

REVISTA BRASILEIRA
DE

Mastologia

4

3

2

1

2001

Volume 11 © Número 2 © junho 2001

**COMPROVADA
EFICÁCIA NO
TRATAMENTO DO
CÂNCER DE MAMA¹**

superior atividade
frente ao anastrozol³



FEMARA*
letrozol

A melhor escolha^{1,2,3,4}



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



REVISTA BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Departamento Científico da Associação Médica Brasileira

ISSN 0140-8058

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 2 Junho de 2001

Produção Editorial e Impressão

Lemos Editorial & Gráficos Ltda.

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

Diretor-presidente: Paulo Lemos

Diretor-superintendente: José Vicente De Angelo

Vice-presidente de negócios: Idelcio D. Patricio

Gerente comercial: Rosângela Moura Aguiar

Coordenação comercial: Edileuza Machado e Patrícia Mirra

Sandra Santana (prod. editorial), Caline Devèze (ass. coord.),

Danielle Sales e Jandira A. Queiroz (rev.), Rogério Richard

(diag.), Adriano Montanholi (dig. de imagens), Rogério L. da

Camara (arte-final da capa)

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

45 BIOÉTICA E MASTOLOGIA

Cícero de Andrade Urban

ARTIGOS ORIGINAIS

49 TRATAMENTO DO CÂNCER DA MAMA NOS ESTÁDIOS CLÍNICOS II E III OPERÁVEIS: O IMPACTO DA QUIMIOTERAPIA ASSOCIADA À HORMONIOTERAPIA

Vera Lúcia Barreto, Maria Goretti Freire de Carvalho, Maira Caleffi, Alexandre Oliveira Sales

57 LINFADENECTOMIA AXILAR – ANÁLISE RETROSPECTIVA DE 470 CASOS DE CÂNCER DA MAMA EM DIFERENTES ESTÁDIOS CLÍNICOS

Wagner Antônio Paz, Soraya de Paula Paim, Gustavo Lanza de Mello, Kerstin Kapp Rangel, Rodrigo Campos Christo, Flávia Komatsuzaki

66 TRATAMENTO CONSERVADOR DO CÂNCER DA MAMA – ESTUDO RETROSPECTIVO DE 89 CASOS

Sérgio B. B. Hatschbach, Raul F. Pizzatto, José C. Linhares, João A. Guerreiro, Luiz C. Bredt, Fábio L. B. Cury

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

71 CÂNCER DA MAMA: FATORES DE RISCO, PROGNÓSTICOS E PREDITIVOS

José Carlos Pascalicchio, Carlos Elias Fristachi, Fausto Farah Baracat

RELATOS DE CASO

85 DERMATOMIOSITE – SÍNDROME PARANEOPLÁSICA DO CÂNCER DA MAMA

Leônidas Noronha Silva, Eurico C. R. Campos, Ricardo Gama, Anileda L. Ribeiro dos Santos Loureiro, João Carlos Simões

89 CARCINOSSARCOMA DA MAMA FEMININA: TUMOR MESENQUIMAL DE ABORDAGEM AXILAR DIFERENCIADA

Juvenal Mottola Jr., Acir André Novaczyk, Fábio Martins Laginha, Cristina Paula Castanheira, Maria do Carmo Assunção

NORMAS EDITORIAIS

I. INFORMAÇÕES GERAIS

A *Revista Brasileira de Mastologia* é uma publicação oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia, com periodicidade trimestral. Aceita matérias inéditas para publicação na forma de artigos originais, artigos de atualização e relatos de casos. É indexada na base de dados LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciência da Saúde) sob o número ISSN 0140-8058.

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

Os trabalhos devem ser enviados para:

Vinícius M. Budel

Editor da *Revista Brasileira de Mastologia*

Av. Candido Hartmann, 528 – Curitiba, PR – CEP 80730-440

Telefax: (0XX41) 336-1243

II. APRESENTAÇÃO DOS TRABALHOS

É necessário que os trabalhos sejam apresentados em três vias, digitados 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 pode ser encontrado no endereço eletrônico 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 sobrescritas. 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. 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; 843-62.

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 no texto e vice-versa? sim não
10. Os valores numéricos (principalmente porcentagens) estão calculados corretamente? sim não



BIOÉTICA E MASTOLOGIA

Rev bras Mastol 2001; 11 (2): 45-47



Cícero de Andrade Urban

A Bioética é a ponte que une a Filosofia às Ciências da Vida. Surgiu nos anos de 1960 como reação às intensas transformações sociais e científicas vivenciadas nesse período. Rapidamente se difundiu nos Estados Unidos e na Europa e, posteriormente, na América Latina nos últimos dez anos. Na Medicina, representa a mais radical transformação do velho e tradicional domínio da Ética Médica e a sua dinâmica é uma das áreas mais emergentes da moderna reflexão filosófica. Enquanto disciplina acadêmica, a sua expansão é vista como amadurecimento indispensável e mesmo como nova força política na Medicina, na Biologia, na Ecologia, no Direito, na Filosofia, na Religião, nas Ciências Sociais e na Literatura.

A Mastologia, centralizando-se mais precisamente no problema do câncer da mama, defronta-se diariamente com situações complexas, em que apenas o embasamento científico e as normas deontológicas não conseguem trazer todas as respostas para a tomada de decisões clínicas e também para as políticas de saúde. É necessário e evidente o estabelecimento de uma conexão com este novo universo da Bioética.

Na área da pesquisa com seres humanos, sendo o câncer da mama umas das afecções que mais se pesquisa atualmente, o desenho dos ensaios clínicos deverá sempre respeitar a autonomia de todos os envolvidos e obedecer às normas internacionais vigentes. Critérios rigorosos no emprego do placebo com base na Declaração de Helsinque revisada recentemente, termo de consentimento informado e aprovação por um Comitê de Ética em Pesquisa independente são alguns dos elementos que deverão estar presentes.

Mesmo as decisões clínicas muitas vezes necessitam de aprofundamento ético maior, não apenas deontológico ou jurídico, em virtude das suas próprias limitações diante do rápido progresso científico nesta área. Diagnóstico pré-natal de suscetibilidade genética ao câncer da mama, testes genéticos em famílias de risco, câncer da mama durante a gestação, pacientes terminais, autonomia do paciente, autonomia do médico, erro médico, processos éticos profissionais, uso de informações das pacientes por empresas e seguros de saúde também são alguns dos campos com os quais a Bioética poderá contribuir de maneira efetiva. Contudo, é provável que a área mais emergente a ser discutida no Brasil seja a de alocação de recursos para a saúde, aqui se limitando especificamente ao câncer da mama. Como base para esse entendimento, Callahan atribuiu à Medicina ociden-

tal, mais precisamente à Medicina norte-americana, três características negativas que influenciam nas políticas de saúde e nos seus altos custos. A primeira é a sua aspiração de dominar a natureza. Enfermidade e morte, nessa perspectiva, são defeitos biológicos suscetíveis de correção e se destinam a render frente ao poder da ciência. A segunda é que a Medicina moderna impõe a si mesma horizontes ilimitados, com infinitas possibilidades de melhoramento da condição humana. A terceira é o expansionismo social desordenado, combatendo gama de problemas sociais e não apenas aliviando o físico e o emocional, o que também incrementou as possibilidades de escolha e a autonomia dos pacientes. O resultado dessa mentalidade é que, nem mesmo os Estados Unidos, que gastam anualmente mais de 1,2 trilhão de dólares com a saúde, conseguem bancar uma Medicina universal, como comprovam as tentativas frustradas na reforma sanitária.

A agressividade com que essa forma de Medicina se impõe no mundo é evidente. O emprego de recursos sofisticados, com custos muitas vezes elevados e benefícios nem sempre proporcionais a eles, fez da Medicina moderna um projeto impossível de ser alcançado na maioria dos países. O câncer da mama, sendo reconhecidamente um problema de saúde pública mundial, pode fazer com que decisões errôneas em políticas de saúde tragam resultados desastrosos, não apenas neste campo específico, mas influenciando inclusive outras áreas da Medicina e até a própria Economia. Os custos estimados com o seu diagnóstico e o seu tratamento giram em torno de 10 a 20 bilhões de dólares ao ano, e 80% desse montante são despendidos somente nos 7 países mais ricos, responsáveis por cerca de 210 mil casos por ano. O restante é gasto desigualmente e muitas vezes de maneira inadequada nos outros 387 países, onde a incidência anual é de aproximadamente 710 mil novos casos.

No Brasil, o câncer da mama é a principal causa de morte por câncer no sexo feminino e a estimativa para 1999 foi de 31.200 novos casos e 7.300 óbitos. O emprego de apenas 2% a 3% do Produto Interno Bruto (PIB) na saúde (nos EUA correspondem a 15% do PIB) traz um dilema ético de importantes proporções na saúde pública. O sistema de saúde brasileiro é universalista (garantido pelo artigo 196 da Constituição Federal de 1988 – “a saúde é um direito de todos e um dever do Estado”). Entretanto, não consegue, como em qualquer outro país do mundo, manter os seus custos de forma indefinida, sob o risco real de falência. Com isso, no caso específico do câncer da mama, é notório e bem conhecido pelos mastologistas que o *screening* mamográfico e o acesso ao tratamento esbarram em uma série de problemas de distribuição inadequada dos recursos existentes no nosso meio. É universalista mas não consegue atingir a todos igualmente.

Os objetivos das políticas de saúde em câncer estão voltados para a sua prevenção e o seu diagnóstico precoce. O *screening* mamográfico e o exame clínico de rotina podem reduzir em 25% a 30% a mortalidade por câncer da mama das mulheres acima de 50 anos. Essas medidas visam encontrar tumores de tamanhos cada vez menores, para os quais o tratamento necessário é menos custoso e os resultados, mais efetivos. Um bom exemplo disso é o carcinoma ductal *in situ* (CDIS), que é o tipo de tumor de mama com maior crescimento em incidência nos países desenvolvidos. O seu aumento entre 1982 e 1992, nos Estados Unidos, foi de 557%, sendo responsável por aproximadamente 17% de todos os tumores de mama diagnosticados (cerca de 37 mil novos casos a cada ano). Mais de 90% dos casos são impalpáveis e o seu achado é apenas na mamografia. É interessante notar que, nesse estágio, não há necessidade de tratamento com quimioterapia ou mesmo de linfadenectomia axilar, e os índices de cura se aproximam de 100%.

Assim, os tumores avançados implicam na aplicação de recursos terapêuticos com custos bem mais elevados, não apenas econômicos, mas também emocionais e sociais. As recorrências locais e a distância implicam utilização de esquemas de quimioterapia, hormonioterapia e radioterapia adicionais e de complexidade crescente em relação àqueles empregados nos tumores precoces. Além disso, diminuem a capacidade dessas pacientes para o trabalho e implicam longos períodos de reabilitação física e emocional.

Dois outros problemas adicionais nos casos avançados são selecionar as pacientes que possam eventualmente obter um benefício maior com o tratamento e determinar até quando se deve tratá-las. As novas terapias que surgem habitualmente têm custos bastante elevados e nem sempre possuem evidências científicas bem estruturadas de benefício em termos de sobrevida. É preciso prudência no emprego dos recursos de saúde e cuidado para não prejudicar a paciente com o tratamento mais do que a doença já o faz.

Levando-se em conta que o potencial de anos perdidos com o câncer da mama é de aproximadamente 467 anos/1.000 mulheres, ficando atrás apenas das doenças cardiovasculares, é evidente a sua importância econômica e social. A recente diminuição da mortalidade por câncer da mama, inicialmente registrada nos Estados Unidos e, em seguida, na Suécia e na Inglaterra, é fruto de muitos anos de investimentos voltados para a detecção precoce e acesso da maioria da população aos avanços no diagnóstico e na terapêutica. Fica evidente que o diagnóstico precoce, além de beneficiar as mulheres, reduz os custos do tratamento. Além disso, poderá manter economicamente ativa uma faixa importante da população de pacientes com câncer de mama.

Em nosso meio, infelizmente, espera-se ainda um aumento tanto da incidência quanto da mortalidade por essa doença. Em virtude desses fatos é que se torna imperativa padronização de diagnóstico e de tratamento e acessibilidade maior da população a esses recursos. É preciso evitar desperdícios dos escassos recursos existentes no país e direcionar as ações para as prioridades. Sem dúvida, com esse enfoque, o diagnóstico precoce do câncer de mama é um dos grandes desafios da saúde pública brasileira. Não apenas do ponto de vista econômico, mas principalmente da Bioética. O cuidar do próximo e o respeito à dignidade de mulheres que estão morrendo de câncer da mama por não ter acesso à informação e ao diagnóstico em uma fase curável deverão entrar na pauta de prioridades para os próximos anos.

Finalmente, as decisões médicas e de saúde pública deverão seguir princípios éticos e científicos cuidadosamente elaborados e serem amplamente discutidas com toda a sociedade. Nesse sentido, a Bioética, por meio da humanização, do retorno e da proteção de valores, trará contribuições imprescindíveis ao exercício da Mastologia no novo milênio.

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

Superdosagem: Não existe experiência de superdosagem com FEMARA. Não se conhece nenhum tratamento específico para superdosagem, devendo-se proceder 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 F,2 Llombart-Cussac A,3 Mauriac L,4 Vinholes J,5 COOP A,6 Singh B,6 Dugan M,7 Evans DB,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. 14San.Ant. General Sessions I,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 I,2000.
- 3 - Femara® (Letrozole) Suppresses Plasma Estrogens More Completely Than Anastrozole—Jurgen Geisler, Gun Anker (haukeland Hospital, University of Bergen, Bergen, Norway) Mitch Dowsett (Royal Marsden Hospital, London) Per Eystein Lonning, 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.



Vera Lúcia Barreto
 Maria Goretti Freire de Carvalho
 Maira Caleffi
 Alexandre Oliveira Sales

TRATAMENTO DO CÂNCER DA MAMA NOS ESTÁDIOS CLÍNICOS II E III OPERÁVEIS: O IMPACTO DA QUIMIOTERAPIA ASSOCIADA À HORMONIOTERAPIA

Hospital Dr. Luís Antônio da Liga Rio-Grandense-do-Norte
 Contra o Câncer e Maternidade-Escola Januário Cicco, Natal,
 Rio Grande do Norte.

Rev bras Mastol 2001; 11 (2): 49-56

UNITERMOS

Câncer da mama;
 Quimioterapia;
 Terapia.

RESUMO

Este trabalho foi realizado com o intuito de averiguar a interferência da hormonioterapia na ação citorrredutora da quimioterapia primária em tumores nos estádios clínicos II e III, tecnicamente operáveis. Estudaram-se 34 pacientes, com diagnóstico de câncer da mama, por meio de biópsia por agulha. As pacientes foram submetidas a exame clínico, mamografia e ecografia antes e depois do tratamento clínico para aferição das medidas tumorais. As 16 pacientes no menacme (grupo 1 - G1) foram tratadas com 4 ciclos de quimioterapia (5-fluorouracil, ciclofosfamida, adriamicina) e nas 18 pacientes pós-menopáusicas (grupo 2 - G2) adicionamos ao esquema terapêutico 20 mg de tamoxifeno. Realizamos cirurgia conservadora em 10 pacientes (29,5%), sendo 5 delas (27,8%) do G1 e as outras 5 (31,3%) do G2. As pacientes mais idosas apresentaram maior índice de redução tumoral ($p = 0,014$). Obtivemos resposta objetiva em 37,5% no G1 e em 50% das pacientes do G2, com 16,6% de remissão clínica completa. Essa diferença não foi estatisticamente significativa e, portanto, a associação da hormonioterapia não interferiu no efeito da quimioterapia primária.

Aceito para publicação em fevereiro de 2001

INTRODUÇÃO

O câncer da mama é uma das mais importantes causas de mortalidade por neoplasia maligna nas mulheres. Essa enfermidade é peculiar, porque, apesar de todos os esforços e avanços nas pesquisas científicas até os dias de hoje, as estatísticas mostram aumento em sua incidência, embora suas taxas de mortalidade permaneçam estáveis.

Estudos têm demonstrado que percentual cada vez maior de pacientes tem obtido longa sobrevida após tratamento local adequado, particularmente quando o tumor

primário é pequeno e ainda não ocorreu comprometimento axilar, chegando a 86% em 20 anos de seguimento¹⁶.

Porém, independentemente da terapêutica local de início adotada, certo número de pacientes irá morrer pela disseminação da doença. A idéia primária de Halsted, baseada na disseminação linfática local, dá, então, lugar à compreensão de que a disseminação hematogênica a distância pode já ter ocorrido, mesmo quando a lesão é diagnosticada em fase inicial. Sendo assim, terapias sistêmicas para eliminar as células malignas fora do campo cirúrgico tornaram-se essenciais no tratamento⁶.

A associação da cirurgia com a quimioterapia adjuvante não demonstrou, ainda, os resultados esperados. Com o objetivo de atingir níveis mais altos de sobrevida e com base na hipótese de que o câncer de mama, mesmo quando operável, pode já ser uma doença sistêmica, alguns autores propuseram o uso de quimioterapia (QT) primária ou neo-adjuvante antes de realizar qualquer tratamento local¹¹.

A hormonioterapia (HT) é geralmente empregada como primeira linha de tratamento para mulheres com câncer de mama metastático, situação em que o uso simultâneo de QT e HT é superior à quimioterapia isolada, principalmente no que concerne ao índice de resposta e, também, à duração da resposta¹⁴. Alguns advogam que a combinação da QT com a HT não é mais efetiva que o uso seqüencial de qualquer uma das duas modalidades, e há, ainda, quem afirme que, na teoria, os agentes endócrinos possam antagonizar os efeitos citotóxicos da quimioterapia⁴.

Enquanto países desenvolvidos apresentam um índice de diagnóstico de tumores iniciais de mama de 80% devido à existência de programas de detecção precoce – *screening* – bem instituídos, o que permite, na maioria das vezes, oferecer à paciente um tratamento não-mutilante, em nosso país observamos uma situação inversa, com índices de 45% a 75% dos casos diagnosticados em fase avançada, quando só é possível oferecer tratamentos radicais e, por muitas vezes, apenas paliativos²⁰.

O emprego da quimioterapia primária em tumores operáveis, com o intuito de diminuir o tamanho tumoral, podendo permitir cirurgias conservadoras, tem sido largamente divulgado^{1,12,13}. Porém, o uso concomitante de hormonioterapia e quimioterapia, em tumores operáveis, tem sido pouco relatado, o que nos motivou a elaborar este trabalho.

Assim, os objetivos deste trabalho foram: a) averiguar a taxa de resposta da quimioterapia primária para diminuir o tamanho tumoral em uma população brasileira específica; b) verificar se a associação da endocrinoterapia interfere no efeito da quimioterapia neo-adjuvante para diminuir a massa tumoral; e c) quantificar a taxa de pacientes passíveis de tratamento conservador.

MÉTODO

Este trabalho é resultado de um estudo prospectivo, seqüencial e comparativo entre dois grupos de pacientes portadoras de câncer atendidas no período de janeiro

de 1996 a dezembro de 1998. Todas as pacientes apresentavam tumores de mama clinicamente considerados malignos e tecnicamente operáveis, maiores que 3cm de diâmetro. A pesquisa foi aprovada pelas Comissões de Ética locais. Todas as pacientes foram informadas da proposta do trabalho e assinaram termo de consentimento.

A população-alvo foi dividida em dois grupos, da seguinte forma:

- grupo 1 (G1) – pacientes no menacme que seriam tratadas com QT primária;
- grupo 2 (G2) – pacientes pós-menopáusicas que seriam tratadas com QT primária associada à hormonioterapia.

Após o diagnóstico histológico, feito na sua maioria por meio de biópsia por agulha grossa, as pacientes receberam quimioterapia neo-adjuvante intravenosa em 4 ciclos a cada 28 dias com FAC, esquema composto pelas seguintes drogas: 5-fluorouracil (F) = 500 mg/m², adriamicina (A) = 50 mg/m² e ciclofosfamida (C) = 500 mg/m². Nas pacientes pós-menopáusicas (natural ou induzida artificialmente) acrescentou-se ao esquema quimioterápico tamoxifeno (Tx), na dose de 20 mg ao dia, pelo período de duração da quimioterapia primária.

Os critérios de inclusão foram: pacientes com idade inferior a 70 anos; nenhum tratamento prévio; tumor maior ou igual a 3 cm de diâmetro tecnicamente operável; não-inflamatório; livre de qualquer evidência de metástase antes do início do tratamento (estádios clínicos IIa, IIb, IIIa e IIIb).

Para excluir a associação com doença metastática, foram solicitadas para cada paciente: radiografia de tórax, cintilografia óssea, ecografia abdominal e provas de função hepática. O comprometimento da mama contralateral, de linfonodos na fossa supraclavicular ou de qualquer outro órgão foi considerado como indicativo de presença de metástase.

Todas as pacientes foram submetidas inicialmente à avaliação clínica com exame físico geral e mamário acompanhado de mensuração do tumor, com auxílio de um paquímetro, e verificação da presença de linfonodos axilares comprometidos. Nesse momento, os tumores eram estadiados clinicamente, segundo a classificação TNM.

A mamografia e a ecografia mamária foram realizadas sistematicamente pelo mesmo operador antes do início da quimioterapia. Com relação à medida tumoral, foi sempre utilizada como parâmetro a maior dimensão, in-

dependentemente da incidência da mamografia ou da ultrasonografia.

Após o término dos 4 ciclos do tratamento clínico, as pacientes foram todas reavaliadas com novo exame clínico, mamografia e ecografia apenas da mama com lesão para nova mensuração tumoral. Novamente os procedimentos foram realizados pelo mesmo operador e utilizando os mesmos equipamentos da avaliação prévia ao tratamento clínico.

Para abordagem da resposta tumoral foram empregados critérios estabelecidos por Hayward et al.¹⁰, assim definidos:

- Resposta completa (RC) – desaparecimento total da doença;
- Resposta parcial (RP) – diminuição no tamanho do tumor maior ou igual a 50%;
- Sem resposta (SR) – diminuição no tamanho do tumor menor que 50% ou aumento tumoral menor que 25%;
- Progressão da doença (PG) – aumento do tamanho do tumor maior que 25%.

Foi adotada a medida do exame clínico como parâmetro inicial para escolha do tratamento cirúrgico, porém, quando possível, sempre corroborada com a medida dos métodos de imagem.

Após a avaliação da resposta tumoral, reavaliou-se cada caso e, nos casos em que o tumor atingiu tamanho igual ou inferior a 2 cm, a paciente foi submetida à quadrantectomia, segundo a técnica descrita por Veronesi et al.¹⁹, que inclui a linfadenectomia axilar completa dos três níveis e posterior radioterapia.

As pacientes que apresentaram tumores com tamanho pós-quimioterapia entre 2,1 cm e 5 cm, tecnicamente operáveis, foram submetidas à mastectomia radical modificada à Patey.

Nos casos em que houve progressão da doença e impossibilidade de tratamento cirúrgico, a paciente foi encaminhada à radioterapia, e o esquema quimioterápico foi modificado utilizando-se drogas de segunda linha.

