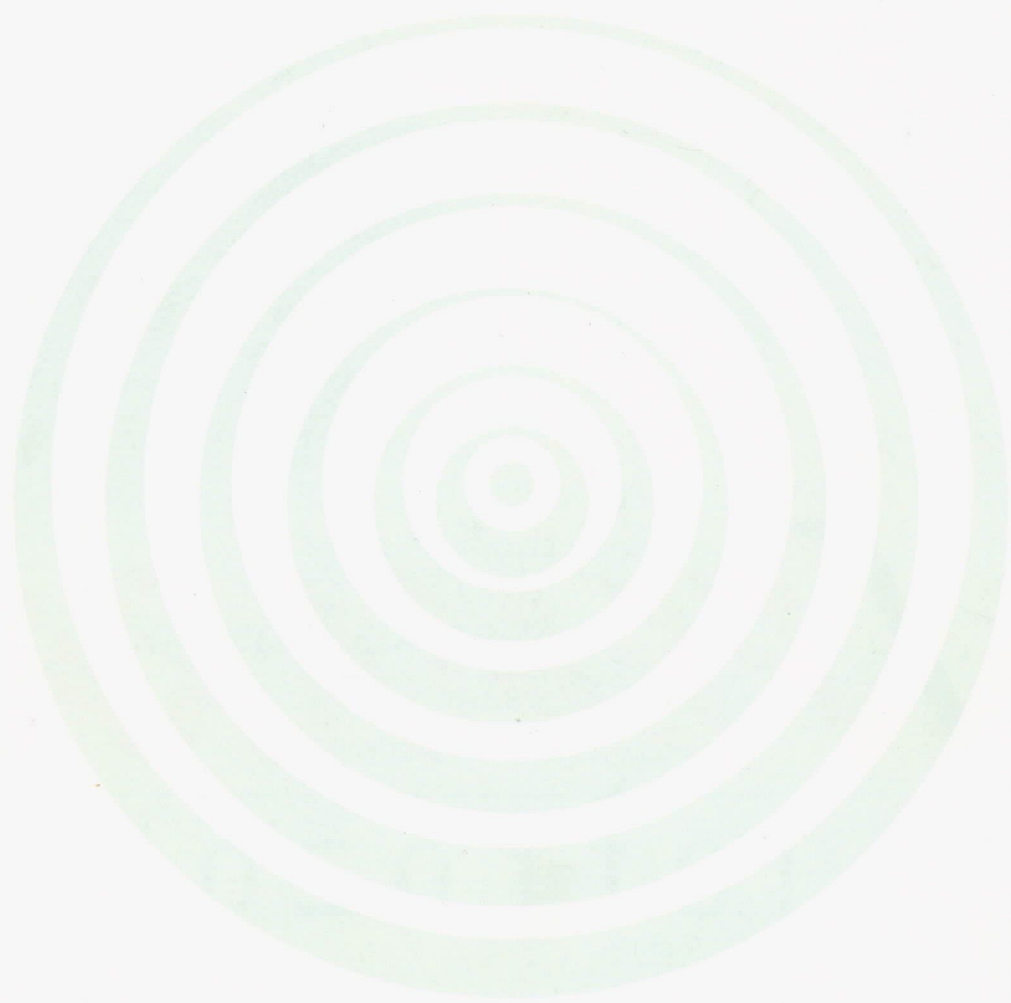


REVISTA BRASILEIRA

DE

# Mastologia



Volume 11 © Número 1 © março 2001

4  
3  
2  
1

2001

**COMPROVADA  
EFICÁCIA NO  
TRATAMENTO DO  
CÂNCER DE MAMA<sup>1</sup>**

superior atividade  
frente ao anastrozol<sup>3</sup>



**FEMARA\***  
letrozol

**A melhor escolha<sup>1,2,3,4</sup>**

**SIC**  
Serviço de Informações  
ao Cliente  
0800-113003  
Ligação Gratuita

Informações completas sobre o produto e referências bibliográficas  
no interior desta revista

 **NOVARTIS**

NOVARTIS BIOCÊNCIAS 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](http://www.novartisfarma.com.br)



# 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 11 Número 1 Março de 2001

### **Produção Editorial e Impressão**

Lemos Editorial & Gráficos Ltda.

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

*Diretor-presidente:* Paulo Lemos

*Diretora executiva:* José Vicente De Angelo

*Vice-presidente de negócios:* Idelcio D. Patricio

*Gerente comercial:* Rosangela Moura Aguiar

*Coordenação comercial:* Edileuza Machado e Patricia Mirra

*Produção Editorial:* Ligia Ricetto (coord.), Caline Devèze, Danielle Sales e Ana Maria Totaro (ass. coord.), Patrizia Zagni e Jandira Queiroz (rev.)

*Diagramação:* Adriana Paiva

*Digitalização de imagem:* Adriano Montanholi

*Arte-final de capa:* Rogério L. da Camara

### **Assinaturas**

Sociedade Brasileira de Mastologia

Praça Floriano, 55 – sala 801

CEP 20031-050 – Centro – 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

### 5 AVANÇOS NA PROPEDEÚTICA INVASIVA

*Claudio Kemp*

## ARTIGOS ORIGINAIS

### 9 FATORES PROGNÓSTICOS DO CÂNCER DA MAMA EM MULHERES NA PRÉ E PÓS-MENOPAUSA

*José Ricardo P. Rodrigues, Laurival A. De Luca, Carlos Eduardo Bacchi, Gilberto Uemura, Tereza L. R. Pinaffi, Heloísa Maria D. L. Vespoli, Paulo Traiman*

### 17 CARCINOMA INFLAMATÓRIO DA MAMA

*Sérgio Bruno Hatschbach, José Clemente Linhares, João Antonio Guerreiro, Paola Andréa Pedruzzi, Igor Roszkowski, Fábio Henrique de Araújo, Vinícius Mauro*

### 21 AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MAMOGRÁFICA EM MULHERES NA MENOPAUSA, SOB TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL CONVENCIONAL E TIBOLONA

*Jorge Nahás Neto, Laurival A. De Luca, Eliana Aguiar Petri Nahás, Paulo Traiman, Gilberto Uemura, Anaglória Pontes*

## ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

### 30 TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E MAMOGRAFIA

*Gláucia Gondin, Carlos Gilberto Crippa, Érica Elaine Traebert, Ana Rosa de Oliveira Dellagiustina*

## RELATOS DE CASO

### 34 FASCIÍTE NODULAR DA MAMA

*Rubens Murilo de Athaide Prudêncio, Érico Antonio Daia, Maria do Carmo G. A. Assunção Queiroz, Fábio Antônio Almeida Muniz, Heverton Leal Ernesto Amorim, Andréa Maria Ozelin*

### 37 FIBROMATOSE MAMÁRIA

*Jorge Souen, Filomena Marino Carvalho*

# NORMAS EDITORIAIS

## I. INFORMAÇÕES GERAIS

A *Revista Brasileira de Mastologia* é uma publicação oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia, com periodicidade quadrimestral. Aceita matérias inéditas para publicação na forma de artigos originais, artigos de atualização e relatos de casos.

Os textos devem vir acompanhados de carta assinada pelo autor principal e por todos os co-autores para serem avaliados pelo Conselho Editorial e receberem aprovação para publicação.

Os trabalhos devem ser enviados para:

Vinícius M. Budel

Editor da Revista Brasileira de Mastologia

Av. Cândido 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 vocabulário estruturado DeCS - Descritores em Ciências da Saúde, que podem ser encontrados no endereço eletrônico [www.bireme.br](http://www.bireme.br)

### 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, devem ser adotados os critérios do International Committee of Medical Journal Editors, os quais podem ser consultados no endereço eletrônico [www.pucrs.br/biblioteca/vancouver.htm](http://www.pucrs.br/biblioteca/vancouver.htm). Exemplos:

### 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



Claudio Kemp

## AVANÇOS NA PROPEDEÚTICA INVASIVA

*Rev bras Mastol 2001; 11: 5-7*

Por muitos anos, a biópsia cirúrgica a céu aberto foi o único método de escolha para cirurgias removerem amostras de áreas suspeitas mamárias para análise histopatológica.

No caso das lesões não palpáveis, a segmentectomia ou a quadrantectomia às cegas, orientadas apenas pela localização espacial de duas projeções da mamografia, provaram ser excessivas, além de provocarem alterações cosméticas e radiográficas.

O procedimento mais efetivo para orientar o cirurgião na extirpação dessas lesões tem sido a colocação de reparo metálico, objetivando identificar a região desejada para biópsia. O guia metálico é introduzido à “mão livre”, mediante orientação espacial das projeções craniocaudal e perfil absoluto. Posteriormente, com o advento da janela fenestrada, a orientação biplanar simplificou bastante esta localização, sendo, ainda, a técnica mais largamente utilizada.

A biópsia aspirativa por agulha fina (BAAF) para nódulos palpáveis, introduzida por Martin e Ellis em 1930, encontrou seu grande desenvolvimento na Suécia a partir de 1950. Mostrou ser método eficaz, seguro, simples e prático, com acurácia em torno de 92%. No início da década de 1970, o Instituto Karolinska consolidou seu uso no diagnóstico pré-operatório das lesões não palpáveis. O desenvolvimento da estereotaxia para o emprego da BAAF naquela instituição mostrou ser técnica eficaz para localizar as anormalidades radiológicas. Como consequência, a biópsia percutânea experimentou um crescimento sólido e eficaz. No entanto, a reprodutibilidade desse método em muitos países não se mostrou tão eficaz. Evidenciou resultados indesejáveis, como material insuficiente para análise em torno de 20% e falso-negativo em 10%, fazendo com que a acurácia caísse para 60%. Esses índices impulsionaram o desejo de se obter fragmentos mais representativos da lesão.

Assim, na década de 1980, Lindgren iniciou a biópsia percutânea com agulha grossa (*core biopsy*). Utilizou um sistema (pistola automática) que continha uma mola propulsora onde se fixava uma agulha grossa (de 18G), cuja extremidade possuía rebaixamento de 1,2 cm. Esta, por sua vez, era revestida por outra agulha, de tal modo que, ao se disparar esse sistema, ambas as agulhas eram projetadas para frente em grande velocidade, cortando e, ao mesmo tempo, alojando o fragmento de tecido naquele rebaixamento.

Atualmente, as agulhas são de 12G e a área para coleta de fragmento, de 2,2 cm, proporcionando melhores resultados. A *core biopsy* mostrou ser superior à BAAF no diagnóstico das lesões não palpáveis (95%). Apresentou menor porcentagem de falsos resultados (10%) e, mais ainda, proporcionou diagnóstico histopatológico da lesão. Com isso, o exame por congelamento passou a ser opcional, possibilitando discussões prévias do tratamento com o paciente, evitando os sabores do “acordar sem mama”.

Assim como na BAAF, esse método pode ser utilizado por ultra-sonografia ou estereotaxia. Sempre que a lesão for identificada, confiavelmente pela ultra-sonografia, a via de preferência será essa. O procedimento é mais confortável para ambos, médico e paciente, mais rápido, em tempo real e não se utiliza de radiação ionizante. No entanto, as taxas de falsos-negativo (2%) e os diagnósticos subestimados (9%, ou seja, hiperplasia atípica que resulta em *carcinoma in situ* em cirurgia posterior ou *carcinoma in situ* que, após complementação cirúrgica, demonstra-se ser invasivo) motivaram o desejo de um método mais preciso.

A biópsia percutânea com agulha grossa vácuo-assistida (mamotomia) surgiu em 1996, com o objetivo de transpor esses limites. Consiste em utilizar uma agulha grossa de 11G, com uma abertura na sua extremidade de 19 x 4 mm. É adaptada a um sistema de vácuo que aspira o tecido para o interior da agulha. Nesse momento, é acionado um bisturi circular que gira em alta rotação, cortando a lesão. Esse fragmento é atraído, por meio da formação do vácuo, para fora da mama, em uma câmara coletora. Em seguida, ao girar a agulha, novos fragmentos são colhidos, quantos forem necessários para um diagnóstico seguro, em geral, número maior que sete.

Esse método vem demonstrando acuracidade diagnóstica de praticamente 100%, tanto para lesões benignas quanto para malignas. Quando malignas, permite planejamento cirúrgico pré-operatório com segurança, dispensando exame por congelamento. Quando a lesão é benigna, mostra sua supremacia sobre os demais métodos. Não há resultados suspeitos ou inconclusivos. Por dar diagnósticos de certeza, evita cirurgia posterior para confirmação e possibilita seguimento de rotina.

Falsos-negativos ocorrem praticamente no início do treinamento e, em geral, por perda da lesão. Decorrem de alterações localizadas em áreas de difícil acesso, tais como a região axilar e junto à parede torácica. Outras vezes, por serem muito tênues, como ocorre com certa frequência nas microcalcificações, na distorção fibroglandular ou nas densidades assimétricas. Por vezes, são identificadas com segurança em apenas uma incidência (craniocaudal ou perfil), dificultando sobremaneira a escolha da área mais representativa da lesão.

A radiografia de fragmentos é elemento fundamental para confirmar a presença de microcalcificações, tornando o diagnóstico anátomo-patológico compatível com o esperado pela imagem e evitando falsos resultados.

A mamotomia é mais onerosa que a BAAF e a *core biopsy* por exigir materiais mais dispendiosos. Tecnicamente, porém, apresenta vantagens substanciais em relação aos métodos anteriores. Uma delas é a maior comodidade no procedimento, já que a sonda é introduzida apenas uma vez para a retirada dos fragmentos, em comparação com as múltiplas e descontínuas inserções requeridas pela *core biopsy*. Além disso, o processo de aquisição das amostras se dá de forma contígua, girando a agulha e aspirando os fragmentos até completar a volta, tornando-os mais representativos da lesão.

Por outro lado, o vácuo associado ao sistema e a lâmina do bisturi circular em alta rotação obtêm fragmentos íntegros e de melhor qualidade. Isso facilita a análise macroscópica e elimina resultados insatisfatórios. Mais ainda, permite aspirar o sangue durante o procedimento e após o término deste. Assim, ao se fazer o curativo compressivo, evitam-se o sangramento e a formação de hematoma. Infecção é praticamente inexistente e depende da assepsia e dos cuidados ao se realizar o procedimento.

A escolha da via de acesso, ultra-sonografia ou estereotaxia, depende das características das lesões. Nódulos sólidos são mais facilmente identificados pela ecografia e aqui encontram sua maior indicação. Microcalcificações eventualmente podem ser identificadas pela ultra-sonografia. Quando assim visibilizadas, esse método apresenta maior acuracidade diagnóstica que os anteriores.

Inicialmente, a técnica de mamotomia dirigida pela ultra-sonografia necessitava de um sistema de braços articulados para fixar o mamótomo. Dessa forma, o operador tinha uma das mãos livres para manipular o transdutor e a outra para operar o sistema. Já modificado, nos dias atuais, o sistema que contém a sonda é leve, de fácil manipulação, não necessitando de articulações mecânicas para fixar o aparelho. Os movimentos de introdução e localização são feitos à mão livre, tornando-o muito prático.

Lesões identificadas apenas pela mamografia são indicações precisas da mamotomia orientada pela estereotaxia, como as microcalcificações, a distorção fibroglandular e a densidade assimétrica suspeita. Da análise de todos os métodos de diagnóstico, deve-se considerar quais anormalidades é que podem ser seguidas e quais removidas.

A argumentação “biópsia para ter segurança” e submeter as pacientes a cirurgias muitas vezes desnecessárias revela a insegurança do profissional nos meios de diagnóstico. “Esperar para ver” pode retardar o diagnóstico e modificar uma conduta conservadora.

Quando em dúvida, o benefício de uma reavaliação a curto período (6 meses) pode evitar cirurgias desnecessárias, sem alterar o curso da moléstia. Apresenta, no entanto, uma desvantagem. Não há garantia da lesão ser benigna e a paciente experimenta um prolongado estresse emocional pensando em uma anormalidade não diagnosticada.

Portanto, o conhecimento das indicações e limitações de cada método e, se possível, a associação entre eles é a melhor orientação para definir a conduta perante lesões duvidosas. Diante de pacientes ansiosas, a relação interpessoal médico-paciente é um processo facilitador para solucionar o caso.

# Arimidex®

Anastrozol

## INDICAÇÃO

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

## POSOLOGIA

Adultas (incluindo idosas): 1mg por via oral uma vez ao dia (favor consultar a bula que acompanha o produto antes de prescrever).

## CONTRA-INDICAÇÕES

ARIMIDEX é contra-indicado:

- durante a gestação ou a lactação.
- em mulheres pré-menopáusicas.
- em pacientes com insuficiência renal severa (clearance de creatinina abaixo de 20 ml/min).
- em pacientes com doença hepática moderada a severa.

## PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Não se recomenda o uso de ARIMIDEX em crianças e em mulheres pré-menopáusicas porque a segurança e a eficácia não estão bem estabelecidas nestes grupos de pacientes.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os estudos de interação clínica com antipirina e cimetidina indicam que é improvável que a administração concomitante de ARIMIDEX e outras drogas resulte em interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas pelo citocromo P450.

Uma revisão da base de dados dos estudos clínicos sobre segurança não revelou evidências de interações clinicamente significativas em pacientes tratados com ARIMIDEX que também receberam outras drogas geralmente prescritas.

Não se dispõe de informações clínicas até o presente sobre o uso de ARIMIDEX em combinação com outras drogas antineoplásicas.

Os tratamentos com estrogênio não devem ser administrados concomitantemente com ARIMIDEX porque eles tornam ineficaz sua ação farmacológica.

## REAÇÕES ADVERSAS

ARIMIDEX geralmente é bem tolerado. As reações adversas têm sido leves a moderadas, com poucas suspensões de tratamento por reações indesejáveis.

A ação farmacológica de ARIMIDEX pode dar origem a certos efeitos esperados. Entre eles, incluem-se rubores, secura vaginal e adelgaçamento dos cabelos. ARIMIDEX também pode se associar com distúrbios gastrintestinais (anorexia, náuseas, vômitos e diarreia), astenia, sonolência, cefaléia e exantema.

Após mudarem de um tratamento hormonal para tratamento com ARIMIDEX, foi relatado pouco freqüentemente e principalmente durante as primeiras semanas, sangramento vaginal nas pacientes. Se o sangramento persistir, uma avaliação adicional deve ser considerada.

