ocorre nos países desenvolvidos¹⁰.

Clinicamente, os tumores malignos apresentam importantes características ao exame físico. Geralmente, a consistência tende a ser endurecida, os limites mal definidos, podendo haver acometimento da pele com retrações, edema e até ulcerações. Os tumores malignos palpáveis tendem a ser bem identificados na mamografia sendo em geral representados por um tumor espiculado. Todavia, os tumores bem circunscritos como os carcinomas medulares, mucinosos ou papilares podem ser confundidos com tumores benignos⁸.

As características à ultra-sonografia são ditas primárias e secundárias. As primárias são: massa muito hipocóica em relação ao tecido adiposo ou com ecos heterogêneos no interior; contornos irregulares ou borrados; margens geralmente angulares com o diâmetro ântero-posterior maior que os diâmetros longitudinais e transversais, lesão mais alta que larga; parede posterior em geral com atenuação acústica. As características secundárias mostram: invasão da camada anterior da fáscia superficial e do tecido glandular interpretadas por borramento do espaço subcutâneo adiposo adjacente ao tumor; linhas ecogênicas na superfície do tumor por invasão dos ligamentos de Cooper; dilatação ductal por invasão tumoral e espessamento da pele. A dilatação dos linfáticos da derme é encontrada no carcinoma inflamatório. Ainda alguns testes dinâmicos como a não compressibilidade, a persistência da sombra acústica, a imobilidade da massa e do halo. Deverá ser pesquisada a presença de adenomegalia^{8,11}.

Tumores benignos

Fibroadenoma

Constituem os tumores mais comuns da mama, acometendo principalmente mulheres abaixo de 25 anos. Podem ser observados em mulheres menopausadas, mas, nesse grupo etário, o mais provável é que eles tenham surgido antes da menopausa e se tornado visíveis após a instalação desta, devido à involução dos tecidos que o cercam.

O fibroadenoma resulta do crescimento do epitélio e do estroma periductal, consistindo de uma formação nodular, pseudo-encapsulada. A etiologia não é claramente conhecida, no entanto, em função da ocorrência mais freqüente em mulher jovem, atribui-se a sua origem ao estímulo estrogênico. O crescimento, durante a gravidez, a variação de tamanho, durante o ciclo menstrual, e a existência de receptores de estrogênios reforçam essa hipótese. As características muito típicas desse tumor, bem delimitados, indolores, móveis e de contornos arredondados ou lobulados, tornam o diagnóstico essencialmente clínico. Freqüentemente são únicos, porém, em 15% dos casos, surgem múltiplos na mesma mama ou mesmo bilaterais. Embora ocasionalmente alcancem grandes volumes, na maioria das vezes o seu diâmetro se situa entre 2 cm e 4 cm. Aparecem à mamografia como massas bem definidas, arredondadas ou ovaladas e de densidade intermediária. Em mamas muito densas, podem apresentar um halo luzente e também diversos tipos de calcificações. Nas jovens, a sua visibilização é dificultada devido à radiosensibilidade semelhante entre o fibroadenoma e o parênquima mamário. À ultra-sonografia apresentam-se como imagens nodulares hipocogênicas de limites nítidos e regulares, podendo, às vezes, ser indistinguíveis de uma neoplasia maligna. Em 92% dos casos tem ecos internos e mais de 70% deles tem ecotextura homogênea. A transmissão retrotumoral pode ser isoecóica, levemente reforçada ou atenuada. Em geral, não se deformam à compressão e também não evidenciam alterações do seu padrão ecogênico interno^{1,4,15}.

Uma vez que não tendem a regredir espontaneamente e podem aumentar de volume com o passar do tempo, a excisão simples é o tratamento de escolha. Os fibroadenomas muito pequenos, perceptíveis apenas ao exame mamográfico, podem, por vezes, ser observados sem a necessidade de retirá-los dependendo de sua duração clínica. Em pacientes com idade inferior a 20 anos admite-se a simples observação periódica, postergando-se a decisão cirúrgica, a ser discutida entre o médico e sua paciente, uma vez que a transformação maligna é extremamente rara e nunca ocorre antes dessa idade. Um tipo especial é o fibroadenoma juvenil que ocorre na puberdade, crescendo rapidamente, deformando a mama, podendo ser confundido com tumores ou com hipertrofia virginal.

Cistossarcoma Phyllodes

Embora consagrada pelo uso a denominação é inadequada. A denominação foi adotada devido ao aspecto macroscópico do tumor, ao ser descrito, em 1838, por Müller, na Alemanha. Cisto em *phyllodes*, que significa folha em grego, pelas projeções em forma de folhas no

interior de cavidades císticas observadas nessa neoplasia. O termo sarcoma foi utilizado para demonstrar o aspecto carnoso do tumor, já que Müeller sabia tratar-se de tumor benigno. Mais recentemente, a OMS propôs o termo fibroadenoma hiper celular em função da intensa celularidade do conjunto.

Neoplasia rara, de origem histológica mista epitelial e conjuntiva, como o fibroadenoma comum. Corresponde a menos de 5% de todos os fibroadenomas e a menos de 1% de todos os tumores da mama. Incide mais freqüentemente em torno da quinta década de vida, sendo assintomáticos no início, podendo tornar-se dolorosos quando o crescimento é importante. Em alguns casos atingem proporções inusitadas, deformando a mama⁵.

Aparecem como lesões arredondadas ou ovaladas e de margens lisas, circunscritas, podendo ser multilobuladas, tanto à mamografia quanto à ultra-sonografia. O padrão ecogênico pode ser homogêneo ou heterogêneo e à compressão não há alteração de forma. A intensidade da atenuação retrotumoral é variável.

É o tumor benigno da mama com maior potencial de malignização (cerca de 17% a 27%). O tratamento é eminentemente cirúrgico com margens cirúrgicas amplas; em casos que atinge grandes dimensões, pode ser necessária a mastectomia subcutânea, com inclusão de prótese de silicone, ou a mastectomia simples quando acomete toda a mama.

Macrocistos

Os cistos macroscópicos, ou macrocistos, são com os fibroadenomas a causa mais comum de nódulos dominantes mamários. Podem ocorrer em mulheres jovens, mas são mais comuns na faixa etária entre 35 a 50 anos. Após a menopausa, quando a maioria desaparece, poderá desenvolver-se ocasionalmente, sobretudo com o uso da terapia de reposição estrogênica.

A consistência depende da pressão do líquido contido no interior e da quantidade de tecido mamário normal circundante. São flutuantes e de consistência amolecida, quando a pressão é baixa, ou podem ser percebidos como tumores sólidos, quando tensos e profundos. Geralmente são isolados e únicos, às vezes, múltiplos, de aparecimento súbito ou de forma gradual, podendo desaparecer tão rapidamente quanto surgiram. A dor localizada é a principal queixa em cistos de crescimento rápido, decorrente da distensão dos tecidos vizinhos ou do escape de líquido para os tecidos circun-jacentes, causando uma reação inflamatória estéril. As

descargas papilares associadas a cistos macroscópicos são pouco comuns.

Aparecem à mamografia como nódulos ovalados ou arredondados, densidade alta, delimitados e de bordas lisas. Ocasionalmente o líquido pode conter calcificações e à mamografia, quando realizada posição ortostática, pode apresentar o aspecto característico de “xícara de chá”. O diagnóstico definitivo é realizado pela ultra-sonografia, com visibilização de imagem anecóica, margens lisas e demarcadas, reforço acústico posterior, podendo ser visível também o sombreamento bilateral das bordas.

A retirada completa do líquido do interior poderá ser não apenas diagnóstica como terapêutica. A área deverá ser palpada após a aspiração do conteúdo, para se verificar a existência de tumores residuais ou subjacentes. A citologia do líquido não é considerada um procedimento custo-eficaz e, apenas raramente, no caso de ser hemorrágica, tem algum valor clínico. Mesmo quando existe um carcinoma intracístico, raramente a citologia consegue definir o diagnóstico.

A ressecção está indicada nas seguintes situações: citologia suspeita, tumor residual após punção, cistos recidivantes e gigantes com mais de 50 ml de líquido. A incidência de carcinomas intracísticos está em torno de 1/1.000 cistos palpáveis, mas a relação dos macrocistos com o câncer é controversa.

Cisto sebáceo

Cisto de inclusão intracutânea, bem demarcado, contíguo à pele e possuindo aspecto mamográfico tipicamente benigno, podendo ocorrer calcificação. Surgem, à ultra-sonografia, como tumores superficiais, bem demarcados e de margens lisas, contendo ecos em seu interior. Podem ou não ter transmissão acústica. A conduta é a exérese cirúrgica.

Lipoma

É uma neoplasia benigna do tecido adiposo, de consistência macia e grande mobilidade. À mamografia apresentam uma cápsula fina, podendo deslocar o tecido mamário normal quando atingem grandes proporções. À ultra-sonografia, aparecem como tumor de densidade adiposa com reforço acústico posterior, ecos internos homogêneos e margens lisas demarcadas. À compressão, a forma desses tumores se altera e o padrão ecogênico interno se torna mais homogêneo. Deve ser feito o diagnóstico diferencial com certas neoplasias que apresentam consistência amolecida, como o sarcoma. O tratamento é a exérese cirúrgica.

Fibroadenolipomas ou hamartomas

São tumores histologicamente benignos e bem circunscritos que não possuem uma cápsula verdadeira e que se compõem de quantidades variáveis de gordura e de tecidos glandulares e conjuntivos fibrosos. Estas lesões são raras. Na mamografia surgem como tumores bem definidos, compostos por quantidades variáveis de gordura e tecido glandular e com diâmetros máximos de 15 cm. Na sua visualização mamográfica, há densidades muito baixas (gordura) até muito altas (parênquima)⁸. Evans encontrou 8 casos em 8 mil mamografias realizadas⁸.

Galactocele

Uma galactocele significa um cisto cheio de leite, provavelmente formado pela superdistensão de um ducto lactífero. Quase sempre se apresenta como um tumor mamário firme e indolor, localizado com maior frequência nos quadrantes superiores além dos limites da aréola. As galactocelas surgem em mulheres jovens, logo após lactação e contêm leite no seu interior. Costumam ser pequenas, arredondadas e subareolares aparentando-se, na mamografia, como tumores radioluzentes em uma mama lactante de alta densidade. A ultra-sonografia revela tumor anecóico de limites nítidos, sem reforço posterior^{8,11}. A compressão pode alterar a forma do tumor. A aspiração diagnóstica costuma ser curativa. Após a aspiração é comum recomendar-se bolsas de gelo nas áreas circunjacentes à lesão. Alguns casos raros necessitam de até quatro punções, mas a cirurgia raramente é necessária.

Tumores raros

Tumores de células granulares. Quando presentes, simulam carcinoma clínica e radiologicamente. Ocorrem durante menacme, implicando hormônios na sua etiopatogenia, sendo mais comuns em negras e nos quadrantes súpero-mediais. Histologicamente, são iguais aos de outros sítios, sendo a característica predominante a granulosidade do citoplasma. Acreditava-se que a origem era miogênica, entretanto, hoje, admite-se a origem neurogênica.

Hemangiomas. Raros, geralmente achados incidentalmente, não originando tumor. A importância se resume na diferenciação com o angiossarcoma.

Leiomiomas. Geralmente são vistos na região areolar e raramente ocorrem no parênquima mamário.

Mioepiteliomas. A célula mioepitelial é contrátil, localizada entre a lâmina basal e o epitélio ductal ou acinar. São raros.

Fibromatose. Na literatura, há cerca de 30 casos relatados. Em geral, simulam fibromatose de outros sítios como os tumores dermóides da cavidade abdominal e são caracterizados por uma proliferação invasiva, não encapsulada de fibroblastos bem diferenciados. Esses tumores não se metastatizam, mas têm alta capacidade de recorrência. Radiologicamente, podem simular carcinoma.

Tratamento cirúrgico dos tumores benignos

A cirurgia dos tumores mamários tem uma particularidade importante: a necessidade de atenção ao aspecto estético. A incisão deve ser preferencialmente arciforme, evitando a radiada, deve acompanhar as linhas dinâmicas de Langerhans, que, na mama, são concentricamente circulares em torno da aréola e do mamilo⁷. De acordo com a localização do tumor, quatro vias de acesso podem ser utilizadas: periareolar, axilar, inframamária, para-areolar. A anestesia geral raramente é necessária, podendo-se empregar a infiltração local com lidocaína ou o bloqueio intercostal.

O aspecto psicológico, além do estético, da portadora de tumor da mama deve merecer especial atenção. Essas pacientes temem o câncer e portanto é necessário amenizar a ansiedade.

CONCLUSÃO

Um tumor mamário palpável e persistente exige investigação. A mamografia isolada não descarta a possibilidade da lesão ser maligna em pacientes com tumores palpáveis. A ultra-sonografia mamária ou a mamografia ampliada da área que contém o tumor podem fornecer informações adicionais e identificar estruturas císticas ou variáveis da arquitetura mamária normal, responsáveis pela alteração palpatória.

Sempre que os resultados forem concordantes, a tríade diagnóstica, o exame clínico, a PAAF e a mamografia, tem condições de estabelecer um diagnóstico clínico bastante confiável. A maioria das doenças benignas da mama pode ser adequadamente investigada apenas com o auxílio dessa tríade, permitindo o acompanhamento e o tratamento futuro de forma confiável. A biópsia de fragmento tem suas indicações nos casos em que se deseja esclarecer a natureza da lesão. No entanto, em caso de nódulo dominante, sempre que alguma dúvida permanecer no diagnóstico, ou caso o médico ou a paciente estejam inseguros ou ansiosos em relação à tríade diagnóstica, será preciso proceder a uma biópsia a céu aberto para o estabelecimento do quadro histopatológico exato.

KEYWORDS

Breast diseases;
Palpable lesions.

ABSTRACT

PALPABLE BREAST LESIONS

The clinical finding of a palpable breast lesion by the physician or even by the patient, will determine complementary exams in order to identify if the lesion is benign or malign. This study describes the experience in a Breast Clinic with this kind of lesion. Breast diseases are responsible for 30% of appointments among women at gynecological clinic of Clinical Hospital of UFMG.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARCURI RA, ALVES EC, CASTRO AAOL. Patologia das lesões benignas da mama. In: Franco JM. Mastologia. Formação do especialista. Rio de Janeiro: Atheneu. 1999; 50-7.
2. BERG JW, ROBBINS GF. A late look of the safety of aspiration cytology. Cancer 1962; 15: 826-7.
3. CANÇADO AV. Análise da validade da biópsia de fragmento guiada por ultra-som no pré-operatório de pacientes com suspeita clínica de câncer de mama. Belo Horizonte: 1998. Tese de Mestrado, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.
4. CHAGAS CA, SOARES A, PEREIRA AS, LUNA M, OLIVEIRA C. Conduta para os nódulos mamários. Femina 1999; 27: 195-202.
5. DECKES PJ, RICCI A. Pain and lumps in the female breast. Hosp Practice 1992; 28: 67-94.
6. DIXON JM, ANDERSON TJ, LAMB BJ. Fine needle aspiration cytology in relationship to clinical examinations and mammography in the diagnosis of a solid breast mass. Br J Surg 1984; 71: 593-6.
7. DUDA RB. Indicações e técnicas de biópsia da mama. In: Ariel IM, Cahan AC. Tratamento das lesões pré-malignas e do carcinoma inicial da mama. Rio de Janeiro: Revinter. 1994; 73-81.
8. EVANS WP. Breast masses. Radiol Clin N Am 1995; 33: 1085-99.
9. GOMES ALRR, GUIMARÃES MDC, GOMES CC, CHAVES IG, GOBBI H, CAMARGOS AFC. A case-control study of risk factors for breast cancer in Brazil, 1978-1987. Int J Epidemiol 1995; 24: 292-9.
10. GOMES ALRR, GUIMARÃES MDC, GOMES CC, CHAVES IG, GOBBI H, CAMARGOS AFC. Avaliação anatomopatológica e clínica de 300 casos de câncer de mama. Ars Cv 1999; 5: 3-10.
11. HALL FM. Probably benign breast nodules: follow-up of selected cases without initial full problem solving imaging. Radiology 1995; 194: 305.
12. HINDLE WH. Tratamento atual das doenças da mama. Avaliação diagnóstica. Clin Obstet Ginecol Am N 1994; 4: 509-27.
13. MARCHANT DJ. Tratamento atual das doenças da mama. Clin Obstet Ginecol Am N 1994; 3: 497-559.
14. PARKER SP. A practical approach to minimally invasive breast biopsy. Radiology 1996; 200: 11-20.
15. SILVA SZC. Doenças benignas da mama. In: Chaves IG. Mastologia. Rio de Janeiro: Medsi. 1999; 39-83.
16. SMALLWOOD JA. The normal breast. In: Smallwood JA, Taylor I. Benign breast disease. London: British Library. 1990; 1-12.