Para análise quantitativa, os dados foram submetidos aos testes estatísticos: de Tukey, do qui-quadrado, t-Student e regressão linear, todos no nível de significância ($p < 0,05$), buscando verificar diferenças significativas entre as variáveis dos dois grupos (G1 e G2), principalmente a eficácia da terapêutica empregada.

RESULTADOS

De um total de 38 pacientes encaminhadas, 4 foram excluídas: uma por apresentar metástase óssea e outra por apresentar, no exame histopatológico, o diagnóstico de tumor filóide variante maligna; a terceira abandonou o tratamento e a quarta recusou a proposta da QT primária, optando pela mastectomia.

Foram utilizadas, então, para efeito de análise neste estudo, 34 pacientes, divididas em dois grupos denominados de G1 e G2, de acordo com a terapêutica empregada, das quais 16 pacientes (47,1%) estavam no grupo G1 e foram submetidas apenas à quimioterapia primária e 18 (52,9%), no G2, no qual, além da QT primária, adicionou-se o tamoxifeno (Tabela 1).

Tabela 1: Distribuição das pacientes de acordo com o tipo de tratamento

Grupos	N	%
G1	16	47,1
G2	18	52,9
Total	34	100

G1: pacientes no menacme

G2: pacientes pós-menopáusicas

A idade das pacientes variou de 28 a 67 anos, com média de 49 anos. Observou-se que 21 pacientes (61,8%) tinham idade que variava de 41 a 60 anos. A idade mínima foi 28 anos e a máxima, 50 anos para o G1 e 42 anos e 67 anos, de idade mínima e máxima, respectivamente, para o G2.

Na tabela 2 vemos a distribuição dos grupos segundo o estadiamento clínico. Nas pacientes no menacme, o G1, o tamanho tumoral variou de 3 cm a 8,3 cm, com média de 5,54 cm. Já nas pacientes do G2, o tamanho tumoral variou de 3 cm a 11 cm, com média de 5,93 cm. Nota-se que o tamanho tumoral apresentou-se maior no G2, com 66,7% (12 pacientes) dos tumores com tamanho maior que 5 cm, em comparação ao G1 com 43,8% (7 pacientes) com tumores nesses níveis. Porém o G1 mostrou 62,4% (10 pacientes) dos casos em EC III, enquanto o G2 apresentou apenas 49,9%.

A tabela 3 mostra a redução percentual em relação à medida clínica, segundo os critérios estabelecidos por Hayward et al.¹⁰ Obteve-se resposta objetiva (RC + RP) de 50% no G2 e 37,5% no G1, porém, de acordo com o teste do qui-quadrado, não houve efeito significativo entre os dois tipos de tratamento. No entanto, ao observar-se o valor do $p = 0,053$, nota-se uma tendência para dizer

Tabela 2: Distribuição das pacientes do G1 e do G2, segundo o estadiamento clínico

Parâmetro	G1 (n)	G1 (%)	G2 (n)	G2 (%)
Tamanho tumoral				
3 – 4 cm	3	18,7	4	22,2
4,1 – 5 cm	6	37,5	2	11,1
5,1 – 6 cm	2	12,5	5	27,8
6,1 – 7 cm	1	6,3	3	16,7
> 7 cm	4	25	4	22,2
Subtotal	16	100	18	100
TNM				
T2	8	50	6	33,3
T3	5	31,3	10	55,6
T4	3	18,7	2	11,1
Subtotal	16	100	18	100
N0	6	37,5	7	38,8
N1	6	37,5	4	22,4
N2	4	25	7	38,8
Subtotal	16	100	18	100
Estádio clínico				
IIa	5	31,3	3	16,7
IIb	1	6,3	6	33,4
IIIa	7	43,7	7	38,8
IIIb	3	18,7	2	11,1
Subtotal	16	100	18	100

G1: pacientes no menacme G2: pacientes pós-menopáusicas n: número de casos

Tabela 3: Resposta ao tratamento sistêmico avaliado por meio da medida clínica

	G1		G2	
	N	%	N	%
PG	5	31,25	1	5,56
SR	5	31,25	8	44,44
RP	6	37,5	6	33,33
RC	0	0	3	16,67
Total	16	100	18	100

G1: pacientes no menacme G2: pacientes pós-menopáusicas N: número de casos PG: progressão da doença SR: sem resposta RP: resposta parcial RC: resposta completa

que o tratamento empregado nas pacientes pós-menopáusicas (QT + HT) é mais eficaz que a QT isolada aplicada nas pacientes no menacma. Porém, o fator idade pode ter influenciado nesse resultado, uma vez que as

pacientes do G2 são de mais idade que as pacientes do G1. No entanto, por esses resultados, podemos afirmar que o acréscimo da hormonioterapia não alterou a ação citorrredutora da quimioterapia.

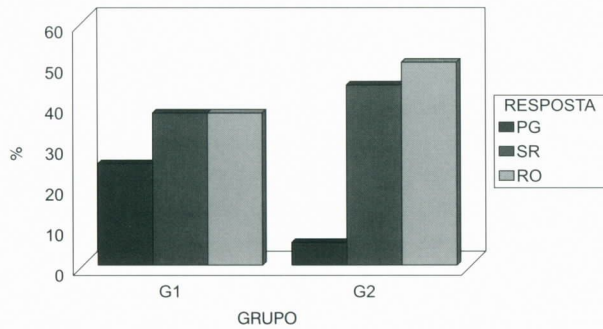


Figura 1 – Diminuição do tumor segundo o grupo PG: progressão da doença SR: sem resposta RO: resposta objetiva G1: pacientes no menacme G2: pacientes pós-menopáusicas

Na figura 1 é possível observar melhor a resposta tumoral em cada grupo com a soma da resposta completa e parcial em uma só coluna, considerada como resposta objetiva (RO).

O tratamento cirúrgico conservador apenas foi empregado naquelas pacientes em que o tumor atingiu dimensões iguais ou inferiores a 2 cm. No G1, o percentual atingido foi de 31,3% (5/16 pacientes) e, para o G2, tivemos um percentual de 27,8% (5/18 pacientes). Contudo, o teste do qui-quadrado indica que essa diferença não é significativa ($p > 0,05$), portanto, não pode ser atribuída à diferença na eficácia do tratamento (Tabela 4).

A avaliação da influência da idade da paciente sobre a redução tumoral foi feita por meio de um teste de regressão, no qual uma correlação positiva da resposta com a idade obteve um grau de significância importante, $p = 0,014$. Esse dado pode ser observado na figura 2, com a ascensão da reta mostrando que as pacientes mais idosas responderam melhor à terapêutica.

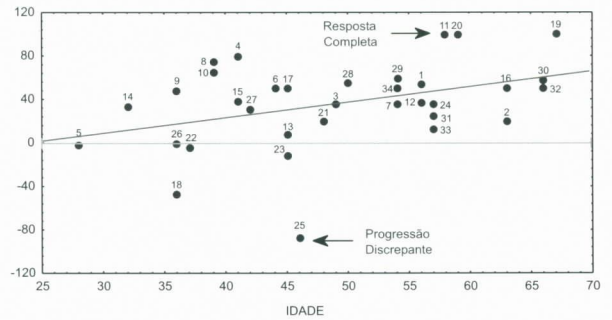


Figura 2 – Redução percentual pela medida clínica em função da idade da paciente

A resposta tumoral não se mostrou estatisticamente influenciada por outros fatores de prognóstico, tais como tamanho inicial do tumor, comprometimento linfonodal axilar, grau histológico e receptores hormonais.

DISCUSSÃO

Apesar de todos os esforços em contrário, número ainda razoável de mulheres com tumores de mama aparentemente localizados morrerão de doença metastática, não importando o tipo de terapêutica inicial empregada. Essa constatação modificou o conceito clássico de doença inicial como doença restrita à glândula mamária para um novo paradigma, considerado o câncer mamário uma doença sistêmica desde o seu início. A mudança ocasionou dois grandes progressos na conduta, a cirurgia conservadora para tumores pequenos¹⁹ e a terapia sistêmica adjuvante, a qual determinou aumento significativo na sobrevida na maioria dos casos⁵.

O uso da QT primária representa o passo seguinte na evolução do tratamento do câncer de mama, visto agora como doença sistêmica. Sua origem baseia-se nas expe-

Tabela 4: Desempenho do tratamento utilizando a medida clínica (corte de 2 cm)

Desempenho	G1		G2	
	N	%	N	%
T > 2 cm antes do tratamento e ≤ 2 cm depois (regressão)	5	31,3	5	27,8
T > 2 cm antes e depois do tratamento (não-regressão)	11	68,8	13	72,2
N	16	100	18	100

G1: pacientes no menacme G2: pacientes pós-menopáusicas T: tamanho do tumor N: número de casos

riências obtidas em trabalhos feitos com QT para casos avançados, inoperáveis, com alto índice de resposta e diminuição tumoral, permitindo a realização de cirurgia⁹.

A literatura, entretanto, não é unânime, e alguns estudiosos alegam que o principal benefício da ressecção inicial do tumor é a oportunidade de um estadiamento patológico mais apurado. Não há nenhuma desvantagem na sobrevida em realizar o tratamento sistêmico após a cirurgia⁷.

O emprego da QT primária para tumores operáveis teve início no começo da década de 1980. Várias associações de esquemas terapêuticos têm sido empregadas¹¹. Porém, os regimes contendo antracíclicos parecem proporcionar melhores resultados¹⁷. O mesmo já havia sido observado em tumores localmente avançados^{3,8}.

A forma como a quimioterapia é administrada e o espectro de drogas que pode ser utilizado são muito variáveis, e, portanto, a uniformidade de resultados torna-se difícil. Jacquillat et al.¹¹ obtiveram resposta objetiva de 75%, com 30% de resposta clínica completa. Já outros autores chegaram a atingir níveis de 98% de resposta objetiva, com 66% de remissão clínica completa. Porém, nesse estudo, os autores, além da cisplatina e da epirubicina administradas de 3 em 3 semanas, utilizaram infusão contínua de 5-fluorouracil por 6 meses¹⁷.

O maior estudo de QT primária para câncer operável foi feito pelo NSABP em 1988 (protocolo B-18), com um número em torno de 1.500 pacientes envolvidas e aleatorizadas para receber QT em 4 ciclos com AC (adriamicina e ciclofosfamida) antes ou depois do tratamento loco-regional. O índice de resposta foi de 80%, com 36% de resposta completa⁶.

Os níveis de resposta objetiva, no presente estudo, foram de 50% para o grupo G2 e 37,5% para o G1. Não obtivemos remissão clínica completa no G1 e, no G2, o índice foi de 16,7%. Das pacientes com remissão clínica completa, 66,6% tiveram, também, remissão completa na análise histopatológica, porém a dimensão da nossa casuística não permite uma análise mais adequada.

Em relação aos resultados deste estudo, não houve diferença estatisticamente significativa nos dois tratamentos empregados. No entanto, parece haver uma tendência de se afirmar que o acréscimo do tamoxifeno ao esquema quimioterapêutico primário produz melhor resultado ($p = 0,053$). É provável que tal inferência se tornasse significativa com um número maior de casos. Porém, também é possível que esse efeito tenha sido obtido devido ao fator idade, já que as pacientes do G2 são mais idosas que as do G1. É importante ressaltar que a associação da hormonioterapia a

quimioterapia primária não interferiu em sua atuação citorrredutora.

Alguns estudos, nos quais se utilizou a mesma associação (QT com HT) para o tratamento de câncer de mama localmente avançado com CMF somado ao tamoxifeno, não obtiveram resposta significativamente diferente entre os grupos. De 49 pacientes com tumor localmente avançado (T3, T4, qualquer T com N2 e M0), com seguimento de 6 anos, 24 foram submetidas a CMF e 25, a CMF e tamoxifeno. O resultado mostrou sobrevida de 79,7 meses para as pacientes tratadas com CMF e 41,5 meses para aquelas tratadas com CMF e tamoxifeno ($p = 0,05$). Esse resultado pode ser questionado devido ao pequeno número de pacientes envolvidas².

Em contrapartida, outros pesquisadores obtiveram resposta geral de 93%, sendo 49% de resposta completa e 44% de resposta parcial com QT (CMF e adriamicina) associada a tamoxifeno, leucovorina e estrogênios conjugados, mas o tratamento de indução foi feito até o ponto máximo de se obter resposta clínica, sem fixar o número de ciclos¹⁸.

Jacquillat et al. já afirmavam que a administração de tamoxifeno foi um dos fatores que influenciaram na regressão tumoral. Neste trabalho, 195 mulheres receberam associação de quimioterapia primária com endocrinoterapia à base de tamoxifeno e, destas, 67% apresentaram intervalo livre de doença de 5 anos¹¹.

O emprego da HT isolada como tratamento primário com o intuito de diminuir o tamanho tumoral tem ainda pouca expressão na literatura. Alguns trabalhos referem resposta de 47%, em comparação com resposta de 60% com a QT¹². Estudo prospectivo em nosso meio, com 22 pacientes com mais de 60 anos, obteve média de resposta parcial de 63,3% com o uso de tamoxifeno na dose de 20 mg/dia, por um período médio de 4 meses. Não houve nenhum caso de remissão completa e o tratamento conservador foi proposto para 54,5% das pacientes¹⁵.

Um dos principais objetivos da QT primária é, além de poder testar *in vivo* o grau de resposta dos tumores às drogas, selecionar maior número de pacientes para cirurgia conservadora da glândula mamária. Bonadonna et al.¹ realizaram quimioterapia neo-adjuvante em 165 mulheres com câncer de mama com tumor de 3 cm ou mais com o objetivo de diminuir a massa tumoral e assim permitir o tratamento conservador. Seus resultados mostraram que foi possível a realização do tratamento conservador em 88% dos casos, em virtude de o tumor ter atingido tamanho menor que 3 cm¹. Mauriac et al. conseguiram preservar a mama em 63,1% das pacientes¹³. Jacquillat et al. chegaram, inclusive, a abolir a cirurgia em estudo com 250 pacientes com

tumores em todos os estágios, utilizando a radioterapia como tratamento loco-regional exclusivo e, nessas condições, a preservação da mama foi de 94%¹¹. Outros autores demonstraram a possibilidade de 62% de tratamento conservador com resposta objetiva de 98%, 95% de intervalo de confiança e, ainda, 66% de remissão clínica¹⁷.

Realizamos tratamento conservador em 31,3% (5/16) das pacientes do G1 e em 27,8% (5/18) das pacientes do G2. A discrepância entre os resultados da literatura e os nossos pode ser explicada pela divergência nos tamanhos tumorais. A maioria dos tumores (mais de 70%) relatados nos diversos estudos clínicos era menor que 5 cm, enquanto nossas pacientes tinham tumores maiores que 5 cm em 55,8% dos casos. O tamanho limítrofe por nós utilizado para a realização do tratamento conservador foi de 2 cm, enquanto os trabalhos geralmente são mais tolerantes, colocando limite de 3 cm de tamanho tumoral para o tratamento conservador¹.

Houve influência da idade sobre a resposta tumoral em nossas pacientes, mostrando que as pacientes mais idosas responderam melhor e isso foi estatisticamente significativo ($p = 0,014$) em uma análise contínua de todos os casos. No entanto, estratificando os grupos, tal efeito apenas foi evidenciado com valor estatisticamente

significativo nas pacientes do G2, justamente as pós-menopáusicas.

A literatura não se mostra coesa em relação à influência do fator idade com relação à resposta do tumor. Enquanto alguns autores obtiveram melhor resposta nas pacientes com mais de 50 anos¹¹, outros observaram melhor desempenho em pacientes mais jovens, porém não consideraram este como um bom fator de predição de resposta⁶.

A combinação terapêutica no tratamento do câncer de mama já é, atualmente, uma abordagem freqüente, principalmente nos casos mais avançados. No que concerne ao tratamento antineoplásico primário, a quimioterapia já evidenciou resultados satisfatórios. A associação da quimioterapia primária com a hormonioterapia, segundo esses resultados, não altera o seu efeito. Análises posteriores quanto à sobrevida e ao intervalo livre de doença ainda precisam ser realizadas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a colaboração dos doutores Roberto Sales, Rochelle Farias, Carla Emereciano, Marcos Galvão e Marcos Aurélio Jacome.

KEYWORDS

Breast cancer;
Chemotherapy;
Therapy.

ABSTRACT

PRIMARY TREATMENT OF OPERABLE BREAST CANCER STAGE II AND III: THE INFLUENCE OF PRIMARY CHEMOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY ASSOCIATED WITH HORMONE THERAPY

This study was done aiming to evaluate the influence of hormone therapy in primary chemotherapy action of reducing tumors in patients with breast cancer in clinical stages II and III, which were operable. Thirty-four patients with diagnosis of breast cancer, made by core biopsy, were studied. These patients were submitted to a clinical examination, mammography and echography before and after the clinical treatment in order to check tumoral measurements. The 16 pre-menopausal patients (G1) were treated with 4 cycles of chemotherapy (5-fluorouracil, cyclophosphamide, adriamycin) and to the 18 post-menopausal patients we added to the same therapeutic scheme 20 mg of tamoxifen. We made conservative surgery in 10 patients (29,5%), being that 5 (27,8%) in G1 and 5 (31,3) in G2. The oldest patients responded better to the treatment ($p = 0,014$). We obtained an objective response in 37,5% in G1 and 50% in G2, being that in this group we had 16,6% of complete clinical remission. This difference was not statistically significant and so, the association of hormone therapy did not interfere in the chemotherapy action of reducing the tumors.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

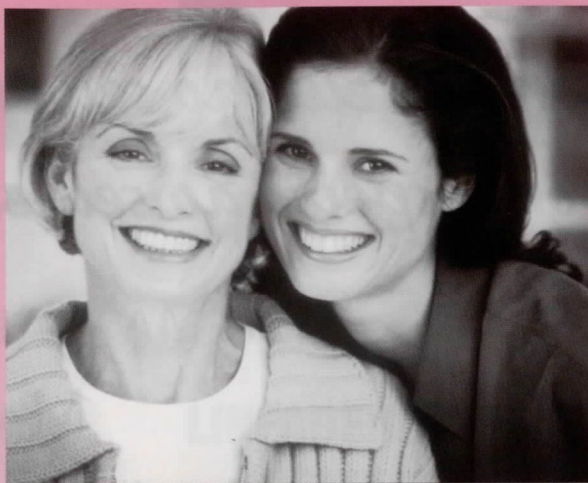
1. BONADONNA G, VERONESI U, BRAMBILLA C et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1539-45.
2. COCCONI G, BLASIO B, BISAGNI G et al. Neoadjuvant chemotherapy or chemotherapy and endocrine therapy in locally advanced breast carcinoma: a prospective, randomized study. *Am J Clin Oncol* 1990; 13: 226-32.
3. COSTA MM, CARDENAS J, ERAZO A et al. Quimioterapia primária em câncer de mama localmente avançado: estudo comparativo entre dois esquemas terapêuticos com intensificação de dose. *Rev Bras Cancerol* 1998; 44: 11-24.
4. DENHAM C, OSBORNE CK. Tratamento sistêmico do câncer da mama. In: MITCHELL JUNIOR GW, BASSETT LW. *Mastologia prática*. Rio de Janeiro: Revinter. 1993; 285-92.
5. EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomized trials involving 31.000 recurrences 24.000 death among 75.000 women. *Lancet* 1992; 339: 1-15.
6. FISHER B, BROWN A, MAMOUNAS E et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2483-93.
7. FRANK JL, McCLISH DK, DAWSON KS et al. Stage III breast cancer: is neoadjuvant chemotherapy always necessary? *J Surg Oncol* 1992; 49: 220-5.
8. FREITAS JÚNIOR R, PAULINELLI RR, QUEIROZ GS et al. Avaliação da resposta do câncer de mama localmente avançado em pacientes submetidas à quimioterapia neo-adjuvante. *Rev bras Mastol* 1996; 6: 119-25.
9. GUPTA P, BIJLANI L, RATH GK et al. Neoadjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin and 5-fluorouracil (CAF) or cyclophosphamide methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) in 69 cases of locally advanced (Stage IIIb) breast cancer. *Jap J Surg* 1991; 21: 637-42.
10. HAYWARD JL, CARBONE PP, HEUSON JC et al. Assessment of response to therapy in advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1977; 13: 89-94.
11. JACQUILLAT C, WEIL M, BAILLET F et al. Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast: conserving treatment of 250 patients with stages of infiltrative breast cancer. *Cancer* 1990; 66: 119-29.
12. MANSI JL, SMITH IE, WALSH G et al. Primary medical therapy for operable breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 1623-7.
13. MAURIAC L, DURAND M, AVRILA et al. Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumors larger than 3 cm: results of a randomized trial in a single center. *Ann Oncol* 1991; 2: 347-54.
14. MOURIDSEN HT, ROSE C, ENGELSMAN E et al. Combined cytotoxic and endocrine therapy in postmenopausal patients with advanced breast cancer: a randomized study of CMF plus tamoxifen. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21: 291-9.
15. MURAD AM, GUIMARÃES RC, SCALABRINI-NETO AO et al. Estudo prospectivo de fase II do uso de tamoxifeno neo-adjuvante em pacientes pós-menopausadas com câncer de mama em estágio II b e III. *Rev bras Mast* 1998; 8: 190-5.
16. ROSEN PP, GROSHEN S, SAIGO PE et al. A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 355-66.
17. SMITH IE, WALSH G, JONES A et al. High complete remission rates with primary neoadjuvant infusional chemotherapy for large early breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 424-49.
18. SWAIN SM, SORACE RA, BAGLEY CS et al. Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. *Cancer Res* 1987; 47: 3889-94.
19. VERONESI U, SACCOZZI R, DEL VECCHIO M et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancer of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305: 6-11.
20. SILVEIRA JÚNIOR I, FREITAS JÚNIOR R, CARNEIRO AB et al. Fatores sociodemográficos associados com o estadiamento das pacientes com câncer de mama. *RBGO* 1996; 18: 411-5.

Endereço para correspondência:

Vera Lúcia Barreto

Rua Ametista, 36 – Potilândia

59076-300 – Natal, RN



Aromatase começa com A de Anastrozol e de

Arimidex®

O inibidor da aromatase
mais prescrito no Brasil e no mundo.⁽¹⁾

Arimidex® é o inibidor da aromatase mais amplamente utilizado.⁽¹⁾

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.^(2,3)

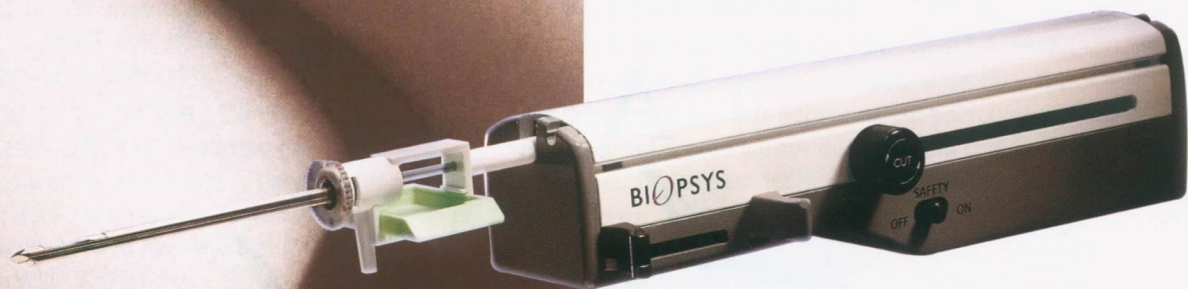
Arimidex®
Anastrozol

(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.