Foram descritas alterações hepáticas (gama-GT elevado ou, mais raramente, fosfatase alcalina elevada) em pacientes com câncer de mama avançado, muitas das quais apresentavam metástases hepáticas e/ou ósseas. Não se estabeleceu uma relação causal para essas alterações. Também foram observados pequenos aumentos do colesterol total nos estudos clínicos feitos com ARIMIDEX.

Maiores informações a disposição da classe médica mediante solicitação.

## FEMARA® LETROZOL

**Formas farmacêuticas e apresentações:** Comprimidos revestidos contendo 2,5 mg letrozol. Caixas com 28 comprimidos.

**Indicações:** Câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa, que tenham sido tratadas previamente com antiestrogênicos.

**Contra-indicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Pré-menopausa, endócrina. Gravidez e lactação.

**Precauções e advertências:** Considerar cuidadosamente o potencial de risco/benefício para cada paciente antes de se administrar FEMARA.

**Interações medicamentosas:** Em um grande estudo clínico, não houve evidência de interações clinicamente relevantes em pacientes que recebiam outros fármacos comumente prescritos (ex., benzodiazepínicos, barbituratos, antiinflamatórios não esteroidais, como diclofenaco sódico; ibuprofeno; paracetamol; furosemida;omeprazol, cimetidina e warfarina). Não existe experiência clínica até o momento sobre o uso de FEMARA em combinação com outros agentes anti-neoplásicos.

**Reações adversas:** Incidência superior a 2%: cefaléia, náusea, edema periférico, fadiga, ondas de calor, adelgaçamento dos cabelos, erupção cutânea, vômito, dispepsia, aumento de peso, dores músculo-esqueléticas, anorexia.

**Posologia:** Adultos e pacientes idosas - 2,5 mg uma vez ao dia. O tratamento com FEMARA deve continuar até que a progressão do tumor seja evidente. Nenhum ajuste de dose é necessário para tratamento de pacientes idosas ou de pacientes com insuficiência renal ou hepática.

**Superdosagem:** Não existe experiência de superdosagem com FEMARA. Não se conhece nenhum tratamento específico para superdosagem, devendo-se proceder o tratamento sintomático e de suporte.

**Nota:** *Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação.*

### Referências Bibliográficas

- 1-A Randomized Double-Blind Multicenter Study of Pre-Operative Tamoxifen Versus Femara (letrozole) for Postmenopausal Women with ER and/or PgR Positive Breast Cancer Ineligible for Breast-Conserving Surgery. Correlation of Clinical Response with Tumor Gene Expression and Proliferation. Ellis MJ, 1 Jaenicke F2 Lombart-Cussac A.3 Mauriac L.4 Vinholes J.5 COOP A. 6 Singh B.6 Dugan M.7 Evans D.8 Chaudri HA.8 Borgs M.8 and the Letrozole Neoadjuvant Breast Cancer Study Group. 1Breast Cancer Program, Duke University, Durham, NC; 2Universitaets Frauen-und Poliklinik, UKE, Hamburg, Germany; 3Instituto Valenciano de Oncologia, Valencia, Spain; 4Institut Bergonie, Bordeaux, France; 5Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; 6Georgetown University, Washington, DC; 7Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ; 8Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, Abst. 14 San.Ant. General Sessions 1,2000
- 2-Femara® (Letrozole) Showed Significant Improvement in Efficacy over Tamoxifen as First-Line Treatment in Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer. Smith R, 1 Sun Y.2 Garin A.3 Fein L.4 Sleeboom HP.5 Chaudri H.6 Dugan M.6 Staffler B.6 Brady C.6 on Behalf of the Letrozole International Breast Cancer Study Group. 1South Carolina Oncology Associates, Columbia, SC; 2Cancer Hospital, Beijing, China; 3Cancer Research Center, Moscow, Russia; 4Centro Oncologico, Rosario, Argentina; 5Ziekenhuis Leyenburg, Den Haag, The Netherlands; 6Novartis Pharma, Basel, Switzerland, Abst.8 San.Ant. General Sessions 1,2000.
- 3-Femara® (Letrozole) Suppresses Plasma Estrogens More Completely Than Anastrozole-Jürgen Geisler, Gun Anker (Haukeland Hospital, University of Bergen, Bergen, Norway) Mitch Dowsett (Royal Marsden Hospital, London) Per Eysteinn Lomning, Haukeland Hospital, University of Bergen, Bergen, Norway, Abst.394 Asco 2000.
- 4-Monografia - Oc. Acetato mg. Druxbernowsky P. Smith I, Falhsou G et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer, double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate, J Clin Anal 1998; 16,453-464.



José Ricardo P. Rodrigues  
Laurival A. De Luca  
Carlos Eduardo Bacchi  
Gilberto Uemura  
Tereza L. R. Pinaffi  
Heloísa Maria D. L. Vespoli  
Paulo Traiman

## FATORES PROGNÓSTICOS DO CÂNCER DA MAMA EM MULHERES NA PRÉ E PÓS-MENOPAUSA

*Rev bras Mastol 2001; 11: 9-16*

*Centro de Avaliação em Mastologia e Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP. Botucatu – SP*

### UNITERMOS

Câncer da mama;  
Prognóstico;  
Menopausa.

### RESUMO

Foram avaliados fatores anátomo-patológicos (tamanho do tumor, comprometimento de linfonodos axilares-LA e graduação histológica do tumor) e biológicos (expressão do receptor de estrogênio-RE e expressão do oncogene C-erbB-2).

As pacientes foram divididas em 2 grupos: grupo A, constituído por 50 pacientes com carcinoma ductal invasivo com até 40 anos de idade, e grupo B, composto de 50 pacientes com carcinoma ductal com mais de 60 anos de idade. Entre os fatores anátomo-patológicos estudados, o tamanho do tumor foi dividido, de acordo com o maior diâmetro, em 3 subgrupos:  $T_1 < 2$  cm,  $T_2$  de 2 a 5 cm e  $T_3 > 5$  cm. O comprometimento dos LA em 3 subgrupos:  $L_1$  = ausência de metástases,  $L_2$  = metástases em 1 a 3 linfonodos e  $L_3$  = metástases em 4 ou mais linfonodos. A graduação histológica foi subdividida, por igual, em 3 subgrupos:  $G_1$  = escores de 3-5,  $G_2$  = escores de 6-7 e  $G_3$  = escores de 8-9.

Os fatores biológicos foram analisados por técnica imuno-histoquímica, e os resultados expressos como positivo e negativo para o RE e proteína do oncogene C-erbB-2.

A idade das pacientes nos grupos A e B variou de 25 a 40 anos (média de 35 anos) e 60 a 85 anos (média de 68 anos), respectivamente. No grupo A, o tamanho do tumor variou de 0,7 a 8 cm (média de 2,9 cm) e no grupo B, a variação foi de 0,8 a 9 cm (média de 3,1 cm). Foram examinados, em média, nos grupos A e B, respectivamente, 19,9 LA e 22,1 LA. A média de LA comprometidos por metástases foi de 4,7 e 4,4, respectivamente, nos grupos A e B. Os resultados não mostraram diferenças, estatisticamente significativas, entre os dois grupos em relação a tamanho do tumor, LA, graduação histológica e expressão de RE nos grupos A e B. Tumores de 2 a 5 cm predominaram em ambos os grupos. No grupo A, a axila negativa (52%) e o  $G_3$  (46%) foram mais freqüentemente encontrados. Nos grupos A e B, a positividade para expressão de RE foi predominante em relação à negatividade. A expressão do C-erbB-2 ocorreu com diferença estatisticamente significativa e com maior freqüência no grupo A (26%) que no grupo B (12%).

Observou-se maior número de associação entre variáveis no grupo A que no grupo B. Em ambos os grupos, verificou-se a associação da expressão do RE com graduação histológica e expressão da proteína do oncogene C-erbB-2. No grupo A, evidenciou-se também associação do tamanho do tumor com graduação histológica e presença de metástases em LA.

## INTRODUÇÃO

Vários são os fatores de prognóstico anátomo-patológicos do câncer da mama. Destacamos, inicialmente, o volume do tumor. Além de fundamental para o estadiamento, é considerado um dos mais importantes fatores isolados de prognóstico. A avaliação é feita no exame anátomo-patológico, mais acurado que o exame clínico. A correlação entre o exame clínico e o anátomo-patológico não ultrapassa 54%<sup>30</sup>.

O volume do tumor correlaciona-se com o comprometimento axilar. Quando não ultrapassa 5 mm, a axila é positiva em 3% dos casos, passando a 10% quando o volume do tumor é de 6 a 10 mm, 21% quando mede de 11 a 15 mm e encontra-se comprometida em 35% quando o tumor é de 16 a 20 mm. A sobrevida piora também em correspondência com o aumento do volume. Chega a 88% em 5 anos, quando o tumor é menor que 10 mm; decrescendo para 73% quando mede 11 a 13 mm, para 65% quando mede 14 a 16 mm e para 59% quando mede 17 a 22 mm<sup>18</sup>.

Em relação aos linfonodos axilares, o prognóstico é pior quando há metástases histologicamente confirmadas<sup>10</sup>, sendo, até hoje, o melhor fator prognóstico isolado<sup>28</sup>. O número de linfonodos comprometidos, o seu nível de localização, a invasão da cápsula incluindo gordura perinodal e a coalescência são fatores agravantes. A presença de micrometástase é característica controversa para o prognóstico. Há investigações que sugerem menor sobrevida e período livre de doença<sup>26</sup>, enquanto outras mostraram que a micrometástase (< 2 mm) não afeta a sobrevida quando comparada com axilas negativas<sup>9,19</sup>. No carcinoma lobular invasivo, não há evidências de que as micrometástases piorem o período de sobrevida. As micrometástases identificadas por imuno-histoquímica parecem indicar sobrevida semelhante à observada em axilas negativas<sup>13</sup>. A presença de metástases na cadeia interpeitoral ocorre em 0,5% das axilas negativas e em 8,2% em axilas positivas, não parecendo influir no prognóstico<sup>11</sup>. Linfonodos metastáticos na cadeia torácica interna se associam à baixa sobrevida em 10 anos<sup>7</sup>.

No tocante ao tipo histológico, alguns tipos especiais de carcinomas têm prognóstico mais favorável. Entre eles se incluem o tubular, o mucinoso, o cribriforme, o lobular infiltrativo e o papilífero, enquanto o carcinoma em anel de sinete, o inflamatório e o carcinosarcoma são considerados muito agressivos e de mau prognóstico<sup>25</sup>. O carcinoma medular tem prognóstico variável<sup>8</sup>.

Quanto à gradação histológica, embora não seja utilizada no estadiamento T<sub>1</sub>N<sub>1</sub>M, as características

arquiteturais do tumor (formação tubular), a morfologia do núcleo (grau nuclear) e o número de mitoses são considerados fatores significativos de prognóstico, interferindo no período livre de doença e no tempo de sobrevida<sup>2</sup>.

Já no que concerne à invasão vascular, a maioria dos autores considera a invasão vascular associada ao maior índice de recidivas e à redução do período de sobrevida, provavelmente porque é encontrada em tumores grandes, pouco diferenciados e com metástases axilares<sup>16</sup>. Outros estudos valorizam este parâmetro porque não encontram correlação com as manifestações clínicas. O problema com a identificação da invasão vascular é que a distinção morfológica entre invasão linfática e invasão de vasos sanguíneos é difícil. Marcadores de células endoteliais, como fator VIII, têm valor limitado porque nem sempre são positivos em vasos sanguíneos<sup>14</sup>. Por isso, os autores se referem à invasão vascular sem preocupação em distinguir entre vasos linfáticos ou sanguíneos. A invasão vascular deve ser pesquisada na periferia do tumor e confirmada quando os achados histopatológicos são inequívocos. A retração dos espaços periductais, freqüentemente observada, é causa comum de interpretação errônea de invasão vascular. Em cirurgias conservadoras, a invasão vascular parece ter valor preditivo significativo de recidivas<sup>16,21</sup>.

A necrose tumoral é quase sempre confinada aos carcinomas ductais indiferenciados e agressivos e tem sido associada à redução do tempo de sobrevida. A fibrose e elastose do estroma têm significado prognóstico incerto. Aparentemente, ocorrem em tumores que, em si mesmos, já têm menor grau de agressividade, como o carcinoma tubular e o cribriforme.

Entre os fatores biológicos, destacamos os receptores hormonais, que de longa data foram associadas a tumores mais diferenciados e incidentes após a menopausa. Atualmente, a expressão dos receptores de estrogênios (RE) e de progesterona (RP) são considerados elementos preditivos da hormonioterapia, ao invés de fatores de prognóstico<sup>2</sup>.

No entanto, o período livre de doença e a sobrevida parecem ser maiores em pacientes com tumor RE e RP positivos<sup>4</sup>. Sendo os RP regulados pelos estrogênios, a maioria (90%) dos tumores RE positivos é também de RP positivos.

Quanto ao C-erbB-2, desde 1987 relacionou-se à expressão deste oncogene menor período livre de doença e de sobrevida<sup>24</sup>. Numerosas investigações associam sua presença ao maior volume do tumor<sup>22</sup>. Os resultados da associação entre a expressão do C-erbB-2 e a

ausência de comprometimento metastático da axila são controversos. Enquanto numerosas investigações não tenham mostrado correlação<sup>20</sup>, outras observaram menor período de sobrevida em mulheres sem comprometimento axilar<sup>15</sup>.

Embora haja informações contraditórias, a expressão do C-erbB-2 se associa, com maior frequência, a tumores de maior grau histológico, aos carcinomas ductais invasivos com extenso componente intraductal e às lesões proliferativas intraductais de alto risco. Em geral, a associação entre receptores de estrogênio e a expressão do C-erbB-2 é inversa, quando um é positivo, o outro é negativo<sup>19</sup>, embora haja referências sobre a associação positiva<sup>23</sup>.

Frente à diversidade encontrada na literatura, propusemo-nos a observar o comportamento de fatores prognósticos anátomo-patológicos (volume do tumor, comprometimento axilar e graduação histológica) e biológicos (receptor de estrogênio e C-erbB-2) em mulheres antes e depois da menopausa.

## MÉTODO

Foram selecionados 100 casos de carcinomas ductais invasivos da mama. As pacientes foram divididas em dois grupos: grupo A (50 pacientes com menos de 40 anos) e grupo B (50 pacientes com mais de 60 anos). O tratamento cirúrgico foi variado (mastectomia radical, radical modificada, quadrantectomia e tumorectomia) e em todas procedeu-se à linfadenectomia axilar.

As medidas dos tumores constavam dos laudos anátomo-patológicos e foram subdivididas em 3 subgrupos:  $T_1 < 2$  cm,  $T_2 = 2$  a 5 cm,  $T_3 > 5$  cm. Quanto ao comprometimento axilar, foram subdivididas em 3 grupos:  $L_1$  = ausência de metástases,  $L_2$  = metástases em 1 a 3 linfonodos comprometidos e  $L_3$  = metástases em 4 ou mais linfonodos. A graduação histológica seguiu o método: formação tubular ( $> 75\% = 1$ ;  $10\%$  a  $75\% = 2$ ;  $< 10\% = 3$ ), pleomorfismo nuclear (núcleos pequenos e regulares = 1; aumento moderado = 2; variação marcante = 3) e contagem de mitoses em campo de 400 X ( $0-5 = 1$ ;  $6-10 = 2$  e  $> 10 = 3$ )<sup>8</sup>. De acordo com essas características, a graduação histológica foi subdividida em 3 subgrupos:  $G_1$  (escore 3-5),  $G_2$  (escore 6-7) e  $G_3$  (escore 8-9).

O estudo imuno-histoquímico para pesquisar RE e C-erbB-2 foi realizado mediante a utilização do complexo avidina-biotina-peroxidase, modificado com o auxílio de recuperação antigênica pelo forno de microondas. A reação para RE foi considerada positiva quando revelada

imunorreatividade em padrão nuclear em pelo menos 10% das células tumorais. O controle positivo para imuno-coloração de RE constou de epitélio ductal adjacente ao carcinoma. Além disso, com os casos-testes adicionou-se na reação imuno-histoquímica, pelo menos, um caso de carcinoma positivo para RE. A reação positiva para proteína (p185) do oncogene C-erbB-2 foi considerada positiva quando se observou imunorreatividade no padrão de membrana das células neoplásicas. O controle positivo constou de carcinomas de mama positivos C-erbB-2.

Para a análise estatística, utilizou-se o teste de Goodman para estudo da proporção de respostas relacionadas ao volume do tumor, linfonodos, graduação histológica, RE e C-erbB-2 em ambos os grupos. O teste do Qui-quadrado com correção de Yates e o teste exato de Fischer foram empregados para avaliar a associação entre todos os parâmetros mencionados, separadamente, em cada um dos grupos. Todos os testes foram realizados com nível 5% de significância.

## RESULTADOS

A idade variou entre 25 e 40 anos (média 35 anos) no grupo A e entre 60 e 85 anos (média 68 anos) no grupo B. No grupo A, o tamanho do tumor variou entre 0,7 e 8 cm (média de 2,9 cm) e no grupo B, variou entre 0,8 e 9 cm (média 3,1 cm). Não houve diferenças significativas entre os dois grupos. Predominaram tumores entre 2 e 5 cm ( $T_2$ ) em 54% das pacientes no grupo A e em 70% no grupo B. Foram examinados, em média, 19,9 e 22,1 linfonodos, respectivamente, nos grupos A e B. No grupo A, predominaram axilas negativas  $L_1$  (52%) sem diferenças em  $L_2$  e  $L_3$ . No grupo B,  $L_1$ ,  $L_2$  e  $L_3$  tiveram comportamento semelhante.

Em relação à graduação histológica, houve comportamento equivalente nos dois grupos. Entretanto, no grupo A houve predominância estatística de  $G_3$  em relação a  $G_1$  e  $G_2$ , que foram semelhantes. Portanto, no grupo de mulheres, antes da menopausa, prevaleceu o grau histológico mais alto.

Não houve diferenças entre os dois grupos em relação à expressão do RE, predominando a positividade em ambos. A expressão positiva do C-erbB-2 foi significativamente maior no grupo A que no grupo B. Em 88% das mulheres na menopausa, houve expressão negativa deste oncogene.

