

ISSN 0140-8058  
volume 12  
número 2  
abr·mai·jun/2002

Revista Brasileira de

# MASTOLOGIA

1 2 3 4 2002



Suas pacientes merecem  
a qualidade da marca líder  
em todo o mundo.<sup>1</sup>

# Arimidex<sup>®</sup>

Anastrozol

Pode ser considerada  
**A NOVA TERAPIA PADRÃO OURO**

Substituindo o tamoxifeno no tratamento de primeira linha  
de câncer de mama avançado e sensível a hormônio em  
pacientes na pós-menopausa.<sup>2,3,4</sup>

Referência:

(1) Dados do IMS Health Q3 2001. (2) Bonneterre J *et al.* Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex randomised group efficacy and tolerability study. *J Clin Oncol* 2000; 18(22): 3748-57. (3) Nabholz JM *et al.* Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomised trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18(22): 3758-67. (4) Bonneterre J *et al.* Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92(9): 2247-58.

Maiores informações sobre o produto à disposição da classe médica mediante solicitação.  
ACCESS net / SAC 0800 14 55 78

AstraZeneca do Brasil Ltda. • Rod. Raposo Tavares km 26,9 • 06714-025 • Cotia • SP  
ACCESS net / SAC 0800 14 55 78 • [www.astrazeneca.com.br](http://www.astrazeneca.com.br)

# MASTOLOGIA

Fundador: Antônio S. S. Figueira Filho (PE)

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

SBM - Praça Floriano, 55 - sala 801 - CEP 20031-050 - Centro - Rio de Janeiro-RJ  
Tel.: (21) 2262-7306/2220-7111 - Fax: (21) 2524-6227/e-mail: sbmasto@domain.com.br

volume 12

número 2

abr • mai • jun/2002

## Revista Brasileira de Mastologia

### Editor Geral

Maurício Magalhães Costa (RJ)

### Editores Adjuntos

Paulo Maurício Soares Pereira (RJ)

Luiz Gerk Quadros (SP)

### Conselho Editorial

Christina Helena de Toledo Pelizón (SP)

Roberto Arcuri (RJ)

Henrique Pasqualette (RJ)

Cláudio Kemp (SP)

Rossano Araújo (PE)

Jairo Coelho (MG)

Roberto Hegg (SP)

Ruffo de Freitas Jr. (GO)

Aroldo Braga Filho (RS)

Maciel de Oliveira Matias (RN)

Sérgio Juaçaba (CE)

Sérgio Hatschbach (PR)

Vinícius Budel (PR)

## Sociedade Brasileira de Mastologia

Fundador: Alberto L. M. Coutinho

### Gestão 2002-2004

#### Presidente

Ezio Novais Dias (BA)

#### Vice-Presidente Norte

Gerson Mourão (AM)

#### Vice-Presidente Nordeste

Antonio Fortes de Pádua Filho (PI)

#### Vice-Presidente Centro-Oeste

Carlos Inácio de Paula (GO)

#### Vice-Presidente Sudeste

Mário Mourão Netto (SP)

#### Vice-Presidente Sul

Carlos Henrique Menke (RS)

#### Secretário-Geral

José Ricardo Conte Souza (RJ)

#### Secretário Adjunto

José Roberto Morales Piato (SP)

#### Tesoureiro Geral

Flávia Maria Souza Clímaco (RJ)

#### Tesoureiro Adjunto

Waldeir José de Almeida Jr. (MG)

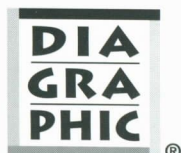
#### Conselho Deliberativo

Alfredo Carlos S. D. Barros (SP)

#### Comissão Científica

Diógenes Luiz Basegio (RS)

Programação Visual  
Produção Gráfica



EDITORA

Diagraphic Editora

Av. Paulo de Frontin 707 - Rio Comprido  
CEP 20261-241 - Rio de Janeiro-RJ  
Telefax: (21) 2502.7405  
e-mail: editora@diagraphic.com.br  
www.diagraphic.com.br

Revista Brasileira de Mastologia / Sociedade Brasileira de  
Mastologia - vol. 1, n. 1 (ago. 1991). - Rio de Janeiro:  
Diagraphic, 1991-  
v.: il.; 28 cm

Trimestral

Órgão oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia.