Endereço para correspondência:

Ana Lúcia Rodrigues Resende Gomes
Rua José Joaquim Queiróz Júnior, 577 – Centro
Caixa Postal 325 – 36400-000
Conselheiro Lafaiete, MG
E-mail: gomes@utranet.com.br



Auro Del Giglio
Israel Bendit
Alfredo Barros

*Disciplinas de Hematologia e
Oncologia da Faculdade de
Medicina da Fundação ABC
e de Ginecologia da
Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.*

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

Rev bras Mastol 2000; 10 (3): 138-147

UNITERMOS

Câncer de mama;
Aconselhamento genético.

RESUMO

A predisposição hereditária a tumores de mama é responsável por 5% a 10% de todos os casos dessa neoplasia. A maioria desses casos se deve às mutações em dois genes recentemente identificados denominados BRCA-1 e BRCA-2. Entretanto, apesar da baixa incidência desses tumores, o risco cumulativo dessas mulheres e de suas familiares para desenvolvimento de carcinomas de mama e de ovário é muito maior que a população geral. Por meio de um adequado aconselhamento podemos identificar mulheres com risco elevado de terem herdado essa susceptibilidade, orientá-las e, inclusive, por testes moleculares hoje disponíveis, estratificar o seu risco com muito maior precisão. Dado ao recente desenvolvimento do campo da quimioprevenção de tumores mamários, poderemos ainda, no futuro, modular esse risco farmacologicamente para benefício dessas mulheres. Discutir-se-ão, nesse trabalho, as bases da predisposição genética, do aconselhamento e as alternativas para a prevenção do câncer de mama nessas pacientes.

Aceito para publicação em março de 2000

INTRODUÇÃO

Acredita-se que cerca de 5% a 10% dos tumores da mama sejam hereditários¹³. As principais síndromes familiares que compõe o espectro de susceptibilidade genética para tumores de mama incluem: a) câncer de mama; b) câncer de ovário e mama; c) Síndrome de Li-Fraumeni; d) Síndrome de Cowden; e) Síndrome Ataxia – telangiectasia^{4,20}. Apesar da incidência do câncer de mama hereditário ser relativamente pequena, o risco cumulativo de mulheres portadoras de mutações em um dos genes responsáveis por essa predisposição pode chegar até 80%⁹. Depreende-se, portanto, a enorme oportunidade

que existe para a prevenção de tumores em familiares portadores dessas alterações genéticas e de prevenção secundária nas pacientes portadoras que já tiveram diagnóstico de câncer. Devido aos recentes avanços nessa área, pacientes e familiares requisitarão, portanto, cada vez mais o conselho do mastologista. Este, por sua vez, deverá conhecer os princípios da avaliação do risco individual de uma dada paciente de albergar ou não uma alteração genética predisponente e as indicações de submetê-la ou não aos testes moleculares hoje disponíveis para detecção dessas anormalidades. Adicionalmente, a discussão da conduta oncológica em relação à paciente e de atitudes preventivas em relação

A comparação faz a diferença **TAXOTERE[®]** DOCETAXEL

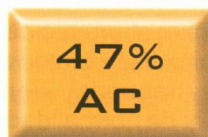
**CÂNCER DE MAMA
METASTÁTICO**

**EFICÁCIA SUPERIOR
AO PADRÃO.⁽¹⁾**

**TAXA DE RESPOSTA GLOBAL
(P=0,012)**



**DOXORRUBICINA[®]
+ TAXOTERE[®]**



**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

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.**

a ela e seus familiares deverão também ser incorporados à prática clínica diária do mastologista.

Nosso intuito, nessa revisão, é abordar esses temas dentro de um contexto prático à luz das novas conquistas no campo da quimioprevenção dos tumores de mama.

BASES DA SUSCEPTIBILIDADE GENÉTICA A TUMORES

O intrincado mecanismo do ciclo celular envolve a interação organizada de proteínas codificadas por um grande número de genes. Destacam-se entre essas proteínas ciclinas e enzimas com atividade de adicionar (fosforilases) ou retirar (fosfatases) grupamento de fosfato de outras proteínas levando assim à ativação ou inibição de suas funções.

Esse grande número de proteínas a que aludimos é necessário para que mensagens do meio extracelular sejam veiculadas para o núcleo da célula e para que, uma vez que a célula inicie o seu processo de duplicação, se constitua toda a maquinaria celular necessária para levar a cabo esse processo⁹.

Os genes que são responsáveis por estimular positivamente esse processo de duplicação celular podem, por sua vez, sofrer alterações que levam a sua hiperativação como por exemplo: a) adição (inserção) ou subtração (deleção) de material genético; b) por um aumento do seu número de cópias (amplificação); ou c) por alterações em uma única base nitrogenada (mutação). Essas alterações, ao aumentar a função desses genes, podem, portanto, acarretar uma desregulação do processo de divisão celular na direção de um aumento desordenado da proliferação celular. Quando essas alterações moleculares ocorrem em um desses genes (protoncogene) e este então, como resultado dessas alterações, assume um papel facilitador no processo de duplicação celular, dizemos que ele se converteu em um oncogene⁹.

Vários oncogenes já foram descritos e as funções de seus protoncogenes originais foram localizadas em vários processos necessários para a regulação do ciclo celular como por exemplo: a) receptores de membrana celular para fatores de crescimento exógenos (HER2/NEU/erb B2); b) receptores para hormônios esteróides (ER) ou retinóides; c) proteínas que transmitem a informação oriunda de receptores até o núcleo da célula (fatores de transcrição) que se complexam com o DNA de certos genes nas suas porções reguladoras (regiões promotoras) estimulando ou inibindo a formação de RNA mensageiro (transcrição). Várias outras etapas do ciclo celular podem ser alteradas

pela ação de oncogenes. Portanto, alterações moleculares em protoncogenes, ao transformá-los em oncogenes, levam a um ganho de função e a ativação de apenas uma das cópias de um protoncogene já é suficiente para influir positivamente no processo de divisão celular (Figura 1).

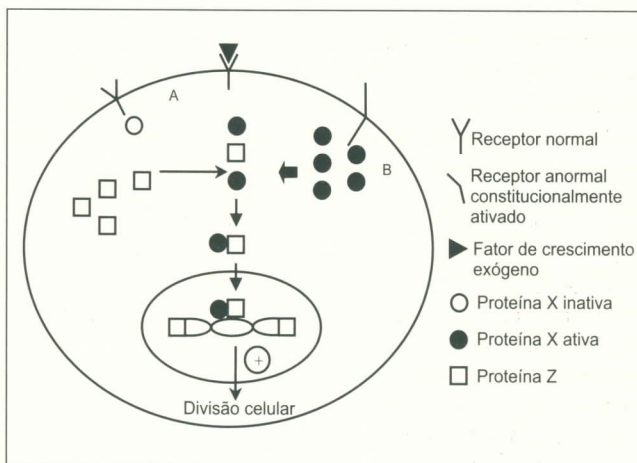


Figura 1 – Modelo hipotético da ativação de um proto-oncogene. A) Mecanismo fisiológico de ativação. Quando o receptor se liga a um fator de crescimento exógeno, a proteína X se ativa ligando a proteína Z. O complexo X-Z (fator de transcrição) é capaz de se unir no núcleo da célula à porção promotora de genes específicos, levando à estimulação de genes ligados à proliferação celular e/ou à inibição de genes impeditivos desse processo. B) Mecanismo patológico de ativação. Por uma mutação, o receptor é ativado constitucionalmente, não mais precisando da ligação do fator de crescimento para fazê-lo. O processo de ativação da proliferação passa a ser contínuo e desregulado, podendo levar à formação de uma neoplasia

Um outro grupo de genes é responsável em condições fisiológicas pela inibição do processo de divisão celular e/ou pelo preparo de defeitos do DNA. Esses genes, denominados genes supressores de tumores, para perderem a sua função devem ter as suas duas cópias existentes (uma em cada um dos dois cromossomos da célula tumoral) inativadas. Quando essa dupla inativação ocorre em um contexto esporádico (não familiar) e apenas em um tecido como, por exemplo, na mama, dizemos que tal alteração é somática e não hereditária. Entretanto, tal situação é rara e a condição mais freqüente é a herança familiar da inativação de uma das cópias de um desses genes e a aquisição da outra inativação no curso da vida da paciente, nas células que darão origem ao tumor mamário. Dizemos, então, que a paciente herdou inativação de uma das cópias do gene supressor de tumores, constitucionalmente, a alberga em todos os tecidos de seu corpo e tem, portanto, a capacidade de transmiti-la a seus descendentes (alteração *germ-line*). O padrão clássico de herança, nesses casos, é dominante com penetrância variável.

Como essas alterações *germ-line* estão presentes em todos os tecidos de uma paciente, o seu rastreamento pode ser feito a partir do DNA de qualquer um de seus tecidos, utilizando, usualmente, pela facilidade de obtenção, as células mononucleares do seu sangue periférico (Figura 2).

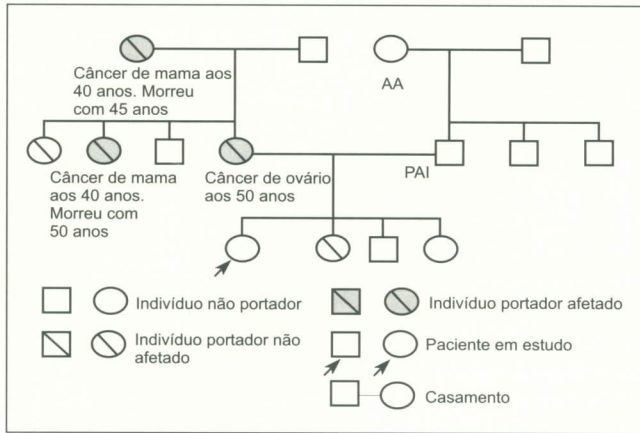


Figura 2 – Modelo hipotético de um heredograma, em que a mãe de uma paciente é portadora de uma cópia de um gene supressor inativado herdado de tumores, por sua vez, da avó. Um de seus filhos poderá herdar agora essa predisposição pela herança de uma cópia inativada desse gene. Esse gene inativado estará presente em todos os tecidos desses indivíduos. Observa-se que o que se transmite de uma geração para outra é a inativação de uma das cópias de um gene supressor de tumores que confere apenas uma predisposição ao desenvolvimento de um câncer. Não são todos os portadores de uma mutação nesses genes, entretanto, que irão desenvolver câncer. Os fatores responsáveis por determinar a penetrância dessas alterações genéticas são ainda desconhecidos

Os mecanismos moleculares capazes de levar a inativação de uma ou das duas cópias de um gene supressor de tumores são semelhantes aos anteriormente citados para a ativação dos protooncogenes como inserções, deleções ou mutações.

A predisposição genética a tumores é usualmente medida pela herança da inativação de genes supressores de tumores. No caso de tumores mamários, destacam-se os genes supressores de tumores *BRCA-1* e *BRCA-2* que estão relacionados à maioria dos casos de câncer de mama hereditários. A inativação do gene *p53*, também considerado um gene supressor de tumores, é o responsável quando transmitida hereditariamente, pela síndrome de Li-Fraumeni que pode se manifestar pela presença de tumores dos mais diversos tipos (inclusive mamários) em uma dada família e em mesmo paciente^{4,20} (Figura 3).

Cumprir lembrar, entretanto, que apesar do risco cumulativo da manifestação de um tumor em um paciente que herdou uma cópia do gene inativo ser muito maior que a população geral, a ocorrência de um tumor ao longo da vida desses pacientes não é inexorável, dependendo de muitas variáveis como fatores hormonais, ambientais e genéticos ainda desconhecidos (Figura 2).

Acredita-se que muitos desses genes supressores de tumores como *BRCA-1*, *BRCA-2* e *p53* estejam envolvidos, como mencionados anteriormente, nos processos de reparo do DNA^{9,17}. Durante a duplicação do DNA, no contexto da divisão celular, ocorrem, mesmo em situações fisiológicas, erros que são rapidamente removidos e reconstituídos pela maquinaria de reparo de

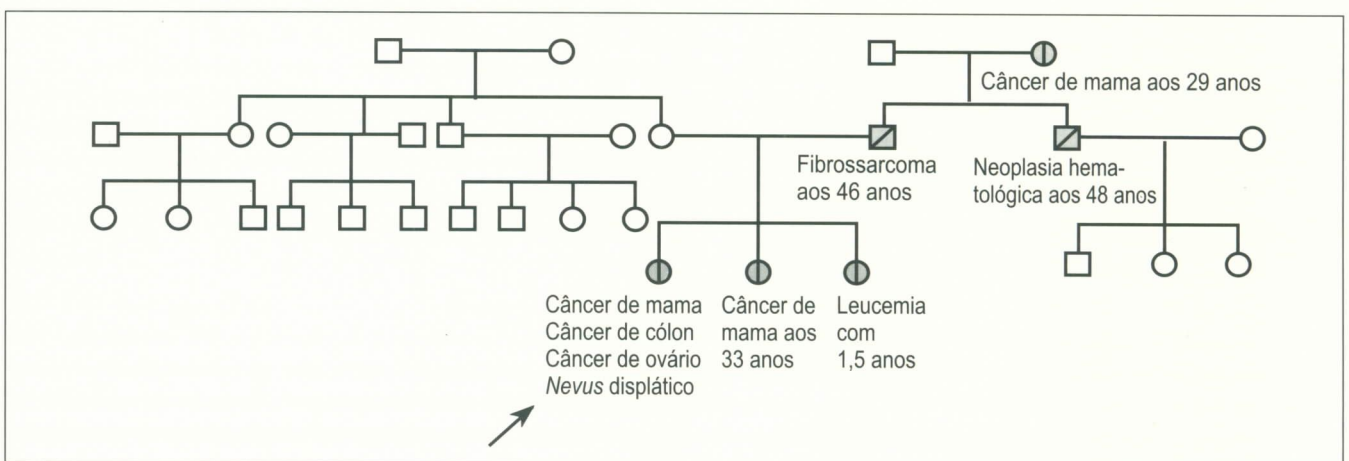


Figura 3 – Heredograma de uma paciente com síndrome de Li-Fraumeni. O seqüenciamento dos exons 5 e 9 do gene *p53* demonstrou, na paciente assinalada com uma seta, uma mutação no exon 5 no nucleotídeo 437. Em consequência dessa mutação, houve substituição do triptofano (TGG para um *stop codon* (TAG) com truncamento da cadeia protéica (vide legenda da figura 2). As idades descritas são as de falecimento dos membros da família que morreram em decorrência dos seus tumores indicados

DNA da célula. O processo de reparo, por sua vez, depende de uma série de proteínas responsáveis pelo reconhecimento e pela excisão das bases nitrogenadas erradamente acrescentadas, bem como pela sua reposição por bases corretas na nova fita de DNA que se está formando. Quando um ou mais dos genes responsáveis pelo processo de reparo do DNA for defeituoso, ou seja, tiver as suas duas cópias inativas em uma dada célula, esta passa a transmitir para as suas células filhas uma série de erros em seu material genético que serão acrescidos paulatinamente ao genoma das células que dela descendam à medida que sucessivas divisões celulares forem ocorrendo. Assim, cria-se um estado de profunda instabilidade genética na progênie dessas células profícuo à instalação de alterações em outros genes ligados a processos fundamentais para a carcinogênese como proliferação celular, citoadesão, angiogênese e formação de metástases.

O gene p53, por exemplo, é responsável em situações fisiológicas pelo controle de qualidade da duplicação do DNA celular e é também cognominado de “guardião de genoma”. Quando ocorrem erros no processo de duplicação celular, o gene p53 atua como um fator transcricional ligando-se ao DNA e ativando genes que inibem a progressão do ciclo celular, permitindo dessa maneira que se processe o reparo do DNA. Entretanto, em certas situações, o p53 pode estimular o gene BAX que acarreta, por sua vez, o desencadeamento do processo de morte celular programada (apoptose).

Acredita-se, assim, que, em condições usuais, a atividade do gene p53 seria, portanto, impedir que erros na duplicação do DNA passem de uma célula à sua progênie, chegando, em condições extremas, a acarretar a sua própria apoptose⁵. Evidências recentemente acumuladas sugerem que os genes BRCA-1 e BRCA-2 também estejam envolvidos no processo de reparo do DNA^{2,17,21}.

BRCA-1 e BRCA-2

Estima-se que cerca de 30% a 70% dos casos de câncer de mama e cerca de 90% de câncer de ovário hereditário sejam devidos à mutações dos genes BRCA-1 e BRCA-2¹⁸.