Em ambos os grupos, houve correlação da expressão do RE com a graduação histológica e com a expressão da proteína do oncogene C-erbB-2 ( $p < 0,05$ ). No grupo A, houve correlação entre volume do tumor e graduação

**Tabela 1: Fatores prognósticos do câncer de mama nos grupos A (< 40 anos) e B (> 60 anos)**

Associação entre variáveis	Grupos	
	A	B
Tamanho do tumor x C-erbB-2	p > 0,05	p > 0,05
Linfonodo axilar x C-erbB-2	p > 0,05	p > 0,05
Grau histológico x C-erbB-2	p > 0,05	p > 0,05
Expressão do RE x C-erbB-2	p < 0,05*	p < 0,01*
Tamanho do tumor x expressão do RE	p > 0,05	p > 0,05
Linfonodo axilar x expressão do RE	p > 0,05	p > 0,05
Grau histológico x expressão do RE	p < 0,05*	p < 0,01*
Tamanho do tumor x grau histológico	p < 0,05*	p > 0,05
Linfonodo axilar x grau histológico	p > 0,05	p > 0,05
Tamanho do tumor x linfonodo	p < 0,01*	p > 0,05

p > 0,05 = não houve associação

\* p < 0,05 = houve associação

histológica e do volume do tumor com a presença de metástases axilares (p < 0,01).

Na tabela 1 são expostas as medidas de associação entre fatores prognósticos nos grupos A e B.

## DISCUSSÃO

A maior incidência de fatores prognósticos desfavoráveis sugere que o câncer de mama em mulheres jovens tem comportamento biológico distinto. De fato, antes da menopausa, os tumores de mama têm maior potencial de crescimento rápido e de invasão<sup>25</sup>. Nossa divisão em dois grupos de pacientes, na pré-menopausa, até 40 anos, e na menopausa, com mais de 60 anos, procurou avaliar pacientes com e sem atividade hormonal endógena. Procuramos averiguar as diferenças entre os diversos parâmetros prognósticos nestes dois grupos de pacientes e a correlação entre os diferentes parâmetros entre si, em ambos os grupos.

Em relação ao tamanho do tumor não houve diferenças significativas entre as pacientes na pré-menopausa. No entanto, observou-se certa tendência do diagnóstico de tumores menores em mulheres mais jovens. Essas observações estão em contradição com alguns autores que admitem o pior prognóstico em mulheres jovens devido à dificuldade e ao retardo do diagnóstico<sup>1</sup>. Quanto aos tumores de maior volume, observamo-los em ambos os grupos.

A semelhança média do tamanho observado nos dois grupos (2,9 e 3,1 cm) sugere que a idade não exerceu qualquer influência. Não observamos diferenças significativas, sob o ponto de vista estatístico, em relação ao

comprometimento de linfonodos nos dois grupos. O número de pacientes com axila negativa atingiu cifras animadoras, respectivamente de 52% e de 44%. Nosso estudo confirma trabalhos recentes que sugerem aumento da incidência de axilas negativas<sup>27</sup>.

Quanto ao grau histológico, percebemos que o alto grau prevaleceu em 46% dos tumores de pacientes jovens, embora entre os dois grupos não tenhamos encontrado diferenças significativas.

Por outro lado, verificamos maior incidência de tumores de baixo grau na pré-menopausa do que a observada por outros autores<sup>3</sup>. Na pós-menopausa a incidência dos três graus histológicos foram semelhantes.

Em relação ao RE, parece que tem discreto valor prognóstico e valor marcante entre 45 e 54 anos, especialmente até 60 anos<sup>6</sup>. Em nosso estudo, não observamos diferença na incidência da expressão de RE na pré e na pós-menopausa. Em ambos os grupos, a maioria dos tumores eram RE positivo.

No tocante ao oncogene C-erbB-2, mostra amplificação mais freqüentemente associada ao comportamento agressivo do tumor<sup>24</sup>. A sua expressão foi significativamente maior em mulheres na pré-menopausa do que após os 60 anos (26% e 12%, respectivamente); no entanto, em ambos os grupos predominaram tumores C-erbB-2 negativos (74% e 88%). A expressão do oncogene, maior em mulheres mais jovens, sugere maior agressividade neoplásica. Existem controvérsias de se este marcador é associado ao pior prognóstico. Nota-se maior índice de recidivas e menor sobrevida em período de 3 a 4 anos, entretanto, em períodos mais longos, essa associação é atenuada. A comparação dos parâmetros anátomo-clínicos com os marcadores tumorais estuda-

dos em ambos os grupos permitiu algumas observações a despeito das controvérsias vigentes.

Não houve diferenças significativas entre o tamanho do tumor e a expressão do C-erbB-2 em ambos os grupos, tampouco houve associação significativa entre a expressão do C-erbB-2 e o comprometimento da axila. Tanto em axilas positivas quanto em negativas, a expressão do oncogene é observada, havendo indicações de que se associa à piora de prognóstico em axilas negativas<sup>17</sup>. A expressão do C-erbB-2 não mostrou nítida relação com o grau histológico, mas houve tendência na sua positividade em tumores de alto grau em ambos os grupos. Por outro lado, a ausência de expressão do RE associou-se com maior frequência de expressão do C-erbB-2. Em outras palavras, os tumores RE negativos têm maior frequência de expressão do C-erbB-2, são mais agressivos e têm pior resposta à endocrinoterapia<sup>29</sup>. Não observamos associação entre a expressão dos RE e o tamanho do tumor em ambos os grupos.

No entanto, salientamos que em tumores menores do que 2 cm houve predomínio do RE positivo nos dois grupos (81,2% e 90%). Em contraste, em tumores acima de 5 cm não observamos qualquer diferença na expressão dos RE.

A literatura sugere que casos RE negativos são mais frequentes em tumores de alto grau histológico prevendo maior agressividade e maior incidência de recidivas<sup>21</sup>. De fato, observamos, tanto na pré-menopausa quanto na pós-menopausa, que a positividade do RE predominou em tumores de baixo grau histológico (92,8% e 80%). O alto grau histológico associou-se a RE negativos em 73,3% no grupo A e a 56,5% no grupo B, mostrando maior correlação em mulheres mais jovens.

Observamos, de forma mais evidente na pré-menopausa, que tumores com mais de 5 cm apresentavam

alto grau histológico em 85,7% dos casos. Também, neste grupo, verificamos correlação entre o volume do tumor e o comprometimento axilar. Essas correlações tiveram menor força estatística em mulheres na pós-menopausa.

É possível que estes dois últimos parâmetros sejam independentes entre si, mas ambos refletem comportamentos biológicos agressivos da neoplasia.

## CONCLUSÃO

---

1) Não houve diferenças significativas no comportamento biológico do tumor em mulheres na pré e na pós-menopausa em relação ao tamanho do tumor, ao comprometimento de linfonodos axilares, ao grau histológico e à expressão dos receptores de estrogênio. Em ambos os grupos, houve predominância de tumores RE positivos.

2) Na pré-menopausa, observamos maior incidência de fatores de pior prognóstico, como a expressão do C-erbB-2 e o maior grau histológico.

3) Ambos os grupos mostraram associação de receptores de estrogênios com a graduação histológica e com a expressão de C-erbB-2. Em conjunto, tumores RE negativos, com alta expressão de C-erbB-2 e de alto grau histológico, são de pior prognóstico. A graduação histológica e as metástases axilares só mostraram associação na pré-menopausa.

4) Em ambos os grupos não se observou associação significativa entre RE e C-erbB-2 com volume do tumor, comprometimento axilar e grau histológico. Nem o grau histológico associou-se com a possibilidade de metástases axilares.

## KEYWORDS

Breast cancer;  
Prognosis;  
Menopause.

## ABSTRACT

### PROGNOSTIC FACTORS OF BREAST CANCER IN PRE AND POST MENOPAUSE WOMEN

In this current study, it was evaluated pathological factors (tumor size, involvement of axillary lymph nodes (AL) and histologic grade of the tumor) and biological factors (estrogen receptor expression (ER) and C-erbB-2 expression).

The patients were divided in 2 groups: group A: 50 patients with infiltrating ductal carcinoma with age below 40 years old and group B: 50 patients with infiltrating ductal carcinoma with age above 60 years old. Among the pathological factors studied, the tumor size was divided, according to its diameter, in 3 subgroups:  $T_1 < 2$  cm,  $T_2$  from 2 to 5 cm and  $T_3 > 5$  cm. The AL in 3 subgroups:  $L_1$  = absence of metastasis,  $L_2$  = metastasis in 1 to 3 lymph nodes and  $L_3$  = metastases in 4 or more lymph nodes and histological grade also in 3 subgroups, dependent on the resulting score:  $G_1$  = scores 3-5,  $G_2$  = score 6-7 and  $G_3$  = scores 8-9.

The biological factors were analyzed using the avidin-biotin immunoperoxidase technique (ABC) with antigen retrieval using microwave method and results were reported as positive and negative for ER and C-erbB-2. The statistic analysis was performed using Goodman's test for 2 independent populations. The Chi-square test and the exact Fisher's test were used to evaluate the association among tumor size, AL, histological grade, ER and c-erbB2, individually, in groups A and B.

The age of the patients in groups A and B ranged from 25 to 40 years old (mean: 35 years) and from 60 to 85 years old (mean: 68 years), respectively. In group A, the tumor size ranged from 0.7 to 8.0 cm (mean: 2.9 cm) and in group B from 0. to 9.0 (mean: 3.1 cm) in average, groups A and B presented with 19.9 AL (mean: 4.7) and 22,1 (mean: 4.4), respectively. The results did not show any significant difference between the 2 groups regard to tumor size, AL, histological grade and ER expression. Tumors of 2 to 5 cm were seen more often in both groups. In group A, there was predominance of a absence of metastases (52%) and  $G_3$ (46%). In both groups A and B, expression of ER was present more often than ER-negative cases. Group A showed statistically significant more C-erbB-2 expression (26%) than group B (12%). In general group A presented greater number of variables in comparison to group B. In both groups, there was an association between ER and histological grade and ER and C-erbB-2 expression. In group A, there was also any association between tumor size and the presence of metastatic disease in the axillary region and size and histological grade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAMI HO, MALKER B, HOLMBERG L et al. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *New Engl J Med* 1982; 40: 1302-7.
2. BLOOM HJG, RICHARDSON WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Brit J Cancer* 1957; 11: 359-77.
3. BONNIER P, ROMAIN S, CHARPIN C et al. Age as prognostic factor in breast cancer. Relationship to pathological and biological features. *Int J Cancer* 1995; 62: 133-44.
4. CLARK GM, MCGUIRE WL. Follow-up study of HER-2/ neu application in primary breast cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 944-9.
5. CODY HS, EGELIRA, URBAN JA. Rotter's node metastases. Therapeutic and prognostic considerations in early breast carcinoma. *Ann Surg* 1984; 199: 1266-70.
6. COLLET K, HARTVEIT F, SKJAERVEN R, MAEHLE BO. Prognostic role of estrogen and progesterone receptors in patients with breast cancer: Relation to age and lymph nodes status. *J Clin Pathol* 1996; 49: 920-5.

7. DONEGAN WL. The influence of untreated internal mammary metastases upon the course of mammary cancer. *Cancer* 1977; 20: 533-8.
8. ELLIS IO, GALEA M, BROUGHTON N, LOCKER A, BLAMEY RW, ELSTON CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II Histological type. Relationships with survival in a large study sit long-term follow-up. *Histopathology* 1992; 20: 479-89.
9. FISHER ER, PALEKAR A, ROCKETT H, REDMOND C, FISHER B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol n.4) V: Significance of axillary nodal micro and macro metastases *Cancer* 1978; 42: 2032-8.
10. GALEA MH, BLAMEY RW, ELSTON CW, ELLIS IO. The Nottingham prognostic index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 22: 207-19.
11. KAY S. Evaluation of Rotter's lymph nodes in radical mastectomy specimens a guide to prognostic. *Cancer* 1965; 18: 1441-4.
12. LACHMAN MF, RICCI A, PEDERSEN CA, CARTUN RW, STRUMPF KB. Detection of occult metastatic lobular carcinoma in axillary lymph nodes using anti-cytokeratin monoclonal antibodies. *Conn Med* 1992; 56: 65-8.
13. NASSER IA, LEE AKC, BOSARIS, SAGANICH R, HEATLEY G, SILVERMAN ML. Occult axillary lymph node metastases in node-negative breast carcinoma. *Hum Pathol* 1993; 24: 950-7.
14. OKA H, SHIOSAKI H, KOBAYASHI K et al. Expression of E-cadherin cell adhesion in human breast cancer tissues and its relationship to metastasis. *Cancer Res* 1993; 53: 1696-701.
15. PAIK S, HAZAN R, FISHER ER et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: prognostic significance of *c-erbB-2* protein overexpression in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8: 103-12.
16. PINDER SE, ELLIS IO, GALEA M, O'ROUKE S, BLAMEY RW, HELSTON CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1994; 24: 1-41.
17. PRESS MF, PIKE MC, CHAZIN VR, et al. HER/2 neu expression in node-negative breast cancer: direct tissue quantitation by computerized image analysis and association of over expression with increased risk of recurrent disease. *Cancer Res* 1993; 53: 4960-4.
18. REINER A, REINER G, SPONA J, SCHEMPER M, HOLZNER JH. Histopathologic characterization of human breast cancer in correlation with oestrogen receptor status: a comparison of immunocytochemical and biochemical analysis. *Cancer* 1988; 61: 1149-54.
19. ROSEN PP, BEATLE EJ, SAIGO PE, BRAUM DW, BEATLE JR EJ, KINNE DW. Occult axillary lymph node metastases from breast cancer with intramammary lymphatic tumor emboli. *Am J Surg* 1982; 6: 639-41.
20. ROSEN PP, LESSER ML, ARROYO CD, CRANOR M, BORGES P, NORTON L. Immunohistochemical detection of HER-2/neu in node-negative breast carcinoma: a study of epidemiologic risk factors histologic features and prognosis. *Cancer* 1995; 75: 1320-6.
21. ROSEN PP. *Rosen's breast pathology*. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1996.
22. SCHROETER CA, DE POTTER CR, RATHSMANN K, WILLIGHAGEN RGJ, GREEP JC. C-erbB-2 positive breast tumors behave more aggressively in the first years after diagnosis. *Br J Cancer* 1992; 66: 728-34.
23. Seshadri R, Firgaira FA, Horsfall DJ, McCaul K, setlur V, Kitchen P. Clinical significance of Her/neu oncogene amplification in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1936-42.
24. SLAMON DJ, CLARK GM, WONG SG, LEVIN WJ, ULRICH A, MCGUIRE WL. Human breast cancer correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2 neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1987; 244: 707-12.
25. SOLIN LJ, FOWBLE B, SCHULTZ DJ, GOODMAN RL. Age as prognostic factor for treated with definitive irradiation for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 373-81.
26. SPRINGALL RJ, RYINA ERC, MILLIS RR. Incidence and significance of micrometastases in axillary lymph nodes detected by immunohistochemical techniques. *J Pathol* 1990; 160: 174A.
27. TSUDA H, HIROHASHI S, SHIMOSATO Y et al. Correlation between histologic grade of malignancy and copy number of C-erbB-2 gene in breast carcinoma: a retrospective analysis of 176 cases. *Cancer* 1990; 65: 1794-800.
28. WEIDNER N. Prognostic factors in breast carcinoma. *Gynecol Oncol Pathol* 1995; 7: 4-9.

29. WRIGHT C, ANGUS B, NICHOLSON S et al. Expression of C-erbB-2 oncoprotein: a prognostic marker in human breast cancer. *Cancer Res* 1989; 49: 2087-91.
30. YORKSHIRE BREAST CANCER GROUP. Critical assessment of the clinical TNM system in breast cancer. *Br Med J* 1980; 281: 134-6.

***Endereço para correspondência:***

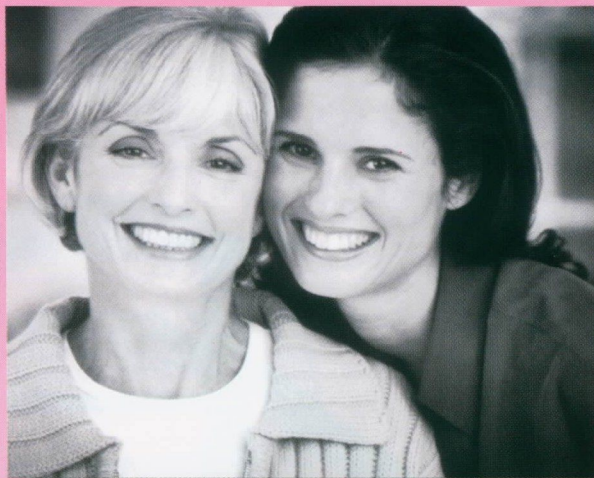
*José Ricardo P. Rodrigues*

*Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da*

*Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp*

*Distrito de Rubião Jr., s/n – Botucatu, SP*

*CEP 18615-000*



Aromatase  
começa com A  
de Anastrozol e de

*Arimidex*®

O inibidor da aromatase  
mais prescrito no Brasil e no mundo.<sup>(1)</sup>

*Arimidex*® é o inibidor da aromatase mais amplamente utilizado.<sup>(1)</sup>

*Arimidex*® é significativamente superior ao tamoxifeno em relação ao tempo para progressão da doença, como tratamento em primeira linha do câncer avançado de mama com receptores hormonais positivos, em pacientes na pós-menopausa.<sup>(2,3)</sup>

**Arimidex**®  
Anastrozol

(1) Dados do IMS Health Novembro 2000. (2) Buzdar A., et al. Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer (ABC) in postmenopausal (PM) women-combined analysis from two identically designed multicenter trials. *Proc ASCO* 2000; 19:154A;Abs609D. (3) Thurlimann B., et al. Efficacy of tamoxifen following Arimidex® (anastrozole) as first-line treatment for advanced breast cancer (ABC) in postmenopausal (PM) women. *23rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium*, 2000.



# HERe

A Vontade de Viver está Superexpressa.