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

SISTEMA PARA BIÓPSIA MAMMOTOME®

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



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

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

BENEFÍCIOS DO SISTEMA PARA BIÓPSIA MAMMOTOME®:

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

Johnson & Johnson
PRODUTOS PROFISSIONAIS LTDA.

**Maiores informações:
3030-1084**



Wagner Antônio Paz
Soraya de Paula Paim
Gustavo Lanza de Mello
Kerstin Kapp Rangel
Rodrigo Campos Christo
Flávia Komatsuzaki

LINFADENECTOMIA AXILAR – ANÁLISE RETROSPECTIVA DE 470 CASOS DE CÂNCER DA MAMA EM DIFERENTES ESTÁDIOS CLÍNICOS

Rev bras Mastol 2001; 11 (2): 57-65

*Serviço de Mastologia dos Hospitais Luxemburgo
e Mário Penna, Belo Horizonte, Minas Gerais.*

UNITERMOS

Câncer da mama;
Cirurgia.

RESUMO

Foram analisados dados de 470 casos de câncer de mama, diagnosticados nos vários estádios clínicos no Serviço de Mastologia dos Hospitais Luxemburgo e Mário Penna. Realizou-se análise estatística para verificar se as variáveis estadiamento clínico, tamanho tumoral, tipo histológico e grau histológico são fatores que predizem metástases axilares. O acometimento axilar do nível III foi avaliado em relação aos níveis I e II. O valor do exame clínico da axila foi determinado relacionando-o ao resultado anátomo-patológico da dissecação axilar.

Comprovou-se que quanto pior o estádio clínico, o tamanho tumoral e o grau histológico, maior a incidência de acometimento axilar; e o tamanho tumoral mostrou maior significância estatística que o grau histológico. Tipos histológicos especiais (cribriforme, medular, mucinoso, papilar e adenóide) cursaram com a menor incidência de acometimento axilar entre os tumores invasores. O índice de *skip* metástases para o nível III foi de 1,27%. As taxas de falso-negativo e falso-positivo para o exame clínico axilar foram de 32,8% e 26%, respectivamente.

Considerando informações como o tamanho tumoral, o grau histológico, o tipo histológico e estadiamento clínico, pode-se prescindir da dissecação axilar do nível III em casos selecionados de câncer de mama, mantendo a acurácia do estadiamento cirúrgico.

Aceito para publicação em março de 2001

INTRODUÇÃO

A dissecação axilar é parte integrante do tratamento cirúrgico do câncer da mama invasor desde que Halsted postulou a sua disseminação linfática regional, há mais de um século. A abordagem cirúrgica radical da mama passou por importante evolução, principalmente nas últimas

duas décadas, com a ampla utilização do tratamento conservador como alternativa à mastectomia². Não existe, no entanto, consenso quanto à indicação e à extensão necessárias da abordagem axilar, principalmente em tumores iniciais^{1-4,8}.

A presença ou não de comprometimento metastático axilar e o número de linfonodos acometidos são os fatores

prognósticos mais importantes para pacientes portadoras de câncer da mama^{1-3,8}. A abordagem cirúrgica da axila proporciona estadiamento acurado, levando à indicação mais apropriada de terapia adjuvante, além de permitir a remoção do tecido neoplásico, obtendo controle local efetivo. No entanto, a dissecação axilar não tem impacto algum na sobrevida e cursa com elevada morbidade^{1-3,7,8}. As complicações afetam principalmente o membro superior ipsolateral à mama tratada, levando à parestesia em até 70% dos casos, dor em até 30%, perda de força em 25% e linfedema em aproximadamente 10% dos casos^{2,7,8}. A biópsia do linfonodo sentinela está emergindo como alternativa menos invasiva para o estadiamento em casos de câncer da mama inicial com axila clinicamente negativa, cursando com morbidade significativamente inferior^{1,3,4,8,12}.

Neste estudo, com desenho retrospectivo e não-aleatorizado, foram avaliados os fatores de maior importância para a presença de comprometimento metastático axilar, o índice de *skip* metástases no nível III e o valor do exame clínico na determinação do estadiamento axilar. As informações disponíveis para análise foram: estadiamento clínico (EC), tamanho tumoral (T), tipo histológico (TH), grau histológico (GH), tipo de cirurgia (CIR), níveis de linfonodos dissecados (NIV), número de linfonodos dissecados (Nd) e número de linfonodos acometidos (pN1). Realizou-se a análise estatística com o objetivo de confirmar dados da literatura médica, comparando-se médias e medianas do número de linfonodos dissecados e acometidos e demonstrando se as variáveis EC, T, TH e GH são fatores que predizem metástases axilares e podem influenciar o tipo de tratamento cirúrgico.

Trezentos e cinqüenta pacientes foram submetidos à quimioterapia neo-adjuvante e 47 (13,42%) apresentaram resposta anátomo-patológica completa.

MÉTODO

Foram analisados dados de pacientes tratados no período de fevereiro de 1979 a março de 1996. A amostra avaliada compreende 470 pacientes portadores de câncer da mama diagnosticado em diferentes estádios clínicos, sendo 469 mulheres (99,8%) e 1 homem (0,2%). Todas as pacientes foram submetidas à mastectomia radical ou parcial e à linfadectomia axilar níveis I e II ou I, II e III.

Utilizaram-se os testes não-paramétricos Kruskal Wallis, Mann Whitney, qui-quadrado e modelos estatísticos de regressão linear.

O "software estatístico" foi o SPSS 9.0.

RESULTADOS

A distribuição de pacientes por estádios clínicos no momento do diagnóstico está apresentada na figura 1, e a maioria (49,1%) foi classificada como estágio II. Apesar de haver pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma ductal *in situ* e doença de Paget, na avaliação clínica inicial não se observou nenhum paciente que pudesse ser classificado no estágio 0.

As dimensões tumorais obtidas na avaliação histopatológica de 369 pacientes mostraram presença acentuada de tumores localmente avançados (Figura 2). Das pacientes nas quais não foi possível evidenciar tumor primário (T0), duas foram inicialmente classificadas como portadoras de câncer da mama estágio IIIa, uma como estágio IIa e três como estágio I, sendo submetidas à quimioterapia neo-adjuvante e apresentando resposta patológica completa.

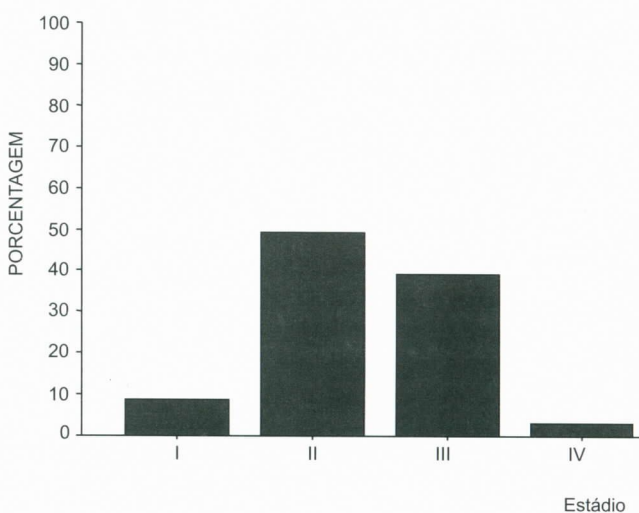


Figura 1 – Distribuição de pacientes por estágio clínico

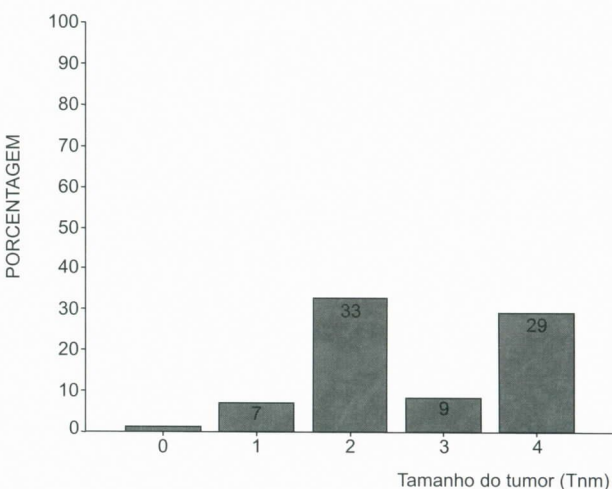


Figura 2 – Distribuição de pacientes por tamanho tumoral

Entre os tipos histológicos que puderam ser avaliados em 467 pacientes, o carcinoma ductal invasor foi o mais freqüente, sendo encontrado em 69,2% dos casos, seguido do carcinoma lobular invasor (Figura 3).

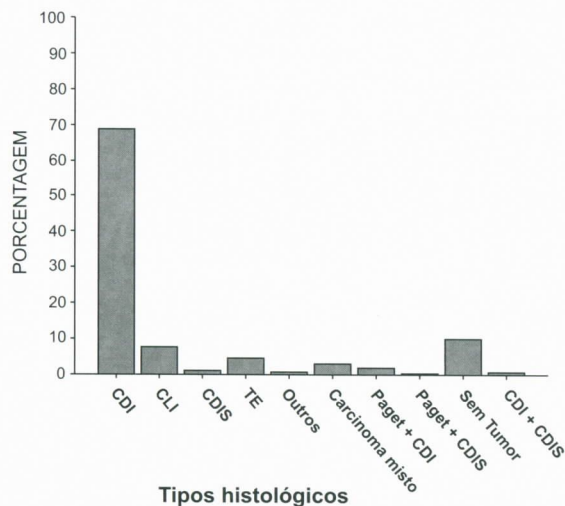


Figura 3 – Distribuição de pacientes por tipo histológico
 CDI: carcinoma ductal invasor CLI: carcinoma lobular invasor
 CDIS: carcinoma ductal *in situ* TE: tipos específicos

Os tumores mamários pouco diferenciados (grau histológico III) representaram 64,9% do total de 194 pacientes para as quais esse dado esteve disponível. Com

relação ao tratamento cirúrgico, a mastectomia radical modificada foi a opção utilizada em 78,7% das pacientes deste estudo.

A análise da abordagem axilar de 460 pacientes mostra dois grupos distintos com base na extensão da dissecação, das quais 72,4% (333) foram submetidas à linfadenectomia axilar radical (incluindo os níveis I, II e III) e 27,6% (127) à linfadenectomia axilar, incluindo apenas os níveis I e II (Tabela 1). Entre as 333 pacientes submetidas ao esvaziamento axilar radical, 158 apresentaram os níveis I e II livres de comprometimento tumoral. Foram evidenciados 2 casos (1,27%) com acometimento único do nível III, sendo confirmada a ausência de metástases axilares nos 156 casos restantes.

CORRELAÇÕES

Estádio clínico *versus* pN1 (Tabela 2)

Como observado na tabela 2, há diferença estatística entre as medianas dos linfonodos acometidos nos diferentes estádios ($p = 0$), sendo demonstrado que, nos estádios III e IV, os índices de linfonodos comprometidos foram maiores quando comparados aos estádios I e II.

Tabela 1: Relação de linfonodos dissecados e acometidos para os diferentes níveis de dissecação axilar

	NIV	Número de casos (%)	Média de linfonodos	Mediana	Desvio	Mín.	Máx.	P*
Linfonodos dissecados	I + II	127 (27,6)	12,80	13	3,62	3	26	0
	I, II + III	333 (72,4)	15,70	16	4,40	3	39	
Linfonodos acometidos	I + II	75 (59,1)	3,71	2	4,41	0	18	0,39
	I, II + III	185 (55,6)	3,53	1	4,96	0	28	

NIV: níveis dissecados Mín.: mínimo Máx.: máximo

* P da comparação de medianas: teste de Kruskal Wallis

Tabela 2: Relação dos diferentes estádios clínicos com o acometimento axilar

	EC	Número de casos (%)	Número de casos pN1 (%)	Média de pN1	Mediana	Desvio	Mín.	Máx.	P*
Linfonodos acometidos	I	41 (8,72)	7 (17,1)	0,49	0	1,23	0	5	0
	II	231 (49,15)	115 (49,8)	2,56	0	3,98	0	28	
	III	184 (39,15)	131 (71,2)	5,29	4	5,28	0	22	
	IV	14 (2,98)	10 (71,4)	6,29	4	7,64	0	26	

EC: estádios clínicos pN1: linfonodos acometidos Mín.: mínimo Máx.: máximo

* P da comparação de medianas: teste de Kruskal Wallis

Tamanho versus pN1 (Tabela 3)

Conforme demonstrado, observa-se que a maioria das pacientes apresentava tumores T2 e T4. Como esperado, a maior mediana do número de linfonodos acometidos foi observada nos tumores T4. Devido ao pequeno número de pacientes com tumores T3 neste estudo, não se evidenciou diferença estatística entre essa variável e as demais (T0, T1 e T2).

Tipo histológico versus pN1 (Tabela 4)

Conforme demonstrado na tabela 4, o tipo histológico mais freqüente é o carcinoma ductal invasor (CDI), que corresponde a 69,2% das peças cirúrgicas avaliadas. Observa-se que há diferença estatística significativa entre os diversos tipos histológicos e as medianas dos linfonodos axilares comprometidos ($p = 0$). Como as amostras entre os diversos tipos histológicos não são homo-

Tabela 3: Relação dos diferentes tamanhos tumorais com o acometimento axilar

	T	Número de casos (%)	Número de casos com pN1 (%)	Média de pN1	Mediana	Desvio	Mín.	Máx.	P*
Linfonodos acometidos	0	6 (1,6)	2 (33,3)	1	0	2	0	5	0
	1	33 (8,9)	9 (27,3)	0,64	0	1,29	0	5	
	2	154 (41,7)	83 (53,9)	3,03	1	4,51	0	28	
	3	40 (10,9)	19 (47,5)	2,98	0	4,06	0	13	
	4	136 (36,9)	100 (73,5)	5,79	4	5,60	0	26	

T: tamanho tumoral pN1: linfonodos acometidos Mín.: mínimo Máx.: máximo

* P da comparação de medianas: teste de Kruskal Wallis

Dados disponíveis para 369 pacientes

Tabela 4: Relação dos diferentes tipos histológicos com o acometimento axilar

	TH	Número de casos (%)	Número de casos com pN1 (%)	Média	Mediana	Desvio	Mín.	Máx.	P*
Linfonodos acometidos	CDI	323 (69,2)	208 (79,7)	4,17	2	5,05	0	28	0
	CLI	37 (7,9)	19 (7,3)	3,62	1	5,18	0	19	
	CDI + CLI	15 (3,2)	10 (3,8)	4,53	4	3,10	0	16	
	Paget + CDI	9 (1,9)	6 (2,3)	3,67	3	3,64	0	9	
	CDIS	6 (1,3)	0 (0)	-	-	-	-	-	
	Paget + CDIS	2 (0,4)	0 (0)	-	-	-	-	-	
	CDI + CDIS	3 (0,6)	0 (0)	-	-	-	-	-	
	T.E.	22 (4,7)	8 (3,1)	1,45	0	2,87	0	10	
	Outros	3 (0,6)	0 (0)	-	-	-	-	-	
	Sem tumor	47 (10,1)	10 (3,8)	1,04	0	2,47	0	11	

TH: tipo histológico pN1: linfonodos acometidos Mín.: mínimo Máx.: máximo

CDI: carcinoma ductal invasor CLI: carcinoma lobular invasor CDIS: carcinoma ductal *in situ*

T.E.: Tipos especiais (cribriforme, medular, mucinoso, papilar e adenóide) Outros: carcinoma de pequenas células, carcinóide e fibrossarcoma e CDI + CLI – Ca. misto

* P da comparação de medianas: teste de Kruskal Wallis

Dados disponíveis para 467 pacientes

gêneas quanto à frequência, observam-se medianas elevadas nos tipos histológicos de carcinomas mistos e doença de Paget + CDI. O carcinoma ductal *in situ*, carcinoma de pequenas células, carcinóide, fibrossarcoma, doença de Paget + CDIS e CDI + CDIS não apresentaram linfonodos comprometidos neste estudo. Os tumores de tipos especiais (cribriforme, medular, mucinoso, papilar e adenóide) apresentaram baixos índices de acometimento axilar, enquanto o carcinoma ductal invasor apresentou os maiores índices de metástases axilares.

Grau histológico versus pN1 (Tabela 5)

A maioria dos tumores, neste estudo, apresenta grau histológico 3, e os tumores mais avançados cursam mais frequentemente com graus histológicos maiores. Não houve comprometimento axilar nos tumores GH 1, e tumores GH 2 e GH 3 apresentaram elevados índices de metástases axilares (65,6% e 63,8%, respectivamente).

Tabela 5: Relação dos diferentes graus histológicos com o acometimento axilar

	GH	Número de casos (%)	Número de casos com pN1 (%)	Média	Mediana	Desvio	Mín.	Máx.	P*
Linfonodos acometidos	1	4 (2,1)	0 (0)	4	4	0	4	4	0,05
	2	64 (33)	42 (65,6)	3,41	2	4,52	0	26	
	3	126 (64,9)	80 (63,8)	4,57	2	5,21	0	19	

GH: grau histológico pN1: linfonodos acometidos Mín.: mínimo Máx.: máximo

* P da comparação de medianas: teste de Kruskal Wallis

Dados disponíveis para 194 pacientes

Tamanho/grau histológico versus pN1 (Tabela 6)

O tamanho tumoral e o grau histológico são fatores que influenciam a probabilidade de metástases axilares, porém, nesta avaliação, a variável tamanho mostrou maior significância estatística ($p = 0$) que a variável grau histológico ($p = 0,221$).

Tabela 6: Importância estatística do tamanho tumoral e grau histológico na probabilidade de metastatização axilar

Variáveis	P
Tamanho tumoral (T)	0
Grau histológico (GH)	0,221

Modelo de regressão linear

Avaliação clínica versus pN1 (Tabela 7)

Foi possível realizar a correlação da avaliação clínica dos linfonodos com o resultado anátomo-patológico em 469 casos. Neste estudo, observou-se que o índice de resultado falso-negativo nas pacientes clinicamente N0 é de 32,8% e que os índices de resultados falsos-positivos nas pacientes com axilas clinicamente N1 e N2 são 33,3% e 18,7%, respectivamente.

Cirurgias versus pN1 (Tabela 8)

Trezentos e setenta pacientes (78,7%) foram submetidas a cirurgias radicais, enquanto apenas 100 (21,3%) foram submetidas a cirurgias conservadoras na mama. É possível observar que a mediana do número de linfonodos dissecados é maior nas cirurgias radicais, com significância estatística (15×13) $p = 0$. Quando avaliados os índices de linfonodos comprometidos entre as diferentes modalidades cirúrgicas, observa-se que a medi-

ana de linfonodos acometidos é maior nas pacientes submetidas à mastectomia radical, com significância estatística (2×0) $p = 0$.

Linfadenectomia axilar

Conforme demonstrado na tabela 1, das 460 pacientes submetidas à linfadenectomia axilar, 127 pacientes (27,6%) foram submetidas à dissecação axilar nos níveis I e II, enquanto 333 pacientes (72,4%) foram submetidas à dissecação axilar radical, ocorrendo diferença estatística entre as medianas de linfonodos dissecados (13×16) $p = 0$. Quando avaliados os índices de linfonodos acometidos entre os dois grupos, não se observa diferença estatística (2×1) $p = 0,39$.

A tabela 9 demonstra que foi realizada abordagem conservadora na mama e na axila em 42,1% das pacientes com câncer da mama nos estádios I e II. Nas pacien-

Tabela 7: Relação da avaliação clínica e anátomo-patológica da axila

	Nc	Número de casos (%)	Número de casos com pN1 (%)	Média de pN1	Mediana	Desvio	Mín.	Máx.	P*
Linfonodos acometidos	0	192 (40,93)	63 (32,8)	1,40	0	3	0	19	0
	1	176 (37,52)	118 (67)	4,25	3	4,84	0	28	
	2	96 (20,46)	78 (81,3)	6,57	5,50	5,69	0	26	
	3	5 (1,06)	4 (80)	4,80	3	4,44	0	10	

Nc: avaliação clínica , pN1: linfonodos acometidos , Mín: mínimo , Máx: máximo

* P da comparação de medianas: teste de Kruskal Wallis

Tabela 8: Relação do tipo de cirurgia com o acometimento axilar

	CIR	Número de casos (%)	Número de casos com pN1 (%)	Média de pN1	Mediana	Desvio	Mín.	Máx.	P*
PN1	Conservadora	100 (21,28)	41 (41)	1,74	0	2,80	0	11	0
	Radical	370 (78,72)	222 (60)	4,05	2	5,11	0	28	

CIR: tipo de cirurgia pN1: linfonodos acometidos, Mín.: mínimo Máx.: máximo

* P da comparação de medianas: teste de Kruskal Wallis

Tabela 9: Relação do tipo de cirurgia com os níveis de dissecação axilar nos estádios I e II

	CIR		NIV		Total
			I + II	I, II + III	
Conservadora	n		32	44	76
		% CIR	42,1%	57,9%	100%
		% NIV	45,7%	22,7%	28,8%
	Radical	n	38	150	188
		% CIR	20,2%	79,8%	100%
		% NIV	54,3%	77,3%	71,2%
Total	n	70	194	264	
	% CIR	26,5%	73,5%	100%	
	% NIV	100%	100%	100%	

CIR: tipo de cirurgia NIV: níveis dissecados n: amostra

Crosstabulation

tes com tumores nos estádios III e IV, o procedimento cirúrgico mais utilizado foi a abordagem radical (mastectomia radical), o que ocorreu em 125 pacientes (70,2%) das 196 avaliadas (Tabela 10).

DISCUSSÃO

Analisando o grau de radicalização da abordagem axilar, pudemos observar que houve diferença significati-

va entre o número de linfonodos dissecados, não havendo, entretanto, diferença estatística entre o número de linfonodos acometidos quando realizada linfadenectomia axilar nos níveis I + II ou I, II + III. Podemos, portanto, afirmar que, considerando o estágio da doença, não há prejuízo de informações ao se realizar abordagem cirúrgica mais conservadora na axila. Fisher e outros autores já demonstraram que a dissecação axilar nos níveis I e II, que geralmente leva à obtenção de mais de dez linfonodos, permite estadiamento axilar qualitativo e quantitativo em

Tabela 10: Relação do tipo de cirurgia com os níveis de dissecação axilar nos estádios III e IV

			NIV		Total
			I + II	I, II + III	
CIR	Conservadora	n	4	14	18
		% CIR	22,2%	77,8%	100%
		% NIV	7%	10,1%	9,2%
	Radical	n	53	125	178
		% CIR	29,8%	70,2%	100%
		% NIV	93%	89,9%	90,8%
Total	n	57	139	196	
	% CIR	29,1%	70,9%	100%	
	% NIV	100%	100%	100%	

CIR: tipo de cirurgia NIV: níveis dissecados n: amostra

aproximadamente 97% das pacientes, concluindo que a dissecação no nível III resulta em pouca informação adicional, cursando com aumento importante da morbidade^{2,8}.