O BRCA-1 é um gene localizado no cromossomo 17 q21 e composto de 5.500 pares de bases. Esse gene foi descrito em 1990 e clonado em 1994¹⁵.

O gene BRCA-2, localizado no cromossomo 13, foi clonado em 1995²⁸ e é constituído de cerca de 11 mil

pares de bases. As mutações podem ocorrer em toda a extensão desses genes, o que em muito dificulta e encarece o seu rastreamento.

Assim, quando se desconhece a região da ocorrência de uma mutação, faz-se necessário, portanto, o laborioso seqüenciamento completo do gene. Entretanto, alguns grupos de pacientes têm mutações freqüentemente situadas em determinadas bases nitrogenadas desses genes, como, por exemplo, mulheres israelitas de origem asquenazita^{1,24} e escandinavas¹⁰. Nessas populações específicas, devido à origem provavelmente comum da mutação em um de seus membros (membro fundador), há centenas de anos, o espectro de mutações se conservou, permitindo um rastreamento mais direcionado de mutações específicas, o que, em muito, facilita e barateia tal pesquisa. No entanto, há alguns casos, mesmo nessas populações, de mutações diferentes das do padrão esperado. Portanto, se a pesquisa inicial para essas mutações específicas for negativa, isto não nos permite eximir uma paciente completamente do risco de albergar uma outra mutação em um desses genes. Para tal, deveríamos não só pesquisar apenas as mutações mais comuns para aquela população, mas também seqüenciar, nesses casos, o gene completamente. O possível papel de diferentes mutações em um desses genes na intensidade da predisposição ao câncer (heterogeneidade genética), bem como o papel de outros fatores genéticos e ambientais como moduladores desse risco estão atualmente em intensa investigação⁹.

A detecção de mutações nesses genes, portanto, pode ser feita pelo seqüenciamento completo do gene, pela pesquisa específica de mutações mais prevalentes em uma dada população por técnicas mais simples (hibridização por sondas específicas, ASO), etc. Uma discussão mais detalhada desses métodos foge ao escopo desse artigo⁹.

O espectro de mutações nos genes BRCA-1 e BRCA-2 cresce continuamente. Existe, entretanto, alterações de seqüência desses genes sem importância funcional (polimorfismos). A importância de uma dada mutação para produzir uma alteração da função de um gene pode ser julgada pelo conhecimento de como ele se segrega na família em relação aos casos de câncer, da pesquisa de sua ocorrência em bancos de dados específicos e, finalmente, da sua localização no gene em relação às suas porções funcionalmente mais importantes¹⁸. Testes *in vitro* para avaliar a função de genes mutados estão em desenvolvimento¹⁸.

Portanto, ao aconselharmos pacientes e seus familiares, na interpretação de um resultado de um teste molecular, devemos sempre levar em consideração todos esses aspectos.

AValiação DO RISCO INDIVIDUAL DE UMA PACIENTE

Existem vários trabalhos na literatura abordando a incidência de mutações dos genes BRCA-1 e BRCA-2, em diferentes populações de mulheres^{5,14,24}. A incidência de mutações, nesses genes, bem como o risco cumulativo para o desenvolvimento do câncer de mama e ovário, nas pacientes que albergam essas mutações, variam de acordo com a população estudada. Como discutimos anteriormente, a herança desses genes (BRCA-1 e BRCA-2) é autossômica dominante com penetrância variável.

O risco cumulativo se refere à probabilidade acumulada ao longo dos anos de vida de uma paciente de contrair um tumor. Tal risco não deve ser compreendido pela paciente como o risco a curto prazo de desenvolver um dado tumor. Tal esclarecimento contribui muito para minorar a ansiedade dessas pacientes em relação ao diagnóstico de uma mutação em seu genoma. Estima-se que o risco cumulativo de câncer de mama e de ovário em uma mulher portadora de uma mutação no gene BRCA-1 varie de 60% a 80% e de 30% a 60%, respectivamente²⁵. O risco cumulativo de uma paciente com câncer de mama e portadora de uma mutação do gene BRCA-1 desenvolver um segundo tumor de mama é de cerca de 65%. O risco é semelhante para portadores de mutações no gene BRCA-2 em relação ao câncer de mama, porém, para câncer de ovário, acredita-se que os riscos cumulativos sejam de 10% a 20%. O gene BRCA-2 também está envolvido na predisposição a câncer de mama e próstata, em homens portadores.

A importância da avaliação do risco individual de uma paciente oriunda de uma família em que se sabe existir uma dada mutação é, portanto, a estratificação do seu risco de vir a contrair câncer ao longo de sua vida (risco cumulativo) que poderá oscilar de 10% (igual ao da população geral) a 80% de acordo com ter ou não herdado o gene mutado, respectivamente (Figura 4).

Existem vários modelos para previsão do risco cumulativo para que uma dada mulher venha a contrair um tumor de mama ao longo de sua vida de acordo com dados de sua história familiar³ ou outros dados de sua história clínica⁸.

Tais modelos, entretanto, se aplicados a uma paciente oriunda de uma família em que haja portadoras de mutações nesses genes, subestimam o risco cumulativo de mulheres que porventura sejam portadoras e superestimam o de não portadoras de mutação nos genes BRCA-1 e BRCA-2. Portanto, o aconselhamento de pacientes e suas familiares com alta probabilidade de terem mutações nesses genes será mais fidedigno ao se efetuar testes moleculares para avaliar se há ou não a presença de uma mutação na família e, caso seja encontrada, para quais de seus membros ela foi transmitida. Portanto, modelos para se prever a presença de uma mutação em um desses genes em pacientes com suspeita de câncer hereditário foram desenvolvidos como ilustrado na tabela 1.

Por esses modelos podemos estimar, de acordo com a história familiar de uma paciente, qual é o seu risco de albergar ou não uma mutação em um desses genes.

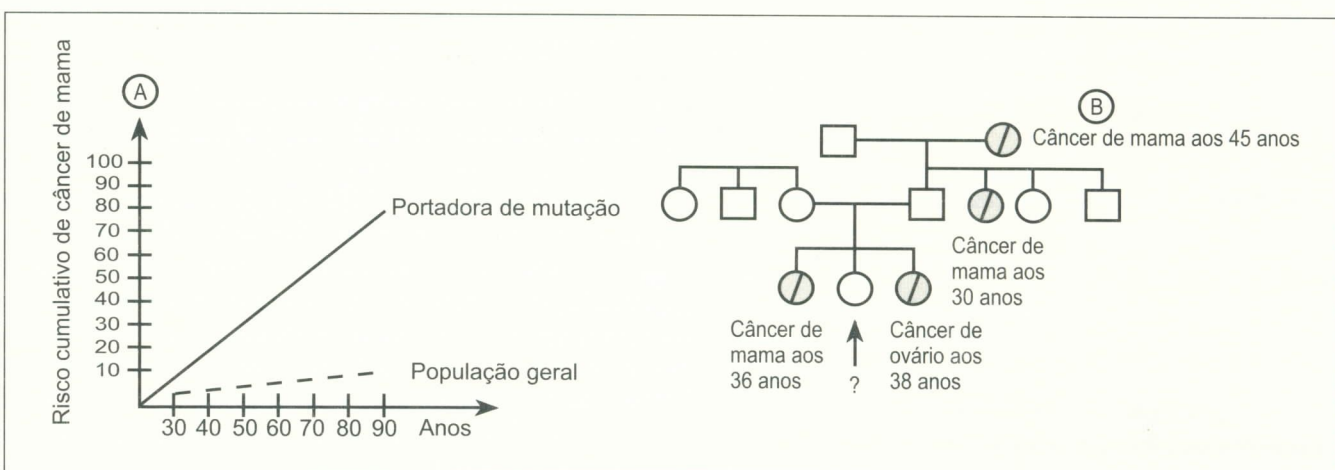


Figura 4 – Representação esquemática da avaliação do risco individual de uma paciente oriunda de família em que há uma hipotética mutação no gene BRCA-1. A paciente em questão (indicada por uma seta do heredograma do painel B) terá um risco cumulativo que poderá ser oriundo do painel A para portadoras da mutação ou da população geral. Nesses casos, o teste molecular visando saber se essa paciente tem ou não a mutação do gene BRCA-1 (presente em sua família) permitirá estratificar o risco da paciente entre esses dois extremos (vide legenda da figura 2)

Tabela 1: Probabilidade de detecção de mutações no gene BRCA-1, baseado em Couch et al.⁵

Famílias com câncer de mama apenas		
Idade média ao diagnóstico	Probabilidade (%) Etnia não asquenazita	Probabilidade (%) Etnia asquenazita
< 35	17,4	47,9
35-39	11,7	36,7
40-44	7,7	26,8
45-49	5	18,7
50-54	3,2	12,7
55-59	2,1	8,4
> 59	1,3	5,5

Famílias com câncer de ovário e mama		
Idade média ao diagnóstico	Probabilidade (%) Etnia não asquenazita	Probabilidade (%) Etnia asquenazita
< 35	55	84,2
35-39	43,5	77,1
40-44	32,7	67,9
45-49	23,4	57,2
50-54	16,2	45,7
55-59	10,8	34,7
> 59	7,1	25,1

Fatores de risco comuns a esses modelos para prever a chance de se encontrar uma mutação nos genes BRCA-1 e BRCA-2 são a presença na história familiar de um ou mais desses dados: a) presença de múltiplos casos de câncer de mama diagnosticados em mulheres jovens (menos que 45 anos); b) casos de câncer de ovário na família; c) câncer de mama e ovário na mesma paciente; d) câncer de mama bilateral; e) descendência asquenazita; f) homem com câncer de mama (BRCA-2).

Cumpra afirmar, entretanto, que em raros casos em que a história familiar não possa ser obtida (pacientes adotados) ou estejamos diante de famílias muito pequenas em que não haja claramente um padrão hereditário suspeito, poderemos não encontrar os fatores de risco supramencionados, mesmo em pacientes portadores de mutações nesses genes.

A Sociedade Americana de Oncologia Clínica recomenda que se proceda a testes moleculares para

a detecção dessas mutações quando a chance de sua ocorrência, estudada a partir da história familiar e do encontro dos fatores de risco acima descritos, exceda a 10%⁸.

PRINCÍPIOS DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Diante de uma paciente ou familiares com suspeita de câncer de mama hereditário o primeiro passo é se obter uma história familiar detalhada. Recomenda-se que seja feita uma história envolvendo todos os parentes pelo menos até três gerações.

É importante que se inquiria, sobre cada um desses parentes, se há ou não um ou mais diagnósticos de câncer e, em caso afirmativo, a(s) idade(s) na época do diagnóstico, tipo(s) histológico(s), se houve ou não bilateralidade do(s) tumor(es), idade(s) e causas do óbito. O conhecimento da etnia dos parentes também é importante (exemplo, asquenazitas, etc.).

É fundamental que, se possível, haja documentação por prontuários ou laudos anátomo-patológicos dos diagnósticos de câncer dos familiares, pois muitas vezes, o tumor em um órgão é, na verdade, uma metástase de um outro tumor primário que o parente desconhece. Frequentemente, também, dado ao estigma que o diagnóstico de câncer carrega, especialmente no caso das pessoas mais idosas, há um desconhecimento pelos familiares do exato número de casos de câncer na família.

Após a obtenção desses dados, constitui-se um heredograma cuja análise poderá já ser elucidativa de um padrão hereditário típico de um gene supressor de tumor, ou seja, autossômico dominante com penetrância variável (Figura 3). Outras vezes, esse padrão pode não emergir claramente e isso pode se dever, por exemplo, à agregação familiar de casos de câncer de mama sem um padrão familiar específico devido à alta incidência dessa neoplasia na população geral ou a herança de um outro tipo de gene. Nessas situações de dúvida pode-se considerar referir a paciente para um serviço especializado de aconselhamento.

Quando, pela análise do heredograma, chegamos à conclusão de que existe uma alta probabilidade de estarmos diante de um padrão de predisposição hereditária ao desenvolvimento de tumores, podemos estimar a chance de um membro da família ter ou não uma mutação. Quando essa chance for superior a 10%, pode-se considerar a indicação de um teste molecular para a detecção dessa mutação para ajudar a estratificar o risco individual do paciente (Figura 4).

ALTERNATIVAS PARA PACIENTES COM RISCO PARA CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO

Recomenda-se que o teste seja sempre feito antes em um parente afetado (com tumor). Assim procedemos, pois só podemos garantir que o paciente em questão não tenha herdado uma dada mutação a partir da inequívoca identificação da mesma em um ou mais parente(s) afetado(s) e caso não a encontremos nele (paciente).

Há várias limitações desses testes moleculares como, por exemplo: a) existem mutações que não são detectáveis pelos métodos em uso, b) existem mutações cujo impacto funcional no gene alterado é desconhecido, c) um resultado negativo só será informativo, como vimos, se uma dada mutação tiver sido identificada na família, d) um resultado positivo indica predisposição e não certeza para o desenvolvimento de um tumor¹⁶.

Além da estimação do risco cumulativo individual, a indicação de um teste molecular ainda depende de uma discussão prévia extensa com a paciente acerca das limitações e possíveis desvantagens dessa atitude. Por exemplo, algumas pacientes não têm estabilidade emocional para receber o resultado de um desses testes pois temem saber da possibilidade de terem um alto risco cumulativo de câncer. Outros problemas que podem surgir, nesse contexto, por exemplo, são: a) devemos ou não informar aos outros parentes de sua possível maior susceptibilidade ao câncer?; b) haverá maior risco de discriminação para obtenção no futuro de seguros de saúde e de vida?; c) quais outros tipos de possíveis discriminações que portadores de mutações poderão sofrer?; d) o alto custo dos testes.

Dentro do contexto do aconselhamento, a paciente deve ainda ser esclarecida quanto às possíveis alternativas factíveis para seu seguimento, como detecção precoce, quimioprevenção, etc. Temos, portanto, que ouvir e esclarecer todas as dúvidas e preocupações que a paciente e seus familiares manifestarem em relação à predisposição familiar, natureza dos testes moleculares e como os resultados desses testes podem ou não afetar as suas vidas.

Deduzimos do exposto que o aconselhamento genético é um procedimento amplo, complexo e multifacetado no qual o conhecimento genético e clínico, além da habilidade interpessoal e a sensibilidade do médico, devem ser empregados harmonicamente. Observamos que a indicação de testes moleculares, nesse contexto, é subsidiária e não a principal meta do aconselhamento. Tais testes não se prestam, como vimos, ao rastreamento populacional de uma predisposição, mas sim para a estratificação prognóstica individual do risco cumulativo de uma paciente em situações muito específicas. A indicação e a interpretação desses testes, assim como esse processo complexo de aconselhamento são, portanto, uma prerrogativa do médico que assiste a paciente e interage com seus familiares.

As opções para mulheres portadoras de alterações genéticas predisponentes a câncer de mama podem ser divididas em três grandes grupos: a) cirurgia profilática, b) quimioprevenção e c) seguimento intensivo.

Apesar dessas opções não serem excludentes, não é óbvio ainda, pela análise dos dados existentes na literatura, qual seria a melhor conduta diante dessas mulheres. Assim, o médico e a paciente deverão discutir detalhadamente essas opções e optar consensualmente por uma conduta que poderá, inclusive, combinar elementos pertinentes às três grandes vertentes acima descritas.

Abordaremos, a seguir, as diversas opções disponíveis para o seguimento dessas mulheres.

Cirurgia profilática

Devido ao risco dessas mulheres de contraírem principalmente cânceres de ovário e mama, essa discussão será focada sobre mastectomia e ooforectomia profiláticas.

Estima-se que a eficácia da mastectomia profilática bilateral para a prevenção do câncer de mama seja da ordem de 90%^{11,27}. Apesar de intuitivamente atribuirmos a esse procedimento uma eficácia absoluta, nenhum tipo de mastectomia consegue eliminar completamente todo o tecido mamário existente.

Atualmente resultados estéticos muito aceitáveis são obtidos com a mastectomia bilateral subcutânea associada a técnicas de reconstrução. Entretanto, apesar da preservação estética, a perda da sensibilidade mamilar, presente em todos os casos parece ser a seqüela mais significativa dessa cirurgia.

Em relação à ooforectomia, acredita-se que sua eficácia para prevenção do câncer de ovário seja da ordem de 50%, pois esse procedimento não elimina a possibilidade da carcinomatose peritoneal que pode ocorrer mesmo na ausência de ambos os ovários^{23,27}. Esse procedimento pode hoje ser realizado por via laparoscópica com mínima morbidade e, se feito após a constituição da prole da mulher e seguido de reposição estroprogestativa exógena, parece se constituir em uma conduta profilática eficaz e aceitável.