# NA HIPERCALCEMIA POR TUMOR MALIGNO



## **Novo** ZOMETA 4 mg. O bisfosfonato que normaliza o cálcio com ação rápida, prolongada e potente.<sup>1</sup>

### **rápida**

82.6% de normalização do cálcio sérico corrigido no 7º dia, versus 63.6% para o pamidronato 90 mg (P = .005).<sup>1</sup>

### **prolongada**

Uma dose única de ZOMETA 4 mg normaliza o cálcio sérico corrigido por 30 dias, versus 17 dias para o pamidronato 90 mg (P = .001).<sup>1</sup>

### **potente**

88.4% de normalização do cálcio sérico atingida no 10º dia, versus 69.7% para o pamidronato 90 mg (P = .002).<sup>1</sup>

**Rápida infusão em 15 minutos.**

Em andamento estudos para tratamento/prevenção de metástases ósseas e efeito anti-tumoral (em animais).

**ZOMETA®**  
ácido zoledrônico

**Forma farmacêutica e apresentações:** Pó para solução injetável para infusão intravenosa acondicionado em frasco-ampola + ampola diluente. Embalagem contendo 1 frasco-ampola + 1 ampola diluente. **Indicações:** Tratamento da hipercalcemia induzida por tumor. **Contra-indicações:** Em pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa ao ácido zoledrônico, outros bisfosfonatos ou a qualquer dos componentes da formulação. **Precauções e advertências:** Os parâmetros metabólicos padrões relacionados com a hipercalcemia, tais como os níveis séricos de cálcio, fosfato e magnésio devem ser cuidadosamente monitorados após o início da terapêutica com ZOMETA. Os bisfosfonatos estão associados com relatos de disfunção renal. Em vista da possibilidade da elevação dos níveis de creatinina sérica e da falta de dados disponíveis em pacientes com insuficiência renal grave (creatinina sérica  $\geq 400$  mcmol/L ou  $\geq 4,5$  mg/dl), a utilização de ZOMETA não deve ser recomendada nesses pacientes exceto se os benefícios superarem os riscos. Nos pacientes que necessitarem de administrações repetidas de ZOMETA, a creatinina sérica deve ser avaliada antes de cada dose. Pacientes com evidência de deterioração da função renal devem ser avaliados adequadamente, e considerações sobre o potencial benefício e os possíveis riscos devem ser avaliados. A segurança e eficácia de ZOMETA em pacientes pediátricos não foi estabelecida. **Gestação e lactação:** ZOMETA não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto em casos de real necessidade. ZOMETA não deve ser utilizado em lactantes. **Interações medicamentosas:** Nos estudos clínicos, ZOMETA foi administrado concomitantemente a agentes anti-cancerígenos, diuréticos, antibióticos e analgésicos de uso comum, sem ocorrência de interações clinicamente aparentes. Recomenda-se precaução quando os bisfosfonatos são administrados com aminoglicosídeos. Também deve-se ter atenção à possibilidade de desenvolvimento de hipomagnesemia durante o tratamento. **Reações adversas:** As reações adversas a ZOMETA são geralmente leves e transitórias e semelhantes às relatadas para outros bisfosfonatos. Muito comum: febre. Comum: pancitopenia, confusão, conjuntivite, náusea, vômito, prurido, eritema, rash (erupção), dor esquelética, fadiga, artralgia, bradicardia, elevação do nível de creatinina, dor no peito, alteração do paladar, sede, hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia. Incomum: trombocitopenia, cefaléia. Muito rara: insuficiência renal aguda. Apesar de não observada com ZOMETA, a administração de bisfosfonatos foi associada com broncoconstrição em pacientes asmáticos sensíveis ao ácido acetilsalicílico. **Posologia:** 4 mg em infusão EV em 15'. Nos pacientes em falha ou tratamento posterior (re-tratamento), que revelam uma resposta inicial completa (normalização do cálcio sérico  $< 2,7$  mmol/L) e recidivaram ou aquele refratário ao tratamento inicial podem receber um tratamento posterior com ZOMETA 8 mg em infusão intravenosa de 15 minutos em dose única. Contudo, há que decorrer no mínimo uma semana antes da repetição do tratamento para permitir uma resposta completa à dose inicial. **Insuficiência renal:** Estudos com ZOMETA no tratamento da hipercalcemia incluíu pacientes com creatinina sérica  $< 400$  mcmol/L ou  $< 4,5$  mg/dl. Nos pacientes que necessitam administração repetida de ZOMETA a creatinina sérica deve ser mensurada anteriormente à administração da dose (veja: "advertências e precauções"). **Superdosagem:** Não há experiência de intoxicação aguda com ZOMETA. Os pacientes que receberam doses mais elevadas do que as recomendadas devem ser cuidadosamente monitorados. Na eventualidade de hipocalcemia clinicamente significativa, a reversão pode ser conseguida com uma infusão de gluconato de cálcio.

**NOVARTIS**

NOVARTIS BIOCÊNCIAS 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

Vida com Qualidade, nosso compromisso.

Ref.: 1. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. J Clin Oncol. In press  
Data on file. Novartis Pharma AG

**SIC**  
Serviço de Informações  
ao Cliente  
0800-113003  
Ligação Gratuita



Sérgio Bruno Hatschbach  
 José Clemente Linhares  
 João Antonio Guerreiro  
 Paola Andréa Pedruzzi  
 Igor Roszkowski  
 Fábio Henrique de Araújo  
 Vinícius Mauro

## CARCINOMA INFLAMATÓRIO DA MAMA

*Rev bras Mastol 2001; 11: 17-20*

*Serviço de Ginecologia e Mama do  
 Hospital Erasto Gaertner  
 Curitiba – PR*

### UNITERMOS

Câncer da mama;  
 Carcinoma inflamatório.

### RESUMO

O carcinoma inflamatório de mama, tradicionalmente, tem sido associado a um mau prognóstico devido a seu crescimento rápido, alta frequência de metástases a distância e progressão locorregional. O comportamento biológico do carcinoma inflamatório é sempre um desafio para os oncologistas, sendo seu tratamento multimodal. O objetivo do estudo foi a análise retrospectiva de 34 casos e a correlação de variáveis clínicas e epidemiológicas com o prognóstico. Foram avaliadas 34 pacientes no período de janeiro de 1990 a dezembro de 1997, correspondendo a 1,7% dos casos de câncer de mama. Os autores observaram a alta frequência de metástases a distância e a correlação do comprometimento linfonodal com essas metástases e uma sobrevida de 34,5% e 20,7%, em 3 e 5 anos, respectivamente.

Aceito para publicação em setembro de 2000

### INTRODUÇÃO

O carcinoma inflamatório foi inicialmente descrito por Bell, em 1914, relatando seu prognóstico desfavorável. O termo foi utilizado pela primeira vez em 1924, por Lee e Tannenbeum. Em 1889, Bryant já havia associado as alterações inflamatórias à invasão linfática dérmica por células tumorais<sup>5, 9, 10</sup>.

O presente estudo tem por objetivo a análise retrospectiva de uma série de casos, relacionando variáveis clínicas e epidemiológicas com o prognóstico.

### MÉTODO

No período de janeiro de 1990 a dezembro de 1997, foram avaliadas 34 pacientes com diagnóstico de carcinoma inflamatório de mama. Foram analisadas as variáveis idade, época da vida reprodutiva, sinais e sintomas, tratamentos prévios, achados de exame físico, presença de metástases, infiltrações de capilares linfáticos, recorrência local ou a distância, tratamentos empregados, sobrevida e evolução das pacientes. O diagnóstico foi obtido por sinais clínicos típicos de edema da pele da mama e eritema acometendo mais de 50% da mama.

A análise estatística foi realizada por meio de programa de computador *Epi-info* 6.0, aplicando-se o teste de Qui-quadrado para variáveis descontínuas e estudo de ANOVA para variáveis contínuas.

## RESULTADOS

No período de 1990 a 1997, foram atendidas 2.037 pacientes com diagnóstico de câncer de mama, sendo 34 casos diagnosticados como carcinoma inflamatório de mama, que correspondeu a 1,7% dos casos. A idade das pacientes variou de 25 a 78 anos, com uma média etária de 49,6 anos. Dos 34 casos diagnosticados como carcinoma inflamatório, 18 pacientes (52,9%) não estavam na menopausa no momento do diagnóstico e em 3 casos (8,8%) havia sido realizado tratamento prévio para mastite.

Ao exame físico inicial estiveram presentes tumor palpável em 25 casos (73,5%), retração do mamilo em 25 casos (73,5%), linfonodos axilares palpáveis em 25 casos (73,5%) e metástases a distância em 17 pacientes (50,0%), 9 pacientes (26,5%) apresentaram edema de membros superiores e tumor bilateral em 1 caso. Os locais mais frequentes de metástases ao diagnóstico foram fossa supracravicular em 12 casos (35,3%), ossos em 3 pacientes (8,8%), fígado em 2 pacientes (5,9%), pulmão e axila contralateral em 1 caso, respectivamente. O tamanho do tumor variou de 1 a 22 cm, com uma média de 10 cm.

A presença de embolização linfática foi observada em 7 casos (20,6%). O tipo histológico predominante foi carcinoma ductal infiltrante em 29 casos (85,3%), lobular em 1 paciente e outros com carcinoma indiferenciado, medular e demais tipos histológicos em 4 casos.

Quanto ao tratamento inicialmente utilizado, 32 pacientes (94,1%) foram submetidas à quimioterapia, 1 paciente à radioterapia e 1 paciente à hormonioterapia, e 17 pacientes (50%) foram submetidas à cirurgia após o tratamento mamário. O esquema terapêutico utilizado foi quimioterapia + cirurgia + radioterapia + quimioterapia em 14 pacientes (41,2%), quimioterapia isolada em 14 (41,2%), quimioterapia seguida de cirurgia em 4 casos (11,8%) e quimioterapia e radioterapia em 2 casos. O tempo médio de quimioterapia empregada foi de 11 meses, variando de 1 a 72 meses.

Durante o seguimento, 19 pacientes tiveram metástases a distância (57,6%), principalmente nos ossos em 9 casos (27,3%), fossa supracravicular em 5 (15,2%), fígado e pulmão em 4 (12,1%), SNC em 3

(9,1%), axila contralateral em 2 (6,1%) e tecido subcutâneo em 1 caso. A recorrência local após o tratamento ocorreu em 2 pacientes (6,1%).

A sobrevida em 3 anos foi de 34,5% e acima de 5 anos foi de 20,7%. O tempo de seguimento médio foi de 31 meses com mortalidade pela doença em 19 casos (55,9%); 7 pacientes (20,6%) encontram-se vivas sem recorrência e sem tumor, 2 pacientes vivas em tratamento pelo tumor e 6 pacientes (17,6%) abandonaram o tratamento. A sobrevida variou de 4 a 84 meses, com uma média de 31 meses.

## DISCUSSÃO

O estudo demonstrou que o carcinoma inflamatório teve prevalência de 1,7% dos cânceres de mama, comparável com a literatura, que mostra valores que variam de 1 a 4%. Ainda segundo a literatura, a idade média é de 52 anos, variando de 45 a 54 anos, estando na pré ou na perimenopausa<sup>3,4,6,7</sup>; em nosso estudo, a idade média foi de 49,6 anos e 52,6% das pacientes não eram menopausadas. Raramente acomete pacientes jovens ou do sexo masculino. Inicialmente, alguns estudos associavam o carcinoma inflamatório à gestação e à lactação, porém alguns autores mostraram apenas 1 caso em 38 gestantes<sup>3,6,10</sup>.

Os sintomas e os sinais mais comuns descritos são tumor palpável em aproximadamente 57%, aumento de volume em 48%, dor em 29% e edema da pele em 13% dos casos<sup>2</sup>. No presente estudo, encontramos tumor palpável em 73% dos casos.

Há controvérsias quanto à necessidade ou não de evidência de infiltração linfática dérmica para o diagnóstico, e parece que este dado não altera o prognóstico em relação às pacientes que foram diagnosticadas exclusivamente pelo quadro clínico<sup>8</sup>. Neste estudo, a presença de infiltração não teve correlação com o prognóstico.

Os fatores prognósticos relatados são estágio clínico, envolvimento linfonodal, tamanho do tumor maior que 8 cm, ausência de receptores de estrogênios, idosas e achados histológicos desfavoráveis<sup>3,11</sup>. Na análise estatística comparando as diversas variáveis em relação à sobrevida, os resultados estaticamente significativos foram presença de comprometimento de linfonodos palpáveis clinicamente ( $p < 0,01$ ), metástases ao diagnóstico ( $p < 0,01$ ), e as pacientes tratadas com quimioterapia, cirurgia, radioterapia e quimioterapia *versus* pacientes tratados somente com quimioterapia ( $p = 0,01$ ) (Figuras 1 e 2).

A doença metastática é descrita como presente no diagnóstico em 10% a 36% dos casos<sup>5</sup> e nas pacientes estudadas esteve presente em 50%. A sobrevida em 5 anos é de 5% na terapêutica única com radioterapia ou cirurgia, comparada com a sobrevida encontrada, que foi de 20,7% em 5 anos. Na utilização do tratamento combinado, a sobrevida aumenta de 5% a 10%<sup>3</sup>.

O tratamento de eleição é a cirurgia que proporciona vantagens em relação à radioterapia, pois possibilita a avaliação anátomo-patológica adequada após a quimioterapia neo-adjuvante e continuidade mais rápida do tratamento quimioterápico. A radioterapia permanece o tratamento de escolha em pacientes que não obtiveram resposta ao tratamento neo-adjuvante<sup>1, 8</sup>.

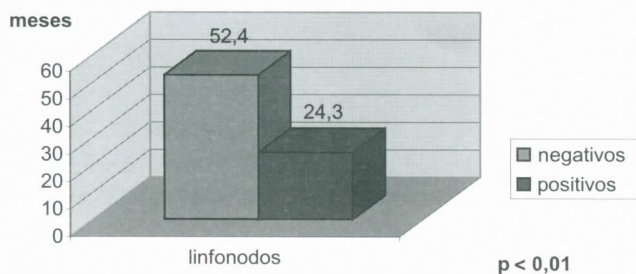


Figura 1 – Sobrevida comparando comprometimento linfonodal

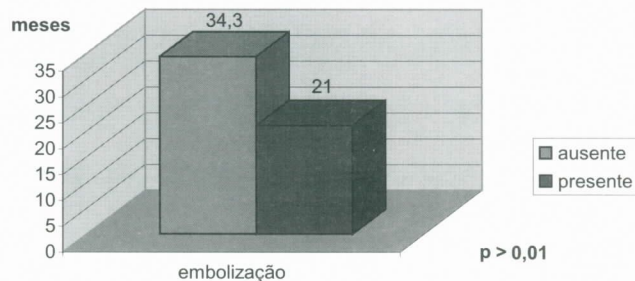


Figura 2 – Sobrevida comparada à embolização linfática

## KEYWORDS

Breast cancer;  
Inflammatory breast carcinoma.

## ABSTRACT

### INFLAMMATORY BREAST CARCINOMA

Traditionally the inflammatory breast carcinoma is related with a poor prognostic due to its rapid grow speed, high incidence of metastasis and locoregional progression. The biologic behavior of the inflammatory breast carcinoma is a challenge for oncologists. The objective of this study is a retrospective analysis of 34 cases of inflammatory breast carcinoma and correlation of epidemiologic and clinical variables with the prognostic. It has been studied 34 patients in a period between January of 1990 and December of 1997, corresponding to 1,7% of the cases of breast cancer in this period.

The authors observed a high frequency of distant metastasis and lymph node involvement. Overall survival was 34.5% and 20.7% in three and five years respectively.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ATLAND, CHAVALLIER B, SHEG RG. Tamoxifen for the treatment of metastatic inflammatory breast carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1995; 18: 74-7.
2. BONNIER P, CHARPIN C, LEJEUNE C et al. Inflammatory carcinoma of the breast: a clinical, pathological, or a clinical and pathological definition? *Int J Cancer* 1995; 62: 382-5.
3. BROOKS HL, MANDAVA N, PIZZI WF et al. Inflammatory breast carcinoma: a community hospital experience. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 622-9.
4. CHANGE S, PARKER SI, PHAM T et al. Inflammatory breast carcinoma incidence and survival. *Cancer* 1998; 82: 2366-72.
5. CHEVALLIER, ROCHE H, OLIVER JP et al. Inflammatory breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1993; 16: 223-8.
6. LOPOEZ MJ, PORTER KA. Inflammatory breast cancer. *Surg Clin North Am* 1996; 76: 411-29.
7. MOORE MP, IHDE JK, CROWE JP et al. Inflammatory breast cancer. *Arch Surg* 1991; 126: 304-6.
8. PISANSKI TM, SHAID DJ, LOPRINZI CLI et al. Inflammatory breast cancer: integration of

- irradiation, surgery and chemotherapy. Am J Clin Oncol 1992; 15: 376-87.
9. SHERRY MM, JOHNSON DH, PAGE DL et al. Inflammatory carcinoma of the breast. Am J Med 1985; 79: 35-64.
  10. SINGLETARY SE, AMES FC, BUZDAR AU. Management of inflammatory breast cancer. World J Surg 1994; 18: 87-92.
  11. THOMAS F, ARRIAGADA R, SPIELMANN M et al. Pattern of failure in patients with inflammatory breast cancer treated by alternating radiotherapy and chemotherapy. Cancer 1995; 76: 2286-90.

***Endereço para correspondência:***

*Sergio Bruno Hatschbach*

*Rua Ovande do Amaral, 201 – Jardim das Américas*

*CEP 21250-060 – Curitiba, PR*



Jorge Nahás Neto  
Laurival A. De Luca  
Eliana Aguiar Petri Nahás  
Paulo Traiman  
Gilberto Uemura  
Anaglória Pontes

Disciplina de Ginecologia da  
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP  
Botucatu – SP

Rev bras Mastol 2001; 11: 21-29

## AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MAMOGRÁFICA EM MULHERES NA MENOPAUSA, SOB TE- RAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL CONVENCIONAL E TIBOLONA

### UNITERMOS

Mamografia;  
Menopausa;  
Terapia de reposição hormonal.