Editado pela Aldeia Editora até o vol. 11, n. 4.

ISSN 0140-8058

1. Mastologia - Periódicos I. Sociedade Brasileira de Mastologia.

CDU 618.1905

CDD 618.1905

## Sumário

### Revista Brasileira de Mastologia

volume 12  
número 2  
abr • mai • jun/2002

#### 5 Editorial

Tratamento com reposição hormonal e risco para câncer de mama: considerações sobre o estudo WHI. Quo vadis? | Laurival A. De Luca

#### 9 Editorial

Resumos de teses de mastologia | Maurício Magalhães Costa

#### 11 O uso do bloqueio braquial na redução e/ou no controle da dor no pós-operatório

Artigo Original *The use of brachial blocking in the reduction and/or control of pain*

Délcio Scanduzzi  
Cibele Chapadeiro  
Luiz Humberto Toyoso Chaem  
Manoel Pereira da Silva Neto  
Ana Cláudia Yokoyama dos Anjos  
Leandro O. F. Vito

#### 15 Características epidemiológicas do câncer de mama no estado da Paraíba

Artigo Original *Epidemiologic characteristics of breast cancer in the State of Paraíba, Brazil*

Cláudia Studart Leal  
Karla Roberta Ramos Almeida Santos  
Henrique Gil da Silva Nunesmaia

#### 23 Avaliação dos fatores prognósticos e preditivos de associação no câncer mamário durante a gestação

Artigo Original *Prognostic factors associated in the breast cancer during pregnancy*

Rogério Grossmann  
Cláudia G. Zettler  
Roberto Saccozzi  
Simão Grossmann

#### 29 O laudo mamográfico e a recomendação de conduta

Artigo de Revisão *The mammographic report and the recommendation of the course of action*

Hélio Sebastião Amâncio  
Camargo Júnior

#### 33 Significância prognóstica dos receptores hormonais e do c-erbB-2 no câncer da mama feminina

Artigo de Revisão *Prognostic significance of hormonal receptors and c-erbB-2 status in the woman breast cancer*

Evaldo de Abreu  
Sérgio Koifman

#### 41 Cisticercose da mama

Relato de Caso *Cysticercosis of the breast*

Cecília Ribeiro de Lacerda Scaglioni  
Luís Cláudio dos Santos  
Regis Leite L'Abbate  
Adilson Savi  
Daniela Savi

#### 44 Metástase linfonodal em cistosarcoma *Phyllodes* da mama: relato de caso

Relato de Caso *Cystosarcoma Phyllodes of the breast metastatic to lymph nodes: case report*

Sérgio Bruno Bonatto Hatschbach  
José Clemente Linhares  
João Antônio Guerreiro  
Tereza Cristina Cavalcante  
Viviane Coimbra Augusto  
Luis César Bredt  
Murilo de Almeida Luz

#### 47 Estudo comparativo da presença dos fatores prognósticos p53, cerbB-2, E-caderina e receptor de estrógeno no câncer primário da mama e sua recidiva local

Resumo de Tese

José Luiz Pedrini

#### 48 Um estudo da expressão de marcadores imunoistoquímicos (receptor de estrogênio, p53 e HER-2) e fatores anatomoclínicos em pacientes com câncer de mama axilo-negativas

Resumo de Tese

Gilberto Uemura

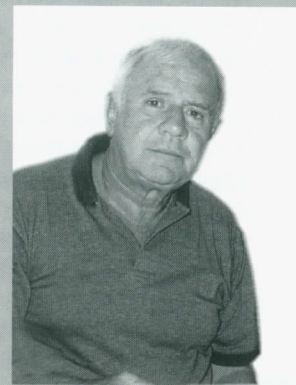
#### 49 Punção aspirativa por agulha fina: estudo comparativo entre dois diferentes dispositivos para a obtenção da amostra citológica