O acometimento metastático dos linfonodos axilares usualmente ocorre de maneira seqüencial, primeiro no nível I, seguido dos níveis II e III^{2,8}. Se esse padrão não for seguido, havendo acometimento isolado do nível II e/ou III, ocorrem as *skip* ou metástases em salto. Na literatura, o índice de *skip* metástases para o nível II é de até 25% e para o nível III, menor que 3%^{2,8}. Este estudo confirma o baixo índice de *skip* metástases para o nível III como sendo de 1,27% de um total de 158 casos de linfadenectomia axilar radical. Não foi possível avaliar o índice de *skip* metástases para o nível II isoladamente, pois na dissecação axilar não houve discriminação entre os níveis I e II.

Vários estudos demonstraram a importância do tamanho tumoral e do estadiamento dos linfonodos axilares na estimativa prognóstica do câncer de mama. Essas informações compõem a base do sistema de estadiamento TNM promulgado pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) e pela International Union Against Cancer (UICC)³. Como esperado, neste trabalho, os estádios III e IV apresentaram índices de linfonodos comprometidos maiores que os estádios I e II, e a maior mediana do número de linfonodos acometidos foi observada nos tumores T4.

O tamanho tumoral e o grau histológico são fatores que influenciam a probabilidade de metástases axilares^{3,11}. Foi demonstrado que pacientes portadoras de tumores de grau elevado ou pouco diferenciados (graus histológicos 2 e 3) apresentam risco maior de produzir metás-

tase axilar e que quanto maior o tamanho tumoral, menor a frequência de tumores bem diferenciados. Entre essas duas variáveis, o tamanho tumoral teve maior significância estatística que o grau histológico.

O tipo histológico mais frequentemente encontrado nesta amostra foi o carcinoma ductal invasor, representando 69,2% dos casos. Observou-se que houve diferença estatística significativa entre os diversos tipos histológicos e o acometimento axilar, não havendo acometimento algum nos casos de carcinoma ductal *in situ*, doença de Paget, carcinoma de pequenas células, carcinóide e fibrossarcoma. Os tumores especiais tipo cribriforme, medular, papilar, mucinoso e adenóide apresentaram baixos índices de acometimento axilar, 3,1%, enquanto o maior índice foi encontrado para o carcinoma ductal invasor, 79,7%; esses fatos são amplamente demonstrados pela literatura médica^{5,10,11}.

O exame clínico não permite avaliação correta do estágio axilar, resultando em taxas de falso-negativo de 39% e falso-positivo de 27%, como foi demonstrado pelo NSABP-04⁶. No presente estudo, obtivemos taxas semelhantes de falso-negativo e falso-positivo, de 32,8% e 26%, respectivamente. Esses números demonstram que a abordagem cirúrgica da axila tem grande importância quando se pretende obter o estadiamento correto do câncer de mama. Neste estudo, quase metade das pacientes apresentava tumores localmente avançados; por essa razão, a maioria (78,7%) foi submetida a tratamento cirúrgico radical da mama e axila, sendo o número de linfonodos dissecados e acometidos significativamente maior quando comparado ao grupo submetido à cirurgia conservadora. Atualmente, observa-se que o diagnóstico de câncer da mama é cada vez mais pre-

coce, aumentando progressivamente o número de pacientes portadoras de tumores iniciais e, portanto, com menor probabilidade de metástases axilares. A biópsia do linfonodo sentinela está surgindo como alternativa valiosa para esses casos; essa técnica, quando utilizada em pacientes selecionados, representa alternativa segura e eficaz à linfadenectomia axilar.

Ensaio clínico recente demonstram o benefício da quimioterapia adjuvante em pacientes com axila

negativa do ponto de vista anátomo-patológico, levando à indicação mais ampla do tratamento sistêmico^{4,8,9}. A utilização de outros fatores prognósticos pode, no futuro, reduzir a importância da linfadenectomia axilar para o estadiamento, considerando seu valor no controle local da doença. Com isso, a abordagem axilar, principalmente do nível III, ficará restrita a casos com acometimento macroscópico, tornando a cirurgia axilar cada vez menos radical, assim como ocorreu com a abordagem cirúrgica da mama.

KEYWORDS

Breast cancer;
Surgery.

ABSTRACT

AXILLARY DISSECTION – A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 470 BREAST CANCER CASES, IN DIFFERENT CLINICAL STAGES

Data from 470 cases of breast cancer, diagnosed in different clinical stages by the Breast Clinics of the Luxemburgo and Mário Penna Hospitals were evaluated. Statistical analyses on clinical staging, tumor size, histology and histological grade were applied to verify if these factors predict axillary metastases. Axillary node involvement of level III was related to levels I and II, and the value of clinical examination determined by comparing it to the histopathologic evaluation of axillary dissection.

We confirmed that the worst clinical staging, tumor size and histologic grade, the greater the incidence of axillary involvement, and that tumor size is statistically of more significance than histologic grade. Special histologic types (cribriform, medullary, mucinous, papillary and adenoid) had the lowest incidence of axillary metastases among invasive tumors. The skip-metastases rate to level III was 1,27%. The false-negative and false-positive rates for clinical examination of the axilla were 32,8% and 26%, respectively.

In aspects of tumor size, histologic grade, histology and clinical staging, the absence of dissection of level III may be considered in selected cases of breast cancer, without missing staging accuracy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDERSON BO, AUSTIN-SEYMOUR MM, GRALOW JR et al. A multidisciplinary approach to locoregional management of the axilla for primary operable breast cancer. *Cancer Control* 1997; 4: 491-9.
2. CANADIAN ASSOCIATION OF RADIATION ONCOLOGIST: Axillary dissection. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. *CMAJ* 1998; 158, suppl 3: 22-6.
3. CARTER CL, ALLEN C, HENSON DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-7.
4. DU X, FREEMAN JL, GOODWIN JS. The declining use of axillary dissection in patients with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 53: 137-44.
5. DUDA RB. Special therapeutic problems – Paget disease. In: HARRIS JR, LIPPMANN ME, MORROW M, HELLMANN S (eds.). *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1996; 870-6.

A confiança está no ar.



Nolvadex[®]

Tamoxifeno



TRADIÇÃO E EXPERIÊNCIA

- *Experiência mundial abrangendo mais de 10 milhões de pacientes/ano⁽¹⁾*



TRADIÇÃO EM PRODUÇÃO

- *Rigorous controle de qualidade*
- *Avançados métodos de produção*
- *Blíster de alumínio especial para evitar exposição à luz⁽¹⁾*



TRADIÇÃO E CONFIANÇA

- *Confiança em que as pacientes receberão um produto de alta qualidade*
- *Confiança em nossa reputação e experiência*

(1) Data on file AstraZeneca.

NXA-01.A.13

AstraZeneca do Brasil Ltda
Rod Raposo Tavares km 26,9
06714 025 Cotia SP Brasil

ACCESS *net* 0800 14 55 77
SAC 0800 14 55 78
www.astrazeneca.com.br

AstraZeneca 

LÍDER MUNDIAL NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA

Nolvadex[®]/Nolvadex[®] D

Tamoxifeno

INDICAÇÃO

NOLVADEX é indicado para o tratamento do câncer de mama.

POSOLOGIA

Adultos (inclusive idosos)

A dose diária é de 20 mg, em dose única ou fracionada (dois comprimidos de 10 mg). Não ocorrendo resposta satisfatória após 1 ou 2 meses, deve-se aumentar a dose para 20 mg duas vezes ao dia.

CONTRA-INDICAÇÕES

NOLVADEX não deve ser administrado durante a gravidez. Foi relatado um pequeno número de abortos espontâneos, defeitos de nascença e morte fetal após o uso de NOLVADEX, apesar de nenhuma relação causal ter sido estabelecida.

Estudos de toxicologia reprodutiva em ratos, coelhos e macacos não demonstraram potencial teratogênico.

Em modelos de roedores para o desenvolvimento do trato reprodutor fetal, o tamoxifeno foi associado com alterações similares àquelas causadas por estradiol, etinilestradiol, clomifeno e dietilestilbestrol (DES). Apesar da relevância clínica dessas descobertas ser desconhecida, algumas delas, especialmente a adenose vaginal, são similares àquelas observadas em mulheres jovens que foram expostas ao dietilestilbestrol (DES) *in utero* e que apresentam risco de 1 em 1.000 de desenvolver carcinoma de célula clara de vagina ou cérvix. Somente um número de mulheres grávidas foram expostas ao tamoxifeno. Tal exposição não foi relatada como causadora de subsequente adenose vaginal ou carcinoma de célula clara de vagina ou cérvix em mulheres jovens que foram expostas *in utero* ao tamoxifeno.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

A menstruação é suprimida em certa proporção de mulheres em pré-menopausa que estejam em tratamento com NOLVADEX para câncer de mama.

Foi relatado um aumento na incidência de alterações endometriais, incluindo hiperplasia, pólipos e câncer, associado ao tratamento com NOLVADEX. A incidência e o padrão deste aumento sugerem que seu mecanismo básico esteja relacionado às propriedades estrogênicas de NOLVADEX. Qualquer paciente recebendo NOLVADEX, ou que já tenha tomado NOLVADEX anteriormente, que relate sangramento vaginal anormal deve ser prontamente investigada.

O tamoxifeno não se mostrou mutagênico em uma gama de testes de mutagenicidade *in vitro* e *in vivo*. O tamoxifeno foi genotóxico em alguns testes *in vitro* e em testes de genotoxicidade *in vivo* em roedores. Relataram-se tumores gonadais em camundongos e tumores hepáticos em ratos que receberam tamoxifeno em estudos a longo prazo. A relevância clínica dessas descobertas não foi estabelecida.

Um número de tumores primários sucessivos, ocorrendo em outros locais além do endométrio ou da mama contra-lateral, foi relatado em ensaios clínicos realizados após o tratamento do câncer de mama em pacientes recebendo tamoxifeno. Nenhuma relação foi estabelecida e a significância clínica dessas observações não está clara.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Quando NOLVADEX é usado em combinação com anticoagulantes do tipo cumarínico, pode ocorrer um aumento significativo do efeito anticoagulante. Nos casos em que tal administração concomitante for iniciada, recomenda-se monitorização cuidadosa da paciente.

Quando NOLVADEX é usado em combinação com agentes citotóxicos, há um risco aumentado de ocorrência de eventos tromboembólicos.

REAÇÕES ADVERSAS

Durante tratamento a longo prazo, os efeitos colaterais são menos numerosos e sérios do que com androgênios e estrogênios que também são usados para o tratamento do câncer de mama. Efeitos colaterais relatados devido à ação antiestrogênica da droga foram: ondas de calor, sangramento vaginal, prurido vulvar e corrimento vaginal, e os efeitos colaterais gerais relatados foram: erupção cutânea, intolerância gastrointestinal, inflamação do tumor, tontura e, ocasionalmente, retenção de fluidos e alopecia.

Um pequeno número de pacientes com metástases ósseas desenvolveu hipercalemia no início do tratamento.

Diminuição na contagem de plaquetas, normalmente apenas até 80.000 - 90.000 por mm³, ou ocasionalmente inferior, foi relatada em pacientes em tratamento com NOLVADEX para câncer de mama.

Descreveram-se casos de distúrbios visuais, incluindo relatos pouco frequentes de alterações corneanas, catarata e retinopatia, em pacientes em tratamento com NOLVADEX.

Foi relatado fibroma uterino.

Tumores ovarianos císticos foram ocasionalmente observados em mulheres na pré-menopausa em tratamento com NOLVADEX.

Foi observada leucopenia após a administração de NOLVADEX, algumas vezes associada à anemia e/ou trombocitopenia. Em raras ocasiões foi relatada neutropenia, que algumas vezes pode ser grave.

Têm havido relatos pouco frequentes de eventos tromboembólicos que ocorreram durante o tratamento com NOLVADEX. Uma vez que se sabe da existência desses eventos em pacientes portadoras de doenças malignas, uma relação de causa e efeito não foi estabelecida com NOLVADEX. Quando NOLVADEX é usado em combinação com agentes citotóxicos, há um aumento de risco na ocorrência de eventos tromboembólicos.

NOLVADEX tem sido associado com alterações nas taxas de enzimas hepáticas e, em raras ocasiões, a um espectro mais grave de anormalidades hepáticas, incluindo gordura no fígado, colestase e hepatite.

Quando os efeitos colaterais são intensos, pode ser possível controlá-los pela simples redução da dose sem prejuízo do controle da doença. Se os efeitos colaterais persistirem, pode ser necessário suspender o tratamento.

Maiores informações a disposição da classe médica mediante solicitação.

Arimidex[®]

Anastrozol

INDICAÇÃO

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

POSOLOGIA

Adultas (incluindo idosos): 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 frequentemente 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.

6. FISHER B, WOLMARK N, BAUER M, REDMOND C, GEBHARDT M. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic and nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152: 765-72.
7. IVENS D, HOE AL, PODD TJ, HAMILTON CR, TAYLOR I, ROYLE GT. Assesment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 1992; 66: 136-8.
8. JATOI I. Breast cancer management – management of the axilla in primary breast cancer. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 1061-73.
9. McNEIL C. Chemotherapy benefits nearly all early breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 838-9.
10. MORROW M, SCHNITT SJ, HARRIS JR. *In situ* carcinomas – ductal carcinoma *in situ*. In: HARRIS JR, LIPPMANN ME, MORROW M, HELLMANN S (eds.). *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1996; 355-68.
11. ROSEN PP. Invasive mammary carcinoma. In: HARRIS JR, LIPPMANN ME, MORROW M, HELLMANN S (eds.). *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1996; 393-444.
12. SCHRENK P, RIEGER R, SHAMIYEH A, WAYARD W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 608-14.

Endereço para correspondência:

*Dr. Wagner Antônio Paz
Hospital Luxemburgo
Rua Gentios, 1350
30380-490 – Belo Horizonte, MG*



Sérgio B. B. Hatschbach
 Raul F. Pizzatto
 José C. Linhares
 João A. Guerreiro
 Luiz C. Bredt
 Fábio L. B. Cury

TRATAMENTO CONSERVADOR DO CÂNCER DA MAMA – ESTUDO RETROSPECTIVO DE 89 CASOS

Rev bras Mastol 2001; 11 (2): 66-70

*Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Erasto
 Gaertner, Curitiba, Paraná.*

UNITERMOS

Câncer de mama;
 Cirurgia.

RESUMO

O tratamento conservador do câncer inicial da mama, com base na setorectomia com linfadenectomia, associadas ao tratamento adjuvante pós-operatório, tem por finalidade a conservação do parênquima mamário, com o objetivo de manter o aspecto estético, muitas vezes se dispendo de técnicas de reconstrução e mamoplastia contralateral. A partir desse fato, os autores apresentam análise retrospectiva de 89 pacientes submetidas ao tratamento conservador, no período de janeiro de 1987 a dezembro de 1995, relacionando seus índices de sobrevida global (74,15%), sobrevida livre de doença em 5 anos (64%) e mortalidade por câncer (19%) às modalidades terapêuticas utilizadas. Com os resultados obtidos, os autores comparam sua experiência aos dados da literatura.

Aceito para publicação em fevereiro de 2001

INTRODUÇÃO

O tratamento conservador do câncer da mama, com base na setorectomia com linfadenectomia axilar, associadas à radioterapia pós-operatória, tem por finalidade a conservação do parênquima mamário, objetivando, assim, o aspecto estético, dispendo-se muitas vezes de técnicas de reconstrução e mamoplastia contralateral.

A ressecção econômica da mama se tornou método aceito como primeira opção no tratamento da maioria das mulheres portadoras de câncer de mama nos estádios clínicos I e II¹⁴. Os primeiros estudos prospectivos avaliando o tratamento conservador datam do final dos anos

de 1970 com o National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B06^{6,7}. Os resultados do estudo NSABP demonstraram sobrevida em 5 anos variando de 79% a 93% com o tratamento conservador, equivalente à sobrevida obtida com a mastectomia radical modificada, resultados estes confirmados por outros estudos prospectivos aleatorizados^{2-5,10,12,17,19}.

Este estudo foi realizado com o objetivo de determinar os resultados a longo prazo do tratamento conservador do câncer de mama, bem como compará-lo à mastectomia radical modificada, analisando os índices de sobrevida e de mortalidade obtidos com ambas as modalidades de tratamento.

MÉTODOS

Foram avaliadas retrospectivamente 89 pacientes submetidas a tratamento conservador de câncer de mama e 85 pacientes submetidas à mastectomia radical modificada na instituição, no período de janeiro de 1987 a dezembro de 1995. Foram revistos parâmetros clínicos, anátomo-patológicos e de tratamento. As informações coletadas provinham da análise dos prontuários obtidos no Serviço de Arquivo Médico (SAME) do Hospital Erasto Gaertner.

O protocolo consistia em dados de caráter demográfico (sexo e idade), bem como o estágio clínico inicial da doença (TNM). O diagnóstico de câncer da mama foi realizado por análise citológica (punção por agulha fina) ou biópsia da lesão. O tratamento cirúrgico consistiu, quando da realização do tratamento conservador, em setorectomia com ressecção do tumor e de tecido circunjacente associada à linfadenectomia axilar (níveis I, II e III). A mastectomia radical modificada foi realizada segundo a técnica preconizada por Patey. As complicações cirúrgicas foram analisadas.

Na avaliação histológica da peça cirúrgica, as margens foram consideradas livres se não houvesse contato do tumor com as margens tingidas da peça ressecada, ou comprometidas tanto pelo tumor primário como por componente de comedocarcinoma extensivo. Uma análise patológica da peça foi realizada, incluindo o tipo histológico do tumor (ductal, medular, lobular, mucinoso, tubular, etc.), as características histológicas (componente intraductal, componente de comedocarcinoma, invasão linfática e vascular, grau) e a extensão de comprometimento linfonodal, analisando o número de linfonodos comprometidos em cada nível axilar.

O tratamento radioterápico pós-operatório, no caso de tratamento conservador, consistiu em radioterapia externa na mama inteira em campos tangenciais opostos, associado a reforço em leito tumoral, este sob a forma de radioterapia externa ou braquiterapia com implante de Iridium 192. A dose de 45 Gy a 50 Gy, tipicamente utilizada na mama inteira, foi fracionada em 1,8 Gy a 2 Gy. No grupo de pacientes submetidos à mastectomia radical modificada, o tratamento radioterápico consistiu em irradiação externa sobre o plastrão mamário. O aparelho utilizado foi o acelerador linear de 4 megavolts. Foram registradas as complicações inerentes ao tratamento radioterápico.

O uso da quimioterapia adjuvante e da hormonioterapia foi individualizado em cada caso, conforme protocolo em vigência durante o período analisado.

RESULTADOS

Achados clínicos e anátomo-patológicos

Tratamento conservador

A média de idade no grupo submetido a tratamento conservador foi de 45,3 anos. O estadiamento clínico ou EC (TNM) revelou 54 pacientes (60,67%) como EC I, 33 pacientes (37,07%), EC II e 2 (2,2%), EC III (Gráfico 1). O tratamento consistiu em setorectomia e linfadenectomia axilar associados à radioterapia externa em 73 pacientes (82,69%) e setorectomia e linfadenectomia axilar associados à radioterapia externa com reforço em leito tumoral por braquiterapia em 16 pacientes (17,3%). A dose total de radiação no grupo de tratamento conservador variou de 60 a 69 Gy em 73 pacientes e, no grupo submetido à braquiterapia, a dose inicial foi de 45 a 50 Gy, com posterior implante de Iridium 192.

O seroma foi a complicação cirúrgica mais frequente (14%), sendo a radiodermite a responsável pela maioria das complicações pós-radioterapia (24%). Do total de pacientes, 33,2% receberam tratamento adjuvante sob a forma de quimioterapia (CMF ou FAC) ou hormonioterapia (tamoxifeno), e 79% das pacientes linfonodo-positivas receberam tratamento quimioterápico ou hormonioterápico.

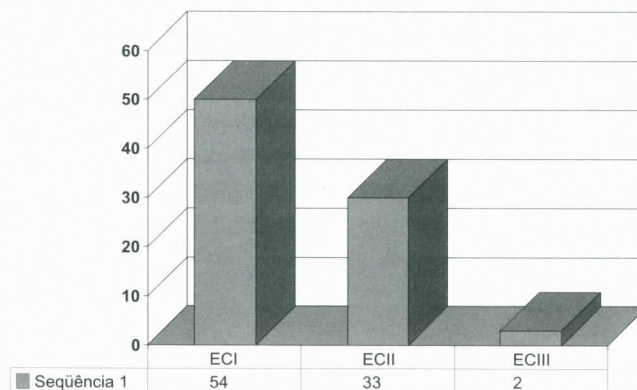


Gráfico 1 – Distribuição dos pacientes de acordo com o estágio clínico (tratamento conservador)

O subtipo histológico e as características histológicas tumorais compreenderam 85,33% do total como carcinoma ductal infiltrante, com 16,85% associados a componente intraductal, 2,2% associados a comedocarcinoma, 1,12% associado à forma lobular, 1,12% associado ao tipo medular e 1,12% associado a carcinoma mucinoso. O carcinoma intraductal foi responsável por 12,34% dos casos, estando associado ao carcinoma lobular *in situ* em 1 caso. Houve 1 caso de carcinoma medular (1,12%) e 1 caso de carcinoma

lobular (1,12%) (Tabela 1). As margens estiveram comprometidas por tumor primário em 6,6% dos casos.

Tabela 1: Subtipos histológicos – tratamento conservador

Subtipo histológico e características histológicas	%
Carcinoma ductal infiltrante	85,33
• componente intraductal	16,85
• associado a comedocarcinoma	2,2
• associado a carcinoma lobular	1,12
• associado a carcinoma medular	1,12
• associado a carcinoma mucinoso	1,12
Carcinoma intraductal	12,34
Carcinoma medular	1,12
Carcinoma lobular	1,12

Mastectomia radical modificada

A média de idade foi de 58,3 anos e, segundo o estadiamento clínico (TNM), 11,8% eram EC I, 39,2% eram EC II e 49% eram ECIII (Gráfico 2). Do total de pacientes submetidos à mastectomia radical modificada, 25% receberam radioterapia externa pós-operatória em plastrão mamário e 50% receberam tratamento quimioterápico (FAC ou CMF) ou hormonioterápico (tamoxifeno) adjuvante, e 85% dos pacientes linfonodo-positivos receberam tratamento quimioterápico ou hormonioterápico. As complicações mais frequentes, tanto no tratamento radical quanto no conservador, foram o seroma (21%) e a radiodermite (23%).

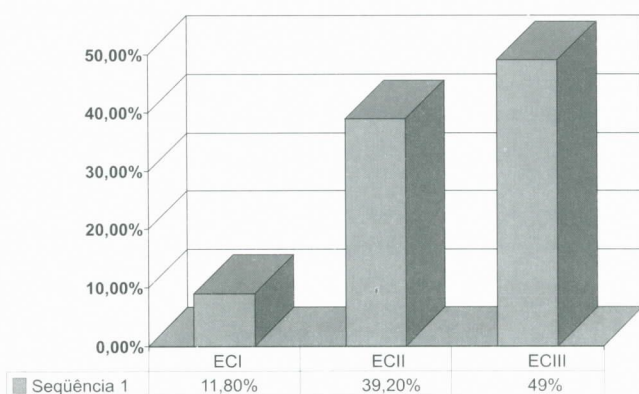


Gráfico 2 – Distribuição dos pacientes de acordo com o estágio clínico (mastectomia radical modificada)

O subtipo histológico e as características histológicas tumorais compreenderam 96,4% do total como carcinoma ductal infiltrante, com 11,7% associados a componente intraductal e 3,5% associados a carcinoma medular. O carcinoma lobular foi responsável por 3,6% dos casos (Tabela 2). As margens estiveram comprometidas por tumor primário em 7,05% dos casos.