### RESUMO

Objetivou-se analisar as alterações de densidade mamográfica em mulheres na menopausa, submetidas a diferentes esquemas de terapia de reposição hormonal (TRH). Estudaram-se três grupos de 32 mulheres: G<sub>1</sub> controle, G<sub>2</sub> usuárias de estrogênios conjugados isolados (0,625 mg/dia) ou associados a medroxiprogesterona (2,5 mg/dia ou 5 mg/12 dias/mês) e G<sub>3</sub> usuárias de tibolona (2,5 mg/dia). Critérios de inclusão: duas mamografias, intervalo de 12 meses, a primeira prévia à TRH. Utilizaram-se dois métodos de classificação de densidade mamográfica: Wolfe (N<sub>1</sub>, P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, DY) e Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR 1, 2, 3, 4). Dois radiologistas revisaram os laudos, separadamente, sem o conhecimento dos grupos. Observou-se que as pacientes do G<sub>1</sub> e G<sub>3</sub> eram mais idosas e com maior tempo de menopausa quando comparadas as do G<sub>2</sub> (p < 0,05). Relataram mastalgia e aumento do volume mamário, 9 pacientes do G<sub>2</sub> e 4 de G<sub>3</sub>. Não houve relato no G<sub>1</sub> (p < 0,05). Observamos que mulheres com mamas pouco densas (N<sub>1</sub>, P<sub>1</sub> ou CBR 1,2) tinham 3,6 gestações e aquelas com mamas densas (P<sub>2</sub>, DY ou CBR 3,4), 2,3 gestações (p < 0,01). Encontrou-se aumento de densidade mamográfica, segundo os critérios de Wolfe, em 6,2% no G<sub>2</sub>, 9,4% no G<sub>2</sub> e 3,2% no G<sub>3</sub> e, segundo os critérios do CBR, em 3,2%, 12,3% e 6,2%, respectivamente. Houve discordância interobservadores, nos laudos inicial e final, em 20,8% e 24%, segundo os critérios de Wolfe e 14,6% e 11,5%, segundo os critérios do CBR, respectivamente. Pela interpretação de Kappa, a concordância interobservadores foi boa e a concordância entre os critérios de Wolfe e do CBR, fraca. A tibolona parece provocar menos sintomas mamários e menores alterações de densidade mamários, quando comparada à TRH convencional.

Aceito para publicação em setembro de 2000

### INTRODUÇÃO

Na menopausa ocorre involução mamária possivelmente em decorrência do declínio na produção dos esteróides ovarianos. Processa-se de forma lenta, progressiva e não uniforme. Essas modificações não são absolutas nem sincrônicas, dependendo de outros fatores como idade, tipo constitucional, paridade, produção

estrogênica endógena e uso de hormonioterapia exógena. O processo de involução é dividido em duas fases. A primeira antecede a menopausa e caracteriza-se pela atrofia moderada do epitélio glandular e diminuição na quantidade de tecidos lobular e acinar. A segunda fase ocorre na menopausa, com a redução progressiva de todo o tecido glandular, associada com o aumento proporcional da quan-

tidade de tecidos adiposo e conjuntivo, predispondo a ptose e retração, havendo fenômenos degenerativos vasculares e diminuição do fluxo sanguíneo concomitante. Há evidências de que a terapia de reposição hormonal (TRH) provoca alterações no parênquima mamário em mulheres na menopausa, detectáveis pela mamografia. O processo de involução mamária fisiológica na menopausa pode alterar-se ou ser revertido pela TRH<sup>15</sup>.

Há certa polêmica sobre a associação entre TRH e risco de câncer de mama<sup>10,11</sup>. De modo geral, após dez anos de uso contínuo, a reposição hormonal associa-se com aumento discreto na incidência de carcinoma mamário. A adição de progesterona em qualquer esquema combinado não parece exercer influência de risco, embora estudos epidemiológicos recentes sugiram que a progesterona tenha participação no aumento de risco relativo, em contraste com outras investigações. Porém, subsiste a recomendação para o uso isolado de estrogênios em mulheres histerectomizadas. As evidências são favoráveis ao prognóstico dessa neoplasia em mulheres sob TRH. Diversos inquéritos epidemiológicos, inclusive o estudo prospectivo com 422.373 pacientes na menopausa, revelam redução de morte por câncer de mama em usuárias de hormoterapia<sup>15</sup>.

A mamografia é reconhecida como importante instrumento de rastreamento do câncer. A este exame atribui-se, também, a diminuição da incidência na mortalidade em mulheres acima de 50 anos de idade<sup>7</sup>. Tendo em vista a eficácia da mamografia na detecção do carcinoma mamário subclínico, a Sociedade Americana de Câncer e o Colégio Americano de Radiologia recomendam mamografia basal entre 35 e 40 anos, mamografia a cada um ou dois anos entre 40 e 49 anos (sendo a frequência baseada nos fatores de risco individuais) e, a partir dos 50 anos de idade, mamografia anual<sup>7</sup>.

O parênquima mamário é composto de tecidos gorduroso, fibroconjuntivo e glandular. A densidade mamária ao exame mamográfico é representada pelo tecido fibroglandular. Os tecidos conjuntivo e epitelial regredem com a idade, sendo substituídos gradativamente por gordura, o que facilita a avaliação. Há proeminência de tecido fibroglandular nas pacientes jovens e nulíparas, consideradas de risco para o câncer de mama. Wolfe, em 1976, em clássico estudo retrospectivo, analisou 7.214 mulheres acima dos 30 anos de idade, submetidas à mamografia com seguimento médio de 3 anos. Associou o risco de câncer de mama baseado na aparência do parênquima. Propôs uma classificação, em que as imagens são divididas em quatro grupos, denominados N<sub>1</sub>, P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> e DY, de acordo com a quantidade de tecidos fibroglandular e gorduroso. No padrão N<sub>1</sub>, a mama seria composta basicamente de gordura; em P<sub>1</sub>, há proeminência do tecido fibroglandular em até um quarto do vo-

lume mamário; em P<sub>2</sub>, em mais de um quarto e em DY, o parênquima mamário aparece totalmente denso. Em seu estudo, demonstrou elevação significativa do risco de câncer de acordo com sua classificação. Observou risco de 0,14% em N<sub>1</sub>, de 0,52% em P<sub>1</sub>, de 1,96% em N<sub>2</sub> e de 5,22% em DY<sup>20</sup>.

Peck e Lowman, em 1978, foram pioneiros na descrição de alterações mamográficas em usuárias de estrogênios conjugados na dose de 0,625 mg diárias<sup>15</sup>. Em seqüência, vários autores demonstraram elevação na densidade mamária em pacientes tomando TRH. Stomper et al. relataram alterações mamográficas em 12 (24%) das 50 pacientes submetidas à TRH, tais como aumento difuso de densidade, densidade assimétrica focal ou multifocal e formação de cistos. Não houve diferença significativa entre o uso de estrogênios equinos conjugados (EEC) associados ou não a acetato de medroxi-progesterona (AMP)<sup>17</sup>. Berkowitz et al. observaram aumento de tecido fibroglandular em 17% das 30 mulheres menopausadas, ocorrendo só em usuárias do tratamento combinado de EEC e AMP<sup>1</sup>. McNicholas et al. observaram densificação em 9 (27%) das 33 pacientes submetidas à TRH, entretanto, em nenhuma das 31 pertencentes ao grupo-controle a mamografia alterou-se<sup>14</sup>. Utilizando a classificação de Wolfe, Laya et al. encontraram aumento de densidade em 24% das 92 pacientes tratadas com 0,625 mg de EEC associados a 2,5 e 5,0 mg de AMP<sup>9</sup>. Comparativamente a este estudo, Erel et al., avaliando 108 mulheres menopausadas, encontraram densificação de parênquima em 11% dos casos, com uso médio de 24 meses de TRH. Esses autores não associaram as alterações mamárias encontradas ao aparecimento da mastalgia<sup>3</sup>. Em 1997, Marugg et al. analisaram dois estudos retrospectivos, baseados nas mudanças do parênquima mamário, segundo Wolfe. Em usuárias de estrogênio e progestogênio, a elevação da densidade variou de 14% a 31%, comparada a 8% naquelas com estrogênio isolado e ausência de aumento de densidade no grupo controle<sup>13</sup>. Leung et al. analisaram 148 usuárias de TRH e 158 não usuárias. As usuárias eram significativamente mais jovens e apresentaram maior densidade mamográfica quando comparadas ao grupo controle<sup>11</sup>. Em estudo recente, Maranhão observou elevação de 20% na densidade, em 98 pacientes usuárias de TRH<sup>12</sup>.

A tibolona é um esteróide sintético, com propriedades estrogênica, progestogênica e androgênica, utilizado como TRH na pós-menopausa. Os efeitos da tibolona sobre os achados mamográficos estão sob investigação. Estudos recentes sugerem menores alterações sobre a densidade mamária em comparação com a TRH convencional. Valdívia e Ortega avaliaram as alterações de densidade na mamografia em usuárias em diferentes

esquemas de reposição hormonal. Observaram aumento de densidade em 56,7% das usuárias de EEC isolado e em 30% das usuárias de EEC associado à medroxiprogesterona. Em contrapartida, só em 3,3% das usuárias de tibolona e no grupo controle encontraram essa alteração, diferindo de forma estatisticamente significativa<sup>18</sup>. Colacurci et al. realizaram estudo semelhante comparando as mudanças mamográficas em usuárias de tibolona, estradiol transdérmico e grupo controle. Observaram densificação nas mamografias de 33% das pacientes sob estradiol comparada a 11% das usuárias de tibolona. Nenhuma paciente do grupo controle apresentou mudanças mamográficas<sup>2</sup>. Erel et al. estudaram as variações de densidade em 25 pacientes sob tibolona, durante 24 meses, e só em duas (8%) foi detectado aumento na densidade<sup>4</sup>.

A importância de tema e as diversas e contraditórias informações encontradas na literatura motivaram-nos a realizar essa investigação, na qual procuramos analisar as alterações de densidade mamográfica em pacientes submetidas a diferentes esquemas de reposição hormonal.

## MÉTODO

### • Seleção de pacientes e critérios de inclusão

O presente trabalho é um estudo clínico retrospectivo. Nossa casuística consta de 96 pacientes na menopausa. Foram incluídas mulheres com data da última menstruação há pelo menos 12 meses e que apresentassem dois exames mamográficos. Um exame basal, realizado na primeira consulta, antes do uso de reposição hormonal e um exame de controle com no mínimo 12 meses de intervalo. Foram excluídas pacientes com antecedente pessoal de câncer de mama ou de cirurgia mamária e uso de TRH prévio ao estudo. Nos grupos de usuárias de hormonioterapia, excluimos aquelas com interrupção do tratamento antes de 12 meses de uso ou abandono da terapêutica por mais de um mês. O estudo recebeu parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu.

As pacientes foram divididas em três grupos, de acordo como o uso ou não de terapia de reposição hormonal (TRH):

Grupo 1 ( $G_1$ ): não usuárias de TRH (controle)  
(n = 32)

Grupo 2 ( $G_2$ ): usuárias de TRH convencional (n = 32)

Grupo 3 ( $G_3$ ): usuárias de tibolona (n = 32).

### • Avaliação da densidade mamográfica

A densidade mamária foi estudada em dois momentos da pesquisa, por meio de mamografias. Uma inicial, quando as pacientes foram admitidas no serviço, sem uso prévio de TRH. E outro exame final, de controle, com pelo menos 12 meses de intervalo.

Para a avaliação de mudança da densidade mamária, foram utilizados dois métodos de análise das mamografias, o de Wolfe (1976)<sup>20</sup> e o padronizado em 1998 pelo Colégio Brasileiro de Radiologia pela Sociedade Brasileira de Mastologia e pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia<sup>16</sup>. Revimos, no total, 192 exames mamográficos, realizados entre 1995 e 1998.

Na realização das mamografias foi utilizado mamógrafo de alta resolução, do tipo Senographe 600T ("General Electric", USA), com radiação de fuga próxima a 1 mGy e processador de filmes Kodak® (USA). As mamografias foram realizadas seguindo os mesmos critérios, utilizando-se duas incidências de raios, a craniocaudal e a oblíqua.

Na classificação de Wolfe (1976)<sup>20</sup>, as imagens são divididas em quatro classes:

$N_1$  – Parênquima mamário é composto quase inteiramente de gordura;

$P_1$  – Parênquima mamário é composto essencialmente de gordura, com proeminência do padrão fibroglandular, ocupando até um quarto do volume da mama (Figura 1);

$P_2$  – Proeminência do padrão fibroglandular, ocupando mais de um quarto do volume da mama;

DY – Padrão fibroglandular grave, ocupando quase toda a mama.

Segundo a Primeira Reunião de Consenso para Padronização de Laudos Mamográficos<sup>16</sup>, os laudos são classificados em:

1. Mama quase inteira lipossubstituída;
2. Mama moderadamente densa (Figura 1);
3. Mama heterogeneamente densa;
4. Mama extremamente densa.

A revisão subjetiva dos laudos foi realizada por dois radiologistas, classificando-os segundo o método de Wolfe e do CBR. As mamografias foram revistas separadamente por cada um, sem o conhecimento dos dados das pacientes (usuárias ou não de TRH) e da data dos exames.

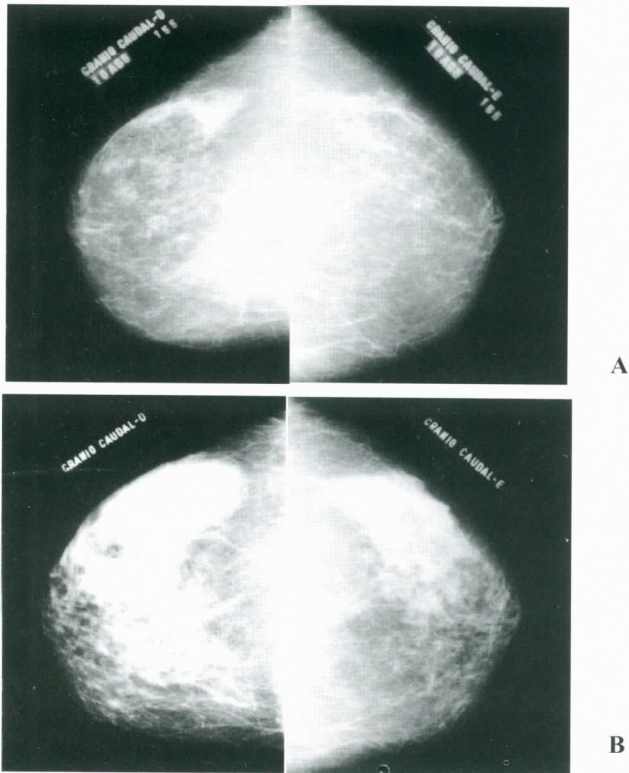


Figura 1 – Paciente H.F.A., 63 anos, grupo 2 ( $G_2$ ), mamografia imagem em crânio-caudal. Classificação inicial (A)  $P_1$  no Wolfe e 1 pelo Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR) e final (B)  $P_2$  no Wolfe e 2 pelo CBR.

Os laudos discordantes foram avaliados por um terceiro radiologista e estes foram aceitos com pelo menos duas opiniões concordantes.

### • Reposição hormonal

As pacientes incluídas no grupo 2 (TRH convencional) utilizaram estrogênios isolados ou em associação a progestogênios. O tempo de uso foi referido pela paciente em meses, até a data da segunda mamografia. Os esquemas e as drogas usadas foram os seguintes:

– Estrogênio isolado: utilização de estrogênios equínos conjugados (EEC), via oral, na dose de 0,625 mg, continuamente, em pacientes hysterectomizados ( $n = 9$ ).

– Estrogênio-progestogênio: utilização de EEC, na dose de 0,625 mg diária, associado ao acetato de medroxiprogesterona (AMP), via oral, na dose de 2,5 mg, contínuo ( $n = 13$ ) ou 5 mg, 12 dias ao mês, cíclico ( $n = 10$ ).

– As pacientes do grupo 3 utilizaram tibolona, na dose oral de 2,5 mg, por dia, continuamente (Livial®).

### • Avaliação clínica

As pacientes foram interrogadas, registrando-se os seguintes itens: idade da paciente, idade da menarca, ciclos menstruais, idade da menopausa, tempo da menopausa, paridade, idade da primeira gestação, amamentação, antecedente familiar e pessoal para afecções benignas e malignas da mama e os sintomas mamários (mastalgia, aumento do volume) presentes entre a mamografia inicial e a final. Avaliaram-se também o peso (Kg), a altura (m) e o índice de massa corpórea ( $IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$ ) considerado normal entre 20 e 25, sobrepeso entre 25,1 e 29,9 e obesidade  $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$ .

### • Análise estatística

Foram empregados os seguintes métodos estatísticos descritos a seguir:

a) Para a comparação entre os três grupos, no caso de variável classificatória binária (sim ou não), foi utilizada a estatística  $X^2$ ;

b) Para a variável quantitativa com distribuição normal (mensurações) foi utilizada a análise de variância para experimento inteiramente aleatorizado, com o cálculo da estatística F e contraste entre pares de médias pelo método de Tukey;

c) Para variável semiquantitativa (escores), a comparação entre os grupos foi feita pela prova não paramétrica de Kruskal-Wallis, com o cálculo de estatística H, com distribuição de Qui-quadrado;

d) As comparações entre escores inicial e final em cada grupo foram efetuadas utilizando-se a prova não paramétrica de Wilcoxon para amostras pareadas;

e) A concordância interobservadores e entre as classificações de densidade mamográfica foi realizada utilizando a interpretação de Kappa. Este informa a proporção de concordância além da esperada pela chance, e varia de “menos 1”, completo desacordo, a “mais 1”, exato valor nas leituras. Os valores de interpretação do teste são:  $< 0,0 =$  ruim;  $0,0 - 0,2 =$  fraca;  $0,21 - 0,40 =$  sofrível;  $0,41 - 0,60 =$  regular;  $0,61 - 0,80 =$  boa;  $0,81 - 0,99 =$  ótima;  $1,0 =$  perfeita.

Em todas as análises efetuadas, as estatísticas calculadas foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$ , em que  $p$  é a probabilidade de erroneamente concluir pela significância.

## RESULTADOS

Na comparação estatística das características clínicas iniciais, os grupos foram homogêneos, em relação à média, para as seguintes variáveis: idade da menarca, idade da menopausa, número de filhos, idade da primeira gestação de termo, índice de massa corpórea (IMC) e tempo de seguimento. Observamos diferença estatisticamente significativa quanto à idade e ao tempo de menopausa ( $p < 0,05$ ). As pacientes do grupo controle ( $G_1$ ) e do grupo de usuárias de tibolona ( $G_3$ ) tinham média etária mais elevada e com maior tempo de menopausa, quando comparadas ao grupo de usuárias de TRH convencional ( $G_2$ ). Encontramos nos três grupos valores médios de IMC compatíveis com sobrepeso, ou seja,  $> 25$  e  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (Tabela 1).