Vale, neste contexto, aclarar alguns quesitos referentes à prática da profilaxia cirúrgica: a) a cirurgia é um procedimento irreversível; b) não há dados referentes

à eficácia profilática da cirurgia em mulheres sabidamente portadoras de mutações nos genes BRCA-1 e BRCA-2. Os dados existentes referem-se a mulheres cujo risco cumulativo tumoral foi calculado com base apenas em parâmetros epidemiológicos. Portanto, os dados da eficácia de cirurgias profiláticas nessas mulheres são extrapolações, e c) avanços recentes no campo de quimioprevenção podem mudar o perfil de risco dessas mulheres nos próximos anos. Portanto, a decisão acerca de procedimentos cirúrgicos profiláticos deveria ser tomada com parcimônia dado às possíveis conquistas científicas esperadas nesse campo em um futuro próximo.

Scrag et al.²² construíram um modelo baseado em análise decisional em que se computaram as estimativas presentes na literatura do risco dessas mulheres adquirirem tumores de ovário e de mama ao longo de suas vidas e deles faleceram, bem como a suposta eficácia da ooforectomia e mastectomia profiláticas. Esses autores chegaram a conclusão de que para uma mulher de 30 anos portadora de uma mutação nos genes BRCA-1 e BRCA-2 pode-se esperar um ganho de 2,9 a 5,3 anos na expectativa de vida para a mastectomia e de 0,3 a 1,7 anos para a ooforectomia profilática.

Deduz-se que a utilização de cirurgia profilática deve ser muito judiciosa e, preferivelmente, tomada apenas após extensa discussão de suas limitações diante da enorme evolução esperada de medidas quimiopreventivas.

Quimioprevenção

Dados referentes a importante redução do risco de câncer de mama contralateral em mulheres portadoras de câncer de mama submetidas a 5 anos de tratamento com tamoxifeno estimularam esforços no sentido de se estudar esse efeito em mulheres normais com risco de câncer de mama. O grupo cooperativo americano NSABP reportou preliminares de um estudo recentemente concluído com 13.388 mulheres jovens com risco aumentado para câncer de mama em idade superior a 60 anos, ou história pregressa de carcinoma *in situ*⁷.

Estas mulheres foram aleatorizadas para receberem tamoxifeno *versus* placebo.

Após 3,6 anos de seguimento médio houve 154 casos de carcinoma de mama invasivo no grupo-controle e 85 no grupo tratado com tamoxifeno. Houve, portanto, uma redução significativa de 45% no risco de câncer de mama nessas mulheres. Houve também uma redução significativa do número de casos de câncer de mama não invasivo no grupo tratado com tamoxifeno (59 *versus* 31 casos). Entretanto, observou-se um número maior de eventos tromboembólicos e câncer de endométrio em mulheres

tratadas com tamoxifeno, especialmente nas de idade superior a 50 anos²⁶.

Resultados igualmente encorajadores foram obtidos em um outro estudo aleatorizado conduzido em mulheres menopausadas submetidas a tratamento com um outro modulador seletivo de receptor estrogênico denominado raloxifeno *versus* placebo⁶. Esse estudo teve como finalidade principal a avaliação da eficácia do raloxifeno para prevenção de fraturas devidas à osteoporose. Curiosamente, observou-se que, após 28,9 meses de seguimento médio, houve uma redução de cerca de 50% na incidência de cânceres de mama no grupo submetido a tratamento com raloxifeno quando comparado com o grupo-controle (11 *versus* 21 casos, respectivamente). Neste estudo, entretanto, o risco de câncer endometrial parece ter sido reduzido no grupo tratado com raloxifeno⁶, ao contrário do corrido no estudo com tamoxifeno.

Muitas perguntas surgem nesse novo contexto: a) será que após um seguimento maior haverá uma diminuição do efeito quimioprolático desses antagonistas estrogênicos? b) será que essas medicações não estão prevenindo, mas apenas tratando tumores de mama subclínicos? c) quais os efeitos dessas novas medicações a longo prazo sobre as funções cognitivas, risco cardiovascular e de fraturas nessas mulheres?

Estas e outras perguntas deverão ser resolvidas pela extensão do seguimento desses estudos e por novos estudos a serem implementados nessa área.

Cumprasseverar que, de maneira semelhante ao caso da cirurgia profilática, não existem dados de quimioprevenção especificamente para mulheres portadoras de mutações nos genes BRCA-1 e BRCA-2. Portanto, até que os dados mais definitivos existam no campo da quimioprevenção, em geral, e em particular para mulheres portadoras de mutações conhecidas e de alto risco para câncer de mama hereditário, o médico deverá discutir com a paciente possíveis vantagens, limitações e riscos da quimioprevenção.

Preferivelmente deveríamos, mesmo em nosso meio, poder incluir essas pacientes em estudos colaborativos para contribuirmos também para a resolução dessas questões clínicas tão relevantes. Além dos bloqueadores estrogênicos, outras substâncias têm sido estudadas para quimioprevenção de tumores de mama como os retinóides¹².

Seguimento intensivo

Apesar dessa modalidade profilática também não ter sua eficácia comprovada no contexto de mulheres que

albergam mutações nos genes BRCA-1 e BRCA-2, recomenda-se que essas mulheres sejam submetidas a exame clínico semestral a partir dos 25 anos e mamografias semestrais a partir de 35 anos de idade.

O seguimento para detecção precoce do carcinoma de ovário nessas mulheres, entretanto, é dificultado pela inexistência de métodos eficazes para prevenção de tumores ovarianos. A eficácia de ultra-sonografia e da mensuração de CA-125 seriados para prevenção do câncer de ovário não são considerados como modalidades preventivas eficazes por todos os pesquisadores nessa área.

Tais recomendações para seguimento intensivo se aplicam não só a mulheres sabidamente portadoras de mutações, mas também àquelas oriundas de famílias em que se suspeita existir transmissão hereditária da susceptibilidade para desenvolvimento de câncer

mesmo sem a confirmação de mutações por métodos moleculares.

É fundamental que se compreenda que, apesar de que a maioria dos casos de câncer de mama hereditário se devam a mutações dos genes BRCA-1 e BRCA-2, algumas mutações podem não ser detectadas atualmente em uso (falso-negativos) e que existem também outros genes diferentes (alguns ainda desconhecidos) que podem transmitir susceptibilidade hereditária a câncer de mama. Parece-nos prudente, portanto, aderir às supramencionadas recomendações para seguimento escrupuloso e intensivo em todos os casos de mulheres que não optaram por mastectomia e que sejam portadoras de mutações nesses genes ou tenham um alto risco de terem predisposição hereditária para desenvolverem tumores de mama. Cremos também que recomendações para seguimento intensivo sejam válidas para mulheres envolvidas em programas de quimioprevenção.

KEYWORDS

Breast cancer;
Genetic counselling.

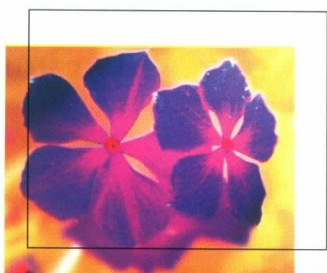
ABSTRACT

COUNSELLING FOR WOMEN WITH HEREDITARY RISKS OF BREAST CANCER: A GUIDE FOR BREAST SURGEONS

The hereditary predisposition to breast tumors is responsible for 5% to 10% of all cases of this neoplasia. Most of these cases is due recently to the mutations in two genes denominated BRCA-1 and BRCA-2. However, in spite of the low incidence of these tumors, cumulative risk of these women and their relatives for developing breast carcinomas and ovary malign neoplasia it is higher than the general population. Through an appropriate counselling we can identify women with high risk of inheriting this susceptibility, and give them further orientation. By molecular tests available, today it's possibly, to stratify their risk more precisely. Recent development of chemoprevention of mammary tumors will in the future modulate this risk pharmacologically for those women's benefit. This present study discuss the basis of the genetic predisposition, counselling and the alternatives for the prevention of breast cancer in these patients.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BELLER U, HALLER D, CATANE R, KAUFMAN B, HORNREICH G, LEVY EL. High frequency of BRCA-1 and BRCA-2 germ-line mutations in Ashkenazi Jewish ovarian cancer, patients regardless of family history. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 123-6.
2. BRUGAROLAS J, JACKS T. Double indemnity: p53, BRCA and cancer. p53 mutation partially rescues developmental arrest in BRCA-1 and BRCA-2 null mice, suggesting a role for familial breast cancer genes in DNA damage repair. *Nat Med* 1997; 3: 721-2.
3. CLAUS EB, RISCH N, THOMPSON D. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. *Cancer* 1994; 73: 643-51.
4. CORNELISSE CJ, CORNELIS RS, DEVILEE P. Genes responsible for familial breast cancer. *Pathol Res Pract* 1996; 192: 7, 684-93.
5. COUCH FJ, DESHANO ML, BLACKWOOD A et al. BRCA-1 mutations in women attending clinics



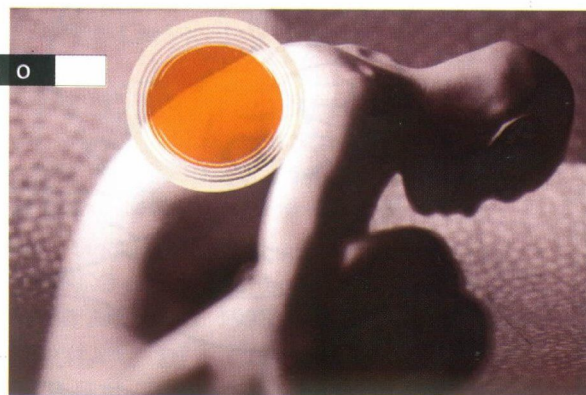
navelbine®

v i n o r e l b i n a

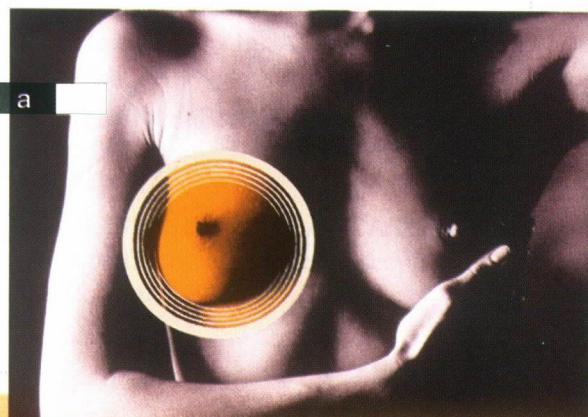
Estabelecendo novas coordenadas
em Câncer de Mama e Pulmão

p u l m ã o

Aprovado pelo FDA

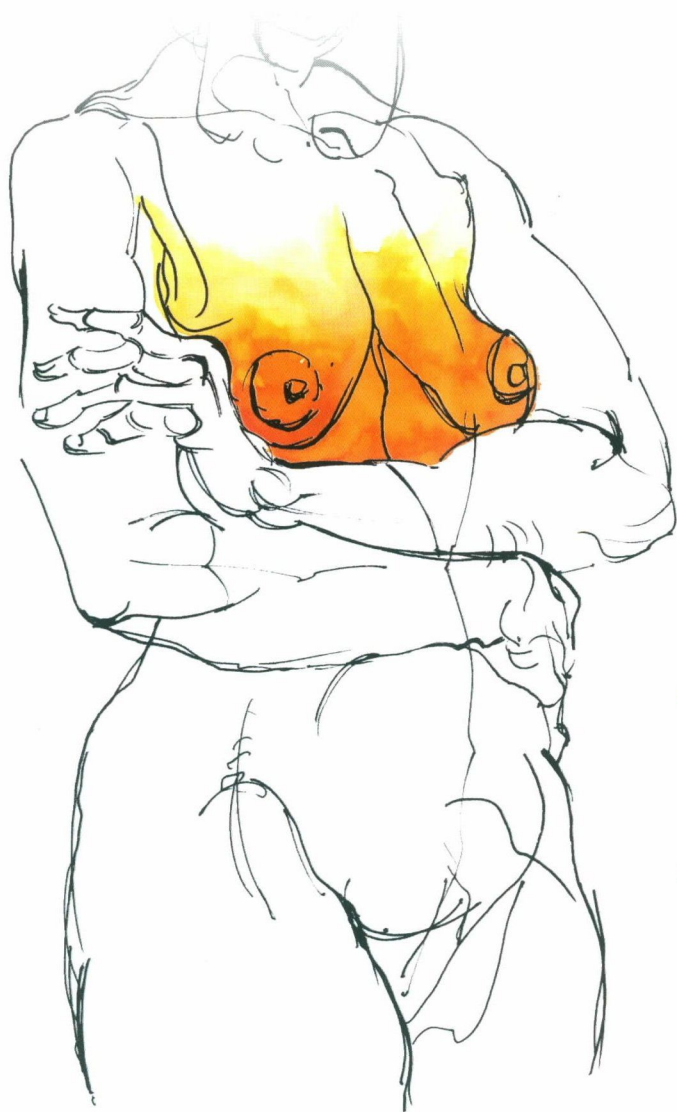


m a m a



navelbine)

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



mitex[®]
miltefosina

*Solução citostática para o
tratamento tópico da metástase cutânea*

- that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 1409-15
6. CUMMINGS SR, NORTON L, ECKERT S et al. Raloxifene reduces the risk of breast cancer and may decrease the risk of endometrial cancer in postmenopausal women. Two-year findings from the multiple outcomes of raloxifene evaluation (more) trial IN ASCO: Proc Ann Meet. 1998; Abst. 3.
 7. EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
 8. GAIL MH, BRINTON LA, BYAR DP et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for the white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1879-86.
 9. HABER AD, FEARON ER. The promise of cancer genetics. *Lancet* 1998; 351: 1-8.
 10. HAKANSSON S, JOHANSSON O, JOHANSSON U et al. A moderate frequency of BRCA-1 and BRCA-2 germ-line mutations in Scandinavian familial breast cancer. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1068-78.
 11. HARTMANN L, JENKINS R, SCHAID D, YANG P. Prophylactic mastectomy (PM): Preliminary retrospective cohort analysis. *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 1987; 38: A1123.
 12. HONG WK. Molecular target for chemoprevention. In: ASCO educational book. Los Angeles: Thirty-Fourth Ann Meet. 1998; 4-7.
 13. HOSKINS KF, STOPFER JE, CALZONE KA et al. Assessment and counselling for women with a family history of breast cancer: a guide for clinicians. *JAMA* 1995; 273: 577-85.
 14. KRAINER M, ARRIETA SS, FITZGERALD MG et al. Differential contributions of BRCA-1 and BRCA-2 to early-onset breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 1416-21.
 15. MIKI Y, SWENSER J, SHATTUCK-EIDENS D. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility BRCA-1. *Science* 1994; 266: 66-71.
 16. OFFIT K. Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 1996; 145: 1730-6.
 17. OFFIT K. Cancer as a genetic disorder. In: *Clinical cancer genetics risk counselling management*. New York: Wiley-Liss. 1998; 39-65.
 18. OFFIT K. The common hereditary cancers. In: *Clinical cancer genetics risk counselling management*. New York: Wiley-Liss. 1998; 66-110.
 19. OFFIT K. Quantitative methods. In: *Cancer risk assessment in clinical cancer genetics risk counselling management*. New York: Wiley-Liss. 1998; 212-39.
 20. ORMISTON W. Hereditary breast cancer. *Eur J Cancer Care* 1996; 5: 13-20.
 21. PATEL RK, TRIVEDI AH, ARORA DC, BHATAVDEKAR JM, PATEL DD. DNA repair proficiency in breast cancer patients and their first-degree relatives. *Int J Cancer* 1997; 73: 20-4.
 22. SCHRAG D, KUNTZ KM, GARBER JE, WEEKS JC. Decision analysis – effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA-1 or BRCA-2 mutations. *N Engl J Med* 1997; 336: 1465-71.
 23. STRUEWING JP, WASTSON DF, PONDER BA, LYNNCH HT, TUCKER MA. Prophylactic oophorectomy in inherited breast/ovarian cancer families. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995; 17: 33-5.
 24. STRUEWING JP, HARTGE P, WACHOLDER S et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA-1 and BRCA-2 among Ashkenazi Jewish. *N Engl J Med* 1997; 336: 1401-8.
 25. WEBER BL. Update on breast cancer susceptibility genes. In: ASCO educational book. Los Angeles: Thirty-Fourth Ann Meet. 1998; 242-8.
 26. WICKEERHAM DL, COSTANTINO JC, FISCHER B et al. The initial results from NSAB protocol P-1: a clinical trial to determine the worth of tamoxifen for preventing breast cancer in women at increased risk. In: ASCO: Proc Ann Meet. 1998; Abst. 3A.
 27. WOOD WC. The role of prophylactic. In: ASCO educational book. Los Angeles: Thirty-Fourth. Ann Meet. 1998; 249-51.
 28. WOOSTER R, BIGNELL G, LANCASTER J. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA-2. *Nature* 1995; 378: 789-92.