Tabela 2: Subtipos histológicos – mastectomia radical modificada

Subtipo histológico e características histológicas	%
Carcinoma ductal infiltrante	96,4
• componente intraductal	11,7
• associado a carcinoma medular	3,5
Carcinoma lobular	3,6

Evolução

Tratamento conservador

O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 5 anos, sendo a sobrevida global de 74,15%, a sobrevida livre de doença em 5 anos, de 64% e a mortalidade por câncer, de 19%. De acordo com os estádios clínicos (TNM), as taxas de sobrevida global foram: 83,3% no EC I, 69,6% no EC II e 50% no EC III.

Mastectomia radical modificada

O tempo médio de seguimento foi de 5 anos, sendo a sobrevida global de 60,8%, a sobrevida livre de doença em 5 anos, de 57,2% e a mortalidade por câncer, de 28,5%. De acordo com os estádios clínicos (TNM), as taxas de sobrevida global foram: 85,6% no EC I, 72,7% no EC II e 50% no EC III.

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos em nosso estudo com tratamento conservador, ou seja, a sobrevida global e a sobrevida livre de doença em 5 anos (74,15% e 64%, respectivamente) se aproximam das estimativas mais recentemente determinadas pelo NSABP B06: 84% de sobrevida global e 74% de sobrevida livre de doença em 5 anos⁷. Em estudo retrospectivo revisando a evolução de 697 mulheres submetidas ao tratamento conservador do câncer de mama na Universidade da Pensilvânia, a sobrevida global em 10 anos foi de 83%⁸. Em sua metanálise, Fowble et al. relataram índices de sobrevida em 10 anos variando de

61% a 86%⁸. Eles concluíram que seus índices de sobrevida refletiam o uso freqüente da quimioterapia adjuvante, com 77% das pacientes linfonodo-positivas tratadas.

No que se refere aos resultados do tratamento conservador em comparação à mastectomia, obtivemos índices de sobrevida semelhantes em ambas as modalidades de tratamento, tanto na taxa global de sobrevida como nos estádios clínicos-(TNM) específicos. Em termos de sobrevida, os resultados equivalentes da excisão local associada à radioterapia e à mastectomia foram comprovados por meio de sete estudos principais: Veronesi¹⁹, Fisher⁶, Blichert³, Arriagada², Jacobson¹⁰, VanDongem¹⁷ e Chaudry⁵. O NSABP-B06⁷ foi o primeiro estudo americano a comprovar que a tumorectomia associada à dissecação axilar e à radioterapia equivale à mastectomia radical modificada. Após 12 anos, os dados desse estudo continuaram indicando que o tratamento conservador associado à quimioterapia adjuvante em mulheres com linfonodos positivos é tratamento apropriado para o câncer de mama nos estádios I e II, desde que as margens de amostras ressecadas estejam livres de tumor. A avaliação final dos dados de sobrevida de 18 anos do estudo Milan I^{18,19} mostrou resultados idênticos para os dois procedimentos (65%). Jacobson¹⁰ publicou, de acordo com seu estudo aleatorizado, índices de sobrevida global em 10 anos de 75% com o grupo submetido à mastectomia e 77% no grupo de trata-

mento conservador, sendo a sobrevida livre de doença de 69% nos pacientes submetidos à mastectomia e 72%, no tratamento conservador. Em nossa instituição, o tratamento conservador do câncer da mama tornou-se a abordagem de escolha nos tumores iniciais, conforme orientações do NCI Concensus Conference¹⁴.

Muitos estudos demonstraram que a presença de margens positivas têm impacto sobre a taxa de recidiva local, ressaltando a necessidade de margens microscópicas negativas^{1,9,11,13,15,16,18,20}. Conforme as conclusões dos estudos Milan II/III²⁰, a presença de margens positivas aumenta o risco de recorrência local em duas vezes, e a ressecção ampla até 3 cm diminui margens positivas em 2/3 dos casos. Nesta série de pacientes ocorreram margens positivas em 6,6% dos pacientes submetidos ao tratamento conservador e 7,05% submetidos à mastectomia radical modificada, sendo a reexcisão prévia ao tratamento radioterápico o procedimento de rotina utilizado.

Os resultados obtidos nesta série, no que se refere à sobrevida global e à sobrevida livre de doença em 5 anos, comparam-se aos índices relatados em vários estudos contemporâneos de tratamento conservador de câncer de mama, contudo, é necessário seguimento cuidadoso desses pacientes devido à alta taxa de recorrências locais após esse período.

KEYWORDS

Breast cancer;
Surgery.

ABSTRACT

BREAST CONSERVATION THERAPY FOR BREAST CANCER – RETROSPECTIVE STUDY OF 89 CASES

The breast conservation therapy, lumpectomy plus lymphadenectomy associated to post-operative adjuvant treatment, has the goal of organ preservation for cosmetic purposes, using in some instances reconstruction techniques and contralateral mamoplasty. Based in this fact, the authors present a retrospective analysis of 89 patients submitted to breast conservation therapy at our institution, in the period between January, 1987 and December, 1995, correlating the overall survival (74,15%), disease-free survival (64%) and cancer mortality (19%) to therapeutic modalities. The authors compare the data obtained with literature informations.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANSCHER MS, JONES P, PROSNITZ LR et al. Local failure and margin status in early-stage breast carcinoma treated with conservation surgery and radiation therapy. *Ann Surg* 1993; 218: 22-8.
2. ARRIAGADA R. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with fifteen years of follow-up data of Gustave Poussay Institute. *J Clin Oncol* 1992; 10: 976-83.
3. BLICHERT-TOFT MJ. Mastectomy versus breast conservative therapy for early stage breast cancer. *Natl Cancer Int Monographs* 1992; 11: 19-25.

4. BORGES PI, HEERDT AS, MOORE MP, PETREK JÁ. Breast conservation therapy for invasive carcinoma of the breast. *Curr Probl Surg* 1995; 32: 189-256.
5. CHAUDRY MA. Breast conservation therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1989; 14: 140.
6. FISHER B, ANDERSON S, REDMOND C et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333: 1456-61.
7. FISHER B, REDMOND C, POISSON R et al. Eight year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 320: 822-8.
8. FOWBLE BL, SOLIN LJ, SCHULTZ DJ, GOODMAN RL. Ten year results of conservative surgery and irradiation for stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 269-77.
9. HARRIS JR, GELMAN R. Editorial: what have we learned about risk factors for local recurrence after breast-conserving surgery and irradiation? *J Clin Oncol* 1994; 12: 647-9.
10. JACOBSON JÁ. Ten years results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *New Engl Med* 1995; 332: 907-11.
11. KURTZ JM, JACQUEMIER J, AMALRIC R et al. Why are local recurrences after breast-conserving therapy more frequent in young patients? *J Clin Oncol* 1990; 8: 591-8.
12. LICHTER AS, LIPPMAN ME, DANFORTH DN et al. Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1992; 10: 976-83.
13. MATE TP, CARTER D, FISCHER DB et al. A clinical and histopathologic analysis of the results of conservative surgery and radiation therapy in Stage I and II breast carcinoma. *Cancer* 1986; 58: 1995-2002.
14. NCI CONSENSUS CONFERENCE. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 391-5.
15. SOLIN LJ, FOWBLE B, SCHULTZ DJ, GOODMAN RL. Age as a prognostic factor for patients with definitive irradiation for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 373-81.
16. SPIVAK B, KHANNAMM, TAFRA L et al. Margin status and local recurrence after breast conserving therapy. *Arch Surg* 1994; 129: 952-7.
17. VANDONGEM JÁ. Surgical management of breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monographs* 1992; 11: 15-8.
18. VERONESI U, BANFI A, SALVADORI B et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term result of a randomized trial. *Eur J Cancer* 1990; 26: 668-70.
19. VERONESI U. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast – long-term results of three randomized trials on 1973 patients. *Eur J Cancer* 1995; 31^A: 1574-9.
20. VERONESI U. Conservation approach for the management of stage I/II carcinomas of the breast: Milan Cancer Institute Trials. *World J Surg* 1994; 18: 70-5.

Endereço para correspondência:

*Sérgio B. B. Hatschbach
Hospital Erasto Gaertner
R. Dr. Ovande do Amaral, 201
82530-040 – Curitiba, PR*



José Carlos Pascalichio
Carlos Elias Fristachi
Fausto Farah Baracat

CÂNCER DA MAMA: FATORES DE RISCO, PROGNÓSTICOS E PREDITIVOS

Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho, São Paulo.

Rev bras Mastol 2001; 11 (2): 71-84

UNITERMOS

Câncer da mama.

RESUMO

Os autores fazem análise crítica dos principais fatores de risco do câncer da mama e discutem sobre fatores prognósticos e preditivos desta afecção.

Aceito para publicação em março de 2001

INTRODUÇÃO

O conhecimento científico que progressivamente se acumula sobre a patologia mamária maligna permite que formulemos diagnósticos cada vez mais individualizados e elaborados. Abrange dados que facilitam a prevenção e a detecção precoce – fatores de risco para o desenvolvimento do câncer da mama, sua evolução após a detecção da doença – fatores prognósticos, bem como a indicação e a intensidade de uso de determinados procedimentos terapêuticos – fatores preditivos.

Todos esses dados têm base em informações epidemiológicas e em dados clínicos e patológicos, os quais, fornecidos de início por fontes individuais, são confirma-

dos em trabalhos cooperativos e, posteriormente, avaliados com rigor matemático nas análises estatísticas.

São conceituadas como *fatores de risco* ou *de alto risco* para o desenvolvimento do câncer da mama “as observações associadas com a etiologia da doença”, mostrando *seu valor na prevenção e no diagnóstico precoce*, pois determinam grupos de pessoas expostos à maior possibilidade de a desenvolverem e que deverão ser examinados com maior cuidado e frequência.

Fatores prognósticos são tidos como “aspectos da doença que aumentam a acurácia em conhecer sua evolução” e *obrigatoriamente devem estar disponíveis no momento do diagnóstico*, pois particularizam dados relacionados a seu desenrolar, com ou sem intervenção

médica, tempo de sobrevivência, risco de recidiva, mortalidade, etc., e que podem ser informados ao doente ou à sua família. Isto é, são fatores que fornecem a *cronologia dos eventos relacionados à doença*, com as possíveis variações relacionadas a terapêuticas instituídas.

Fatores preditivos são “aspectos da doença que nos permitem firmar o sucesso ou não de uma determinada abordagem terapêutica”, pois particularizam de forma racional a indicação e a eficácia (ou não) de uma determinada terapêutica. *Podem surgir, ou vir a ser conhecidos e utilizados, no decorrer do contato com o paciente e sua condição patológica.*

A recidiva ou a recorrência da doença não alteram os fatores acima, pois estes ditam a evolução clínica, o tipo e a intensidade terapêutica específica que utilizaremos; isto é, podem afetar, mas obrigatoriamente não mudam a história natural relacionada à evolução neoplásica, a qual sempre tem uma resolução caracterizada, como em toda e qualquer doença, pela cura ou pelo óbito.

Conforme o uso que fizermos de uma determinada informação, esta poderá ser fator de risco, prognóstico ou preditivo. Como exemplo, se considerarmos o item *idade*: quanto mais avançada, maior será a possibilidade de acontecimento, o que a configura como fator de risco, mas, quando a associamos com o fato de que, em quanto mais cedo incidir sobre uma paciente, será um fator prognóstico, pois a evolução será mais agressiva.

Pela sua significância em nos fornecer as informações que desejamos, os fatores poderão também ser julgados como *independentes* ou *dependentes* (neste último caso, passam a ter valor quando *associados*). Exemplificando, se tomarmos o volume tumoral como dado prognóstico de má evolução, pela literatura veremos que o seu valor é pequeno (fator prognóstico dependente), mas ganha significado quando *associado* a outro fator prognóstico dependente, como o grau nuclear; outro exemplo é a hiperexpressão do HER2, a qual, em forma isolada, é considerada fator independente tanto de prognóstico – sugere má evolução clínica – quanto de predição – indica terapia específica com o uso de anticorpos monoclonais (*trastuzumab*).

FATORES EPIDEMIOLÓGICOS ASSOCIADOS À MAIOR POSSIBILIDADE DE DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DA MAMA (FATORES DE RISCO)

Sendo endemia crônica mundial, as informações epidemiológicas de várias nações têm pontos em comum;

quando associados mais freqüentemente à doença, foram descritos como de “alto risco” para o acontecimento neoplásico das mulheres que os apresentam.

Esses fatores têm a finalidade de orientar a prevenção e o diagnóstico precoce, desde a lesão genética que promove a doença, bem como rastrear e orientar populações a evitar os agentes então correlacionados; esse conhecimento auxiliará na diminuição da incidência e da mortalidade, atualmente em altos níveis.

Existem dois modelos propostos para a avaliação do risco de mulheres virem a desenvolver o câncer mamário: o *Modelo de Risco de Gail* e o *CLAUSS*⁸.

O Modelo de Risco de Gail, também chamado de *Breast Cancer Detection Demonstration Project* (BCDDP), individualiza e pontua cinco fatores de risco: idade de aparecimento da menarca (maior risco entre 12 e 13 anos), idade do primeiro parto, número de filhos (risco entre 25 e 29 anos e 1 filho), número de biópsias de mama (maior risco: uma biópsia) e idade (fator de baixo risco); isto é, prioriza *fatores endócrinos* relacionados à origem da neoplasia mamária e, quando a pontuação é elevada, a paciente é classificada como de alta probabilidade para desenvolver a doença.

O *Cancer and Steroid Hormone Study* (CLAUSS) considera a familiaridade relacionada com a idade do acontecimento, valorizando os fatores familiares, e fornece como resultado o risco cumulativo porcentual de desenvolver a doença até os 80 anos de idade (Tabela 1).

Ambos sofrem críticas do ponto de vista ético, pois, sendo somente matemáticos, com base em cálculos de probabilidades, podem provocar angústias e expectativas individuais em relação ao desenvolvimento da doença, além de poder ter uso juridicamente criticável nas cobranças realizadas pelas companhias seguradoras de planos de saúde (que poderão cobrar taxas mais altas).

Relataremos, a seguir, os fatores de risco conhecidos, embora se admita que mais da metade das mulheres com câncer da mama não os apresente.

- a) *Gênero*: existe acometimento preferencial pela mama feminina em comparação à masculina, observando-se a relação de 100/1. O determinismo biológico responsável por essa diferença não é conhecido, sendo importante o fato de que 40% dos homens que desenvolvem o câncer da mama têm ginecomastia prévia e apresentam passado de orquite, atrofia testicular e síndrome de Klinefelter⁵.

Tabela 1: Índice do CLAUSS

Afecção familiar	Idade da família afetada	Risco cumulativo até 80 anos (%)
1º grau	< 50 anos	13-21
	> 50 anos	9-11
2º grau	< 50 anos	10-14
	> 50 anos	8-9
Dois de 1º grau	Dois < 50 anos	35-48
	Dois > 50 anos	11-24
Dois de 2º grau	Dois < 50 anos	21-26
	Dois > 50 anos	9-16

Existem teorias postulando que a glândula mamária do sexo masculino tem menor capacidade de respostas mitogênicas diante de estímulos hormonais esteróidicos; os receptores hormonais celulares existem numericamente em forma igual para ambos os sexos, mas o padrão de resposta que apresentam, pelo determinismo genético, poderia estar diminuído nos homens: os ativadores de multiplicação celular e as moléculas sinalizadoras desse mecanismo seriam em menor número ou com menor capacidade de ação.

Devemos lembrar que a ginecomastia pode ocorrer em qualquer fase da vida, desde que exista um hiperestrogenismo, por exemplo, de supra-renais, quando a função androgênica testicular decai (idosos), nos casos de neoplasias testiculares funcionais como os tumores de células de Sertoli e na cirrose hepática; pode surgir em fumantes de maconha, em viciados por heroína ou sem uma causa aparente.

Nos últimos anos, o uso indiscriminado de anabolizantes esteróidicos (andrógenos), para melhorar resultados na prática esportiva de competição e ganho de massa muscular entre os jovens, tem provocado maior número de casos de ginecomastia, cuja repercussão futura ainda não está esclarecida.

- b) *Idade*: a incidência aumenta com a idade, possivelmente devido aos efeitos cumulativos da exposição a carcinógenos durante a vida.

Em nosso país, o acometimento mediano está na idade de 52 anos, e na cidade de São Paulo houve uma variação etária anual, passando dos 50-60 anos, no período de 1983, para 65-75 anos, no período de 1988 a 1993⁵.

Nos Estados Unidos, os serviços de vigilância epidemiológica registram a idade mediana ao redor dos 80 anos, existindo, na população branca, risco anual de 1:5.900 até os 30 anos e de 1:290 aos 80³.

- c) *Cor da pele, raça e etnia*: nos EUA, foi observada variação estatística relacionada à cor da pele, na qual mulheres brancas, em 1996, tiveram taxa bruta (TB) de mortalidade igual a 24/100.000 e as "não-brancas", de 32/100.000; a mesma fonte, para o mesmo ano, mostra incidência maior para as mulheres brancas, com TB de 104/100.000 e, para as "não-brancas", de 96/100.000. Há tendência a correlacionar-se possíveis diferenças da biologia tumoral inter-racial com a diferente incidência neoplásica, as quais seriam então classificadas como biomarcadores genéticos de herança para o câncer¹³.

No Brasil, país de exemplo-padrão para a miscigenação racial, não temos referências à cor da pele.

- d) *Câncer de mama prévio*: a mama oposta tem probabilidade cumulativa de 0,5% a 1% ao ano de desenvolver nova lesão³.
- e) *História familiar*: nem sempre evidente, tem somatório de risco que depende do número de parentes com câncer e de suas idades ao diagnóstico, bem como da doença ser uni ou bilateral. Calcula-se que 15% dos casos de câncer de mama tenham algum grau de relação familiar, isto é, tenham genes reprimidos ou não expressos, mas que poderão ser ativados quando expostos a fatores de risco, ambientais ou endógenos¹⁸.

Habitualmente, o risco cresce quando associado a mulheres que tenham antecedente de neoplasia mamária em parentes de primeiro grau. Em mulheres de 30 anos de idade com irmãs que tenham câncer de mama bilateral antes dos 50 anos, a probabilidade cumulativa de desenvolvê-la até os 70 anos é de 55%. Essa probabilidade diminui para

8% naquelas cujos parentes desenvolveram lesão maligna mamária unilateral após a quinta década.

- f) *Síndromes genéticas hereditárias*: perfazem menos de 3% do total dos casos (Tabela 2). Foram descritas nas últimas duas décadas e, por meio de técnicas de clonagem do DNA, possibilitou-se a identificação dos genes envolvidos e a sua localização cromossômica (sendo também fatores prognósticos genéticos); seu conhecimento, quando suspeito no nível familiar, tem valor na indicação de cuidados intensos de quimioprevenção, diagnóstico precoce e aconselhamento terapêutico^{18,22}.

Em 1969, Li e Fraumeni Jr. identificaram cinco famílias com neoplasias múltiplas, em penetrância dominante de quase 50% até os 30 anos e de 90% até os 70 anos; metade dos portadores dessa síndrome tem mutação no gene selvagem p53 – identificado por seqüenciamento genético – e as habituais estão nos éxons 5 e 8, sendo do tipo *missense* (raramente *nonsense*).

O BRCA1 é um gene longo, com mais de 100.000 pb (pares de base do DNA) e 24 éxons. Até hoje, já foram identificadas mais de 100 mutações nesse gene, sendo as mais comuns a *185 del AG* – que existe em 29% a 45% das judias *askenazi* com câncer do ovário – e a *5382 ins C*.

O BRCA2 tem cerca de 70.000 pb e sua mutação mais comum é a *6174 del T*; esta, junto com as duas citadas do BRCA1, são responsáveis por um quarto dos casos de cânceres de mama familiares.

O oncogene BRCA3 foi descrito ultimamente, mas aparece em menos de 1% dos casos de carcinomas mamarícos hereditários, enquanto o BRCA1 existe em cerca de 50% a 70% e o BRCA2, entre 15% e 20%.

- g) *Alterações gênicas esporádicas*: nem sempre relacionadas a acometimentos familiares ou a síndromes genéticas hereditárias, as alterações gênicas no câncer primário de mama têm sido constantemente descritas, em número progressivamente maior; existem referências a ampliações do *c-myc*, *c-erbB2* e do *CCND1*, mutações do *TP53* e pontuais dos cromossomos 1, 3p, 6q, 7q, 8p, 9p, 11, 13q, 17, 18q e 22q¹⁹.
- h) *Doenças benignas da mama*: somente quando essas lesões apresentam hiperplasia e atipias celulares. Page e Dupont dão “denominador 9,8 de risco relativo para posterior desenvolvimento de câncer de mama – nos primeiros 10 anos após o diagnóstico – para as mulheres que têm diagnóstico de hiperplasia atípica”⁷.

Tabela 2: Síndromes genéticas, tumores, genes e localização cromossômica relacionados com as neoplasias mamárias

Síndrome	Tumores relacionados	Gene	Localização cromossômica
Li – Fraumeni	Sarcomas de partes moles e ósseas, cânceres de mama, adrenocortical, leucemia e tumores cerebrais	p53	17p13
Câncer de mama familiar 1 (Lynch I)	Câncer de mama e de ovário	BRCA1	17q21
Câncer de mama familiar 2 (Lynch II)	Câncer de mama (principalmente masculino), cólon não-polipóide, ovário, endométrio e pâncreas	BRCA2	13q12
Doenças de Cowden (hamartomas múltiplos) e síndrome de Lhermitte-Duclos?	Câncer de mama, tireóide, papilomatose	PTEN/MMAC1	10q22-23
Telangiectasia atáxica	Linfomas, câncer de mama	ATM	11q22

- i) *Fatores endócrinos*: são vários e de importância quando relacionados a alterações do equilíbrio esteroídico (estrógenos, progestágenos, andrógenos, glicocorticóides e seus metabólitos, tiroxina e prolactina); envolvem menarca precoce, menopausa tardia, perturbações ovulatórias, fatores reprodutivos ligados a idade, amamentação, número de gestações e paridade, etc.; não seriam agentes carcinogênicos, mas sim carcinocinéticos, alterando para mais ou menos o tempo em que as manifestações neoplásicas se manifestariam^{3,13}.

Russo dá importância ao hormônio gonadotrófico coriônico como fator protetor ao desenvolvimento do câncer de mama em ratas, pois aumenta a diferenciação de lóbulos mamários ao tipo III; isso torna a glândula refratária à ação dos carcinógenos (existe inibição dos genes c-fos e c-myc que controlam a inibina). O número maior de gestações, proporcionando oferta maior do HCG, seria fator prognóstico de proteção diante da neoplasia. Verificou efeito genotóxico dos estrogênios, com aumento da incidência do câncer de mama nos animais assim tratados.