Nenhuma paciente do grupo controle ( $G_1$ ) relatou mastalgia ou aumento de volume das mamas no período do estudo. Por outro lado, verificamos que 9 pacientes do grupo sob TRH convencional (28,2%) e 4 do grupo sob tibolona (12,5%) apresentaram certas queixas mamárias, diferença estatisticamente significativa quando comparadas ao grupo controle ( $p < 0,05$ ) (Figura 2). Em relação aos antecedentes de câncer de mama e de amamentação e características dos ciclos menstruais, não houve diferença significativa quando comparamos os três grupos ( $G_1$ ,  $G_2$ , e  $G_3$ ).

Correlacionamos a classificação mamográfica inicial, nas 96 pacientes, com idade, tempo de menopausa, paridade, amamentação, peso, altura e IMC. Segundo Wolfe e o CBR, denominamos de mamas pouco densas,

ou de baixo risco, aqueles classificados em  $N_1$  ou  $P_1$  (Wolfe) e 1 ou 2 (CBR), respectivamente. E de mamas densas, ou de alto risco, as classificadas em  $P_2$  ou  $DY$  (Wolfe) e 3 ou 4 (CBR), respectivamente. Notamos que mulheres com mamas pouco densas apresentaram, em média, 3,6 gestações (IC a 95% = 3 – 4,2) e aquelas com mamas densas, 2,3 gestações (IC = 1,7 – 2,9), diferença significativa ( $p < 0,01$ ). Nas demais variáveis estudadas, não houve correlação significativa.

Os achados mamográficos, segundo Wolfe ( $N_1$ ,  $P_1$ ,  $P_2$  e  $DY$ ) e o Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR 1, 2, 3, 4), foram confrontados entre os três grupos. Observamos que não houve diferença significativa entre os grupos em ambas as classificações. Estas se mantiveram semelhantes quando confrontamos os resultados iniciais e finais.

Na avaliação do número de pacientes que apresentaram aumento de densidade mamográfica durante o intervalo do estudo, não observamos diferenças significativas entre os grupos. Ao analisarmos os casos isoladamente, encontramos aumento de densidade mamária pela classificação de Wolfe em 2 pacientes (6,2%) no grupo controle ( $G_1$ ), em 3 (9,4%) no grupo sob TRH convencional ( $G_2$ ) e em 1 (3,2%) no grupo sob tibolona ( $G_3$ ). Segundo a classificação do CBR, este fato ocorreu em 1 paciente (3,2) no  $G_1$ , em 4 (12,4%) no  $G_2$  e em 2 (6,2%) no  $G_3$  (Figuras 6 e 7). Observamos que, segundo a classificação de Wolfe, em 1 paciente no  $G_1$  e 3 no  $G_2$  diminuíram a densidade mamária. Este fato não ocorreu em nenhuma paciente do  $G_3$ . Segundo o CBR, nenhuma paciente, nos três grupos, revelou redução na densidade.

**Tabela 1: Comparação das características clínicas entre os grupos  $G_1$ ,  $G_2$  e  $G_3$  (valores médios  $\pm$  desvio-padrão)**

Variáveis	Grupo 1 Controle (n = 32)	Grupo 2 TRH (n = 32)	Grupo 3 Tibolona (n = 32)	Comentários
Idade	57,3 $\pm$ 8,1 <sup>a</sup>	52,1 $\pm$ 5,1 <sup>b</sup>	57,7 $\pm$ 6,0 <sup>a</sup>	$G_1 = G_3 > G_2$
Menarca (anos)	12,9 $\pm$ 1,9 <sup>a</sup>	13,4 $\pm$ 1,8 <sup>a</sup>	2,4 $\pm$ 1,8 <sup>a</sup>	
Menopausa (anos)	48,0 $\pm$ 3,9 <sup>a</sup>	47,5 $\pm$ 4,3 <sup>a</sup>	49,1 $\pm$ 4,0 <sup>a</sup>	
Tempo de menopausa (anos)	9,1 $\pm$ 7,3 <sup>a</sup>	4,6 $\pm$ 3,2 <sup>b</sup>	8,6 $\pm$ 5,6 <sup>a</sup>	$G_1 = G_3 > G_2$
Paridade (nº de filhos)	2,7 $\pm$ 2,1 <sup>a</sup>	3,8 $\pm$ 2,8 <sup>a</sup>	3,2 $\pm$ 1,8 <sup>a</sup>	
Idade 1ª gestação (anos)	23,4 $\pm$ 4,5 <sup>a</sup>	21,5 $\pm$ 3,2 <sup>a</sup>	22,0 $\pm$ 3,7 <sup>a</sup>	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,3 $\pm$ 5,0 <sup>a</sup>	27,3 $\pm$ 4,6 <sup>a</sup>	28,7 $\pm$ 3,9 <sup>a</sup>	
Tempo de seguimento (meses)	17,1 $\pm$ 6,9 <sup>a</sup>	17,5 $\pm$ 9,2 <sup>a</sup>	16,1 $\pm$ 8,9 <sup>a</sup>	

Letras diferentes:  $p < 0,05$ ; IMC: índice de massa corpórea.

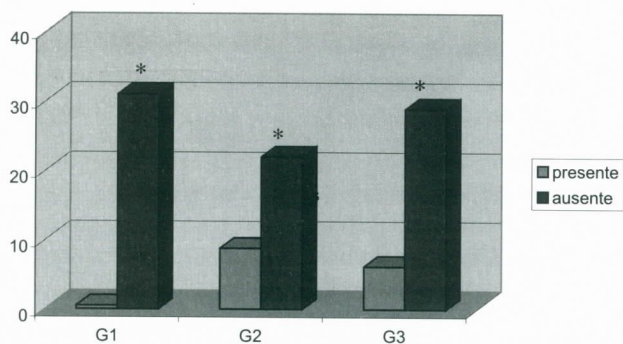


Figura 2 – Comparação quanto à presença ou não de sintomas mamários\* durante o tempo de seguimento, entre os grupos controle (G<sub>1</sub>), sob TRH convencional (G<sub>2</sub>) e sob tibolona (G<sub>3</sub>).

G<sub>2</sub> X G<sub>1</sub> e G<sub>3</sub> X G<sub>1</sub> = p < 0,05

\* sintomas mamários: mastalgia e aumento de volume.

Avaliou-se a concordância na classificação mamográfica pelo Wolfe e pelo CBR, entre os dois observadores, nas 192 mamografias. Pela classificação de Wolfe, a discordância interobservadores nos 96 laudos iniciais, foi de 11,5% e nos laudos finais, de 24%. Pelo CBR, discordaram em 14,6% nos laudos iniciais e 11,5% nos finais. Na análise estatística, utilizando a interpretação de Kappa, a concordância entre observadores foi considerada boa quando avaliados os resultados das mamografias, iniciais e finais, segundo as duas classificações.

Utilizando-se a mesma interpretação de Kappa, avaliamos a concordância correlacionando as classes de Wolfe (N<sub>1</sub>, P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, DY) com as do CBR (1, 2, 3 e 4). A concordância foi fraca para os laudos inicial e final. Atribuímos a baixa concordância entre ambas as classificações, ao fato de a maioria da classe N<sub>1</sub> e P<sub>1</sub> de Wolfe terem sido incluídas na classe 1 do CBR. No entanto, quando consideramos mamas mais densas (de maior risco), segundo a interpretação dos coeficientes de Kappa, observamos concordância regular entre ambas as classificações nos laudos inicial e final. Ressaltamos que as classes N<sub>1</sub> e P<sub>1</sub> de Wolfe, ou as classes 1 e 2 do CBR, correspondem às mamas de menor densidade, configurando baixo risco de incidência de câncer mamário. Ao contrário, as classes P<sub>2</sub> e DY (Wolfe), correspondendo às mamas mais densas, são consideradas de alto risco de incidência de câncer mamário. Não sabemos se as classes 3 e 4 do CBR têm o mesmo prognóstico.

## DISCUSSÃO

A mamografia é considerada, atualmente, o principal exame capaz de detectar precocemente o câncer de

mama, diminuindo a incidência de mortalidade em mulheres acima dos 50 anos de idade. Ao definir diferenças de densidade entre os tecidos gorduroso e fibroglangular, é capaz de evidenciar lesões subclínicas, como pequenos nódulos, alterações arquiteturais e microcalcificações. Dessa forma, possíveis variações na proporção do tecido fibroglangular sobre o gorduroso seriam detectadas ao exame mamográfico, incluindo as desencadeadas pela TRH<sup>9</sup>.

Em nossa avaliação das características clínicas iniciais, os grupos foram homogêneos, diferindo apenas quanto à faixa etária e ao tempo de menopausa. As pacientes do grupo controle (G<sub>1</sub>) e que tomaram tibolona (G<sub>3</sub>) tinham média etária mais elevada e com maior tempo de menopausa. Comparativamente a este estudo, McNicholas et al. observaram que as mulheres do grupo controle tinham idade mais avançada que as usuárias de TRH<sup>14</sup>. Também Leung et al., ao avaliarem 306 mulheres menopausadas, observaram que o grupo de pacientes usuárias de TRH foi de menor faixa etária, quando comparadas ao grupo de não usuárias<sup>11</sup>. Ginsburg et al., em estudo clínico, acompanharam 266 mulheres em menopausa, usuárias de tibolona, durante 8 anos. Verificaram que a idade média foi de 63,3 ± 11,3 anos e o tempo médio de menopausa de 14,9 ± 9,3 anos, em acordo com nosso estudo<sup>5</sup>.

Mulheres na menopausa são sensíveis a efeitos colaterais da TRH, tais como ingurgitamento mamário e mastalgia. A dor na mamas impede adequada compressão, o que dificulta a interpretação da mamografia. Em nossa avaliação clínica, várias pacientes sob hormonioterapia (grupos 2 e 3) apresentaram mastalgia. Em contraposição, nenhuma paciente do grupo controle apresentou esse sintoma. Nas usuárias de TRH convencional (EEC associado ou não ao AMP), a incidência foi de 28,2% e, sob tibolona, de 12,5%. Embora não sejam diferentes estatisticamente, há nítida tendência nas usuárias de EEC de apresentarem maior porcentagem de mastalgia quando comparadas às tratadas com tibolona. Esses dados estão de acordo com a literatura. Ginsburg et al. observaram apenas 7,25% da mastalgia com tibolona e 20% nas usuárias previamente de ECC<sup>5</sup>. Winkler et al. notaram maior incidência de mastalgia em pacientes tratadas com estradiol associado ao acetato de noretisterona (25,8%), quando comparadas àquelas tratadas com tibolona (3,4%)<sup>19</sup>.

Nas usuárias de TRH convencional, encontramos adensamento do parênquima mamário em 3 (9,4%), na avaliação pela classificação de Wolfe, e em 4 (12,4%), segundo o do CBR. Nossos resultados estão de acordo com a literatura, que mostra alterações do parênquima mamário em proporções que variam de 7% até 70% em

usuárias de ECC, dependendo de como são medidas e avaliadas<sup>10</sup>. Em nosso estudo, embora retrospectivo e com número limitado de casos, realizamos análise comparativa com grupo controle. As mamografias foram revistas nas incidências oblíqua e craniocaudal por três radiologistas. As radiografias foram analisadas aleatoriamente, quanto ao tempo do estudo e ao uso da hormonioterapia. Estudos bem delineados observaram elevação de densidade mamária em usuárias de TRH convencional. Em recente trabalho multicêntrico, duplo-cego e randômico com 307 mulheres em repouso, utilizando vários esquemas de EEC associados ou não ao AMP, Greendale et al. encontraram ganho médio de densidade mamária em 15,4% dos casos. Esse autores não observaram modificações no grupo controle<sup>6</sup>.

Em nossa análise, no grupo de pacientes tomando tibolona, encontramos aumento da densidade mamográfica em 1 paciente (3,2%), de acordo com a classificação de Wolfe, e em 2 pacientes (6,2%), segundo o CBR. São poucos os trabalhos que relacionam as alterações mamográficas com o uso de tibolona. Ao compararmos nossos resultados com a literatura, observamos tendência das pacientes que receberam tibolona em apresentar menores alterações no parênquima mamário, quando comparadas às usuárias de ECC, apesar de as diferenças não serem significativas.

O sucesso da mamografia como método de rastreamento do câncer de mama depende de sua interpretação. Como qualquer exame subjetivo, está sujeito a variações entre os observadores, com diferentes graus de de-

sacordo entre radiologistas. Possíveis razões para essas variações são as diferenças de percepção visual, dos critérios diagnósticos e do limiar de preocupação<sup>8</sup>. No presente estudo, avaliamos a discordância interobservadores nos laudos inicial e final. Segundo a classificação de Wolfe, encontramos 20,8% de laudos iniciais discordantes e 24% nos finais. Pelo CBR, os resultados foram 14,6% e 11,5%, respectivamente. Utilizando-se os coeficientes de Kappa para exames interobservadores, a concordância foi considerada boa, nos laudos inicial e final, segundo as duas classificações. Em nossa pesquisa, comparamos a classificação proposta pelo Colégio Brasileiro de Radiologia (1998), para avaliação da densidade do parênquima mamário, com a classificação de Wolfe. Utilizando-se os coeficientes de Kappa, encontramos fraca concordância entre as classificações, tanto nos laudos iniciais quanto nos finais. Este fato é atribuído às classes  $N_1$  e  $P_1$  de Wolfe, que foram interpretadas como 1 do CBR. A concordância entre Wolfe e o CBR, classificando as mamografias em baixo e alto risco, foi regular. Esses resultados demonstraram que as classificações não são sobrepostas, no entanto, sendo descritivas, ambas indicam o grau de risco em deixar sem diagnóstico um tumor oculto na área mais densa.

Nossa investigação sugere que a reposição hormonal não altera significativamente a densidade mamária. Entretanto, pequena porcentagem de mulheres mostra aumento de tecido fibroglangular, detectado pela mamografia. Essa alteração foi mais freqüente nas pacientes tomando TRH convencional, quando comparadas às pacientes sob tibolona.

## KEYWORDS

Mammographic;  
Menopause;  
Hormonal replacement  
therapy.

## ABSTRACT

### MAMMOGRAPHIC DENSITY EVALUATION IN MENOPAUSAL WOMEN ON CONVENTIONAL HORMONAL REPLACEMENT THERAPY AND TIBOLONE

The aim of the study was to analyse changes in the mammographic density of menopausal women submitted to different methods of hormone replacement therapy (HRT).

Three groups of 32 women were studied: G<sub>1</sub> control, G<sub>2</sub> users of conjugated estrogens isolated (0.625 mg/day) or associated medroxyprogesterone (2.5mg/day or 5.0mg/12days/month), G<sub>3</sub> tibolone users (2.5 mg/day). Eligibility criteria: two mammographies, 12-month interval and the first was done prior to HRT. For the evaluation of mammographic density, two classification were used: Wolfe (N<sub>1</sub>, P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, DY) and the Brazilian College of Radiology (BCR 1,2,3,4). The mammograms were reviewed by two radiologists who worked separately and without prior knowledge of the data. Patients of G<sub>1</sub> and G<sub>3</sub> were older and had the menopause for a longer period as compared to G<sub>2</sub> (p < 0.05). Mastalgia and increased mammarian volume were reported by 9 patients on HRT and 4 on tibolone. No patient of G<sub>1</sub> presented such symptoms (p < 0.05). The women with little dense breasts (N<sub>1</sub>, P<sub>1</sub> or BCR 1,2) had 2.3 gestations (p < 0.01). Increased mammographic density was found in 6.2% of G<sub>1</sub>, 9.4% of G<sub>2</sub> and 3.2% of G<sub>3</sub> by Wolfe whereas by the BCR it was found in 3.2%, 12.3% and 6.2%, respectively. The disagreement inter-observer occurred in 20.8% and 24% of initial and final mammograms by Wolfe, and in 14,6% and 11.5% by BCR. According to the method of Kappa, the agreement inter-observer rate was good and the agreement obtained by Wolfe and BCR was weak. The tibolone seemed to provoke less breast symptoms and smaller changes in mammarian density when compared to conventional HRT.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BERKOWITZ JE, GATEWOOD OMB, GOLDBLUM LE, GAYLER BW. Hormonal replacement therapy: mammographic manifestations. *Radiology* 1990; 174: 199-201.
2. COLACURCI N, MELE D, FRANCISCIS PD, COSTA V, FORTUNATO N, SETA LD. Effects of tibolone on the breast. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80: 235-8.
3. EREL CT, SEYISOGLU H, SENTÜRK ML et al. Mammographic changes in women on hormonal replacement therapy. *Maturitas* 1996; 25: 51-7.
4. EREL CT, ELTER K, AKMAN C, ERSAVASTI G, ALTUG A, SEYISOGLU H. Mammographic changes in women receiving tibolone therapy. *Fertil Steril* 1998; 69: 870-5.
5. GINSBURG J, PRELEVIC G, BUTLER B, OKOLO S. Clinical experience with tibolone (Livial®) over 8 years. *Maturitas* 1995; 21: 71-6.
6. GREENDALE GA, REBOUSSIN BA, SIE A et al. Effects of Estrogen and Estrogen-Progestin Interventions (PEPI) Investigators. *Ann Intern Med* 1999; 130: 262-9.
7. KERLIKOWSKE K, GRADY D, RUBIN SM, SANDROCK C, ERNSTER V. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 149-54.
8. KHALKHALI I, NASSERI K, PHILLIPS JJ et al. Observer agreement of mammographic interpretation. *Breast J* 1996; 2: 181-6.
9. LAYA MB, GALLALHER JC, SCHREIMAN JS, LARSON EB, WATSON P, WEINSTEIN L. Effects of postmenopausal hormonal replacement therapy on mammographic density and parenchymal pattern. *Radiology* 1995; 196: 433-7.
10. LAYA MB, LARSON EB, TAPLIN SH, WHITE E. Effect of estrogen replacement therapy on the specificity and sensitivity of screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 643-9.