Resumo de Tese

Ruffo de Freitas Júnior

# Tratamento com reposição hormonal e risco para câncer de mama: considerações sobre o estudo WHI. Quo Vadis?

Editorial



Laurival A. De Luca

Não serão tantas as controvérsias registradas na história da medicina como as despertadas pela terapia de reposição hormonal (TRH) e aumento da incidência do câncer de mama (CM). A complicada trama estatística dos estudos epidemiológicos, longe de propor regras aceitáveis para orientação clínica, gera dúvidas entre os médicos, desperta emoções e confunde a opinião pública. Parece que assistimos a imenso *video game* produzido por grandes instituições científicas, patrocinado por gigantes da indústria farmacêutica e encenado por talentosos pesquisadores. Os dados são manipulados sem levar-se em conta a ansiedade dos espectadores. Pesquisas epidemiológicas e experimentais contraditórias, cujos resultados são divulgados em manchetes da imprensa inconseqüente, provocam pânico coletivo, sem escoimar o verdadeiro do tendencioso.

A última publicação de um grupo de epidemiologistas reunidos num programa designado Women's Health Initiative (WHI)<sup>(1)</sup> resultou em noticiário alarmante e mereceu destaque em revistas médicas. O que seria simples comunicação científica virou tormenta social que obrigou o imediato pronunciamento mais sereno e esclarecedor de entidades especializadas como a Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetria (Febrasgo) e a Sociedade Brasileira de Climatério (Sobrac). Este editorial pretende amainar a tempestade, diluir apreensões e adequar o intrigante estudo à realidade da TRH na menopausa e no risco de câncer de mama.

Antes de esmiuçar o artigo do WHI, é preciso rever os resultados de reconhecidos inquéritos epidemiológicos realizados nos últimos cinco anos, os quais antecipam que o tumulto atual não passa de terremoto em caçarola.

Em 1997, um grupo de estudo epidemiológico (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer) publicou, em *Lancet*<sup>(2)</sup>, as conclusões de vasta metanálise incluindo 95% de todas investigações até aquele ano (51 estudos). Foram reavaliadas 52.705 mulheres com CM e 108.411 controles, sem CM. Das usuárias, 80% receberam só estrogênios e 20%, várias associações de estrogênios com progesterona. O risco relativo (RR) de CM foi 1,53 entre usuárias de estrogênios isolados contra 1,34 entre as usuárias de TRH combinada. Na reavaliação dos resultados, o RR de incidência de câncer foi de 1,14 para a usuárias em geral e de 1,35 após uso prolongado (dez anos). O risco aumentou desde o início do tratamento e em 2,3% para cada ano de uso, o que significa acréscimo adicional de 6/1 mil mulheres-ano, ou de 60/10 mil mulheres ano<sup>(3)</sup>. Este índice é aproxima-

Professor de Ginecologia; diretor do Centro de Avaliação em Mastologia; coordenador do curso de pós-graduação em Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina de Botucatu/Unesp

damente o mesmo observado em mulheres sem TRH, que é de 2,8%. Após a interrupção da TRH o efeito sobre a incidência de CM regrediu, praticamente desaparecendo em de cinco anos. Esta observação é interessante porque o risco natural não tende a regredir com os anos de menopausa. Apesar da sua grande dimensão, esta metanálise não informa sobre diferenças de risco com várias fórmulas hormonais.

O chamado Estudo de Iowa (Iowa Women's Health Study)<sup>(4)</sup>, publicado em 1999, revelou resultados curiosos e inconsistentes, relacionados a 37.105 mulheres avaliadas. Não houve risco para a neoplasia ductal invasiva ou *in situ*. Mas houve pequeno aumento de risco com menos de cinco anos de TRH para carcinomas especiais e de prognóstico mais favorável (tumores papilíferos, colóides, medulares e tubulares). Não há explicação nem interesse nestes resultados, pois estes tumores correspondem a somente 5% dos carcinomas de mama.