- j) *Hormônios exógenos*: ambientais acidentais (consumo de carnes de animais tratados com esteróides para rápido ganho de peso e abate); alimentos “fitoprotetores” da ação hormonal (genisteína da soja, diosgenina do inhame e as fitoflavonas da soja); medicamentos, como a anticoncepção oral e a terapêutica de reposição hormonal do climatério (estas estudadas em sua qualidade, seu tempo e sua forma de uso); fitoterápicos de manipulação artesanal (fitoestrógenos) que possuem agentes de ação hormonal ainda não reconhecida e exposição a moléculas que tenham afinidades estruturais aos receptores esteroídicos – xenoestrógenos ou adaptígeros, como as dioxinas (liberadas no ar pelo processo de incineração do lixo urbano) e os pesticidas organoclorados, como o Dieldrin®, o DDT e seus metabólitos¹⁷.

- l) *Radiação ionizante*: principalmente quando a exposição ocorreu entre 13 e 30 anos para promover lesões do DNA, que são cumulativas e de manifestação tardia; após os 40 anos de idade, a exposição aparentemente não aumenta a incidência. Pessoas que sofreram a radiação das bombas atômicas, em doses iguais ou acima de 100 cGy, tiveram

aumento na incidência do câncer de mama em 3 vezes¹¹.

- m) *Obesidade*: além de ser considerada doença endócrina, está fortemente relacionada com o nível social; participa ativamente no nível estrogênico sanguíneo pelo sistema das aromatasas. Foram estudados desde peso e qualidade da gordura ingerida à porcentagem de calorias no alimento, gasto energético, área corporal, idade de início da obesidade, sua duração, nível de exposição, etc.³⁰.
- n) *Nível social*: item que tem avaliação muito difícil, pois influencia desde o uso maior ou menor de tabaco, álcool, fibras alimentares e consumo de micronutrientes (carotenóides) até o emprego de agentes de quimioprevenção – retinóides (vitamina A), carotenóides (vitaminas D e E), 4-HPR (fenretinida) ou tamoxifeno¹⁵.

Habitualmente, os integrantes dos níveis sociais mais altos vivem em ambientes menos poluídos, têm diferentes riscos à contaminação biológica (especificamente viral) e à radiação solar, além de ter mais condições de acesso à alimentação adequada, mais bem balanceada e menos gordurosa.

- o) *Estudo de migrantes*: é o novo meio ambiente, e não a etnia associada com o componente genético, que aumenta o risco para o câncer de mama. Migrantes de segunda e terceira gerações tendem a ter taxas semelhantes à da população geral²⁴.

FATORES PROGNÓSTICOS

Fornecem dados relacionados à evolução da doença até a sua resolução; descrevem situações que melhoram ou agravam sua história natural, fornecendo ao médico, por ocasião do diagnóstico inicial, conhecimento e condições de diálogo adequado perante o doente e sua família.

Agrupamos fatores prognósticos em quatro grupos: *clínicos, humorais, cirúrgicos e morfológicos*.

Fatores prognósticos clínicos

São condições orgânicas intercorrentes da doença, que alteram a velocidade proliferativa das células, consequentemente alterando a cronologia dos eventos neoplásicos.

- 1) *Estados hiperestrogênicos*: o ciclo grávido-puerperal síncrono com a doença é agravante do acometimento, como já referido, não pela ação direta das gonadotrofinas, mas dos estrogênios. As pacientes menopausadas, sem efeito hormonal deles, têm neoplasias de evolução mais lenta.
- 2) *Imunossupressão*: primária ou adquirida, seja celular ou humoral, facilita o estabelecimento de metástases.
- 3) *Extensão*: nas lesões *in situ*, a maior extensão fornecida nas mamografias por microcalcificações, além dos limites de tumor palpável, limites não muito bem definidos ou margens exíguas, afeta o prognóstico.

Nas lesões invasoras, os indicadores de maior agressividade clínica incluem o volume tumoral acima de 2 cm de diâmetro, extenso edema e/ou nódulos múltiplos de pele, fixação à parede torácica, disseminação para linfonodos da mama interna e supraclaviculares, carcinoma inflamatório e as metástases a distância. O maior volume tumoral foi relacionado com recidivas tardias, 20 anos, na seguinte forma: diâmetros inferiores ou iguais a 1 cm ao redor de 14%, ao passo que entre 1,1 cm e 2 cm em 30%. Há também correlação positiva entre o volume do tumor e o aumento da possibilidade de envolvimento linfonodal (Tabela 3)²⁵.

- 4) *Gênero*: o sexo masculino fornece pior prognóstico, pois o acometimento cutâneo e o muscular são precoces, mesmo em tumores de pequeno diâmetro, porque o estadiamento inicial já é avançado.
- 5) *Idade*: quanto mais precoce, especificamente abaixo dos 35 anos, pior o prognóstico; isso porque, nestes casos, freqüentemente os tumores são mais indiferen-

ciados, com receptores hormonais negativos e com fração de fase S mais alta.

Fatores prognósticos humorais

Podem ser genéticos, celulares e humorais; os genéticos foram comentados entre os fatores epidemiológicos já citados (Tabela 2), sendo considerados fatores de risco e prognósticos ao mesmo tempo, enquanto os celulares descreveremos entre os preditivos imunistoquímicos – fatores prognósticos e preditivos concomitantes.

Foram descritas macromoléculas cujo aparecimento ou alterações em sua concentração sérica estão relacionados, de certa forma, com a gênese e o crescimento de células cancerosas nos indivíduos: são os *marcadores humorais tumorais*, os quais podem ser *séricos* ou *urinários*²⁵.

De valor comprovado na patologia mamária, somente são aceitos o CA-15/3 e o CEA; os demais são usados no seguimento de malignidades de outras regiões do corpo humano, e seu valor repousa no fato de poder vir a ser configurados como antígenos tumorais, o que os torna possíveis armas na terapia gênica futura^{10,14,25}.

- 1) *CA 15/3 – antígeno carboidrato 15-3*: família de glicoproteínas associadas a tumores, identificada em 1984 por Kufe e Hilken. Tem alto peso molecular (300 Kd a 450 Kd) e localiza-se no lado apical dos alvéolos pulmonares e ductos de glândulas mamárias¹⁷, bem como antígeno circulante; é incapaz de detectar um câncer da mama já instalado, mas pode se elevar no soro de mulheres com câncer metastático, sendo, então, de valor para a avaliação de resposta à quimioterapia. Um aumento de mais de 50% precede o diagnóstico clínico de

Tabela 3: Freqüência de metástases axilares conforme os diferentes diâmetros tumorais, em uma série de 2.458 casos consecutivos operados no Instituto de Tumores de Milão³⁵

Diâmetro tumoral (mm)	Total de casos	Número de linfonodos positivos	Porcentagem de linfonodos positivos
até 10	282	48	17
11-20	806	185	23
21-50	1.136	522	47
> 50	234	168	72
Total	2.458	923	38

metástase em até 4 meses, sendo o seguimento trimestral. É o único marcador universalmente aceito para uso em patologia mamária¹⁶.

- 2) *CEA* – o antígeno carcinoembrionário foi identificado em 1965 por Gold e Freedman como antígeno fetal; é glicoproteína de 200 Kd, com função desconhecida, que se localiza na superfície da membrana celular, sendo normalmente encontrada em tecidos do aparelho digestivo do embrião. É comumente utilizado na monitorização dos tumores do intestino grosso, mas, quando positiva no câncer de mama, sua associação com o CA 15/3 aumenta a sensibilidade diagnóstica em 10%^{14,20,29}.
- 3) *AFP* – *alfafetoproteína*: descrita inicialmente como proteína fetal em 1956, por Bergstrand e Czar, e em 1963 como antígeno oncofetal, por Abelev, não tem valor em câncer de mama^{1,26}.
- 4) *CA 19/9* – *antígeno de câncer 19-9*: é uma glicoproteína de 210 Kd, com função desconhecida; ocorre como antígeno de superfície celular, identificada por Koprowski em 1981. Elevações séricas são vistas em pacientes com câncer colorretal avançado, pâncreas, trato biliar e estômago. Quando sua positividade se associa à do CEA, aumenta a eficiência diagnóstica e pode surgir em afecções não-tumorais, como colecistites e pancreatites¹³.
- 5) *CA 72* – *tag 72-4*: glicoproteína tumoral semelhante à mucina, com alto peso molecular, originalmente definida como anticorpo monoclonal B72.3, que se acreditava ser um produto secretório dos tecidos epiteliais. Uso corrente como marcador sérico do câncer gástrico e imunoistoquímico para cólon, mama, pulmões e ovários (sensibilidade de 63% para o tipo mucinoso)¹³.
- 6) *CT* – *calcitonina*: usado para monitorização do câncer medular da tireóide, porém foram relatadas elevações séricas em câncer de mama, rim, pulmão, fígado e carcinóides. Tem valor no diagnóstico dos APUDomas¹³.
- 7) *CA 125* – *antígeno de câncer 125*: identificado por Bray em 1981. Tem 200 Kd e está associado principalmente a tumores ovarianos, com sensibilidade superior a 80% nos tumores serosos; pode aumentar em cirroses, ascite, derrame pleural, pancreatite, gestação, miomatose uterina e na endometriose¹³.
- 8) *CA 549* – *antígeno de câncer 549*: complexo glicoprotéico ácido de alto peso molecular; pode expressar-se em tecidos normais de mama, cólon e rins. Níveis séricos elevados podem ocorrer em pacientes com câncer de mama avançado, mas não nos carcinomas iniciais. Associado ao CA 15/3, tem aumento da sensibilidade¹³.
- 9) *Catepsina D*: protease lisossomal identificada em linhagem de células de câncer da mama humano e estimulada por estrógenos, por Westley e Rochefort, em 1980. Preliminarmente, parece haver correlação entre seu aumento e a diminuição da sobrevida global e do período de remissão. Seu uso potencial no câncer da mama não está definido, mas sua importância prognóstica aumenta nos casos de axila negativa¹³.
- 10) *Ferritina*: proteína de armazenamento do ferro formada pela associação do ferro conjugado à apoferritina. Circula e está sempre em equilíbrio com os depósitos de ferro do sistema reticuloendotelial; sua detecção mostra tanto a deficiência quanto o excesso de ferro no organismo. A depleção ocorre em leucemias, Hodgkin, cânceres do aparelho digestivo, da mama e do ovário¹³.
- 11) *LASA P* (*ácido siálico associado a lipídios*): isoenzima identificada em 1982 por Kastopodis. Elevações séricas ocorrem em cânceres da mama, gastrointestinal, pulmões, leucemia, linfomas, Hodgkin e melanoma¹³.
- 12) *PTHrP* ou *proteína PTH-relacionada*: isolada de linhagens celulares de câncer da mama cuja portadora apresentava hipercalcemia maligna. Uso não definido, mas aparentando utilidade em tumores ginecológicos, mama, cabeça e pescoço, desde que cursem com hipercalcemia¹³.
- 13) *Outros marcadores*: a beta-2-microglobulina tem valor em mieloma múltiplo e o BTA ou *antígeno dos tumores da bexiga* para estes são dirigidos; o *CA 242* se associa a carcinomas colorretais. O *CYFRA 21-1* tem maior valor para as neoplasias pulmonares que não pequenas células. O *HCG* está relacionado a tumores trofoblásticos ou de células germinativas, câncer da mama, coriocarcinomas e tumores testiculares. O *IL-2R* (*TAC antígeno*)

– *receptor de interleucina 2* – tem uso nas leucemias de células T de adultos. A *NSE* – *enolase neurônio específica* – é de uso nos tumores neuronais e do sistema APUD. A *PAP* – *fosfatase ácida prostática* – e o *PSA* têm valor na malignidade prostática. O *SCC* – *antígeno do carcinoma das células escamosas* – tem níveis elevados nas pacientes com câncer de colo uterino, cabeça e pescoço. O *TDT* – *transferase deoxynucleotidil terminal* – tem uso na classificação das leucemias humanas. A *TG* – *tireoglobulina* – tem correlação com os tumores tireoideanos. O *TPA* – *antígeno polipeptídico tecidual* – é de origem oncofetal e pode estar elevado em neoplasias da mama, de pulmão, gastrointestinais, urológicas e ginecológicas¹³.

Fatores prognósticos cirúrgicos

Para as neoplasias não-invasoras de mama, são considerados dados correlacionados ao padrão histológico, margens cirúrgicas, volume e extensão tumorais; são clássicos os trabalhos de Lagios, publicados em 1982, e de Silverstein, em 1996; esses fatores locais alteram as porcentagens de recidivas locais e de metástases a distância, tendo como conseqüência, além do prognóstico, também o valor preditivo da extensão do tratamento cirúrgico a ser empregado (mastectomia segmentar, com ou sem radioterapia adjuvante, ou mastectomia total)³.

Para as neoplasias invasoras, também existe mudança conceitual relacionada à extensão do procedimento cirúrgico. As margens de segurança amplas, propostas por Haagensen, foram diminuídas progressivamente, conforme conceitos de Veronesi. Esses trabalhos, posteriormente confirmados pelos norte-americanos, são base atualmente para propostas de manutenção de margens mínimas e aceitas mundialmente (Tabela 4)¹².

Também influenciou muito, na aceitação de manter-se pequenas margens peritumorais, a confiança ad-

Tabela 4: Risco de doença residual em relação ao diâmetro tumoral

Diâmetro tumoral (cm)	Possibilidade de doença residual (%)
Até 1 cm	59
1,1-2 cm	42
2,1-4 cm	17
> 4,1 cm	10

quirida mundialmente na melhor técnica e na qualidade da aparelhagem radioterápica, além do uso de novos agentes quimioterápicos.

Fatores prognósticos morfológicos (histopatológicos)

São fornecidos pelos dados levantados no exame histopatológico habitual. De consenso, apresentam valor:

- 1) *Tipo histológico*: tem padrões típicos nas lesões não-invasoras (comedoniano, papilares e micropapilares) e nas invasoras (padrões ductais, lobulares, tubulares, mucosos, etc.). Assim relacionados, temos a incidência de metástases, conforme analisado na tabela 5.

Tabela 5: Relação entre tipos histológicos de carcinomas mamários e incidência de metástases

Tipo histológico	Comprometimento metastático
DCIS e LCIS	Ausente
Colóide (mucinoso) extracelular puro	Raro
Medular, tubular, papilar infiltrativo	
Adenocístico	
Todos os demais	Moderado a alto

Em um estudo de 1.458 pacientes em seguimento de 30 anos, cujo único tratamento foi a mastectomia radical, em que foram observadas diferentes sobrevidas, relacionadas a diferentes tipos histológicos (Tabela 6)¹³.

Tabela 6: Correlação entre tipos histológicos de carcinomas mamários e sobrevida global de 30 anos após mastectomias radicais

Tipo histológico	Porcentagem de pacientes vivas
DCIS	74%
Carcinoma papilar invasor	65%
Carcinoma medular invasor	58%
Carcinoma colóide invasor	58%
Carcinoma lobular invasor	34%
Carcinoma ductal invasor	29%

- 2) *Grau nuclear ou anaplasia nuclear (sistema de Black e Speer)*: indica o estágio de diferenciação, sendo os G-II e III de piores prognósticos, isto é, quanto mais indiferenciados os tumores (G-III), mais agressivos: células aneuplóides perfazem o grupo de características mais agressivas, mais invasoras, e tumores com células diplóides o são menos; o G-I tem núcleo discretamente aumentado e irregular e coloração uniforme, aparecendo em tumores de melhor prognóstico (Tabela 7)²³.

Tabela 7: Correlação entre grau nuclear e grau de diferenciação

Grau	Classificação
I	Bem diferenciado
II	Moderadamente diferenciado
III	Pobrememente diferenciado

O grau nuclear depende de tríplex avaliação: tamanho do núcleo, densidade de coloração nuclear (quanto mais escuro, maior o conteúdo de DNA) e variação na forma (anaplasia).

- 3) *Grau histológico* (avaliado pelo sistema de Bloom e Richardson, 1957): ampliado depois por Scarff – sistema de Bloom, Richardson e Scarff – indica o estágio ou grau de formação de túbulos, sendo GII e III com pior prognóstico (Tabela 8)⁶.

- 4) *Índice prognóstico de Nottingham (NPI)*: análise multivariada, em que só três fatores permaneceram com significado independente – tamanho do tumor e estado linfonodal (“fatores tempo-dependentes”) e o grau histológico (“fator biológico”); foi avaliado em 1.168 mulheres do Nottingham Hospital (UK) e em 9.149, da Dinamarca^{2,8}.

Galea (City Hospital, Nottingham, UK) criou uma fórmula, a qual dá um índice numérico⁹:

$NPI = \text{diâmetro do tumor em cm} \times 0,2 \text{ (linfonodos, 1 a 3)} + \text{grau (de 1 a 3)}$

Esse índice numérico, quando avaliado em função dos casos operados no seu hospital e a sobrevida em 15 anos, permitiu a classificação das pacientes em três grupos prognósticos (*good, moderate and poor prognostic groups: GPG, MPG and PPG*), por meio da seguinte divisão (Tabelas 9 e 10):

Segundo seus autores, esse índice permite também indicar a terapia a ser seguida (Tabela 11).

- 5) *Multifocalidade e multicentricidade*: de valor porque tumores aparentemente pequenos na palpação clínica não o são à microscopia, tendo, conseqüentemente, pior prognóstico.
- 6) *Invasões cutânea, vascular (inclui linfática) e neural*: a associação de invasão linfática peritumoral, a mutação do p53 e o diâmetro tumoral, quando associados, foram considerados fator de prognóstico indepen-

Tabela 8: Correlação entre grau histológico e alteração tubular

Grau histológico	Alteração tubular	Classificação
I	> 75% de formação tubular	Bem diferenciado
II	10% - 75% de formação tubular	Moderadamente diferenciado
III	< 10% de formação tubular	Pobrememente diferenciado

Tabela 9: Correlação entre o NPI, a distribuição porcentual e a sobrevida em 10 anos das pacientes com neoplasia mamária

NPI	Distribuição porcentual em Nottingham	Distribuição porcentual na Dinamarca	Sobrevida porcentual em Nottingham	Sobrevida porcentual na Dinamarca
Bom	27	29	79	83
Moderado	57	54	56	52
Pobre	15	17	24	13

dente, em análise multivariada, para a sobrevida livre de doença em pacientes com linfonodos positivos.

A invasão vascular linfática deve ser avaliada na periferia do tumor distante, ao menos um campo de grande aumento da neoplasia e caracterizado pela presença de células neoplásicas em espaço revestido de células endoteliais.

A invasão neural não é aceita como fator prognóstico independente, de sobrevida livre de doença em 10 anos.

- 7) *Presença de necrose*: especialmente válida para as lesões não-invasoras, estando associada freqüentemente às lesões de padrão comedocarcinoma e de pior prognóstico.
- 8) *Comprometimento numérico dos linfonodos axilares ou estado linfonodal axilar*: está associado ao aumento de recorrência local e sistêmica e à queda da sobrevida global. Deve-se avaliar a presença de macro e de micrometástases, a rotura capsular, a presença de infiltrado linfoplasmocitário e o número de linfonodos comprometidos.

O significado clínico e prognóstico da presença de micrometástases linfonodais ainda não apresenta, na literatura, concordância de opiniões. A invasão maciça linfonodal é quase sempre acompanhada de mau prognóstico. Pacientes com 1 a 3 linfonodos axilares comprometidos têm melhor prognóstico que aquelas com número maior de comprometimento²⁸ (Tabela 12).

Das pacientes que não têm acometimento linfonodal, as 20% que recorrem em 5 anos morrerão até 10 anos depois do diagnóstico.

- 9) *Diâmetro tumoral*: registrando o diâmetro tumoral com a incidência do acometimento linfonodal, Veronesi *et al.*²⁸ mostram que, isoladamente, o volume tumoral não é fator prognóstico independente, mas passa a ter valor quando associado a outros, como o tipo histológico, o grau nuclear e histológico, etc (Tabela 3).
- 10) *Índice de proliferação celular ou índice mitótico*: a taxa de proliferação celular geralmente reflete a atividade biológica de uma neoplasia; a estimativa da proliferação celular, pela contagem do número de figuras de mitose por campo microscópico, tem sido usada há muito tempo pelos patologistas como critério prognóstico em neoplasias (Tabela 13).

Tabela 10: Grupos prognósticos e valores do NPI

Grupo	NPI
GPG	< 3,4
MPG	3,4 a 5,4
PPG	> 5,4

Tabela 11: Guia terapêutico simplificado pela NPI

Grupo NPI	Tratamento inicial	Irradiação axilar	Terapia adjuvante sistêmica
GPG	Só excisão + radioterapia local em alguns casos	Não	Não
MPG	Excisão + radioterapia local	Não	Hormonal
PPG	Mastectomia	Sim	Citotóxica

Tabela 12: Acometimento linfonodal versus porcentagem de sobrevida de 5 anos

Número de linfonodos comprometidos	% de sobrevida
0	75
1-3	62
4-9	42
> 10	20

Tabela 13: Classificação do índice mitótico com o número de mitoses

Índice mitótico	Número de mitoses/mm ²
Baixo	0-3,3
Médio	3,3-7
Alto	> 7

As figuras morfológicas de mitose, entretanto, não são observadas tão facilmente nos campos histológicos, o que torna esse critério não muito destacado nos sistemas de graduação maligna dessa patologia; utilizam-se mais os critérios imunoistoquímicos, como a avaliação do antígeno *Ki-67* ou do antígeno nuclear de proliferação celular (*PCNA*), fatores que também são considerados preditivos por nós.

FATORES PREDITIVOS

Com o objetivo de indicarmos racionalmente terapias adequadas, ao mesmo tempo em que se evitam medidas terapêuticas excessivas ou insuficientes, tem-se dado ênfase na patologia tumoral à importância dos marcadores celulares e/ou moleculares que possam distinguir, com base em pacientes individuais, os tumores que vão se tornar clinicamente agressivos daqueles que vão permanecer latentes, sendo possível orientar medidas terapêuticas. São, conforme utilizarmos a informação por eles fornecida, fatores prognósticos de evolução ou fatores preditivos indicativos ou não de terapias complementares.

Existem avaliações por diferentes métodos, em diferentes áreas, desde a bioquímica, a imunoistoquímica e a isotópica, sempre realizadas sobre fragmentos tumorais biopsiados, a fresco ou parafinados.

Além de permitir a identificação correta da origem primária dos tumores indiferenciados, aumentam o “perfil de fatores preditivos do câncer de mama” pela identificação tanto de genes quanto de proteínas por eles expressas nas lâminas tratadas com anticorpos específicos. Os mais importantes na área mamária são:

- a) *Receptores hormonais*: os tumores que apresentam receptores hormonais, tanto para os estrogênios quanto para a progesterona, são aqueles que têm sucesso (60% a 70% dos casos) no uso dos procedimentos de manipulação hormonal da doença; têm também melhor prognóstico quanto à sobrevida, pois são menos agressivos, além de predizer necessidade de prevenção da neoplasia mamária contralateral com o uso do tamoxifeno.
- b) *Avaliação de taxa de proliferação (fração de fase S)*: quanto maior, é fator preditivo de tratamento adjuvante complementar, além de prever a possibilidade de doença sistêmica²⁰.
- c) *Aneuploidia*: pode ser avaliada pela citometria de fluxo (teste que quantifica os níveis de DNA e RNA das células tumorais),

a qual estuda o aumento e a dispersão dos valores do DNA nos picos modais do histograma; seu valor é idêntico ao da fração da fase S, quando apresenta dispersão do histograma, e tanto é fator prognóstico quando preditivo.