Endereço para correspondência:

Auro del Giglio

Rua Martinico Prado, 26, conj. 163

01224-010 – São Paulo, SP

E-mail: sandrabr@netpoint.com.br



Kenia Melissa Borghetti
Fabiane S. Barbosa
Maira Caleffi

Trabalho realizado
em clínica privada.

LINFONODO SENTINELA: UMA ALTERNATIVA PARA O Esvaziamento Axilar?

Rev bras Mastol 2000; 10 (3): 148-155

UNITERMOS

Linfonodo sentinela;
Câncer de mama.

RESUMO

O aprimoramento das técnicas de detecção precoce do câncer de mama, principalmente por meio do rastreamento mamográfico, tem resultado no aumento do diagnóstico de tumores em fase inicial, sem comprometimento dos linfonodos axilares. Teoricamente, as pacientes não se beneficiam da linfadenectomia axilar completa, no entanto, um acurado estadiamento do câncer de mama é essencial para orientar o manejo e determinar o prognóstico da doença. A morbidade da linfadenectomia, quando pesquisada, chega a 30%, justificando a necessidade de identificarmos previamente pacientes com axila positiva e com indicação precisa de linfadenectomia.

Mais recentemente, tem sido proposta uma alternativa à linfadenectomia axilar nos estágios iniciais do câncer de mama, conhecida como pesquisa do linfonodo sentinela (LFNS), o qual é definido como o primeiro linfonodo a receber a drenagem linfática do tumor. O LFNS, identificado por intermédio de métodos combinados de mapeamento linfático com radioisótopos e corantes biológicos, seria capaz de prever o "status" metastático da axila e talvez prescindir, em muitos casos, da linfadenectomia.

A proposta dessa revisão é discutir as vantagens e dificuldades encontradas com essa técnica, como também demonstrar a associação de técnicas de mapeamento linfático à biópsia do LFNS, permitindo o acurado estadiamento dos linfonodos axilares.

Aceito para publicação em março de 2000

INTRODUÇÃO

O "status" dos linfonodos axilares é a variável prognóstica mais importante no câncer de mama inicial, sendo, muitas vezes, o determinante primário da indicação e do planejamento do tratamento adjuvante¹³, predizendo as taxas de recorrência e de sobrevida pelo número de linfonodos axilares comprometidos. Até o presente momento, a dissecação dos linfonodos axilares faz parte do tratamento cirúrgico do câncer de mama, como um

procedimento de estadiamento e terapêutico, provendo acurada informação prognóstica e adequado controle local para as pacientes com axila positiva²⁴.

Avanços nos programas de rastreamento mamográfico resultaram no aumento do diagnóstico de mulheres com tumores de mama em fase inicial sem comprometimento dos linfonodos axilares, as quais não se beneficiam da linfadenectomia axilar completa¹⁵. Nestes casos de pacientes com axila negativa, a indicação de tratamento

sistêmico depende de outros fatores prognósticos inerentes ao tumor. A incidência de metástases linfonodais em pacientes com câncer de mama T1 (tumores até 2 cm) varia entre 3% e 37%, dependendo da idade da paciente, do grau e do tamanho tumoral²⁵.

De acordo com as evidências de que tumores em fase inicial apresentam baixa incidência de metástases axilares e que, por isso, muitas pacientes poderiam prescindir da linfadenectomia, uma proposta de nova técnica de estadiamento axilar – biópsia do linfonodo sentinela – tem sido estudada, sendo suas aplicações discutidas nessa revisão.

TÉCNICAS DE ESTADIAMENTO AXILAR E SUA IMPORTÂNCIA CLÍNICA

A biópsia do linfonodo sentinela (LFNS), primeiro linfonodo a receber a drenagem linfática do sítio tumoral^{13,15}, é uma técnica recente e minimamente invasiva de estadiamento da axila, em pacientes com câncer de mama. Nos tumores de mama, o conceito de LFNS foi introduzido por Giuliano et al.¹² com o uso de corante azul e por Krag et al.²¹ com o uso de radioisótopos, sendo esse procedimento uma alternativa à linfadenectomia axilar, uma vez que somente pacientes com LFNS metastáticos seriam submetidas à linfadenectomia axilar completa. A acurácia na identificação e avaliação histológica focada deste linfonodo permite prever o “status” dos demais linfonodos axilares, além de reduzir a morbidade e os custos de uma dissecação completa em pacientes com linfonodos negativos¹³. Estima-se que a redução da morbidade da cirurgia axilar com o advento desse procedimento seja 70% a 80%^{18,30}.

A aceitação da amostragem linfonodal (primeiro nível, por exemplo) aumentou após alguns estudos não demonstrarem nenhuma correlação entre o número de linfonodos ressecados, a sobrevida e a recorrência à distância¹¹. A amostragem linfonodal limitada tem sido proposta para minimizar a morbidade da linfadenectomia axilar a curto e a longo prazo, apesar da possibilidade do aumento do número de casos de axila falso-negativos com essa técnica de estadiamento axilar^{11,32}.

As opiniões, no entanto, ainda são controversas. Alguns autores criticam o uso da linfadenectomia axilar argumentando que a sobrevida global depende do desenvolvimento de metástases à distância, não sendo influenciada pela dissecação axilar. Afirmam também que, na ausência de dissecação axilar, metástases microscópicas podem ser curadas pela quimioterapia adjuvante, com ou sem irradiação da axila, e por isso advogam o abandono da dissecação no manejo do câncer de mama inicial⁴. O

benefício terapêutico da dissecação axilar completa é questionável, especialmente nas pacientes com câncer em estágio inicial (Ia), devido à relativa baixa incidência de metástases axilares nesses casos^{10,25}. A linfadenectomia sentinela parece ter menor morbidade que a linfadenectomia axilar completa e maior acurácia que a amostragem linfonodal¹¹.

Aqueles que se mostram não favoráveis à amostragem linfonodal, ressaltam o risco da permanência de doença potencialmente ressecável em pacientes com comprometimento tumoral axilar, prejudicando, dessa forma, o controle local da doença^{11,24}. Kutiyawala et al. enfatizam a importância do número de linfonodos axilares ressecados na identificação de linfonodos metastáticos, permitindo à dissecação axilar uma melhor seleção de pacientes para o tratamento adjuvante comparada a técnicas de amostragem linfonodal limitada, entre elas a biópsia do LFNS²². O exame clínico da paciente com câncer de mama mostra baixa sensibilidade e especificidade em prever o “status” linfonodal, com taxas de falso-positivo de 24% a 72% e falso-negativo de 10% a 38%. Assim, questiona-se a exclusão de pacientes com linfonodos palpáveis de procedimentos menos radicais, como a amostragem linfonodal ou a biópsia do LFNS⁵.

De acordo com a conferência de consenso do National Institutes of Health, todas as pacientes com câncer de mama são candidatas ao tratamento adjuvante, exceto pacientes com tumores T1 até 1 cm de diâmetro e axila negativa²⁶. A análise do “status” do receptor de estrogênio e progesterona, o tamanho tumoral, a ploidia e a idade demonstraram uma heterogeneidade tumoral nas pacientes com axila negativa. Por essa razão, o “status” linfonodal perdeu a sua importância como indicador de tratamento sistêmico em paciente com axila negativa, tornando a linfadenectomia axilar menos relevante para essa decisão.

A maior acurácia na biópsia do LFNS é observada em tumores pequenos (T1)¹⁰, com axila clinicamente não envolvida e no câncer *in situ*^{4,17}. Veronesi et al. observaram que o status do LFNS prediz o envolvimento axilar em tumores de 1,5 cm com 10 % de acurácia comparado com 97,5% para tumores maiores. A biópsia do LFNS tem melhor acurácia quando realizada para avaliação do “status” linfonodal de tumores T1 e T2³⁵.

LINFONODO SENTINELA: TÉCNICA DE BIÓPSIA

A biópsia do LFNS apresenta variações quanto à sua técnica, com resultados iniciais promissores. O

radiofármaco e o azul-patente seguem os vasos linfáticos para o LFNS como ocorre com a formação de metástases. O LFNS é definido como o primeiro dos linfonodos a receber a drenagem linfática do tumor primário e, por isso, apresenta maior risco de conter células metastáticas, podendo ser o primeiro sítio de metástases em linfonodos axilares. Ainda pode ser definido como o linfonodo azul e/ou quente com uma taxa de radiação gama 10:1 *ex vivo* de linfonodo sentinela em comparação com linfonodo não-sentinela⁴. O LFNS negativo prediz a ausência de metástases em outros linfonodos regionais com alto grau de acurácia, portanto, se o LFNS for negativo, é pouco provável que os outros LFNS apresentem metástases^{13,34}. Em 38% dos casos apresentados por Veronesi et al., o LFNS foi o único linfonodo positivo³⁵. Estudos têm demonstrado uma frequência de carcinoma em LFNS de 52% a 72% comparada com 0,4% a 16% nos LFN não-sentinela. Esses resultados indicam que o conceito de LFNS é biologicamente válido e suportam o argumento para a biópsia do LFNS^{23,35}.

A validação do conceito de LFNS em oncologia tem redescoberto a linfocintilografia. Com a combinação do mapeamento linfático pré-operatório e da detecção da radiação gama-operatória, esse procedimento de medicina nuclear tem sido usado para a identificação e detecção do LFNS nos casos de melanoma e câncer de mama, com alta acurácia (98%) e baixa taxa de falso-negativo (0% a 5%)^{2,33}.

De acordo com o artigo de revisão de Liberman et al., estudos indicam que é possível identificar o LFNS

em 66% a 100% dos casos, com sensibilidade de 88% a 100%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100%, valor preditivo negativo de 92% a 100%, acurácia de 95% a 100% e falso-negativo entre 0% e 12%²³. Os dados dos estudos mais representativos, de acordo com o número de pacientes avaliadas, são apresentados na tabela 1.

A linfocintilografia é importante, pois identifica pacientes com drenagem linfática para outros sítios fora da axila, como cadeia linfonodal torácica (mamária) interna, linfonodos supraclaviculares e infraclaviculares, permitindo um tratamento e seguimento mais apropriados para esse grupo de pacientes^{13,17}. O envolvimento inicial dos linfonodos da torácica interna ocorre em 9% dos casos na ausência de metástases axilares¹³. A abordagem cirúrgica dessa cadeia linfonodal não faz parte do tratamento cirúrgico moderno do câncer de mama invasor. O "status" dos seus linfonodos é um indicador prognóstico associado a piores taxas de sobrevida livre de doença e sobrevida global e raramente afeta o tratamento²³.

A quantidade de radioisótopo injetada é pequena e a maior parte do material radioativo encontra-se no tecido que será removido, por isso a dose absorvida para a mama e outros tecidos é negligenciável. A meia-vida do Tc 99 é de 20,6 horas e a dose estimada para o tecido mamário é de 45 rads por mCi (1,2 cGy/MBq), assumindo a distribuição da dose em 6 cm de tecido^{7,13}.

A localização do LFNS é mais freqüente no 1º nível (63% a 100% dos casos), e, em até 23% dos casos, o linfonodo localiza-se fora do 1º nível²³. Krag et al.

TABELA 1: PRINCIPAIS ENSAIOS CLÍNICOS DE PESQUISA DO LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE MAMA

Autores	Ano	Técnica	Número de pacientes	Sucesso	Acurácia	Falso-negativo	LFNS*
Giuliano et al. ¹²	1994	Azul	174	65%	95%	4%	38%
Guenther et al. ¹⁴	1994	Azul	145	71%	97%	10%	43%
Veronesi et al. ³⁵	1997	Tecnécio/azul	163	98%	97,50%	2,5%	38%
De Cicco et al. ⁶	1998	Tecnécio/azul	382	97%	97%	3%	—
Krag et al. ²⁰	1998	Tecnécio	443	93%	97%	3%	53%
Paganelli et al. ²⁹	1998	Tecnécio	215	98%	97%	3%	38%
Cox et al. ⁴	1998	Tecnécio/azul	466	94%	99%	0,2%	—
Galimberti et al. ⁹	1998	Tecnécio	241	99%	97%	2,5%	34%
Hill et al. ¹⁶	1999	Tecnécio/azul	500	92%	—	10,6%	—

(*) = LFNS como único linfonodo axilar metastático

(-) = parâmetros não-referidos

observaram que em 89% dos casos o LFNS encontrava-se no 1º nível, 4% na torácica interna e 4% no 2º nível e 3% em outros sítios²⁰.

A princípio, o envolvimento metastático da axila no câncer de mama segue uma ordem progressiva em nível linfático, progredindo do 1º até o 3º nível de linfonodos axilares. A *skip* metástase é definida pela presença de metástase linfonodal em cadeia linfonodal localizada superiormente ao LFNS, quando este for negativo, sendo encontrada somente em 2% dos casos⁴. Albertini et al., entretanto, afirmam que as *skip* metástases descritas provavelmente refletem a inabilidade em mapear o fluxo linfático do tumor primário da mama e representam LFNS localizados fora do 1º nível¹. Os tumores multifocais, pelo fato de envolverem mais de um tronco linfático da glândula mamária até o LFNS axilar, proporcionam aumento do número de *skip* metástases. Baseados nessas observações, Veronesi et al. contra-indicam a biópsia do LFNS para tumores com extensa multifocalidade, quando a distância entre os focos é maior que 3 cm³⁵. Apesar da baixa taxa de falso-negativo da biópsia do LFNS, ela pode ainda ser reduzida se tumores multicêntricos e multifocais forem excluídos.

A administração peritumoral do radioisótopo e do corante é associada à detecção do LFNS mais tardiamente, enquanto a administração subdérmica e intratumoral relaciona-se com a detecção do LFNS mais imediata, justificando a obtenção de imagens precoces da linfocintilografia³³. De Cicco et al. não encontraram diferença significativa na habilidade de revelar o LFNS entre a administração subdérmica e peritumoral do radioisótopo⁷.

Nos tumores de mama, o efluxo do radioisótopo é lento, podendo dificultar a interpretação da imagem e a conclusão diagnóstica. O maior critério para a identificação do LFNS é a identificação de um linfonodo quente e a visibilização de um vaso linfático aferente. A linfocintilografia pode ser considerada conclusiva em aproximadamente 75% e não-conclusiva em 25% dos casos, quando dois ou mais LFNS aparecem simultaneamente, sem delineamento dos vasos linfáticos. Quando a linfocintilografia não for conclusiva, o mapeamento adicional com corante é recomendado para definitivamente identificar o LFNS³³.

A combinação de azul vital e radioisótopo aumenta a capacidade de detecção do LFNS⁴. O mapeamento linfático com corante azul é fundamental nos tumores localizados próximo à base linfática, pois permite menor interferência da radiação do sítio primário. No entanto, o mapeamento com radioisótopo é importante nos casos em que o corante azul lentamente percorrer os vasos

linfáticos até a região axilar. Outra vantagem do uso do mapeamento com radioisótopo é que o cirurgião pode localizar o ponto “quente” na axila antes de incisar a pele, e com o auxílio do detector gama intra-operatório, direcionar a dissecação axilar e minimizar a lesão tecidual. Além disso, assegura que todos os LFNS foram removidos quando a radioatividade na região axilar retornar a níveis baixos (*background*). Isso é possível com o uso isolado do mapeamento com corante azul^{1,29,35}. Na literatura, as taxas de sucesso técnico da biópsia descritas com o uso isolado do radioisótopo é 66% a 99%, do corante azul, 66% a 93% e, com o método combinado, 90% a 100%²³. Portanto, a combinação de linfocintilografia pré-operatória, a utilização do detector gama portátil e a administração de azul-patente intra-operatórios aumentam a taxa de sucesso da biópsia do linfonodo sentinela comparada a qualquer uma dessas técnicas isoladas^{13,27}.

REQUISITOS PARA INCLUSÃO DA BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA NA PRÁTICA CLÍNICA

A biópsia do LFNS para ser aceita como método de estadiamento para pacientes com câncer de mama deve respeitar duas condições básicas. Primeiro, o procedimento deve ter uma alta taxa de sucesso técnico e, segundo, o “status” histológico do LFNS deve refletir o grau de comprometimento axilar²³. Em particular, o procedimento deve ter alto valor preditivo negativo, pois pacientes que apresentam LFNS negativo para células malignas serão dispensadas da linfadenectomia axilar completa. Muitos autores acreditam que o mapeamento linfático intraoperatório e a biópsia do linfonodo sentinela ainda devam ser considerados um método de estadiamento experimental adjunto, pois não dispomos de dados definitivos de seguimento¹⁸.