11. LEUNG W, GOLDBERG F, ZEE B, STERNS E. Mammographic density in women on postmenopausal hormone replacement therapy. *Surgery* 1997; 122: 669-74.
12. MARANHÃO N. Arte do posicionamento mamográfico. In: PASQUALETTE HA, KOCH HA, SOARES-PEREIRA PM, KEMP C. *Mamografia atual*. Rio de Janeiro: Revinter. 1998; 69-87.
13. MARUGG RC, MOOREN MY, HENDRIKS JHCL, ROLLAND R, RUIJS SHJ. Mammographic changes in postmenopausal women on hormonal replacement therapy. *Eur Radiol* 1997; 7: 749-55.
14. McNICHOLAS MMJ, HENEGHAN JP, MILNER MH, TUNNEY T, HOURIHANE JB, MACERLAINE DP. Plain and increased mammographic density in women receiving hormone replacement therapy: a prospective study. *ARJ* 1994; 163: 311-5.
15. PECK DR, LOWMAN RM. Estrogen and the postmenopausal breast. *JAMA* 1978; 240: 1733-5.
16. PRIMEIRA REUNIÃO DE CONSENSO PARA PADRONIZAÇÃO DOS LAUDOS MAMOGRAFICOS. Colégio Brasileiro de Radiologia, Sociedade Brasileira de Mastologia, Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 1998.
17. STOMPER PC, VAN VOORHIS BJ, RAVNIKAR VA, MEYER JE. Mammographic changes associated with postmenopausal hormone replacement therapy: a longitudinal study. *Radiology* 1990; 174: 487-90.
18. VALDIVAL I, ORTEGA D. A one year evaluation of mammary radiographic density changes with different HRTs regimens in climateric women. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1997; 62: 336-42.
19. WINKLER UH, HELMOND F, BENNINK HC. Effects of Livial and Kliogest on climateric symptoms and endocrinological parameters: a randomized double-blind. *Annals 15<sup>o</sup> FIGO – World Congress of Gynecology and Obstetrics*. Copenhagen, Denmark 1997; 76 (suppl 167): 5.
20. WOLFE JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *Am J Roentgenol* 1976; 126: 1130-9.

**Endereço para correspondência:**

*Jorge Nahás Neto*  
 Departamento de Ginecologia e Obstetrícia  
 Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp  
 Distrito de Rubião Jr., s/n  
 CEP 18615-000 – Botucatu, SP



Gláucia Gondin  
 Carlos Gilberto Crippa  
 Érica Elaine Traibert  
 Ana Rosa de O. Dellagiustina

## TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E MAMOGRAFIA

*Rev bras Mastol 2001; 11: 30-33*

*Serviço de Mastologia da Maternidade Carmela Dutra,  
 Florianópolis – SC*

### UNITERMOS

Menopausa;  
 Mamografia;  
 Terapia de reposição hormonal.

### RESUMO

Com o advento da terapia de reposição hormonal (TRH), o médico se depara com mais um problema durante a consulta. Quando prescrevê-la? Deve-se solicitar a mamografia? Que alterações no exame mamográfico indicarão mais cautela e investigação adicional antes da prescrição? Qual deve ser o seguimento se a paciente iniciar com o uso de hormônios exógenos?

Os autores realizam atualização sobre a influência da TRH nos achados mamográficos.

Aceito para publicação em setembro de 2000

### INTRODUÇÃO

A mamografia de *screening* é o método mais sensível na detecção do câncer de mama. Questiona-se se a acurácia da mamografia é negativamente afetada pela terapia de reposição hormonal (TRH)<sup>8</sup>.

A TRH causa aumento na densidade mamográfica, que pode ser difusa, focal ou multifocal em 17% a 73% das mulheres, e essas alterações são limitadas a pacientes em uso, ou em uso recente, da terapia<sup>1,5,11</sup>. A alteração na densidade do parênquima mamário em resposta à TRH é transitória<sup>8</sup>. Podem ocorrer também a formação de cistos e o desenvolvimento de densidades assimétricas.

Muitos relatos diferem em seus resultados quando avaliam a sensibilidade e a especificidade da mamografia em pacientes usuárias de TRH<sup>12,14</sup>. Essa discordância pode decorrer do uso de diferentes esquemas de dose e de via de administração, assim como do tipo de estrógeno utilizado, se associado ou não à progesterona, combinado ou cíclico<sup>5,8,18</sup>. Laya et al<sup>8</sup> descrevem diminuição da sensibilidade em 25% e da especificidade em 4% nas mulheres que estão usando TRH, enquanto Thurfjell et al.<sup>18</sup> descrevem apenas diminuição de 1% na especificidade, enquanto a sensibilidade não se alterou. Nestes dois estudos foram utilizados diferentes tipos de estrógenos e vias de administração.

As alterações mamográficas específicas com os diferentes esquemas de TRH ainda são desconhecidas<sup>5</sup>. Sabe-se, entretanto, que os esquemas com estrógeno associado à progesterona em forma contínua produzem maior aumento na densidade mamária<sup>6,10,17</sup>. Estrógenos administrados via vaginal não causam alteração mamográfica, a não ser quando em altas doses, e os conjugados administrados por via oral podem ter maior efeito no tecido mamário que estrógenos esterificados<sup>5</sup>.

As mamografias que mostram tecido fibroglandular denso estão associadas com diminuição na sensibilidade mamográfica. Ao mesmo tempo, a certeza da interpretação mamográfica pelo radiologista é inversamente relacionada à complexidade da imagem<sup>5</sup>. As alterações mamográficas induzidas pela TRH que aumentam a densidade e a complexidade mamográfica podem diminuir a sensibilidade e a especificidade do exame<sup>15,19</sup>, porém esses resultados podem melhorar com a suspensão da terapia<sup>7,8,9</sup>. Laya et al.<sup>8</sup> descrevem risco relativo para leituras falso-negativas de 5,23 (baixa-sensibilidade) e risco relativo para falso-positivas de 1,33 (diminuição da especificidade do exame).

Os benefícios da TRH em mulheres na menopausa são significativos. Estrogênios têm sido usados para profilaxia e terapia da osteoporose, para diminuir o risco cardiovascular e aliviar os sintomas vasomotores e de atrofia urogenital.

A TRH, principalmente quando se utiliza o regime de estrogênio associado à progesterona, provoca aumento na proliferação epitelial da mama normal da mulher<sup>4,13</sup>. O estrogênio na menopausa tardia estimula os ductos terminais, aumentando o número de mitoses no epitélio e nas células estromais adjacentes, fazendo com que a mama adquira características da mama imatura da puberdade<sup>13</sup>.

Na rotina prévia à TRH, destaca-se a realização da mamografia<sup>2</sup>. Há algumas imagens que contra-indicam o uso da TRH, assim como há doenças proliferativas pré-malignas que não nos permitem dar início à terapia de reposição<sup>3,4</sup>. A conduta a seguir (biópsia, início da TRH, controle sem TRH) dependerá também dos antecedentes pessoais e familiares da paciente. Descrevemos a seguir estas imagens e também as afecções que contra-indicam formalmente o início da TRH<sup>2</sup>.

#### • *Imagens que contra-indicam o início da TRH*

São aquelas em que o valor preditivo positivo (VPP) para malignidade é grande o bastante para indicar uma biópsia. Somente o resultado anátomo-patológico autorizará ou não a TRH. Destacamos as seguintes alterações:

– Imagem estrelada com centro denso ou opacidade espiculada. Nesses casos, o VPP para câncer é de 74%. Pode ser causada por doenças benignas, como adenose esclerosante, cicatriz radiada e, cicatriz pós-operatória, afecções que permitem o início da terapia;

– Imagem estrelada sem centro denso. O VPP para câncer é de 60%. A etiologia benigna principal é a cicatriz radiada;

– Opacidade com contornos irregulares. O VPP para câncer é de 54%;

– Grupo de microcalcificação do tipo IV (VPP = 66%) ou V (VPP = 96%) de LeGal.

#### • *Imagens duvidosas*

São aquelas em que a conduta a seguir é menos consensual: são provavelmente benignas ou suspeitas, e necessitam de discussão por equipe multidisciplinar. Aqui a ecografia é essencial. Destacam-se:

– Distorções discretas da arquitetura. Estima-se que 30% dessas imagens biopsiadas sejam malignas. Nos 70% restantes, podemos encontrar alterações fibrocísticas, adenose esclerosante, ectasia canicular secretante, e até neoplasia lobular e hiperplasia epitelial atípica;

– Opacidade com contornos bem definidos. Nesta condição, necessita-se da realização de ecografia. Se corresponder a cisto simples, pode-se iniciar a TRH com doses moderadas de estrógenos para evitar a formação de novos cistos. Se a ultra-sonografia mostrar nódulo sólido com características ecográficas de benignidade pode-se realizar uma citologia ou biópsia por fragmento.

Nos casos de nódulo suspeito à ecografia, deve ser biopsiado antes de iniciar a TRH. Sendo o nódulo difícil de ser caracterizado, não dispondo de todos os critérios da benignidade ou não tendo tradução ecográfica para instituir-se a TRH, será necessário exame anátomo-patológico.

No caso de iniciar-se a TRH em uma paciente com nódulo provavelmente benigno, deve-se fazer controle com imagem em 3 a 4 meses, e pode-se realizar mamografia bilateral em 6 meses e 1 ano<sup>16</sup>. Os raros carcinomas da mama que aparecem inicialmente como opacidades bem definidas são decobertos, em geral, em 1 a 2 anos após o diagnóstico da lesão inicial<sup>2</sup>;

– Microcalcificações difusas. Quando não estão agrupadas e associadas a parênquima denso não são contra-indicações à TRH. O seguimento, quando em uso da terapia, dependerá dos antecedentes pessoais e familiares

da paciente e da dificuldade de leitura mamográfica. Pode-se propor um controle anual;

– Microcalcificações agrupadas com aspecto benigno. O tratamento hormonal pode ser realizado e não modifica o ritmo de seguimento. Se as microcalcificações são provavelmente benignas, é recomendável nova mamografia em 6 meses até um ano, e em seguida anual. No caso de um carcinoma *in situ* de baixo grau, haverá modificação entre os exames.

A TRH não modifica o risco relativo para câncer de mama de mastopatia benigna não-proliferativa. Porém, no caso das lesões proliferativas, algumas estão associados com risco aumentado de desenvolver câncer subsequente, e estas têm mostrado expressão do receptor de estrogênio<sup>4</sup>. Isso sugere que lesões benignas podem responder ao estrógeno exógeno e que a TRH pode aumentar o risco para câncer de mama mediante a promoção do

crescimento de lesões pré-malignas<sup>4</sup>. A descoberta de hiperplasia atípica ou neoplasia lobular numa biópsia excisional necessitará de avaliação de outros fatores de risco para câncer, como idade, história familiar e antecedentes de mastopatia benigna.

É recomendado que, depois de iniciada a TRH, repita-se a mamografia em 6 meses, com os objetivos de avaliar a resposta daquele parênquima ao esquema utilizado, de diagnosticar possíveis cânceres de intervalo (ocorrência aumenta 5 vezes com uso de TRH<sup>11</sup>) e de obter um exame de base para futuras comparações. O aumento na densidade mamária é mais intenso após 2 anos do início do tratamento, e é mais freqüente quando ocorre um retardo no início do tratamento após a menopausa<sup>2</sup>. No caso de a densidade radiográfica da mama estar muito elevada em comparação ao exame pré-TRH, deve-se associar a ultra-sonografia mamária à investigação<sup>20</sup>, e pode-se reavaliar o esquema de reposição hormonal em uso.

## KEYWORDS

Menopause;  
Mammography;  
Hormone replacement  
therapy.

## ABSTRACT

### THE MAMMOGRAPHY AND HORMONE REPLACEMENT THERAPY

The increasing use of HRT in post-menopausal women turn physicians to face some other problems: when must we indicate the therapy? Do we have to ask for a mammography? Which mammographic alterations should need further investigation before prescription? How should the patient be followed after initiating HRT? Authors reviewed influence of hormonal replacement therapy on mammography.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BERKOWITZ JE, GATEWOOD OM, GOLDBLUM LE et al. Hormonal replacement therapy: mammographic manifestations. *Radiology* 1990; 174: 199-201.
2. BISSERIE-LACROIX M, BOULET G, DESFORGES J et al. Prescription d'un traitement hormonal substitutif. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1999; 28: 808-16.
3. FITZGIBBONS PL, HENSON DE, HUTTER RV. Begin breast changes and the risk for subsequent breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 1053-5.
4. HARGREAVES DF, KNOX F, SWINDELL R et al. Epithelial proliferation and hormone receptor status in the normal post-menopausal breast and the effects of hormone replacement therapy. *Br J Cancer* 1998; 78: 945-9.
5. HARVEY JA. Do different hormone replacement therapy regimens have different mammographic effects? *Radiology* 1998; 207: 277-8.
6. HOFSETH LJ, RAAFAT AM, OSUCH JR et al. Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4559-65.
7. KAVANAGH AM, MITCHELL H, GILES GG. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. *Lancet* 2000; 355: 270-4.

8. LAYAMB, LARSON EB, TAPLIN SH et al. Effect of estrogen replacement therapy on the specificity and sensitivity of screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 643-9.
9. LATHERLAND JC, STALLARD S HOLE D et al. The effect of hormone replacement therapy on the sensitivity of screening mammograms. *Clin Radiol* 1999; 54: 285-8.
10. LUNDSTROM E, WILCZEK B, VON PALFFY Z et al. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: differences according to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 348-52.
11. MANDELSON MT, OESTREICHERN, PORTER PL et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1081-7.
12. MUSTAFA IA, BLAND KI. Physiologic effects of steroid hormones and postmenopausal hormone replacement on the female breast and breast cancer risk. *Ann Surg* 1998; 228: 638-52.
13. RAAFAT AM, HOFSETH LJ, LI S et al. A mouse model to study the effects of hormone replacement therapy on normal mammary gland during menopause: enhanced proliferative response to estrogen in late postmenopausal mice. *Endocrinology* 2000; 140: 2570-80.
14. ROUBIDOUX MA, WILSON TE, ORANGE RJ et al. Breast cancer in women who undergo screening mammography: relationship of hormone replacement therapy to stage and detection method. *Radiology* 1998; 208: 725-8.
15. SALA E, WARREN R, McCANN J et al. High-risk mammographic parenchymal patterns, hormone replacement therapy and other risk factors: a case-control study. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 629-36.
16. SICKLES EA. Probably benign breast lesions: when should follow-up be recommended and what is the optimal follow-up protocol? *Radiology* 1999; 213: 11-4.
17. STOMPER PC, VAN VOORHIS BJ, RAVNIKAR VA et al. Mammographic changes associated with postmenopausal hormone replacement therapy: a longitudinal study. *Radiology* 1990; 174: 487-90.
18. THURFJELL EL, HOLMBERG LH, PERSSON IR. Screening mammography: sensitivity and specificity in relation to hormone replacement therapy. *Radiology* 1997; 203: 339-41.
19. VACHON CM, KUNI CC, ANDERSON K et al. Association of mammographically defined percent breast density with epidemiologic risk factors for breast cancer. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 653-62.
20. ZONDERLAND HM, COERKAMP EG, HERMANS J et al. Diagnosis of breast cancer: contribution of US as an adjunct to mammography. *Radiology* 1999; 213: 413-22.

***Endereço para correspondência:***

*Gláucia Gondin*

*Rua Presidente Coutinho, 212, ap. 1004*

*CEP 88015-230 – Florianópolis, SC*

*E-mail: gg@matrix.com.br*



## FASCIÍTE NODULAR DA MAMA

*Rev bras Mastol 2001; 11: 34-36*

Rubens Murilo de A. Prudêncio  
Érico Antonio Daia  
Maria do Carmo G. A. Assunção Queiroz  
Fábio Antônio Almeida Muniz  
Heverton Leal Ernesto Amorim  
Andréa Maria Ozelin

*Hospital e Maternidade São Cristovão  
São Paulo – SP*

### UNITERMOS

Doença mamária;  
Neoplasia mamária.

### RESUMO

Relatamos caso de fasciíte nodular da mama em mulher de 49 anos, que simulava quadro de doença mamária maligna dos pontos de vista clínico, radiológico e citológico. Os autores ressaltam que o diagnóstico diferencial, embora raro, deve ser lembrado, e apresentam revisão de literatura.

Aceito para publicação em outubro de 2000

### INTRODUÇÃO

A fasciíte nodular constitui-se em proliferação de fibroblastos e miofibroblastos de etiologia desconhecida, eminentemente benigna e que acomete várias regiões do corpo.

A presença na mama é muito rara e tem sua importância no fato de simular clínica e radiologicamente doença maligna, bem como poder ter diagnóstico citológico inicial de malignidade em até 20% dos casos.

### APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente ESG, 49 anos, do sexo feminino, queixava-se de nódulo em mama direita há 6 meses. O exame clínico mostrou nódulo endurecido situado no quadrante súpero-medial, com retração de pele evidente, com diâmetro máximo de 20 mm. A mamografia anterior (1/12/1997) foi considerada dentro dos padrões de normalidade para a idade. A mamografia atual (11/5/2000) revelou imagem densa, irregularmente nodular, no quadrante súpero-medial, de cerca de 20 x 15 mm, com perda local

da arquitetura do parênquima. A ecografia (26/6/2000) evidenciou imagem nodular hipocogênica, de contornos irregulares, medindo 15 x 14 mm, situada no quadrante súpero-medial da mama direita, de aspecto sônico atípico. A punção aspirativa com agulha fina mostrou células com núcleos volumosos, hipercromáticos e com atipias, de citoplasma escasso, eosinofílico, isoladas em meio a fundo amorfo, com células inflamatórias de permeio. A conclusão foi de quadro citológico compatível com carcinoma de mama.

A paciente foi submetida à setorectomia, com estudo anátomo-patológico intra-operatório por congelação, cujo resultado foi inconclusivo.

O estudo com coloração de hematoxilina-eosina mostrou macroscopicamente área esbranquiçada, espiculada e firme, medindo 1 cm em seu maior eixo. O exame microscópico revelou proliferação de tecido colágeno entremeado com fibroblastos de núcleos grandes; em permeio, presença de células histiocitárias e células gigantes multinucleadas. O tecido mamário adjacente exibia unidades lobulares expandidas à custa de aumento do número de ácinos distorcidos, que estavam revestidos por camada interna de células cúbicas sobre células mioepiteliais. Observava-se estroma conjuntivo celular e metaplasia apócrina, sem sinais de malignidade (Figura 1). O diagnóstico histológico foi de fasciíte nodular, confirmado por revisão histológica realizada no Departamento de Patologia do Guy's Hospital, em Londres.