- d) *Índice de proliferação celular*: *Ki-67* e *PCNA* são indicadores de proliferação celular e, quando elevados, dão piores prognósticos e predizem necessidade de terapia complementar; a taxa de proliferação celular geralmente reflete a atividade biológica de uma neoplasia e cursa paralela com a contagem do número de figuras de mitose. O antígeno *Ki-67* é uma proteína nuclear presente nas fases G1, S, G2 e M do ciclo celular que pode ser confiavelmente detectada em material fixado em formol com o uso dos clones *Ki-55* ou *MIB-1*. Já o *PCNA* é uma proteína nuclear não-histônica envolvida na síntese do DNA.
- e) *C-myc*: codifica uma proteína de 65 Kd que leva células normais a progredir da fase S à fase G1; sua maior expressão sugere proliferação celular aumentada.
- f) *Gene supressor de tumor p53*: localizado no braço curto do cromossomo 17p13, codifica uma fosfoproteína de 53 Kd que tem papel importante no controle do ciclo celular. Atua como gene supressor de tumor envolvido no controle do ciclo celular, sendo uma proteína nuclear envolvida na regulação transcricional (acima e abaixo). Tem meia-vida curta, o que o torna difícil de ser localizado na célula. Após dano ao DNA, a expressão do tipo selvagem da proteína p53 pode provocar tanto uma parada na fase G1 do ciclo celular como início da morte programada (apoptose). O tipo selvagem, portanto, atua provavelmente impedindo as células com genoma danificado de acumular as anomalias genéticas, que posteriormente são transmitidas às células-filhas e, conseqüentemente, poderiam levar à carcinogênese. Mutações no gene p53 podem resultar na produção de uma proteína p53 estável, que, em contraste com o tipo selvagem, tem meia-vida mais prolongada, acumulando-se no núcleo e podendo ser detectada por métodos imunoistoquímicos. Expresso em 50% dos tumores de mama metastáticos com linfonodos positivos, em 25% dos invasivos e em 13% dos inductais.

- g) *Protoncogene C-erbB2 com nome mudado para HER-2*: nome do seu receptor protéico, tem a superexpressão considerada de má evolução da doença (fator prognóstico), sendo também indicadora do uso terapêutico do *trastuzumab* (fator preditivo). Codifica proteína transmembrana celular do grupo das tirosino-quinases, a qual age após ser estimulada por uma substância que a ela se liga, ativando-a (“ligante”); essa união envia sinalização química ao interior do núcleo, e à proliferação celular. Está envolvida no crescimento e na diferenciação celular, sendo da “família dos fatores de crescimento epidérmico” (EGF) e aparentemente homólogo a outros fatores de crescimento: receptor de insulina, fator de crescimento insulínico e fator de crescimento de transformação; a técnica usual de detecção é o método imunistoquímico²⁵.

Outros membros da “família” dos receptores c-erbB2/HER2 são HER1, HER3 e HER4.

Os tumores EGFR+ (receptores positivos para o EGF) têm maior probabilidade de ser resistentes à manipulação hormonal das neoplasias mamárias (correlação inversa ao receptor hormonal positivo)⁴.

- h) *Glicoproteína de membrana (p-185 ou p185^{HER2})*: tem valor idêntico a do *protoncogene C-erbB2* e seus receptores, dos quais é a porção de domínio intracitoplasmático.
- i) *Catepsina-D*: protease estrogênio-dependente, associada com alto risco de recorrência e baixo índice de sobrevivência, sendo um fator associado com a invasão tumoral e marcador de atividade estrogênica; é uma protease do ácido lisossômico (protease aspartil) e aparentemente não é fator preditivo independente; sua avaliação deve ser associada a outros fatores relacionados à invasão: avaliação dos receptores de laminina e fatores de angiogênese.
- j) *Oncogenes inibidores da apoptose (bcl2)*: quando presentes, predizem necessidade de tratamento adjuvante intenso, pois estão associados a tumores mais agressivos.
- l) *Colagenases e metaloproteinases*: são essenciais para a instalação de metástases, tendo significado preditivo igual ao do *bcl2*.
- m) *Heat Shock protein-27 (HSP-27)*: aparenta ter um possível papel preditivo de má evolução,

quando presente no carcinoma mamário *in situ*. É mais utilizada no estudo dos hepatocarcinomas e na fisiopatologia da artrite reumatóide.

- n) *Angiogênese tumoral*: tem importância no crescimento e no desenvolvimento dos tumores primários e das metástases dos tumores sólidos; as células endoteliais ativadas nas extremidades dos capilares secretam ativadores de colagenase, uroquinase e plasminogênio para permitir o crescimento interno dos tumores, o que facilita a chegada do oxigênio e de nutrientes.

Podem ser avaliadas pela contagem de microvasos na histopatologia convencional; é preditora de metástases, sendo fator independente.

- o) *Receptor de laminina*: não tem valor como fator preditivo independente, só em associação.
- p) *Micrometástases de medula óssea*: detectadas com anticorpos monoclonais, 2E11 direcionado contra a mucina TAG12; parece ser fator preditivo independente, estando associadas com tumores de volumes maiores, envolvimento linfonodal e grau de malignidade histológica/nuclear maiores.
- q) *GST-s (séries de S-transferases do glutation)*: as GST-s humanas são famílias de vários genes que catalisam a conjugação da glutatona a substratos eletrofilicos. Codificam enzimas envolvidas na desintoxicação de substâncias eletrofilicas endógenas e exógenas que podem reagir com componentes celulares, como o DNA (suas mutações podem desencadear a carcinogênese), sendo preventivas do desenvolvimento tumoral e, quando presentes, preditivas de pacientes que têm menores possibilidades de desenvolver neoplasias. O diagnóstico por imunistoquímica é feito em material parafinado.
- r) *P-glicoproteína*: proteína de membrana citoplasmática que se expressa nas células tumorais, as quais exibem resistência a alguns quimioterápicos. Preditiva de má resposta a agentes quimioterápicos.

CONCLUSÕES

O conhecimento dos fatores de risco para o desenvolvimento das neoplasias mamárias e dos fatores prog-

nósticos e preditivos é de grande valia para a correta conduta médica em todas as fases de combate à doença: prevenção, diagnóstico precoce, relacionamento médico-paciente adequado e indicação terapêutica ideal.

Esses fatores, na terapia gênica que se descortina, serão cada vez mais considerados, principalmente os preditivos, que formarão a base para o uso de terapias direcionadas a produtos tumorais.

KEYWORDS

Breast cancer.

ABSTRACT

The authors have done a critical review of risk factors, prognostic factors and predictive factors of breast cancer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABELEV GI. Production of embryonal alphaglobulin by transplantable mouse hepatomas. *Transplantation* 1963; 1: 174-80.
2. BALSLEV I. The Nottingham Prognostic Index applied to 9.149 patients from studies of the Danish breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 32: 105-12.
3. BERGER DH. *The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook*, M.D. Anderson Cancer Center Department of Surgical Oncology, 1995.
4. BORG A. HER-2/neu amplification predicts poor survival in nodepositive breast cancer. *Cancer Res* 1990; 50: 4332-7.
5. BRUMINI R. *Câncer no Brasil: dados histopatológicos 1976-1980*. Rio de Janeiro, Campanha Nacional de Combate ao Câncer. Ministério de Saúde, 1982.
6. DOUSSAL LE, TUBIANA-HULIN M, FRIEDMAN S et al. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer* 1989; 64: 1914-21.
7. DUPONT WD, PAGE D L. Risk factors for a breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1992; 312: 146-51.
8. GAIL MH. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white women, who as being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1879-86.
9. GALEA MH. The Nottingham prognostic index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 22: 207-19.
10. HAYES DF. Serum (circulating) tumor markers for breast cancer. *Recent Results Cancer Res* 1996; 140: 101-13.
11. HENDERSON IC. Risk factors for breast development. *Cancer* 1993; 71 2128.
12. HOLLAND R. Histologic multifocality of T1s, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast conserving surgery. *Cancer* 1985; 56: 979-90.
13. HUNTER CP. Epidemiology, stage at diagnosis, and tumor biology of breast carcinoma in multiracial and multiethnic populations. *Cancer* 2000; 88: 1193-202.
14. JEZERSEK B. Clinical evaluation of potential use of CEA, CA-15/3 and MCA in follow-up of breast cancer patients. *Cancer Lett* 1996; 110(1-2): 137-144.
15. JOHNSON-THOMPSON MC. Ongoing research to identify envirometal risk factors in breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 1224-9.
16. KREBS B. CA15.3 in breast cancer: a more specific and sensitive marker than CEA. In: KLAPDOR R

- (ed.). New tumor marker and their monoclonal antibodies. Stuttgart: Verlag, 1987; 60.
17. KUFÉ D et al. Differential reactivity of a novel monoclonal antibody (DF3) with malignant versus benign breast tumours. *Hybridoma* 1984; 33: 223-32.
 18. LYNCH HT. Hereditary carcinoma of the ovary and associated cancers: a study of two families. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 48-52.
 19. MARGE B et al. Insertional mutagenesis of the *myc* locus by a line sequence in a human breast cancer. *Nature* 1988; 333: 87.
 20. MATSUSHIME H. COLONY – stimulating factor 1 regulates novel cyclins during the G1 phase of the cell cycle. *Cell* 1991; 65-701.
 21. MCGUIRE WL, CLARK GM. Prognostic factors and treatment decisions in axillary node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 1756.
 22. NAROD SA. Familial breast-ovaria cancer locus on chromosome 17q12.q23. *Lancet* 1991; 338: 82-3.
 23. PAGE DL, ANDERSON TJ. *Diagnostic Histopathology of the Breast*. Edimburgh: Churchill Livingstone, 1992.
 24. SALMON J. Migration patterns and breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 1203-6.
 25. SELL S. Detection of cancer by tumor markers in the blood: a view to future. *Crit Ver Oncog* 1993; 4: 419.
 26. URIARTE S. Amniotic and serum alphafetoprotein in the chick embryo with neural tube defect. *Cir Pediatr* 1993; 6: 137-40.
 27. VALAGUSSA P. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. Analysis of 716 consecutivs patients. *Cancer* 1978; 41: 1170-8.
 28. VERONESI U. Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16: 126-33.
 29. VILLENA V. Diagnostic value of CA72-4, CEA, CA15.3 and CA19.9 assay in pleural fluid. A study of 207 patients. *Cancer* 1996; 78: 736-40.
 30. YOUNG J et al. Dietary and/or nutritional risk factors na breast carcinoma: consumer response. *Cancer* 2000; 88: 1245-7.

Endereço para correspondência:

Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho

R. Dr. Cesário Motta Jr., 112 – Vila Buarque

CEP 01221-020 – São Paulo, SP

E-mail: medicos@icavc.com.br.

icavc@icavc.com.br.

NA HIPERCALCEMIA POR TUMOR MALIGNO

Novo ZOMETA 4 mg. O bisfosfonato que normaliza o cálcio com ação rápida, prolongada e potente.¹

rápida

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

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).¹

potente

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

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 ≥ 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 necessitem 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. **Gravidez 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 ao 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 incluiu 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 BIOCÍNCIAS S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP - CEP 04706-900
Caixa Postal 21.460 - ® = Marca registrada
www.novartisfarma.com.br

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



SERVIÇO DE INFORMAÇÕES ROCHE

0800 17 20 292 - www.roche.com.br

A Escolha Certa Reduz
o Risco e Prolonga a Vida.¹

Herceptin

Trastuzumab

anticorpo monoclonal anti-HER^e

www.cancernet.com.br

¹Slamon DJ, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001;344(11):783-92.

Apresentação: Frasco multidose/440mg. **USO ADULTO. Composição:** Trastuzumab. **Indicações:** Câncer de mama metastático que superexpresse HER2. **Contra-indicações:** Hipersensibilidade. **Precauções e advertências:** descontinuar em reações infusionais graves, tratar e monitorar. Cautela na falência cardíaca: monitorar. **Gravidez:** Avaliar custo-benefício. **Lactação:** Uso não recomendado. **Reações adversas:** Dor abdominal, nas costas, no pescoço e torácica, astenia, calafrios, febre, síndrome gripal, cefaléia, infecção; náusea, vômitos, tremores, tontura, erupção cutânea; reações anafilactóides: casos isolados; insuficiência cardíaca; toxicidade hematológica e hepática; infrequente. Diarréia; taquicardia; desidratação, edema, hipocalcemia; artralgia; hipertonia, insônia; exacerbação da tosse, dispnéia, epistaxe, faringite, rinite, sinusite; acne, Herpes simplex, erupção cutânea. **Posologia:** Ataque: 4mg/kg EV por 90 minutos. Interromper para controlar os sintomas (associados à infusão) e esta pode ser retomada quando houver resolução dos sintomas. Doses subsequentes: 2mg/kg EV por 30 minutos, semanalmente. Uma vez preparada a diluição, deve-se proceder imediatamente a infusão. Caso tenha sido diluída assepticamente, pode ser armazenada durante 24 horas sob refrigeração de 2oC a 8oC. Recomenda-se o uso até a progressão da doença. Não utilizar SG 5% para diluição e não misturar com outras drogas. Testar HER2 antes de administrar. - Reg. MS: 1.0100.0552

Informações detalhadas sobre o produto encontram-se disponíveis sob solicitação a Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. - Caixa Postal 1513 - CEP 01059-970



Inovando em saúde



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

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



INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PRESCRIÇÃO:

COMPOSIÇÃO: Cada cápsula de 1000mg contém em

média: Ácido gama linolênico 180 mg • Ácido oléico 170 mg • Ácido linoléico 400 mg • Outros ácidos polinsaturados 230 mg • Vitamina E 20 mg

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

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

INDICAÇÕES: No tratamento das carências de ácidos graxos essenciais, especialmente de GLA - ácido gama linolênico, alterações emocionais, tais como: agressividade, irritabilidade, tensão nervosa e ansiedade, nos casos de tensão pré-menstrual, nas mastalgias e alterações funcionais benignas da mama, como coadjuvante no climatério, nos casos de eczema atópico e psoríase, como complemento nutricional na gestação e lactação, na hiperatividade infantil decorrente de carência de GLA, na recuperação do tecido hepático danificado pelo uso abusivo de álcool, auxiliar na prevenção de problemas coronários e na esclerose múltipla. **CONTRA INDICAÇÕES:** Hipersensibilidade ao produto. **POSOLOGIA E MODO DE USAR:** No climatério, na recuperação do tecido hepático, na redução do colesterol, nos desequilíbrios emocionais, nos problemas coronários e na esclerose múltipla: 1 a 2 cápsulas ao dia. Na síndrome da tensão pré-menstrual: 1 cápsula ao dia, após as refeições, durante os 15 dias que antecedem a menstruação. Nas mastalgias e alterações funcionais benignas da mama: 1 cápsula ao dia durante 3 a 6 meses. No eczema atópico e psoríase: 1 cápsula ao dia. Como suplemento da dieta:

na gestação e na lactação: 1 cápsula ao dia. **SEU USO É RECOMENDADO APÓS AS REFEIÇÕES:** Alterações na posologia podem ser efetuadas a critério médico. **DURAÇÃO DA ADMINISTRAÇÃO:** Recomenda-se o uso por um período mínimo de 3 meses. **INTERAÇÕES:** Não existem relatos de interações com anticoncepcionais, álcool e outros medicamentos. **PRECAUÇÕES:** Raramente podem ocorrer reações de hipersensibilidade geralmente manifestadas por diarreia e indisposição gástrica. **PRECAUÇÕES DE ARMAZENAMENTO:** Manter ao abrigo da luz, do calor e da umidade. Produto sensível ao calor.

Herbarium
DIVISÃO FARMACÊUTICA

Atendimento Técnico: 0800 41 8383



Leônidas Noronha Silva
Eurico C. R. Campos
Ricardo Gama
Anileida L. Ribeiro dos Santos Loureiro
João Carlos Simões

DERMATOMIOSITE – SÍNDROME PARANEOPLÁSICA DO CÂNCER DA MAMA

Rev bras Mastol 2001; 11 (2): 85-88

*Serviço de Oncologia do Hospital Universitário Evangélico de
Curitiba, Paraná.*

UNITERMOS

Câncer da mama;
Dermatomiosite.

Aceito para publicação em janeiro de 2001

RESUMO

A dermatomiosite é síndrome clínica rara e que freqüentemente cursa associada a neoplasias malignas, destacando-se no sexo feminino o câncer da mama e do trato genital. O tratamento do tumor primário comumente leva à regressão do quadro, porém o prognóstico é reservado para os pacientes que apresentam associação dessas enfermidades. Os autores descrevem o caso de uma mulher de 29 anos com câncer da mama e dermatomiosite, cujo diagnóstico clínico e laboratorial ocorreu no 16º mês de seguimento. É apresentada revisão da literatura sobre as manifestações clínicas, a epidemiologia, a etiologia, o diagnóstico e o tratamento.

INTRODUÇÃO

A dermatomiosite é uma doença do grupo das colagenoses, que se caracteriza por quadro de miopatia inflamatória degenerativa associada a alterações cutâneas¹. A primeira descrição foi feita por Wagner (1863), mas foi Kankeleit (1916) quem entendeu a relação entre a dermatomiosite e o câncer de mama^{2,5}.

Cabrera et al.¹ descreveram que as neoplasias malignas podem ser encontradas em 5 a 11 vezes mais nos pacientes com dermatomiosite que na população geral, e no sexo feminino a maior freqüência dessa associação está relacionada aos tumores primários localizados na mama, no ovário, no pulmão e no estômago.

Como síndrome paraneoplásica, a dermatomiosite é pouco freqüente na prática clínica e, portanto, apesar de os

sinais cutâneos serem patognomônicos da doença, o diagnóstico definitivo pode ser difícil e por vezes demorado.

No presente trabalho, os autores descrevem um caso de dermatomiosite associado a câncer da mama em uma jovem paciente de 29 anos, diagnosticada por meio de exames clínicos e laboratoriais, cuja sobrevida global foi de 35 meses.

APRESENTAÇÃO DO CASO

NMM, 28 anos, foi avaliada em agosto de 1997, após ter sido submetida à biópsia de nódulo mamário há 15 dias, cujo laudo histopatológico foi condizente com carcinoma ductal invasor com focos de comedocarcinoma). No exame clínico apresentava cicatriz cirúr-

gica arciforme em quadrante súpero-lateral da mama direita, sob a qual se palpava massa residual, medindo 2,8 x 3,8 cm, de consistência dura, bordos irregulares, móvel e dolorosa. Na avaliação das cadeias de drenagem palpava-se linfonodo axilar homolateral aumentado de tamanho, medindo 2,5 cm, móvel e indolor, de aspecto suspeito (N1). Na anamnese dirigida não havia suspeita clínica de metástase a distância, assim como os exames de propedêutica armada para o adequado estadiamento estavam normais. Sendo assim, o estágio foi TX N1 M0.

Foi proposta como conduta terapêutica setorectomia direita com linfadenectomia axilar ipsilateral, cujo pós-operatório evoluiu sem intercorrências. O laudo anátomo-patológico confirmou o diagnóstico inicial de carcinoma ductal invasor, com focos de comedocarcinoma, grau nuclear 3, presença de invasão vasculolinfática e, do total de 12 linfonodos estudados, 4 estavam comprometidos (nível I – 2, nível II – 1, nível III – 1), sendo 2 deles com macrometástases. O estágio cirúrgico-patológico foi pT2 pN1bii.

Na terceira semana de pós-operatório iniciou-se a quimioterapia adjuvante (CMF – 6 ciclos) concomitante à radioterapia da mama direita (5.000 Cgy + *boost* cicatricial de 1.000 Cgy).

Em janeiro de 1999, 16 meses após o início do tratamento, a paciente apresentou quadro de disfagia, impotência funcional dos ombros e de membros superiores e inferiores. No exame clínico apresentava edema de face, pernas e pés associado a alterações cutâneas no dorso das mãos, nas falanges e periorbital, de coloração lilás (Figura 1). Após a suspeita clínica de dermatomiosite foi solicitada avaliação bioquímica de: aldolase – 8,90 u/l, CPK – creatinoquinase – 373 u/l, TGO – 83 u/l, TGP – 90 u/l, A.S.O. – 800 ui/l, confirmando, assim, o diagnóstico. A avaliação radiológica com esôfago contrastado demonstrou trânsito esofageano lento, corroborando o fato de a disfagia ser relacionada à dermatomiosite. Apesar de a paciente não apresentar clínica de recorrência da doença locorregional ou a distância, foram solicitados exames de propedêutica armada com raios X de tórax, coluna lombo-sacra e bacia, mamografia e ecografia abdominal, sem evidências de anormalidades.

Iniciou-se terapia com corticosteróide na dose de ataque com prednisona (40 mg/dia) e observou-se melhora objetiva do quadro, com destaque para a fraqueza muscular, e as provas bioquímicas negativaram no controle de 30 dias. Procedeu-se à redução escalonada da dose do corticóide e manteve-se a dose de manutenção de 5 mg/dia. Em fevereiro de 2000, apresentou sintomas

de recrudescimento da doença associados à febre e aumento das enzimas específicas (aldolase, CPK – creatinoquinase, TGO, TGP). No exame clínico constatou-se recidiva cutânea na região do ombro direito e em linfonodo da cadeia infraclavicular, os quais foram ressecados, e o estudo histopatológico confirmou tratarem-se de lesões metastáticas.

No estudo ecográfico abdominal demonstrou-se a presença de múltiplas lesões esparsas no fígado, sugestivas de metástases. Foi então proposto como terapêutica um novo regime quimioterápico com fluorouracil, adriamicina e ciclofosfamida (FAC), porém após o segundo ciclo verificou-se piora do quadro e progressão da doença. Sendo assim, foi trocado o esquema quimioterápico por regime de terceira linha com paclitaxel. Após o segundo ciclo a paciente evoluiu com insuficiência e coma hepático e veio a óbito em junho de 2000. A sobrevida global foi de 35 meses.

DISCUSSÃO

Como síndrome paraneoplásica, a dermatomiosite é pouco freqüente na prática clínica e caracteriza-se por inflamação, necrose e fraqueza muscular proximal simétrica e progressiva, acompanhada de erupções cutâneas^{3,5}.

A etiopatogenia é desconhecida; no entanto, Dancour et al.² sugerem que seja multifatorial, destacando os marcadores genéticos, agentes infecciosos e alterações imunológicas celulares e humorais.

Pode acometer qualquer faixa etária, predominando entre os 40 e os 60 anos de idade, sendo o grupo de maior risco aquele em que a doença inicia-se após a quinta década^{2,4}.

Facina et al.⁴ descreveram que, no sexo feminino, a maior freqüência de associação com dermatomiosite está relacionada aos tumores primários localizados na mama e no trato genital.