Em 1999, Lando *et al.* (Center for Disease Control and Prevention, Atlanta)<sup>(5)</sup> avaliaram 73.253 mulheres. A taxa estimada de incidência foi de 326/100 mil mulheres-ano entre as não-usuárias de TRH, contra 225/100 mil entre as usuárias. Não houve aumento de incidência. O RR foi de 0,8 (IC = 0,6-1,1). Não houve, também, tendência ao aumento de risco com a duração do tratamento: menos de três anos = 0,9, entre três e nove anos = 0,5 e mais de dez anos = 0,8. Os autores concluem que o estudo baseado em representativa coorte nacional com seguimento de até 22 anos não demonstrou risco de CM associado à TRH.

O Nurse's Health Study<sup>(6)</sup> indicou tendência de aumento de risco com tratamento combinado, mas não com estrogênios isolados: para cada ano de uso de TRH combinado cresceu 9% (RR = 0,9) contra 3,3% (RR = 1,03) para cada ano de uso só com estrogênios.

A análise da coorte sueca também encontrou maior risco com o tratamento combinado: em seis anos ou mais, o risco de CM aumentou em 70% (RR = 1,7); entre um e seis anos de uso, o risco foi de 40% (RR = 1,4). Não houve aumento de risco com estrogênios isolados<sup>(7)</sup>.

Pouco antes de entrarmos neste terceiro milênio, em resumo, as hipóteses prevalentes indicavam a ausência de risco com uso de estrogênios. Quanto à TRH combinada, se houvesse qualquer risco, ele seria muito pequeno<sup>(8-10)</sup>.

Logo no começo de 2000, duas publicações mereceram inusitado destaque, iniciando a época do terror progestínico. Seus autores concluíram pela responsabilidade da progesterona no aumento de risco de CM. A imprensa promoveu a revolução que colocou em polvorosa tanto leigos quanto médicos. Entretanto a reavaliação destas duas investigações aponta causas de erro que abalam os resultados, não se justificando a celeuma despertada. Os dois inquéritos<sup>(11, 12)</sup> foram publicados com 20 dias de diferença, entre 20 de janeiro e 16 de fevereiro. A investigação de Schairer *et al.* mostrou RR = 1,2 em mulheres que usaram só estrogênios e RR = 1,4 nas que adotaram tratamento associado. Em quatro anos, os riscos relativos aumentaram 0,01 ao ano para as usuárias de estrogênios e em 0,08 para usuárias do tratamento combinado. Saliente-se que só 4% das mulheres na coorte receberam tratamento combinado, e em 5% não foi identificado o esquema de reposição. Além do mais, não há informações sobre a existência de fatores de risco na coorte, portanto os resultados são discutíveis. Os riscos foram detectados somente em mulheres com índice de massa corpórea inferior a 24,4 quilogramas por metro quadrado. O aumento na incidência do CM e a diferença observada entre os dois esquemas foram muito discretos. Mas tais resultados inconsistentes foram suficientes para incriminação da progesterona. A investigação epidemiológica de Ross *et al.* é ainda mais estranha. Os resultados analisados sem idéias preconcebidas não merecem a importância que lhes foi atribuída. Em cinco anos, o RR = 1,1 (10%) é insignificante. Entre usuárias de terapia associada o RR = 1,4 é muito discreto. Quando o esquema combinado foi seqüencial, o RR foi de 1,38; quando contínuo, o risco relativo não aumentou (RR = 1,09). Outra vez a progesterona foi incriminada, com o agravante do maior risco causado pelo esquema seqüencial (observação que dois anos depois seria contestada pelo WHI).