Como a biópsia do linfonodo sentinela é uma técnica que requer aprendizado por parte do cirurgião, radiologista e patologista, inicialmente, poderemos ter taxas de falso-negativo inaceitáveis³¹. Sugere-se que cada centro realize de 30 a 50 casos de biópsias do linfonodo sentinela seguidas de linfadenectomia axilar completa e obtenham, aproximadamente, 95% de concordância nos resultados, antes que essa técnica seja implantada na prática clínica^{17,31}. Durante essa fase de aprendizado pode ocorrer, aproximadamente, 38% de inabilidade em localizar o LFNS, comparada com 20% nos últimos casos, no entanto, o subestadiamento ocorre em 12% comparado com 0%, quando a técnica já foi realizada muitas vezes²⁸. Seria prudente que todas as questões

controversas fossem resolvidas antes que a biópsia do linfonodo sentinela se tornasse rotina no tratamento do câncer de mama.

FATORES DETERMINANTES PARA O SUCESSO DA TÉCNICA DE BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA

O sucesso da técnica de biópsia do LFNS pode ser influenciado pela experiência do cirurgião, pela idade da paciente superior a 50 anos, pelo tamanho e pela localização do tumor, além do volume, do sítio e do momento do radiofármaco^{23,25}. Guenther et al. observaram que 9 em 42 pacientes (21,4%), cujo linfonodo sentinela não pode ser localizado, apresentavam cinco ou mais linfonodos axilares metastáticos. O insucesso na identificação do LFNS pode ser um fator de risco para metástases nos linfonodos axilares¹⁴. A invasão metastática extensa altera a drenagem linfática e impede a migração do radioisótopo do sítio de injeção, justificando o emprego da técnica em tumores iniciais. A doença avançada representa uma contra-indicação específica ao mapeamento linfático, no entanto, podemos utilizá-lo em candidatas à quimioterapia neo-adjuvante, para o prévio estabelecimento do envolvimento metastático linfonodal⁴. Sabe-se que a quimioterapia neoadjuvante pode destruir pequenos focos metastáticos linfonodais e, com isso, diminuir o estágio da doença antes que os LFNS sejam examinados histologicamente³⁵. Por essa razão, muitos autores excluem pacientes submetidas ao tratamento neo-adjuvante dos protocolos de LFNS.

A biópsia prévia altera a drenagem linfática do sítio tumoral, impedindo o adequado mapeamento dos canais linfáticos e a detecção do verdadeiro LFNS¹. Por isso, a acurácia da biópsia do LFNS em prever corretamente o “status” dos linfonodos axilares remanescentes pode estar limitada em pacientes com biópsia excisional prévia⁸. Entretanto, para alguns autores, a taxa de localização do LFNS e os valores preditivos não diferiram entre pacientes com ou sem biópsia excisional prévia³.

CONTRA-INDICAÇÕES DA BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA

As contra-indicações da biópsia do LFNS são: mastoplastia redutora prévia, implantes cirúrgicos, queimaduras e lesões extensas na mama e na axila, reconstrução da mama e axila prévias, cirurgia para tratamento de linfadenite ou glândulas mamárias supranumerárias e afecções linfáticas congênitas.

Todas essas contra-indicações estão associadas à ruptura da drenagem linfática normal e lesão tecidual^{1,35}.

ANÁLISE ANÁTOMO-PATOLÓGICA DO LINFONODO SENTINELA

O melhor método para o estudo anátomo-patológico do LFNS ainda não está determinado³². O estudo histológico convencional pode não diagnosticar 10% a 20% dos casos de linfonodos positivos, resultando em subtratamento e prejuízo na sobrevida dessas pacientes⁵.

O mapeamento linfático permite que um a dois LFNS sejam examinados mais detalhadamente, por meio de cortes seriados ou semi-seriados e estudo imuno-histoquímico, aumentando a sensibilidade do exame comparado com a histologia de rotina e permitindo detectar maior número de pacientes com micrometástases^{1,13}.

O acesso intra-operatório imediato e seguro do “status” do LFNS seria ideal para o aperfeiçoamento e o sucesso da técnica, além de permitir a realização da linfadenectomia axilar, quando necessária, no mesmo tempo cirúrgico da biópsia do LFNS e excisão do tumor primário³⁴. No entanto, a segurança do diagnóstico do LFNS, usando-se histologia por congelação intra-operatória, é questionável, pois focos de micrometástases nem sempre podem ser identificados pela análise de cortes de congelação²⁷. Veronesi et al. observaram que a congelação intra-operatória do linfonodo sentinela apresenta 36% de falso-negativo quando comparada ao exame anátomo-patológico de rotina³⁵. O exame de congelação intraoperatória pode estar indicado para confirmar a presença de tecido linfóide no espécime obtido e para avaliar margens cirúrgicas intra-operatoriamente⁴.

Várias técnicas têm sido sugeridas para melhor avaliar o LFNS além da histopatologia usual e imuno-histoquímica. Dentre elas está a citopatologia (*imprint cytology*), a citometria de fluxo e algumas técnicas de biologia molecular como a PCR-RT (Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reaction)^{27,34}. O método da PCR-RT é mais sensível que a hematoxilina-eosina e imuno-histoquímica, pois amplifica diretamente a expressão genética específica^{13,27}. Detecta micrometástases por meio da amplificação do RNA mensageiro pela PCR-RT que é expressado em células de carcinoma e não pelas outras células normais do linfonodo³⁴. A relevância clínica das metástases de câncer de mama detectadas por esse método é desconhecida¹³. A sensibilidade da citometria de fluxo é muito baixa para a detecção de metástases de câncer de mama³⁴. Ela detecta clones de células com conteúdo de DNA anormal ou

grande número de células em fase G2 que podem indicar células metastáticas. Pode ser uma alternativa quando não for possível realizar os cortes de congelação, mas seu valor adicional deverá ser estudado.

O método de *imprint* apresenta sensibilidade significativamente menor comparado aos cortes de congelação, mas representam uma alternativa quando estes não estiverem disponíveis. A citologia de *imprint* é obtida pela secção do linfonodo e firme pressão de sua superfície de corte à lâmina, a qual é corada com meios de May-Grünwald-Giemsa e Quikdiff³⁴.

O estudo de todos os linfonodos axilares obtidos com a linfadenectomia axilar pela imuno-histoquímica consome tempo e é muito oneroso para que possa ser incluído na prática rotineira. O exame histopatológico focado do LFNS, que apresenta o linfonodo com maior probabilidade de conter células tumorais metastáticas, por meio de técnicas altamente sensíveis para identificar micrometástases, aumenta a acurácia da biópsia do linfonodo em estadiar a axila. Assim, com menor número de linfonodos a serem examinados, o patologista pode analisar múltiplos cortes usando técnicas mais sensíveis^{11,23}. O exame histológico específico do LFNS, com múltiplas secções e testes imuno-histoquímicos por meio de anticorpos primários para citoqueratina detecta mais facilmente micrometástases ocultas, modificando dessa forma, o estadiamento do câncer de mama²⁷. A detecção histológica de metástases axilares é significativamente maior com a biópsia do LFNS que a disseção axilar convencional¹¹, pois múltiplos cortes empregados na avaliação do LFNS podem detectar micrometástases não identificadas pelos cortes de rotina. A utilização de cortes seriados aumenta a porcentagem de metástases identificadas e imuno-histoquímica e não-sentinela entre 3% a 33% (média 9%), principalmente nos casos de carcinoma lobular³⁴. Em estudo de Turner et al., a probabilidade de envolvimento do linfonodo não-sentinela quando o linfonodo sentinela é livre de tumor pela análise da hemaroxilina-eosina e imuno-histoquímica é menor que 0,1% e a verdadeira taxa de falso-negativo usando cortes seriados e imuno-histoquímica para examinar todos os linfonodos não-sentinelas é menor que 1% (1/103 pacientes)³². Estudos recentes demonstram menor sobrevida em pacientes com micrometástases detectadas por cortes seriados, técnicas de imuno-histoquímica ou por PCR^{1,27}. A doença micrometastática não detectada em linfonodos regionais pode ser a responsável por uma significativa proporção de pacientes no estágio I que falham ao tratamento.

Estudos realizados com 921 pacientes, demonstram que 9% dos espécimes axilares julgados negativos

pelas técnicas histopatológicas usuais foram considerados positivos quando analisados por cortes seriados em 6 níveis. A presença de micrometástases nos linfonodos axilares correlacionam-se com a tamanho do tumor e com a presença de invasão vascular. Nesse estudo, após seguimento médio de 5 anos, as pacientes com micrometástases apresentam menor sobrevida livre de doença (58% versus 74%) e sobrevida global (79% versus 88%), quando comparadas às pacientes axila negativa após cortes seriados dos linfonodos axilares¹⁹.

O valor prognóstico da detecção de micrometástases em LFNS e sua importância clínica são assuntos muito controversos. Alguns estudos sugerem que a presença de micrometástases confere pior sobrevida e maior taxa de recorrência, enquanto outros acreditam que as micrometástases não influenciam o prognóstico das pacientes com câncer de mama. A diferença na sobrevida observada entre pacientes com ou sem micrometástases foi de, aproximadamente, 10% a 20%^{11,32}.

CONCLUSÃO

A biópsia do LFNS é um método de estadiamento de câncer de mama que tem apresentado alta acurácia em predizer o “status” linfonodal axilar. Além disso, pode evitar a linfadenectomia axilar em casos de axila negativa, não comprometendo a sobrevida e o controle local, bem como reduzir a morbidade e os custos do tratamento do câncer de mama. A técnica do azul-patente e do radioisótopo são complementares e, quando associadas, maximizam a localização do LFNS com alta acurácia. A linfadenectomia sentinela e sua avaliação através de múltiplos cortes e estudo imuno-histoquímico, aumenta a acurácia do estadiamento axilar no câncer de mama e pode, significativamente, identificar maior número de pacientes com micrometástases que a linfadenectomia convencional e a análise histológica de rotina dos linfonodos. No uso clínico da biópsia, o LFNS deve ser reservado a grandes centros com adequada coordenação da cirurgia, patologia e medicina nuclear, limitado a tumores pequenos (T1), implementado após um ensaio preliminar com consecutiva linfadenectomia axilar completa e conduzido após consentimento informado. Estudos aleatorizados e multicêntricos, com grande número de pacientes e longo seguimento, são necessários para analisar a validade clínica da biópsia do LFNS sentinela, antes que possamos adotá-la como procedimento axilar usual no manejo do câncer de mama inicial.

KEYWORDS

Sentinel lymph node;
Breast cancer.

ABSTRACT

SENTINEL LYMPH NODE: IS AN ALTERNATIVE TO THE AXILLARY DISSECTION?

The improvement of early detection breast cancer techniques, mainly through the screening mammography, has the diagnosis of tumors in early stages, without axillary node involment. Theoretically, these patients do not benefit from axillary lymph node dissection, however an accurate staging of breast cancer is essential to guide the handling and to determine the prognostic of the disease. The morbidity of axillary lymph node dissection reaches 30% when studied which emphasis the need of identifying patients with axillary node positive and precise indication lymphadenectomy.

More recently, an alternative has been proposed to lymphadenectomy in early breast cancer known as sentinel node biopsy (LFNS), defined as the first lymph node to receive the lymphatic tumor's drainage. LFNS, can be identified through combined methods of lymphatic mapping with radioisotope and coloring biological, is capable to predict the metastatic status of the axillary and perhaps to avoid lymphadenectomy in most cases.

The proposal of this review is to discuss the advantages and difficulties with this technique, as well as to demonstrate the association of techniques of lymphatic mapping to the biopsy of sentinel lymph node, allowing the accurate staging of axillary nodes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALBERTINI JJ, LYMAN GH, COX C et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276: 1818-22.
2. AXELSSON CK, LONTOFT E, BAK M. Sentinel node – malignant melanoma and primary breast cancer. The significance of sentinel node in the treatment of malignant melanoma and primary breast cancer. *Ugeskr Laeger* 1999; 161: 2343-7.
3. BARNWELL JM, ARREDONDO MA, KOLLMÖRGEN D et al. Sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 126-30.
4. COX CE, PEDAS S, COX JM et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 645-51.
5. CSERNI G, BOROSS G, BALTAS B. The role of the histopathological analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer. Preliminary findings. *Orv Hetil* 1998; 139: 1899-903.
6. DE CICCIO C, CHINOL M, PAGANELLI G. Intraoperative localization of the sentinel node in breast cancer: technical aspects of lymphoscintigraphic methods. *Semin Surg Oncol* 1998; 15: 268-71.
7. DE CICCIO C, CREMONESI M, LUINI A et al. Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med* 1998; 39: 2080-4.
8. FELDMAN SM, KRAG DN, MCNALLY RK, MOOR BB, WEAVER DL, KLEIN P. Limitation in gamma probe localization of sentinel node in breast cancer patients with large excisional biopsy. *J Am Coll Surg* 1998; 188: 248-54.
9. GALIMBERTI V, ZURRIDA S, ZUCALI P, LUINI A. Can sentinel node biopsy avoid axillary dissection in clinically node-negative breast cancer patients? *Breast J* 1998; 7: 8-10.
10. GIULIANO AE, BARTH AM, SPIVACK B, BEITSCH PD, EVANS SW. Incident and predictors of axillary metastasis in T1 carcinoma of breast. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 185-9.
11. GIULIANO AE, DALE PS, TURNER RR, MORTON DL, EVANS SW, KRASNE DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995; 222: 394-401.
12. GIULIANO AE, KIRGAN DM, GUENTHER JM, MORTON DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am Surg* 1994; 220: 391-8.
13. GASS EC, ESSNER R, GIULIANO AE. Sentinel node localization in breast cancer. *Semin Nucl Med* 1999; 29: 57-68.
14. GUENTHER JM, KRISHNAMOORTHY M, TAN LR. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer

- in community managed care setting. *Cancer J Sci* 1997; 3: 336-40.
15. GULEC SA, MOFFAT FL, CARROLL RG, KRAG DN. Gamma probe guided sentinel node biopsy in breast cancer. *Q J Nucl Med* 1997; 41: 251-61.
 16. HILL AD, TRAN KN, AKHURST T et al. Lessons learned from 500 cases using of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 1999; 229: 528-35.
 17. HOHENBERGER P, REUHL T, MARKWARDT J, SCHLAG PM. Sentinel node detection in breast carcinoma. *Chirurg* 1998; 69: 708-16.
 18. HSUEH EC, GIULIANO AE. Sentinel lymph node technique for staging of breast cancer. *Oncologist* 1998; 3: 165-70.
 19. INTERNATIONAL (LUDWIG) BREAST CANCER STUDY GROUP. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 1990; 335: 1565-8.
 20. KRAG D, WEAVER D, ASHIKAGA T et al. The sentinel node in breast cancer—a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941-6.
 21. KRAG DN, WEAVER DL, ALEX JC, FAIRBANK JT. Surgical resection and radiolocalization of sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-9.
 22. KUTIYANAWALA MA, SAYED M, STOTTER A, WINDLER, REWD. Staging the axilla in breast cancer: an audit of lymph-node retrieval in one UK regional centre. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 280-2.
 23. LIBERMAN L, CODY HS, HILL AD et al. Sentinel lymph node biopsy after percutaneous diagnosis of nonpalpable breast cancer. *Radiology* 1999; 211: 835-44.
 24. MOORE MP, KINNE DW. Is axillary lymph node dissection necessary in the routine management of breast cancer? Yes. *Important Adv Oncol* 1996; 245-50.
 25. MUSTAFA IA, BLAND KI. Indications for axillary dissection in T1 breast cancer. *Am Surg Oncol* 1998; 5: 4-8.
 26. NIH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE. Treatment of early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 11: 1-5.
 27. NOUGUCHI M, TSUGAWA K, BANDO E et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer: identification of sentinel lymph node detection of metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 53(2): 97-104.
 28. ORR RK, HOEHN JL, COL NF. The learning curve for sentinel node biopsy in breast cancer: practical considerations. *Arch Surg* 1999; 134: 764-7.
 29. PAGANELLI G, DE CICCIO C, CREMONESI M et al. Optimized sentinel node scintigraphy in breast cancer. *Q J Nucl Med* 1998; 42: 49-53.
 30. POURQUIER D, LEMANSKI C, FAUROUS P et al. Cancer of the breast: the return of lymphadenectomy? *Bull Cancer* 1998; 85: 675-84.
 31. RUERS TJ, ROUMEN RM. No title available. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 2237-40.
 32. TURNER RR, OLLILA DW, KRASNE DL, GIULIANO AE. Histopathology validation of sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997; 226: 271-6.
 33. VALD S, OLMOS RA, JANSEN L, MULLER SH, HOEFNAGEL CA, NIEWEG O. Contribution of nuclear medicine to lymphatic mapping and sentinel node identification in oncology. *Ver Esp Med Nucl* 1999; 18: 111-21.
 34. VAN DIEST PJ, PETERSE HL, BORGSTEIN PJ, HOEKSTRA O, MIEJER CJ. Pathological investigation of sentinel lymph nodes. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: S43-9.
 35. VERONESI U, PAGANELLI G, GALIMBERTI V et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-7.