Clinicamente, manifesta-se por acometimento da musculatura esquelética da cintura escapular e pélvica, resultando em fraqueza muscular progressiva, podendo estar associada a disfagia e sintomas gerais, como febre, perda de peso, mialgia e artralgia. As alterações cutâneas características são eritema, edema e coloração avermelhada periorbital (heliotropo), além de dermatite eritematosa no dorso das mãos e falanges (sinal de Gottron) (Figura 1).

A dermatomiosite está classificada, conforme sua apresentação clínica, em cinco grupos (Tabela 1).

Tabela 1: Apresentação clínica da dermatomiosite

Grupo I	Polimiosite primária idiopática
Grupo II	Dermatomiosite primária idiopática
Grupo III	Dermatomiosite (ou polimiosite) e neoplasia
Grupo IV	Dermatomiosite infantil (polimiosite) associada a vasculite
Grupo V	Polimiosite ou dermatomiosite associada a doença vascular do colágeno



Figura 1 – Heliotropo – edema e eritema periorbitais

Para a caracterização da dermatomiosite como síndrome paraneoplásica, Boham e Peter definiram cinco critérios diagnósticos^{1,2,4,5}:

1. Fraqueza muscular proximal simétrica, com evolução de várias semanas a meses, com ou sem disfagia ou envolvimento de músculo respiratório;
2. Biópsia muscular – evidência de necrose das fibras, fagocitose, regeneração basofílica, proeminente nucléolo, atrofia com distribuição peri-

vascular, variação de tamanho das fibras e exsudato inflamatório perivascular;

3. Elevação de enzimas musculoespecíficas séricas, principalmente CPK, aldolase, TGO, TGP e LDH;
4. Eletromiografia – fibrilação, unidades motoras curtas, pequenas e polifásicas, ondas positivas, irritabilidade insercional, descargas bizarras repetidas de alta frequência;
5. Características dermatológicas – coloração lilás ao redor dos olhos (heliotropo) com edema periorbital, dermatite eritematosa no dorso das mãos, especialmente metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais (sinal de Gottron), envolvimento de joelho, cotovelo, maléolo medial, face, pescoço e parte superior do dorso.

A relação temporal entre a dermatomiosite e o aparecimento da neoplasia é variável, podendo ser antes, durante ou após o diagnóstico da doença. Portanto, sendo considerada como forte marcador para neoplasias, faz-se necessária história clínica acurada, seguida de exame físico minucioso, assim como exames laboratoriais e radiológicos para adequado diagnóstico de possível tumor primário.

Na forma de dermatomiosite e neoplasia maligna, o tratamento do tumor primário leva frequentemente à remissão da doença². Cabe destacar que, quando o quadro ocorre durante o seguimento de paciente tratado por câncer, o diagnóstico de recorrência tumoral deve ser considerado e, portanto, devidamente pesquisado e afastado.

Moreira et al.⁵ descreveram que não há informação suficiente sobre a *causa mortis* nos pacientes com dermatomiosite e câncer, porém as estatísticas consignam prognóstico reservado quando da associação dessas doenças. No presente caso, a sobrevida livre de doença foi de 30 meses e a sobrevida global, de 35 meses.

KEYWORDS

Breast cancer;
Dermatomyositis.

ABSTRACT

DERMATOMYOSITIS – PARANEOPLASTIC SYNDROME OF BREAST CANCER

Dermatomyositis is an uncommon collagen vascular disease that is usually associated with malignant neoplasms, being more frequent along female with breast and genital tract cancer. Treatment of cancer usually leads to a recovery of dermatomyositis decrease, but the prognosis is poor for patients which have the association of both diseases. The authors describe a case of woman with breast cancer and dermatomyositis whose clinical and laboratorial diagnosis were made with 16 months of following-up. A literature review is presented about the clinical aspects, epidemiology, etiology, diagnosis and treatment.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CABRERA HN, GOMEZ ML, ALVAREZ C, DORFMAN M, SEHTMAN J, ALVAREZ M. Dermatomiositis, liquen escleroatrófico y cancer de mama. Rev Arg Dermatol 1995; 66: 260-7.
2. DANCOUR M, TATAR M, ROZENTAL D et al. Dermatomiosite associada a tumor maligno de bexiga. Arq Bras Med 1989; 63: 141-8.
3. DARYANANI S. Dermatomyositis and breast cancer. J Clin Oncol 1998; 16: 2890-1.
4. FACINAG, GEBRIM LH, LIMA GR, FACINAAS, ALMEIDA F. Dermatomiosite e câncer de mama. Rev Bras Ginecol Obst 1995; 17: 853-6.
5. MOREIRA S, SILVA LMC, LEITE S, ROCHA JCC, CAPARELLI L. Dermatomiosite e neoplasia. Arq Bras Med 1990; 64: 43-5.

Endereço para correspondência:

*Leônidas Noronha Silva
R. Guilherme Pugsley, 1705
80620-020 – Curitiba, PR
E-mail: leonidas@bsi.com.br*



Juvenal Mottola Jr.
Acir André Novaczyk
Fábio Martins Laginha
Cristina Paula Castanheira
Maria do Carmo Assunção

CARCINOSSARCOMA DA MAMA FEMININA: TUMOR MESENQUIMAL DE ABORDAGEM AXILAR DIFERENCIADA

Rev bras Mastol 2001;11 (2): 89-92

*Serviço de Mastologia do Centro de Referência de Saúde
da Mulher do Hospital Pérola Byngton, São Paulo.*

UNITERMOS

Mama;
Sarcoma;
Carcinossarcoma;
Diagnóstico;
Cirurgia;
Tratamento.

RESUMO

O carcinossarcoma da mama é tumor maligno no qual se encontra o componente mesenquimal dominante, podendo estar associado à carcinoma *in situ*, escamoso, ductal ou lobular invasivo. É mais comumente encontrado em sítios como, cavidade oral, laringe, útero e ovários. Apresenta como sinônimas carcinoma escamoso com metaplasia fusiforme, pseudossarcoma, carcinoma sarcomatóide e carcinoma de células escamosas. Raramente encontrado na mama, sua incidência é menor do que 0,2% de todos os tumores malignos.

Os autores relatam caso de carcinossarcoma da mama em paciente de 52 anos que, à punção biópsia por agulha fina, apresentou citologia com grande quantidade de proliferação de células mesequimais, e à biópsia incisional concluiu-se o diagnóstico de sarcoma fusocelular mamário. O resultado histológico definitivo da peça operatória, após estudo imunoistoquímico, foi o de carcinossarcoma.

Os estudos imunoistoquímicos demonstram a origem epitelial e mesenquimal do tumor, sendo a citoqueratina marcador de células epiteliais e a vimentina, marcador mesenquimal.

O carcinossarcoma é descrito por muitos autores como sendo o tumor mesequimal com maior número de casos com comprometimento linfonodal.

Aceito para publicação em maio de 2001

INTRODUÇÃO

O carcinossarcoma da mama é tumor maligno que demonstra componente mesenquimal dominante associado à carcinoma ductal *in situ*, escamoso, ductal ou lobular infiltrante. É mais comumente encontrado em sítios como cavidade oral, laringe, útero e ovários⁶.

Raramente encontrado na mama, sua incidência é menor que 0,2% de todos os tumores malignos⁵.

No passado, acreditava-se que o carcinoma induziria no estroma adjacente à proliferação sarcomatosa, mas, na atualidade, os estudos imunoistoquímicos e biomoleculares sugerem que o carcinossarcoma seja tumor metaplásico monoclonal, derivado de uma única célula totipotente com diferenciação bifásica⁶.

O carcinossarcoma tem sintomatologia clínica semelhante à do carcinoma mamário, mas com evolução mais rápida. O seu diagnóstico é mais bem definido com

o estudo anátomo-patológico da peça cirúrgica, sendo difícil apenas com a biópsia com agulha ou incisional. Sua importância reside no fato de trazer maior possibilidade de comprometimento axilar².

APRESENTAÇÃO DO CASO

CXS, 52 anos, referia nódulo na mama esquerda há um mês. Menarca aos 15 anos, menopausa aos 46 anos, gesta XIV, para XIV, com primeiro parto aos 17 anos. Apresentava, como antecedente pessoal, hipotireoidismo em tratamento.

Ao exame físico, apresentou tumor palpável de 4 x 5 cm, de limites imprecisos, na junção dos quadrantes laterais da mama esquerda. As axilas e as fossas supraclaviculares não apresentavam linfonodos palpáveis.

Quanto aos exames de imagem, observou-se, à ultrasonografia, nódulo sólido heterogêneo com bordas irregulares de 4 x 4 cm e, à mamografia, nódulo de contornos imprecisos.

Realizou-se punção biópsia por agulha fina, que demonstrou citologia com grande quantidade de proliferação de células mesenquimais, e à biópsia incisional concluiu-se o diagnóstico histológico de sarcoma fusocelular mamário.

A paciente foi submetida à mastectomia radical modificada à Madden. O resultado anátomo-patológico foi de carcinoma de 5,2 x 5,2 cm, com componente sarcomatoso mitótico (> 10 mitoses/campo) (Figuras 1 e 2), margens livres e nenhum linfonodo comprometido em 12 dissecados. O estudo imunoistoquímico foi de receptores de estrogênio e progesterona negativos, MIB-1 positivo, p53 positivo, e bcl 2 negativo. O estudo imunoistoquímico foi

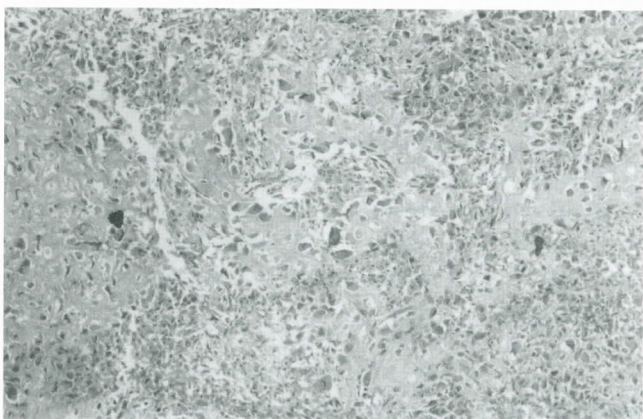


Figura 1 – Componentes epitelial e do estroma (HE 10x)

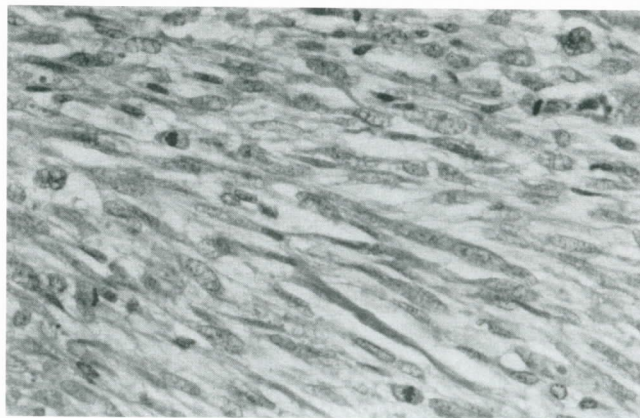


Figura 2 – Componentes sarcomatoso fusocelular. Mitoses do estroma (HE 40x)

positivo para componente epitelial (citoqueratina positiva) e também positivo para o componente estromal (vimentina positiva). Foram positivos os testes S100 e 35 BH-11 para os componentes sarcomatoso e epitelial, respectivamente (Figuras 3, 4 e 5). Após discussão multidisciplinar, optou-se por tratamento adjuvante radioterápico e monoquimioterapia com antraciclina.

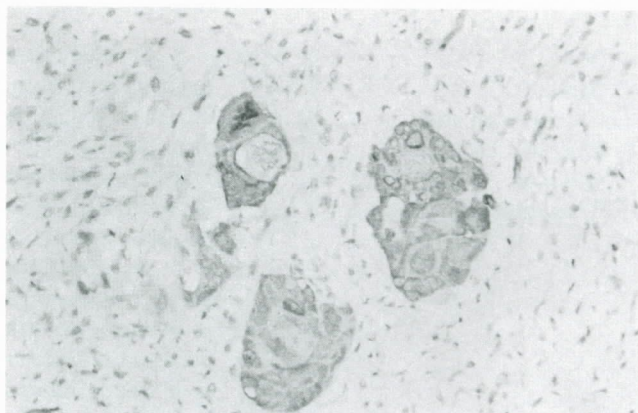


Figura 3 – Imunoistoquímico positivo para componente epitelial (35 BH-11)

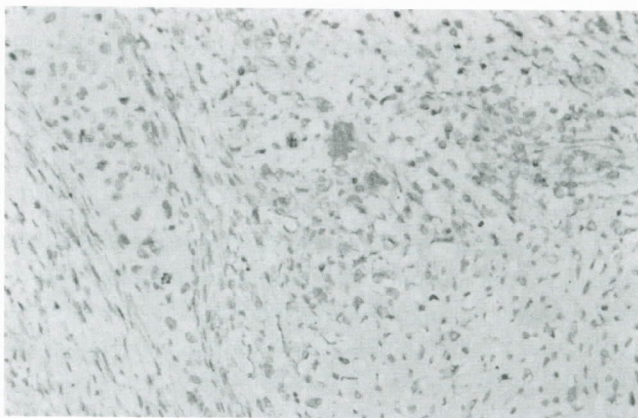


Figura 4 – Imunoistoquímico positivo para componente mesenquimal (vimentina)

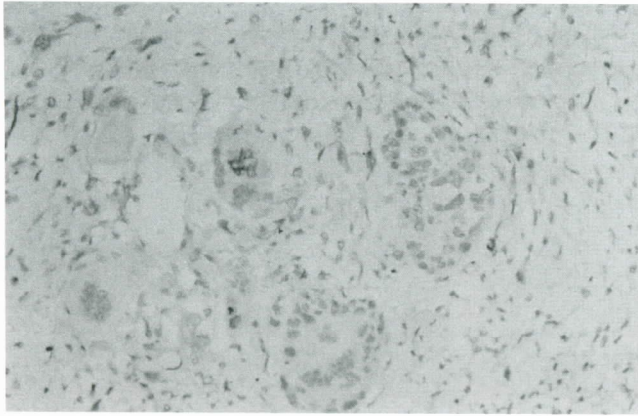


Figura 5 – Imunoistoquímico positivo para componente condrossarcomatoso (S 100)

DISCUSSÃO

O carcinossarcoma é tumor raro da mama. Sua incidência é relatada entre 0,2% e 0,5% de todos os tumores malignos⁵. Esse tumor é descrito como nodular, endurecido e bem circunscrito, e com frequência apresenta formações císticas em seu interior. É também denominado como carcinoma escamoso com metaplasia fusiforme, pseudossarcoma, carcinoma sarcomatóide e carcinoma de células escamosas.

Apresenta-se normalmente como grandes tumores com tamanho médio de 5 cm. Seu diagnóstico deve ser realizado por histologia da peça cirúrgica, pois há necessidade de mais de 50% de seu tamanho ser composto pelo componente sarcomatoso e confirmado pelo estudo imunoistoquímico⁶.

Os estudos imunoistoquímicos demonstram a origem epitelial e mesenquimal do tumor, sendo a citoqueratina

um marcador de células epiteliais e a vimentina, um marcador mesenquimal. A proteína S-100 positiva sugere que células mioepiteliais são um componente dessa neoplasia. Os receptores estrogênicos comportam-se como em todos os sarcomas puros e geralmente são negativos⁸.

O envolvimento linfonodal axilar dos sarcomas puros de mama é raro, sendo esse fato, também, uma verdade para todos os tipos de sarcomas de tecido mole². Em sua série de 60 casos, Gutman et al. não encontraram nenhum caso com envolvimento axilar³. Assim, o carcinossarcoma é descrito, por muitos autores, como sendo o tumor mesenquimal com o maior número de casos com comprometimento linfonodal. Huvos et al. encontraram 54% de comprometimento linfonodal axilar⁴. Em outra série, McGowan et al. encontraram acometimento linfonodal axilar de 40%⁷. Wargotz et al. observaram uma relação entre o tamanho tumoral e o comprometimento axilar, encontrando-se comprometida a axila apenas em tumores maiores que 3 cm⁸.

Embora o número de casos relatados em literatura sejam poucos e os protocolos de tratamento não sejam uniformes, não parece haver diferença entre o prognóstico do carcinossarcoma e o de tumores de outros tipos histológicos da mama¹, apesar de alguns autores considerarem-no de pior prognóstico⁷.

Quando os linfonodos estão positivos, já há forte possibilidade de metástases em outros órgãos a distância. Entre os sarcomas da mama, apenas o carcinossarcoma teria indicação de linfadenectomia axilar, pela maior incidência de linfonodos comprometidos, devendo o diagnóstico histológico ser realizado previamente à cirurgia. Mas sua raridade e a dificuldade de diagnóstico histológico definitivo no pré-operatório podem dificultar a indicação da dissecação axilar de rotina.

KEYWORDS

Breast;
Sarcoma;
Diagnosis;
Surgery;
Therapy.

ABSTRACT

CARCINOSARCOMA OF WOMAM BREAST: A MESENQUIMAL TUMOR WITH DIFFERENT APPROACH OF AXILA

The carcinosarcoma of the breast is a malign tumor with dominant mesenquimal component that can be gathered *in situ* carcinoma, squamous, ductal or lobular invasive carcinoma. It is usually found *in situ* such as oral cavity, laryngis, uterus and ovaries. It is described like carcinoma squamous with fusiform metaplastic, pseudosarcoma, sarcomatoids carcinoma and squamous cells carcinoma. Rare form of mammary cancer with low incidence of less than 0.2% all over malignant breast cancer.

The authors report a case of carcinoma of the breast diagnosed in patient 52 years old, that fine needle aspiration showed mesenquimal cell proliferation and incisional biopsy concluded histologic diagnostic of fusocelular sarcoma of the breast, and surgery biopsy of the tumor was carcinosarcoma after imunohistochemical evaluation.

Imunohistochemical studies demonstrate epithelial and mensequimal origin of the tumor being cytokeratin a epithelial cell marker and viementin a mesequimal marker.

Carcinosarcoma of the breast is described by many authors like mesenquimal tumor with the number of case with lymphonodes involvement.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAUER TW, ROSTOCK RA, EGGLESTO JC, BARAL E. Spindle cell carcinoma of the breast: Four cases and review of the literature. *Human Pathology* 1984; 15: 147-52.
2. FONG Y, COIT D, WOODRUFF et al. Lymph nodes metastasis for soft tissue sarcoma in adults analysis of data from a prospective data base of 1722 sarcoma patients. *Ann Surg* 1993; 217: 72-7.
3. GUTMAN H, POLLOCK RE, ROSS MI et al. Sarcoma of breast: implications for extent of therapy. *Surgery* 1994; 116(3): 505-9.
4. HUVOS AG, LUCAS JC, FOOTE JR. FW. Metaplastic breast carcinoma. Rare form of mammary cancer. *N Engl Med* 1973; 73: 1078-82.
5. KAUFMAN MW, MARTI JR, GALLAGER HS, HOEHN JL. Carcinoma of the breast with pseudodousarcomatous metaplasia. *Cancer* 1994; 53: 1908-17.
6. MAEMURAM, LINO Y, OYAMAT et al. Spindle cell carcinoma of the breast. *Jap J Clin Oncology* 1997; 27: 46-50.
7. MCGOWAN TS, CUMMINGS BJ, O'SULLIVAN et al. An analysis of 78 breast sarcoma patients without distant metastasis at presentations. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000; 46 (2): 383-90.
8. WARGOTS ES, DEOS PH, NORRIS HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. Spindle cell carcinoma. *Hum Pathol* 1989; 20: 732-40.

Endereço para correspondência:

Dr. Juvenal Mottola Jr.
R. Aluisio Azevedo, 318/32
02021-030 – São Paulo, SP
E-mail: jmottola@uol.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.¹

Diferente

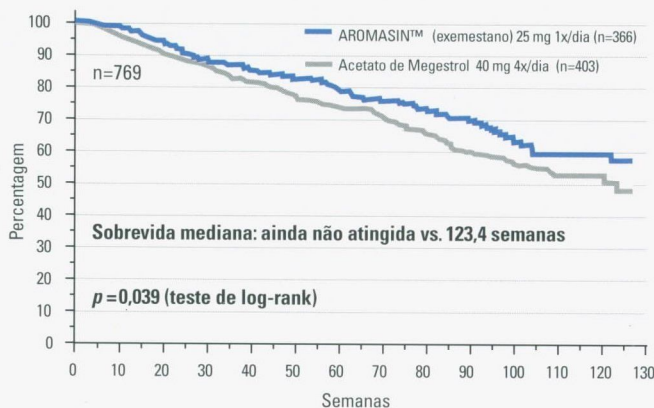
O primeiro e único inativador irreversível da aromatase por via oral.¹

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

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

Posologia: 1 drácea 25mg 1 vez ao dia.

Sobrevida de 60% em 2 anos¹



Referências: 1. Kaufmann et al (Exemestane Study Group). Exemestane Is Superior to 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

PHARMACIAOncologia

AROMASIN™
Exemestano
dráneas

EDITORIAL

BIOÉTICA E MASTOLOGIA

Cícero de Andrade Urban

ARTIGOS ORIGINAIS

TRATAMENTO DO CÂNCER DA MAMA NOS ESTÁDIOS CLÍNICOS II E III OPERÁVEIS: O IMPACTO DA QUIMIOTERAPIA ASSOCIADA À HORMONIOTERAPIA

*Vera Lúcia Barreto, Maria Goretti Freire de Carvalho,
Maira Caleffi, Alexandre Oliveira Sales*

LINFADENECTOMIA AXILAR – ANÁLISE RETROSPECTIVA DE 470 CASOS DE CÂNCER DA MAMA EM DIFERENTES ESTÁDIOS CLÍNICOS

*Wagner Antônio Paz, Soraya de Paula Paim, Gustavo Lanza de Mello,
Kerstin Kapp Rangel, Rodrigo Campos Christo, Flávia Komatsuzaki*

TRATAMENTO CONSERVADOR DO CÂNCER DA MAMA – ESTUDO RETROSPECTIVO DE 89 CASOS

*Sérgio B. B. Hatschbach, Raul F. Pizzatto, José C. Linhares,
João A. Guerreiro, Luiz C. Bredt, Fábio L. B. Cury*

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

CÂNCER DA MAMA: FATORES DE RISCO, PROGNÓSTICOS E PREDITIVOS

José Carlos Pascalicchio, Carlos Elias Fristachi, Fausto Farah Baracat

RELATOS DE CASO

DERMATOMIOSITE – SÍNDROME PARANEOPLÁSICA DO CÂNCER DA MAMA

*Leônidas Noronha Silva, Eurico C. R. Campos, Ricardo Gama,
Anileida L. Ribeiro dos Santos Loureiro, João Carlos Simões*

CARCINOSSARCOMA DA MAMA FEMININA: TUMOR MESENQUIMAL DE ABORDAGEM AXILAR DIFERENCIADA

*Juvenal Mottola Jr., Acir André Novaczyk, Fábio Martins Laginha,
Cristina Paula Castanheira, Maria do Carmo Assunção*