Entretanto, em meio à repercussão negativa da época, Walter Willett<sup>(13)</sup>, um dos líderes destes estudos e mestre conceituado do Departamento de Epidemiologia da Harvard Medical School, enfatizou que o uso da TRH em curto prazo (dois ou três anos) não deve ser influenciado pelo temor de risco de câncer de mama. Sabíamos, assim, que a reposição hormonal durante curto prazo não se associa com o CM, enquanto a longo prazo, mais de cinco anos, tem discreto aumento de risco.

Mas o pior estava para chegar. Em julho de 2002, a mais sensacionalista das investigações veio a público. Patrocinado por conceituada empresa farmacêutica (Wyeth-Ayerst) e integrado por epidemiologistas de várias instituições científicas americanas, formou-se o grupo chamado Women's Health Initiative (WHI), que se propôs a estudar, entre outros assuntos, o risco de câncer de mama em mulheres que usavam TRH na menopausa. O primeiro estudo epidemiológico duplo-cego,

aleatório e controlado, há tantos anos esperado, iniciou o recrutamento de mulheres em menopausa em 40 clínicas dos EUA entre 1993 e 1998. Pretendia-se verificar a incidência de CM em dois grupos de mulheres saudáveis com útero. Num deles, 8.506 eram tratadas com estrogênios conjugados (0,625mg) associados ao acetato de medroxiprogesterona (AMP) (2,5mg) por comprimidos usados continuamente. No outro, 8.102 (grupo-controle) tomavam placebo. O estudo foi delineado para começar em 1998 e ser concluído em 2005 (oito anos e meio de duração). Porém a investigação foi interrompida com 5,2 anos de seguimento. A ansiedade pelos resultados cedeu lugar à perplexidade. Observaram-se efeitos adversos, entre os quais disfunção coronariana, embolia pulmonar, AVC e câncer de mama, cuja incidência ultrapassava limites de segurança, superando benefícios esperados na redução dos riscos de osteoporose e câncer colorretal.

Este editorial é limitado a considerações sobre aumento de risco de câncer de mama. Em primeiro lugar, de 8.506 pacientes recebendo hormônios, 3.444 tiveram sangramento uterino durante o estudo, sendo excluídas do método duplo-cego (o artigo não deixa claro se foram submetidas a outro tipo de tratamento). Configura-se um fator de erro. Também, houve desistência de número apreciável de mulheres: 42% no grupo com TRH e 38% no com placebo. Será que estes eventos não interferiram nos resultados?

O risco relativo de CM foi de 1,26. Nenhum fato novo neste índice, pois mostramos que riscos iguais e até maiores foram encontrados em outras investigações. O risco absoluto, isto é, o excesso de número de casos atribuído à TRH foi baixo: oito casos adicionais em 10 mil mulheres/ano, enquanto o risco absoluto no grupo placebo foi um pouco menor. Uma das informações de maior destaque é de que o risco de CM tornou-se aparente apenas cinco anos depois da *randomização*, quando a curva de incidência aumentou mais rapidamente no grupo com TRH do que no grupo placebo. O excesso de 26% no risco relativo é o mesmo observado na metanálise de 1997<sup>(2)</sup>, que relatou 15% de aumento do risco relativo até cinco anos e 53% para mais de cinco anos de uso da associação estrogênios + progesterona. E corresponde, também, ao aumento de risco não-significativo de 27% em 6,8 anos de seguimento apontado pelo estudo Hers<sup>(14)</sup>.

O *trial* limitou-se a um único esquema de TRH. É impossível saber se os resultados se aplicam a outras formulações, a doses menores e a outras vias de administração.

Não houve aumento de incidência de lesões precursoras. Mas não há referências sobre o estadiamento da doença nos dois grupos: eram tumores pequenos ou grandes? Diferenciados ou indiferenciados? Axilas positivas ou negativas? Estas anotações seriam importantes porque há concretas evidências de que o CM surgido durante a TRH é menos agressivo e associado com maior duração da sobrevivência. Não se deu ênfase ao fato de a mortalidade por câncer de mama não diferir nos dois gru-

pos. Inclusive séria omissão do WHI foi não comparar a qualidade de vida nos dois grupos durante os cinco anos de estudo.