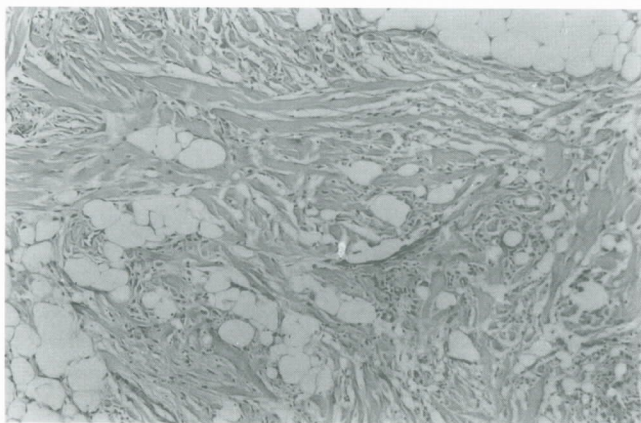


Figura 1– Fasciíte nodular – Proliferação de células fusiformes entremeadas por bandas colágenas (HE, 10X)

## DISCUSSÃO

A fasciíte nodular foi descrita pela primeira vez em 1955, por Konwaler et al., sendo também conhecida como fasciíte nodular proliferativa, fibrose pseudossarcomatosa subcutânea ou fasciíte pseudossarcomatosa<sup>4</sup>.

Trata-se de doença extremamente rara, de etiologia desconhecida, caracterizada por proliferação benigna do tecido conectivo. Ocorre em ambos os sexos e em todas as idades, mais comumente em torno dos 40 anos. Sua localização mais freqüente é nas extremidades superiores, especialmente braços, mas pode ocorrer nos tecidos superficiais em qualquer parte do corpo<sup>3</sup>.

Existem poucos relatos dessa afecção. Sua história natural envolve o aparecimento rápido e súbito, com evolução média de 6 meses, acompanhada comumente de dor e retração da pele adjacente, podendo ocorrer involução espontânea, nos casos seguidos com biópsia por punção com agulha fina, e até regressão total em período de tempo variável de 3 a 12 meses<sup>4</sup>. Geralmente, a excisão com margens da lesão é realizada para o diagnóstico definitivo e como método curativo<sup>5</sup>. Há relatos de casos mostrando taxa de recorrência de 1% a 2%, porém não existem evidências de comprometimento de linfonodos ou metástases<sup>1</sup>.

Do ponto de vista histológico, sua aparência é similar a de outras áreas do corpo. Macroscopicamente, a maioria das lesões é bem circunscrita, mas sem cápsula. À microscopia, são achados fibroblastos rodeados por capilares e infiltrados por células inflamatórias, células gigantes e miofibroblastos<sup>2</sup>. Por seu crescimento rápido, muitas mitoses estão presentes com freqüência, o que pode levar a ser confundida com alguns tipos de sarcoma. Ductos e lóbulos mamários são rechaçados pela lesão, mas raramente essas estruturas podem ser vistas acometidas pela fasciíte nodular, que se caracteriza por proliferação de tecido conectivo<sup>1,2</sup>.

Os diagnósticos diferenciais incluem neurofibroma, histiocitoma fibrótico, dermatofibroma, mielofibrosarcoma e fibrossarcoma<sup>4</sup>.

---

## KEYWORDS

Breast disease;  
Breast neoplasm.

## ABSTRACT

### NODULAR FASCIITIS OF THE BREAST

A rare case of nodular fasciitis of the breast is presented. Both the clinical examination, mamographic and ultrasound findings led us to expect a malignant lesion. Fine needle aspiration biopsy cytology, was positive, with the cells observed indicating a malignant lesion.

However, histologic examination of nodule has proven it was a benign lesion. A literature search was also done by the authors.

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Feltcher CDM, Deschryver K, Mcmenamine M. Fibrous Lesions of the Breast. *Int J Surg Pathology* 2000; 8: 99-108.
2. FRITSCHES HG, MULLER EA. Pseudosarcomatous fasciitis of the breast. Cithologic an histoogic features. *Acta Cytologica* 1983; 23: 73-5.
3. GREEN JS, CROZIER AE, WALKER RA. Case report: nodular fasciitis of the breast. *Clin Radiol* 1997; 52: 961-2.
4. KONWALER BE, KEASBEY L, KAPLAN L. Subcutaneous pseudosarcomatous fibromatosis (fasciitis). Report of 8 cases. *Am J Clin Pathol* 1955; 25: 241-2.
5. TORNGREN S, FRISELL J, NILSSON R, WIEGE M. Nodular fasciitis and fibromatosis of the female breast simulating breast cancer. Case reports. *Eur J J Surg* 1991; 157: 155-8.



Jorge Souen  
Filomena Marino Carvalho

## FIBROMATOSE MAMÁRIA

*Rev bras Mastol 2001;11: 37-40*

*Trabalho realizado em clínica privada.  
São Paulo – SP*

### UNITERMOS

Fibromatose;  
Mama;  
Sarcoma.

### RESUMO

Os autores apresentam um caso de fibromatose de mama (tumor desmóide) em uma mulher de 28 anos. Trata-se de afecção rara e que se caracteriza por alta tendência em recidivar localmente, não acarretando metástase a distância. Geralmente, exibe-se como tumor de tamanho variado e o diagnóstico definitivo é histológico. A ultrasonografia e a mamografia pouco ajudam. O tratamento é cirúrgico com amplas incisões ou mastectomia. O valor da radioterapia é questionável.

Aceito para publicação em outubro de 2000

### INTRODUÇÃO

A fibromatose mamária ou tumor desmóide da glândula mamária é entidade rara, correspondendo a cerca de 0,2% dos tumores<sup>1</sup>.

Foi descrito pela primeira vez em 1832, por MacFarlane, e a denominação desmóide provém do grego *desmos* (tendão). Deriva de estruturas musculoponeuróticas. A localização mais freqüente deste tumor é na parede abdominal (49%). Em 43% dos casos, interessa outras partes do corpo, como coxa, nádega, pescoço e ombro. É interessante observar que em 8% das ocasiões pode atingir o mesentério<sup>3</sup>.

A fibromatose é considerada como um subgrupo dos sarcomas de tecido mole e certos autores não a diferenciam dos fibrossarcomas de baixo grau. Caracteriza-se por uma proliferação fibroelástica. Histologicamente

são benignos, de evolução estritamente local, com infiltração de estruturas adjacentes. Nunca produz metástases, porém tem grande tendência à recidiva local (21% a 27%) e eventualmente atinge órgãos vitais, acarretando 8% de mortalidade<sup>3</sup>.

### APRESENTAÇÃO DO CASO

Mulher de 28 anos, solteira, branca, brasileira, queixava-se de tumor na mama esquerda observado há 7 dias. Negava dor e descarga papilar. Era usuária de contraceptivo hormonal e negava antecedente familiar de tumor mamário. Ao exame, palpava-se nódulo de cerca de 2,5 cm na mama esquerda, interessando a região areolar nos limites dos quadrantes mediais. O tumor tinha consistência fibroelástica, limites imprecisos, era móvel, não apresentava aderências à pele ou aos planos pro-

fundos. A palpação da região axilar não demonstrava linfonodos suspeitos. A ultra-sonografia revelou tumor sólido de 2,3 x 2,2 x 1,9 cm na união dos quadrantes mediais. Devido ao tamanho maior que 2 cm e limites imprecisos, foi indicada a exérese do nódulo. A incisão foi periareolar e o ato cirúrgico transcorreu sem contratempos.

O anátomo-patológico da peça revelou proliferação fibroblástica nodular, de contornos infiltrativos, com atipia leve e focal, moderadamente celular, sem necrose, com contagem mitótica de 2/10 campos de maior aumento, favorecendo o diagnóstico de fibromatose

A paciente foi reoperada 26 dias depois e, então, ressecada a área adjacente ao tumor original com 8,0 x 6,0 x 2,5 cm, havendo sido efetuado o estudo das margens cirúrgicas intra-operatoriamente. O anátomo-patológico da peça não demonstrou tumor residual. O pós-operatório transcorreu sem intercorrências e o resultado estético foi bom. Indicou-se radioterapia pós-operatória, que transcorreu sem intercorrências. Foi solicitado painel imuno-histoquímico, que revelou receptor de estrogênio e de progesterona negativos, actina de músculo liso positivo focal, proteína p53 negativa e Ki-67 positivo em 5% das células.

## DISCUSSÃO

A fibromatose mamária acomete mulheres entre 17 a 80 anos e a idade média observada na literatura é de 43 anos<sup>3</sup>. Ao contrário da fibromatose abdominal, não é associada à adolescência.

A sua etiopatogenia é obscura. Talvez possa ser o somatório de três fatores: traumatismo inicial, ação esteroídica hormonal e defeito original genético na evolução dos fibroblastos.

No que concerne ao fator traumático, convém lembrar que é comum a associação com cirurgia prévia ou com alteração de contornos de próteses mamárias<sup>4</sup>.

A possível correlação hormonal baseia-se no fato de o tumor ser freqüente durante a gravidez, na oportunidade de uma situação hiperestrogênica e na vigência de contracepção hormonal. Esta última situação, aliás, ocorreu em nosso caso. No entanto, conforme demonstrouse na nossa descrição, freqüentemente os receptores hormonais demonstraram-se negativos, apesar de que, eventualmente, citem-se respostas espetaculares à introdução de antiestrogênios como o tamoxifeno<sup>6</sup>. A contradição referida pode ser explicada talvez pela

ação benéfica do tamoxifeno não relacionada à ação antiestrogênica.

A possível etiopatogenia genética-hereditária explicaria a ocorrência da doença em algumas famílias com a síndrome de Gardner, que é afecção autossômica dominante de penetração variável, que acarreta malformações ósseas (adelgaçamento cortical, exostoses, alterações da densidade mandibular e femural, osteoma mandibular a sacralização da 5ª vértebra lombar), além da polipose colônica, cistos dermóides múltiplos e tumores de tecidos moles, entre os quais a fibromatose<sup>2</sup>. O caso relatado não apresentava antecedente familiar que pudesse sugerir etiopatogenia hereditária. Por outro lado, solicitou-se colonoscopia com o objetivo de surpreender-se pólipos, que não foram encontrados.

O aspecto clínico relatado pelos diversos autores é similar ao observado por nós, exceto pelo fato de ser mais comum na mama direita<sup>1</sup>. São tumores de tamanho variável (1 a 10 cm), unilaterais, preferencialmente em região areolar; duros, mal delimitados e de contornos irregulares, de crescimento rápido, indolores e excepcionalmente causam retrações.

Entre os exames subsidiários, a mamografia não é característica. Eventualmente, pode exibir tumor com alguns aspectos sugestivos de malignidade. Não a solicitamos no nosso caso porque a paciente era muito jovem. A ultra-sonografia era inconclusiva, apenas demonstrava a presença de tumor sólido.

Alguns estudiosos referem que, eventualmente, o aspecto ecográfico pode simular tumor maligno, com estrutura irregular, hiperecogênica e com atenuação posterior<sup>8</sup>. A punção para estudo citológico do tumor constantemente traz dificuldades de interpretação<sup>7</sup>.

De um modo geral, os esfregaços são escassos em células, no entanto, o achado de células fusiformes associado a pequenos grupos de células canaliculares benignas e de linfócitos pode alertar o observador, sobretudo quando associados a aspectos clínicos suspeitos.

Os marcadores imuno-histoquímicos costumam mostrar positividade citoplasmática das células fibroblásticas pela vimentina, focalmente pela actina e são negativos quanto aos marcadores epiteliais<sup>3</sup>. O estudo dos receptores de estrogênios e progesterona mostra-se comumente negativo. O painel por nós solicitado confirma, de modo geral, o observado.

O exame macroscópico mostrou nódulo mal delimitado, branco-acinzentado, sem cápsula, de aspecto

brilhante e fasciculado, que se distinguia do aspecto habitual de um fibroadenoma devido à ausência de limites precisos. Na oportunidade, pressupôs-se a possibilidade de ser tumor *phylodes*.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com tumores sarcomatosos, como o sarcoma de baixo grau, e com tumore *phylodes*.

O tratamento preconizado é cirúrgico, com exérese local com margem de segurança de no mínimo 3 cm ou mastectomia, sobretudo em caso de recidiva. Eventualmente, há necessidade de ressecar tecido vizinho. Como

as recidivas acontecem geralmente nos primeiros 3 anos, recomenda-se a reconstrução mamária somente após esse período<sup>3</sup>.

Não há consenso quanto à ação benéfica da radioterapia. Possivelmente, para ser eficaz, necessitar-se-ia de altas doses, superiores a 60Gy. Alguns referem que possa haver transformação maligna após radioterapia, ao passo que outros constataram uma aumento na incidência de recidivas. No entanto, outros estudos mostraram efeito benéfico em 60% das ocasiões, em casos nos quais não foi possível fazer a cirurgia<sup>5</sup>.

---

## KEYWORDS

Fibromatosis;  
Breast;  
Sarcoma.

---

## ABSTRACT

### FIBROMATOSIS OF THE BREAST

Authors report a case of fibromatosis of the breast (desmoid tumor) in a 28y. womam. This tumor is an uncommon disease, agressive locally, with no metastatic lesion and with high localrecurrence rates. The final diagnosis is usually done by histology and the sonograph in this case showed a tumor without malignant aspect. The treatment was a wide excision.

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. ALI M, FAYEMI A, BRAUM E, REMY R. Fibromatosis of the breast. Am J Surg Path 1979; 3: 501-5.
2. BENSON JR, BAUM M. Breast cancer desmoid tumors and familial adenomatous polyposis. A unifying hypothesis. Lancet 1993; 342: 848-50.
3. CORBISIER C, GORBIN O, JACOB D et al. Tumeur rare du sein: la fibromatose mammaire. A propos de deux cas et revue de la littérature. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1997; 26: 315-20.
4. CRESTINU JM Desmoid tumor of the breast. Plast Reconstr Surg 1994; 95: 421.
5. KIEL KD, SUIT HD. Radiation therapy in the treatment of aggressive fibromatosis (desmoid tumor). Cancer 1984; 54: 2051-5.
6. KINZBRUNNER B, RITTER S, DOMINGO J, ROSENTHAL CJ. Remission of rapidly growing desmoid tumors after tamoxifen therapy. Cancer 1983; 52: 2201-4.
7. KUMARASINGHE MP, CONSTANTINE SR. Non-diagnostic smears in aspiration cytology of palpable breast lumps. Ann Acad Med Singapore 1998; 27: 161-7.
8. LEIBMAN AS, KOSSOFF MB. Sonographic features of fibromatosis of the breast. J Ultrasound Med 1991; 10: 43-5.

### *Endereço para correspondência*

Jorge Souen

Rua Dr. Eduardo de Souza Aranha, 99 – 3ª e 4ª andares  
CEP 04543-120 – Itaim Bibi – São Paulo, SP

E-mail: [www.clinicasouen.com.br](http://www.clinicasouen.com.br)

**INOVAÇÃO** na terapia hormonal para o câncer de mama avançado.



**SOBREVIDA COM QUALIDADE**

**O único inativador oral**

### *Definitivo*

Aromasin proporciona comprovado impacto na sobrevida, estudado prospectivamente em comparação com o acetato de megestrol.<sup>1</sup>

### *Diferente*

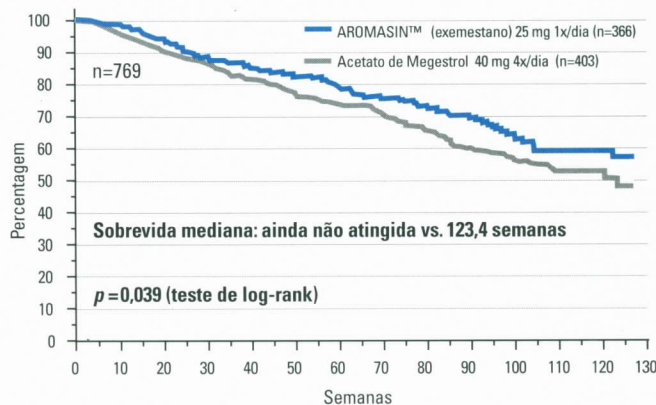
O primeiro e único inativador irreversível da aromatase por via oral.<sup>1</sup>

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

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 anos<sup>1</sup>**



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



Central de Atendimento  
**PHARMACIA**  
0800 55-1800

**PHARMACIA** Oncologia

**AROMASIN™**  
Exemestano  
dráneas

## **EDITORIAL**

---

### **AVANÇOS NA PROPEDEÚTICA INVASIVA**

*Claudio Kemp*

## **ARTIGOS ORIGINAIS**

---

### **FATORES PROGNÓSTICOS DO CÂNCER DA MAMA EM MULHERES NA PRÉ E PÓS-MENOPAUSA**

*José Ricardo P. Rodrigues, Laurival A. De Luca, Carlos Eduardo Bacchi, Gilberto Uemura, Tereza L. R. Pinaffi, Heloísa Maria D. L. Vespoli, Paulo Traiman*

### **CARCINOMA INFLAMATÓRIO DA MAMA**

*Sérgio Bruno Hatschbach, José Clemente Linhares, João Antonio Guerreiro, Paola Andréa Pedruzzi, Igor Roszkowski, Fábio Henrique de Araújo, Vinícius Mauro*

### **AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MAMOGRÁFICA EM MULHERES NA MENOPAUSA, SOB TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL CONVENCIONAL E TIBOLONA**

*Jorge Nahás Neto, Laurival A. De Luca, Eliana Aguiar Petri Nahás, Paulo Traiman, Gilberto Uemura, Anaglória Pontes*

## **ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO**

---

### **TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E MAMOGRAFIA**

*Gláucia Gondin, Carlos Gilberto Crippa, Érica Elaine Traebert, Ana Rosa de Oliveira Dellagiustina*

## **RELATO DE CASO**

---

### **FASCIÍTE NODULAR DA MAMA**

*Rubens Murilo de Athaide Prudêncio, Érico Antonio Daia, Maria do Carmo G. A. Assunção Queiroz, Fábio Antônio Almeida Muniz, Heverton Leal Ernesto Amorim, Andréa Maria Ozelin*

### **FIBROMATOSE MAMÁRIA**

*Jorge Souen, Filomena Marino Carvalho*