Endereço para correspondência:

Kenia Melissa Borghetti
Rua Luciana de Abreu, 471, sala 601
90570-060 – Porto Alegre, RS



Miguel Sabino Neto
 Élvio Bueno Garcia
 Daniela Francescato Veiga
 Priscila Arruda Bruno
 Lydia Masako Ferreira
 Luís Henrique Gebrim
 Cláudio Kemp
 Afonso Celso Pinto Nazário

ABORDAGEM PLÁSTICA NAS RESSECÇÕES DOS TUMORES *PHYLLODES*

Rev bras Mastol 2000; 10 (3): 156-158

Disciplinas de Cirurgia Plástica e
 Ginecologia da Universidade Federal de
 São Paulo – Escola Paulista de Medicina
 (Unifesp–EPM).

UNITERMOS

Tumor *phylloides*;
 Mamoplastia.

RESUMO

O tumor *phylloides* é a causa mais comum de aumento de volume de uma das mamas por massa tumoral em adolescentes do sexo feminino, sendo, porém, mais freqüente entre a quinta e a sétima décadas de vida. Na maioria das vezes, trata-se de um tumor benigno (a variação maligna é rara, segundo grande parte dos autores) que pode apresentar altos índices de recidiva local. O tratamento cirúrgico varia desde a simples excisão com margem até a mastectomia. Descrevemos as cirurgias realizadas em duas pacientes com tumor, com idade de 15 e 13 anos, tratadas conjuntamente pelas Disciplinas de Ginecologia e Cirurgia Plástica da Unifesp-EPM, tendo cada caso uma abordagem cirúrgica diversa. Obtivemos resultados satisfatórios do ponto de vista oncológico e estético, tanto pela avaliação médica quanto das pacientes. O planejamento conjunto das incisões permitiu um melhor acesso, facilitando a ressecção tumoral e permitindo menores seqüelas estéticas. A integração multidisciplinar foi fator determinante para o sucesso do tratamento.

Aceito para publicação em outubro de 1999

INTRODUÇÃO

O tumor *phylloides*, originalmente descrito por Johannes Müller em 1838, é uma neoplasia rara, representando 0,3% a 1% de todas as neoplasias da mama, sendo exclusiva do tecido mamário¹.

É a causa mais comum de tumor, aumentando o volume de uma das mamas em adolescentes do sexo feminino. Ocorre com maior freqüência entre a quinta e a sétima décadas de vida, quase que exclusivamente em mulheres; a incidência no sexo masculino é raríssima¹.

Seu comportamento biológico foi considerado benigno até 1931, quando Lee e Pack descreveram metástase pulmonar em uma paciente³. De acordo com a maioria dos autores, a variação maligna desse tumor é rara, ou seja, freqüentemente ele é benigno, porém, com alta taxa de recorrência local^{1,3}.

Durante os últimos anos, verificamos, na literatura, uma certa dificuldade para a classificação desse tumor, no que concerne à caracterização entre maligno e benigno. Atualmente, sabemos que a diferenciação depende de inúmeros fatores, como aumento da celularidade do

estroma, atipia nuclear, característica da arquitetura e número de mitoses. A transformação sarcomatosa ocorre em, aproximadamente, 20% dos tumores *phyllodes*¹.

O tratamento cirúrgico do tumor *phyllodes* varia desde a excisão com margem até a mastectomia simples e o planejamento da cirurgia depende do tamanho do tumor e, principalmente, da relação tumor/mama.

APRESENTAÇÃO DOS CASOS

Duas pacientes, de 13 e 15 anos, portadoras de aumento de volume de uma das mamas e diagnóstico clínico de tumor *phyllodes*, foram tratadas conjuntamente pelas Disciplinas de Ginecologia e Cirurgia Plástica da Unifesp-EPM, no período de abril a outubro de 1994.

Caso 1: TCP, 15 anos, procedente da Bahia, com história de aumento progressivo de volume da mama esquerda há dois anos. Ao exame físico, apresentava uma tumoração palpável, com cerca de 15 cm x 12 cm, localizada nos quadrantes inferiores da mama esquerda, comprometendo mais de 50% do volume mamário e promovendo uma acentuada ptose da mama e alargamento do complexo aréolo-mamilar (CAM).

Planejamento

Demarcou-se a pele baseando-se na técnica de Pitanguy⁴: mamoplastia com cicatriz resultante em T invertido, tomando o cuidado de marcar o ponto A, cerca de 2 cm abaixo da marcação clássica, contando com uma provável retração da pele após a ressecção tumoral, visto que encontrava-se extremamente distendida pelo peso do tumor (Figura 1).

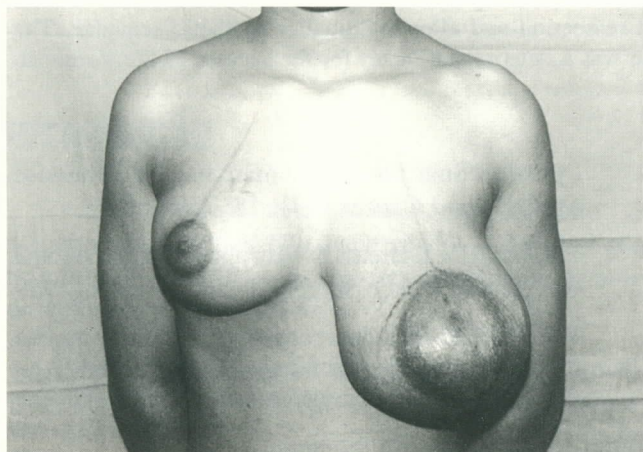


Figura 1 – Demarcação da pele segundo técnica de mamoplastia em “T” invertido, orientados pela mama contralateral (caso 1)

Técnica operatória

A cirurgia foi realizada sob anestesia geral.

Incisada a pele, abordou-se o tumor, que se encontrava envolvido por uma cápsula bem definida, a qual guiou-nos na ressecção.

Foi realizado exame anátomo-patológico de congelação da peça ressecada, que revelou tumor *phyllodes* de linhagem benigna. A seguir, o CAM foi transposto através de um pedículo dérmico superior e realizou-se a montagem do tecido mamário remanescente. Foi utilizada drenagem aspirativa a vácuo.

Caso 2: MJA, 13 anos, procedente de São Paulo. Referia aumento progressivo de volume da mama direita, com início há cerca de 18 meses. Ao exame físico, observou-se uma tumoração palpável com 8 cm x 9 cm, localizada em regiões superiores e retro-arolares, comprometendo mais de 50% do volume e promovendo uma distensão do complexo aréolo-mamilar

Planejamento

Demarcou-se incisão intra-areolar semicircular com a cavidade voltada para baixo, baseada na incisão de Webster⁵, de maneira que permitisse um bom acesso e a diminuição da circunferência do CAM (Figura 2).

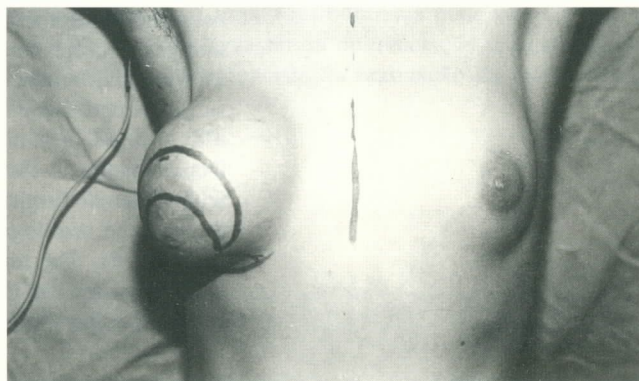


Figura 2 – Demarcação da linha de incisão, que corresponde à quantidade de pele a ser ressecada (caso 2)

Técnica operatória

Com a paciente sob anestesia geral, incizou-se a pele na área demarcada e seguiu-se em direção ao tumor, até encontrar a cápsula tumoral, facilmente identificada.

Ressecou-se o excesso de pele, o tumor e sua cápsula em peça única, encaminhando-a para exame anátomo-patológico de congelação, que revelou tratar-se de um tumor *phyllodes* de linhagem benigna.

Os tecidos remanescentes foram aproximados e suturados de modo a montar a mama. Foi também instalado dreno aspirativo a vácuo.

RESULTADOS

Os resultados foram satisfatórios do ponto de vista da ressecção tumoral e estético, com seguimento pós-operatório de quatro anos, não apresentando, até o momento, recorrência local ou à distância dos tumores.

DISCUSSÃO

A história natural do tumor *phylloides* é variável. A maioria tem comportamento benigno, sendo a recorrência local de 7,5% a 58%. As metástases a distância não são freqüentes, ocorrem em 3% a 13% dos casos e geralmente são pulmonares¹.

Devido às controvérsias existentes em relação ao tratamento cirúrgico do tumor *phylloides*, Davis e Patel enfi-

zam que o tratamento deve ser individualizado e a extensão da ressecção cirúrgica dependerá das características anátomo-patológicas e dos achados operatórios².

A maioria dos autores cita que a recidiva local ocorre entre 2 e 5 anos. Nosso seguimento foi de 4 anos, sem recorrência até o momento. Acreditamos que a identificação macroscópica exata das margens no intra-operatório, pela presença da cápsula tumoral, permitiu-nos uma ressecção suficiente para a erradicação, restando apenas parênquima mamário de características normais.

Para realizar o planejamento do caso 1, guiamos-nos pela marcação descrita por Pitanguy e, para abordarmos o tumor no caso 2, pela incisão descrita por Webster^{4,5}. A utilização dessas técnicas clássicas de cirurgia plástica facilitou a abordagem para a ressecção dos tumores e para a retirada da pele em excesso.

A visão multidisciplinar dessa afecção, com a integração entre o mastologista e o cirurgião plástico, foi de fundamental importância no sucesso do tratamento, oferecendo maior satisfação para as pacientes e para a equipe médica com os resultados obtidos.

KEYWORDS

Phyllodes tumor;
Mammoplasty.

ABSTRACT

PLASTIC APPROACH ON THE SURGICAL TREATMENT OF *PHYLLODES* TUMOR

The *phylloides* tumor is the most common cause of increasing in the volume of one of the breasts by tumoral mass in female teenagers, being, however, more frequent between the fifth and seventh decades of life. Most of the times it's a benign tumor (the malignant form is rare, according to the literature), but with high rates of local recurrence. The surgical treatment can vary from a standard excision to a radical mastectomy. The surgeries performed in two patients with *phylloides* tumor of the breast, 15 and 13 year-old, treated in a multidisciplinary way by the Gynecology and Plastic Surgery Departments of the Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina with different surgical approaches will be described. Satisfactory results were reached through the oncologic and aesthetic view, as for the medical team evaluation and for the patients. The multidisciplinary set up of the incisions allowed a better access, making easier the tumoral resection and allowing smaller aesthetic sequelae. The multidisciplinary integration was a determinant factor for the success of the treatment.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARAÚJO NETO JT, DEPES D, ALCÂNTARA M, FERRARO O, BARRETO E, BARACAT F. Tumor filodes (cistossarcoma filodes). Rev bras Mastol 1999; 9: 28-33.
2. DAVIS JR C, PATEL W. Surgical problems in the management of giant fibroadenoma of the breast. Am J Obstet Gynecol 1985; 152: 1010-5.
3. LEE BJ, PACK GT. Giant intracanalicular fibroadenomyxoma of the breast: the so called

cystosarcoma *phylloides* mammae of Johannes Müller. Am J Cancer 1931; 15: 2583-609.

4. PITANGUY I. Breast hypertrophy. II International Congress of Plastic Surgery Society. London, 1959
5. WEBSTER JP. Mastectomy for gynecomastia though a semicircular intra-areolar incision. Ann Surg 1946; 124: 557-75.

Endereço para correspondência:

Miguel Sabino Neto
Rua Napoleão de Barros, 715, 4º andar
Vila Clementino – 04024-002 – São Paulo, SP



*Karen Borrelli F. Alves
Gil Facina
Maria Teresa Seixas
Márcia C. S. Nahum
Luiz Henrique Gebrim
Cláudio Kemp
Afonso Celso Pinto Nazário
Geraldo Rodrigues de Lima*

LEIOMIOSSARCOMA DE MAMA

Rev bras Mastol 2000; 10 (3): 159-161

*Disciplina de Ginecologia da Universidade
Federal de São Paulo – Escola Paulista de
Medicina (Unifesp – EPM).*

UNITERMOS

Mama;
Leiomiossarcoma;
Sarcomas.

RESUMO

O leiomiossarcoma é um dos tumores mamários mais raros. Apresenta o melhor prognóstico entre os sarcomas de mama. A imuno-histoquímica pode ser útil para a confirmação diagnóstica por meio da documentação da diferenciação muscular dessa neoplasia. O tratamento mais recomendado consiste na realização da mastectomia simples sem linfadenectomia.

Aceito para publicação em novembro de 1999

INTRODUÇÃO

Os sarcomas de mama são raros, representando 1% dos tumores malignos. São heterogêneos e, devido à sua terminologia confusa, os autores encontram grande dificuldade em classificá-los².

O leiomiossarcoma primário é um dos tumores mais raros da mama, tendo sido descritos 19 casos na literatura. São mais comuns entre as mulheres com idade média de 51 anos, variando de 24 a 77 anos, sendo 56,2% entre 50 e 60 anos. As dimensões podem variar de 1,5 cm a 9 cm, com média de 4,4 cm⁴.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente de 48 anos, branca, com queixa de nódulo na mama direita, há três anos, sem crescimento ou alteração de suas características neste período. Negava antecedentes de câncer de mama, menopausada aos 33 anos, sem uso de qualquer tipo de reposição hormonal.

O exame físico revelou nódulo de 2 cm de diâmetro, consistência fibroelástica, limites bem definidos, em quadrante súpero-medial de mama direita, sem aderência à pele ou a planos profundos e sem adenomegalia. A

mamografia revelou, também, apenas áreas de densidade assimétrica no referido quadrante.

A paciente foi submetida à tumorectomia com margens cirúrgicas livres de comprometimento. O diagnóstico anátomo-patológico foi de leiomiossarcoma. À microscopia, o tumor era formado por células com citoplasma eosinófilo, vacúolos paranucleares e feixes que se entrecruzavam em várias direções. O perfil imunohistoquímico realizado demonstrou positividade citoplasmática para vimentina, desmina e actina muscular (HHF35) e negatividade para citoqueratina (AE1 AE3), confirmando o diagnóstico histopatológico. Optou-se por controle clínico e, após um ano do tratamento cirúrgico, a paciente apresentou recidiva local na cicatriz que foi confirmada por biópsia e, então, procedeu-se à mastectomia simples.

Após quatro anos de acompanhamento, a paciente não apresentava sinais de atividade da doença.

DISCUSSÃO

O leiomiossarcoma de mama apresenta crescimento lento, raramente acomete pele ou musculatura adjacente. A alteração mamográfica mais freqüente é de massa hiperdensa de limites precisos, sem sinais de invasão local.

Histologicamente, o tumor é formado por fascículos entrelaçados de células fusiformes com abundante citoplasma eosinofílico (Figura 1), núcleos pleomórficos por vezes bizarros (Figura 2). Podem-se observar células gigantes multinucleadas e identificar áreas de necrose com

infiltração linfocitária local⁵. Ultra-estruturalmente, observam-se miofilamentos citoplasmáticos e, nas células mais diferenciadas, a presença de lâmina basal na sua periferia. A imuno-histoquímica pode ser útil no diagnóstico, documentando, de maneira inequívoca, a diferenciação muscular da neoplasia, por meio da positividade para desmina, actina e actina antimúsculo liso. O diagnóstico é, portanto, estabelecido pela hematoxina-eosina, imunohistoquímica e microscopia eletrônica.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com fibrossarcoma, histiocitoma fibroso maligno e cistossarcoma filóides³.

O prognóstico do leiomiossarcoma de mama é o melhor entre os sarcomas, e nos casos descritos, no momento do diagnóstico, todos achavam-se limitados à mama. O prognóstico depende do grau histológico de diferenciação celular e da invasão local.

Mesmo após vários anos do tratamento cirúrgico, podemos ter recidivas locais ou metástases à distância, o que difere dos outros sarcomas que geralmente recidivam nos primeiros dois anos após o tratamento⁴. Vale ressaltar que a recidiva local desse tumor não afeta significativamente a sobrevida.