Fletcher e Colditz<sup>(15)</sup>, sempre temerosos da TRH, formulam a seguinte interrogação: como devem reagir os médicos práticos e os milhões de mulheres que usam TRH combinada aos inesperados e inquietantes resultados deste estudo? A meu ver não são inquietantes nem inesperadas. Têm razão, mas não são originais. Recomendam, com base nestes resultados, que mulheres saudáveis não usem TRH para prevenir doenças crônicas. São receios infundados, pois há vários anos especialistas de bom senso limitam a TRH a mulheres com sintomas e sinais climatéricos. O tratamento prolongado a dez ou 15 anos é limitado a casos selecionados e quando plenamente necessário. Aliás, esta observação é irrelevante porque a aderência à reposição hormonal é muito pequena em longo prazo, não tendo força estatística para qualquer avaliação. O fato novo é contra-indicar TRH na prevenção primária da doença coronariana, cuja discussão não é pertinente a este editorial.

Os estudos epidemiológicos são inconsistentes e contraditórios, bem como as experiências animais e as pesquisas biomoleculares. Os estudos clínicos são mal-aceitos. Portanto não há evidências suficientes para condenar o uso da progesterona. Senão, vejamos:

Aproximadamente 38% das mulheres em menopausa nos Estados Unidos usam tratamento de reposição hormonal. Em 2000, 46 milhões de receitas para estrogênios conjugados (Premarin) contribuíram para US\$ 1 bilhão de dólares em vendas. A mesma fórmula usada no WHI (Prempo nos EUA, Premelle no Brasil) teve 22,3 milhões de receitas médicas<sup>(15)</sup>. Em 1995, 800 milhões de prescrições de progesterona foram aviadadas nos Estados Unidos e 600 milhões na França<sup>(16)</sup>. Entre 1983 e 1987, a incidência de CM na França foi de 64.4/100 mil mulheres/ano, e nos Estados Unidos, de 89.2/100 mil mulheres/ano<sup>(17)</sup>. Entretanto, no país europeu, cuja população é bem menor, o consumo de progesterona foi dez vezes maior. A experiência australiana<sup>(18)</sup> sugere que o acetato de medroxiprogesterona, mesmo em doses altas (5mg a 100mg), não se associa ao aumento da incidência de recidivas ou de metástases em mulheres climatéricas com história de câncer de mama. Não foi anotado risco em 1.150 mulheres portadoras de doenças benignas da mama tratadas com progesterona em doses maiores que as usadas na menopausa e acompanhadas durante dez anos<sup>(19)</sup>. No X Congresso Internacional sobre Menopausa realizado em Berlim (junho de 2002), a generalidade dos trabalhos oficiais ou inscritos não mostrou aumento da incidência de CM devido ao uso combinado da TRH ou em qualquer outra formulação. Torgenson<sup>(20)</sup>, em recente metanálise de 19 investigações randomizadas, observou RR = 1,1 em 5.610 mulheres usando TRH durante três anos, contra RR = 1,4 em mulheres sem TRH, reafirmando a segurança do tratamento em curto prazo.

Há insuficiência de provas nos numerosos estudos experimentais sobre os efeitos farmacológicos da

progesterona sobre as células ductais. Segundo alguns, as norprogesteronas, mas não o AMP, aumentariam o risco. Elas parecem reduzir globulina carreadora dos hormônios sexuais (SHBG), aumentando o estradiol livre que ativa fatores pró-mitóticos do tipo IGF-1. Outros estudos biomoleculares *in vitro* e *in vivo* mostram ação inversa. Neste caso, elas inibiriam a expressão da proteína bcl-2, aumentando o efeito pró-apoptótico do gene p53 e inibindo a sua mutação em células neoplásicas. Portanto, resultando o câncer da maior proliferação e menor apoptose, a progesterona teria efeito protetor<sup>(21, 22)</sup>. As mitoses ocorrem enquanto as células estão em divisão. As células alveolares e ductais maduras perdem o potencial de divisão oncogênica. Na gravidez, possivelmente pela ação de altas concentrações de progesterona, há ação antimitótica e o risco de câncer não aumenta<sup>(21, 23)</sup>.