O tratamento consiste em mastectomia simples, sendo a linfadenectomia de pouca valia, pois a disseminação desses tumores ocorre por via hematogênica¹. A cirurgia conservadora é controversa, porém, poderia ser preconizada em tumores subclínicos, detectados apenas em exame mamográfico⁵. Não há evidência da eficácia da quimioterapia e radioterapia no tratamento do leiomiossarcoma.

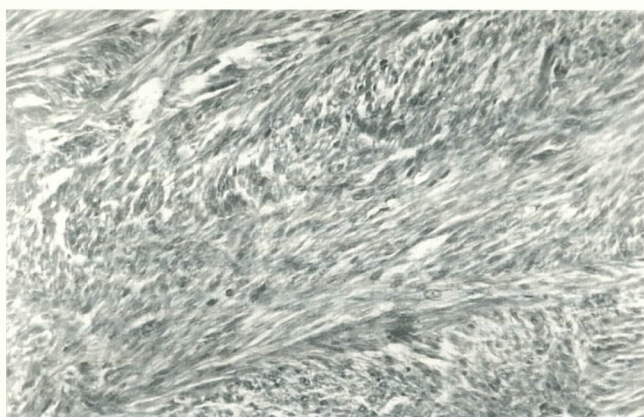


Figura 1 – Fotomicrografia (HE 100x). Leiomiossarcoma de mama. Neoplasia de padrão fasciculado, cujas células apresentam citoplasma amplo e eosinófilo



Figura 2 – Fotomicrografia (HE 400x). Leiomiossarcoma de mama. Detalhe mostrando atipia celular e figuras de mitose

KEYWORDS

Breast;
Leiomyosarcoma;
Sarcoma.

ABSTRACT

BREAST LEIOMYOSARCOMA

Leiomyosarcoma of the breast is a rare tumor, and it presents the best prognosis among breast sarcomas. Immunohistochemistry can be useful for diagnosis by documenting the muscle differentiation of this tumor. The treatment usually consists of simple mastectomy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARISTA-NASE J, GONZALES-GOMES J, ANGELES-ANGELES A, ALLANES-BAZ E, BRANDT H, LARIVA-SALIDOS J. Primary recurrent leiomyosarcoma of the breast. *Am J Clin Pathol* 1989; 52: 501-5.
2. BARNES L, PIETRUSZKA M. Sarcomas of the breast – A clinicopathologic analysis of ten cases. *Cancer* 1977; 40: 1577-85.
3. CHEN KTK, KUO TT, HOFFMANN KD. Leiomyosarcoma of the breast: a case of long survival and late hepatic metastasis. *Cancer* 1981; 47: 1883-6.

4. SOARES JLC. Sarcomas da mama. In: Basegio DL. Câncer de mama. Rio de Janeiro: Revinter. 1999; 278-96.
5. WATERWORTH PD, GOMPERTZ RHK, HENNESSY C, HENRY JA, LENNARD TWJ. Primary leiomyosarcoma of the breast. *Br J Surg* 1992; 79: 169-70.

Endereço para correspondência:

Karen Borrelli F. Alves
Rua Maria Noschese, 285
04518-020 – São Paulo, SP
E-mail: pedrokab@uol.com.br



Maria Vicentina Reis Couto
Aloisio Bolivar Pereira
Carlos Cunha Gomes
Ana Lúcia Rodrigues Resende Gomes

Clínica privada.

MIÍASE DA MAMA

Rev bras Mastol 2000; 10 (3): 162-164

UNITERMOS

Mífase;
Mama;
Imagem.

RESUMO

Os autores relatam um caso de mífase mamária e o valor do exame diagnóstico por imagem evitando tratamentos cirúrgicos desnecessários.

Aceito para publicação em março de 2000

INTRODUÇÃO

Mífase é a infestação de vertebrados vivos, por larvas de dípteros (moscas), que se alimentam de tecidos vivos ou mortos do hospedeiro³.

A incidência é maior na zona rural, onde afeta animais como gatos e cachorros e, mais ocasionalmente, o homem. A localização mamária é rara, sendo mais comum em áreas mais expostas da superfície corporal quando geralmente o diagnóstico é clínico. Na mífase da mama pode haver formação de lesão semelhante a abscesso, pruriginoso e doloroso, mostrando pequeno orifício de entrada da larva na pele^{3,5}. Em um caso clínico publicado recentemente, os autores demonstraram quadro clínico sugestivo de mastite periductal¹.

O objetivo desse trabalho é demonstrar em um caso de mífase da mama a contribuição do diagnóstico por imagem afastando com segurança outras afecções mamárias.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente de 66 anos, apresentava nódulo único na mama direita, no quadrante ínfero-lateral, com cerca de 2 cm de diâmetro, doloroso, móvel, associado à hiperemia da pele e à pequena lesão cutânea por onde drenava uma secreção aquosa, escura. Queixava-se de prurido local e evolução de

quatro semanas. Os linfonodos axilares eram palpáveis, hipertrofiados e indolores.

O aspecto mamográfico era de imagem nodular hiperdensa, ovalada, acompanhada de discreto edema cutâneo, situada no quadrante ínfero-lateral, medindo 2 cm em seu maior diâmetro. Apresentava uma estrutura fusiforme central e um halo hipodenso (Figura 1). Notavam-se duas estruturas filiformes características, repre-

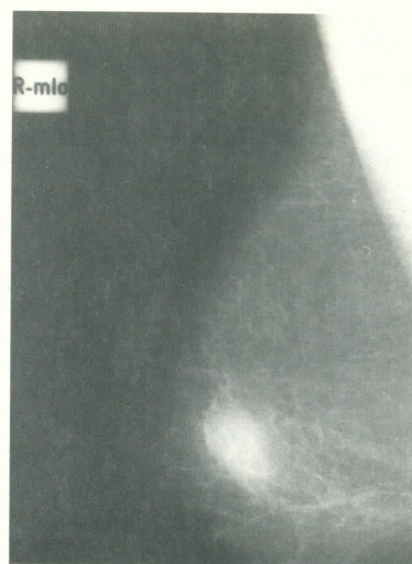


Figura 1 – Mamografia da mama direita com imagem nodular hiperdensa

sentando, provavelmente, as traquéias bem pigmentadas até o nível do terceiro ou quarto segmento larvar, principalmente, na magnificação da imagem (Figura 2). Este pode ser um sinal característico da imagem de larva de *Dermatobia hominis* na mamografia (Figura 3).

A ultra-sonografia demonstrava imagem hiperecogênica, tubular, com sombra acústica posterior e halo anecóico periférico, medindo 2 cm, que, durante o exame, apresentava movimentos vermiformes com progressão no sentido da pele. O diagnóstico foi de

miíase, devido ao aspecto típico de larva à mamografia e aos movimentos da mesma detectados à ultra-sonografia (Figura 4).

A larva foi retirada por asfixia e o diagnóstico morfológico foi de *Dermatobia hominis* (Figura 5 e 6). Como infecções secundárias acompanham com frequência essas infestações foi administrada amoxicilina na dosagem de 500 mg por via oral, durante sete dias e analgésico (dipirona). O quadro teve evolução sem complicações e a mamografia de controle realizada após seis semanas não revelou imagem residual.



Figura 2 – Magnificação de duas vezes evidenciando as duas estruturas filiformes características



Figura 3 – Estudo da larva ao mamógrafo também evidenciando as duas estruturas filiformes características

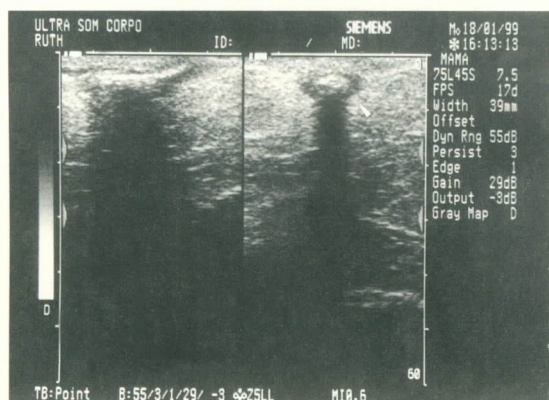


Figura 4 – Estudo ecográfico apresentando imagem hiperecogênica, tubular, com sombra acústica posterior e halo anecóico periférico

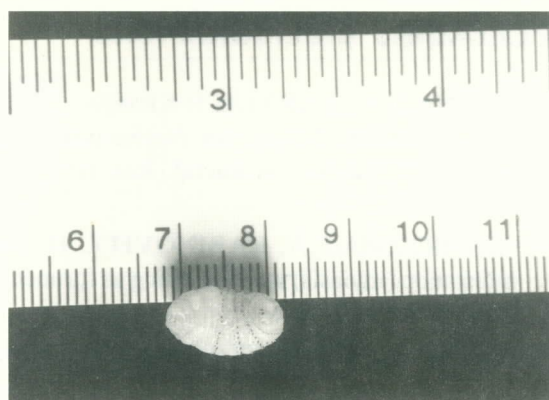


Figura 5 – Larva do *Dermatobia hominis*

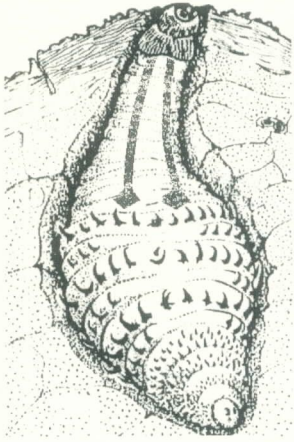


Figura 6 – Desenho esquemático da larva do *Dermatobia hominis*.

COMENTÁRIOS

Apesar de alguns estudos demonstrarem alta incidência de miíase, como entre pastores da Sicília, na Itália, onde houve infestação de 80,3% deles, causada pela *Oestrus ovis*, agente habitual de miíase em ovelhas, não houve relato de infestação mamária. Os locais mais freqüentemente envolvidos eram a faringe, a conjuntiva,

o nariz e a orelha. Os sintomas principais eram mal-estar, dor e febre²⁻⁴.

A localização mamária da miíase é rara, uma vez que a inoculação se dá por artrópodes hematófagos e a mama, por estar, em geral, coberta, é de acesso mais difícil, havendo, portanto, poucos casos relatados na literatura⁵.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com abscesso, mastites e tumor maligno da mama. O aspecto da larva, à mamografia, é bastante característico, semelhante ao encontrado por outros autores⁵. A atenção a esses sinais pode evitar diagnóstico incorreto e conseqüente procedimento cirúrgico. Também a ultra-sonografia revelou-se bastante útil ao demonstrar os movimentos respiratórios do parasita. Esses achados demonstraram a importância dos métodos de imagem como auxiliares da propedêutica mamária.

Quando o diagnóstico é feito adequadamente, o tratamento é simples consistindo em impedir a respiração da larva por asfixia cobrindo-se o local com geléias e, em alguns casos, a exérese cirúrgica. Recomenda-se a administração de antibióticos devido ao abscesso conseqüente, comum, que se desenvolve no local.

KEYWORDS

Myiasis;
Breast;
Image.

ABSTRACT

BREAST MYIASIS: IMAGE DIAGNOSIS

The authors report a case of breast myiasis and the value of image diagnosis avoiding unnecessary surgical treatments.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FACINA G, NAZÁRIO ACP, KEMP C, GEBRIM LH, LIMA GR. Miíase por *Dermatobia hominis* simulando mastite periductal. Rev Bras Mastol 1999; 9: 84-5.
2. GEWIRTZMAN A, RABINOVITZ. H. Botfly infestation (myiasis) masquerading as furunculosis. Cutis 1999; 6: 71-2.
3. HORAK IG, BOONKER J. Parasites of domestic and wild animals in South Africa. Onderstepoort J Vet Res 1998; 65: 205-11.
4. PAMPIGLIONE S, GIANNETTO S, VIRGA A. Persistence of human myiasis by *Oestrus ovis* L. (Diptera: Oestridae) among shepherds of the Etnean area (Sicily) for over 150 years. Parassitologia 1997; 39: 415-8.
5. PASQUALETE HAP, SOARES PM, CALÁS MJG, SANTOS RCR, MANOEL VRM. Miíase mamária. Relato de 2 casos. Rev Bras Ginecol Obstet 1999; 8: 483-6.

Endereço para correspondência:

Ana Lúcia Rodrigues Resende Gomes
Rua José Joaquim Queiróz Júnior, 577, Centro
Caixa Postal 325 – 36400-000
Conselheiro Lafaiete, MG
E-mail: gomes@uranet.com.br



ARTIGOS DA PRÓXIMA EDIÇÃO

EDITORIAL

EFEITOS DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL (TRH) NA DENSIDADE MAMOGRÁFICA DE MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA

ARTIGOS ORIGINAIS

CARCINOMA INVASOR INICIAL DE MAMA: EFEITO DO TRATAMENTO ORIENTADO PELA AVALIAÇÃO INTRA-OPERATÓRIA DAS MARGENS CIRÚRGICAS SOBRE O PROGNÓSTICO ONCOLÓGICO

TRATAMENTO CONSERVADOR DO CÂNCER DE MAMA

RETALHO TORACOAXILAR NA REPARAÇÃO IMEDIATA DA QUADRANTECTOMIA SÚPERO-LATERAL DE MAMA

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

PAPEL DO GRUPO DE AUTO-AJUDA NO CÂNCER DE MAMA

ACONSELHAMENTO GENÉTICO NO CÂNCER DE MAMA

RECOMENDAÇÕES PARA O SEGUIMENTO APÓS O TRATAMENTO PRIMÁRIO DO CÂNCER DE MAMA

RELATOS DE CASO

TUMOR *PHYLLODES* NA GESTAÇÃO

CARCINOMA METAPLÁSICO DE MAMA

Na corrida contra
o câncer, quem está
à frente tem mais
chances de vencer.



*Superior atividade de Femara
(letrozol), frente ao anastrozol¹.*

FEMARA*
l e t r o z o l

EFICÁCIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

SIC
Serviço de Informações
ao Cliente
0800-113003
Ligação Gratuita

 **NOVARTIS**

NOVARTIS BIOCÍÊNCIAS 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

EDITORIAL

APLICAÇÃO DA MICROCIRURGIA NA RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA IMEDIATA

Alexandre Mendonça Munhoz, Marcus Castro Ferreira

NOTA DOS EDITORES

ARTIGOS ORIGINAIS

ESTUDOS DAS TÉCNICAS PARA PESQUISA DO LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE MAMA

Nassif Alexandre Galeb Jr., Márcia Modesto Garrido, Laurival Antonio De Luca, Cyntia Ap. B. Toledo Osório, Ronaldo L. Rangel Costa, Pedro Luiz Gamaeiro, João Carlos Sampaio Góes

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

Débora Garcia Y. Narvaiza, Afonso Celso Pinto Nazário, Vânia Nosé Alberti, Edmund Chada Baracat, Geraldo Rodrigues de Lima

EFEITO DA RECIDIVA LOCAL PÓS-QUART NO PROGNÓSTICO ONCOLÓGICO DAS PACIENTES COM CARCINOMA INVASOR INICIAL DE MAMA

Alfredo Carlos S. D. Barros, Luis Carlos Teixeira, Antonio Carlos Nisida, Marianne Pinotti, José Aristodemo Pinotti

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

CINTILOGRAFIA MAMÁRIA

Gustavo Lanza de Mello, Rodrigo Campos Christo, Wagner A. Paz, Soraya P. Paim, Kerstin K. Rangel, Adelanir A. Barroso, Carla Flávia de Lima

LESÕES PALPÁVEIS DA MAMA

Ana Lúcia Rodrigues Resende Gomes, Carlos Cunha Gomes, Indelécio Garcia Chaves

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

Auro Del Giglio, Israel Bendit, Alfredo Barros

LINFONODO SENTINELA: UMA ALTERNATIVA PARA O ESVAZIAMENTO AXILAR?

Kenia Melissa Borghetti, Fabiane S. Barbosa, Maira Caleffi

RELATOS DE CASO

ABORDAGEM PLÁSTICA NAS RESSECÇÕES DOS TUMORES PHYLLODES

Miguel Sabino Neto, Élvio Bueno Garcia, Daniela Francescato Veiga, Priscila Arruda Bruno, Lydia Masako Ferreira, Luís Henrique Gebrim, Cláudio Kemp, Afonso Celso Pinto Nazário

LEIOMIOSSARCOMA DE MAMA

Karen Borrelli F. Alves, Gil Facina, Maria Teresa Seixas, Márcia C. S. Nahum, Luiz Henrique Gebrim, Cláudio Kemp, Afonso Celso Pinto Nazário e Geraldo Rodrigues de Lima

MÍÍASE DA MAMA

Maria Vicentina Reis Couto, Aloisio Bolivar Pereira, Carlos Cunha Gomes, Ana Lúcia Rodrigues Resende Gomes