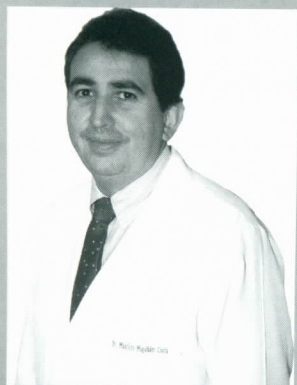
Afinal, a sumária revisão dos estudos epidemiológicos e experimentais mostram o imenso abismo entre seus resultados e a aplicação clínica. Tem-se a sensação de que bilhões de dólares investidos em pesquisa em décadas de estudos e incontáveis publicações resultaram em muito pouco. Mas é inútil a lamentação. Precisamos conservar a receptividade ao avanço científico e extrair dele o necessário em favor da saúde. Adotar cautela, comportamento ético e humildade para reconhecermos que "nosso conhecimento é uma gota comparada ao oceano de nossa ignorância". Evitemos que o temor de um mal nos conduza a um mal maior, no dizer de Horácio: *Dum vitant stulti vitia in contraria current.*

*Quo Vadis?* Da análise do WHI confrontada com outras investigações, podemos dar provimento às seguintes recomendações para uso clínico:

- a TRH é indicada a mulheres com sintomas e sinais climatéricos e àquelas com risco de osteoporose. O tratamento é dispensável para mulheres saudáveis;
- de preferência, adotar tratamento com TRH por curto prazo, isto é, que não ultrapasse cinco anos;
- prescrever, preferencialmente, as menores doses de estrogênios e de progesterona, necessárias para remissão dos sintomas;
- quando necessária a TRH convencional, para manter a qualidade de vida, ela pode ser utilizada durante muitos anos porque o risco absoluto de câncer de mama é pequeno;
- Serms e fitoestrogênios são alternativas cabíveis, mas nenhum deles tem efeito tão considerável como os estrogênios para dar qualidade à vida;
- A investigação da WHI merece respeito pelo seu adequado delineamento. No entanto contém pontos obscuros, e o fato de ter sido interrompida por medidas de segurança não altera a conduta terapêutica vigente;
- não há evidências para a condenação da progesterona como causadora de câncer de mama. Ela é indispensável para proteção do endométrio nas doses habituais dos produtos farmacêuticos;
- não dê todo crédito ao que dizem as estatísticas até que tenha cuidadosamente considerado o que elas não dizem (William W. Watts).

## Referências bibliográficas

1. WHI (Women's Health Initiative). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post-menopausal women. *JAMA* 2002; 17: 321-33.
2. COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1947-1059.
3. NEVES E CASTRO M. Where are we now. p. 141-5. *In*: NEVES E CASTRO M, WREN BG. (eds.) *Menopause: hormone and cancer*. Parthenon Publishing, 2002.
4. GAPSTUR SM, MORROW M, SELLERS TA. Hormone replacement therapy and favorable pathology. *JAMA* 1999; 281: 2091-7.
5. LANDO JF, HECK KE, BRETT KM. Hormone replacement therapy and breast risk in a nationally representative cohort. *Am J Prev Med* 1999; 17: 176-80.
6. COLDITZ GA, ROSNER B. Nurse's Health Study Research Group: use of estrogen plus progestin is associated with greater increase in breast cancer risk than estrogen alone. *J Epidemiol* 1998; 147(supp): 64S.
7. PERSSON I, WEIDERPASS E, BERGKVIST L *et al*. Risk of breast and endometrial cancer after estrogen and progestin replacement. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 253-60.
8. BUSH TL, WHITEMAN MK. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 1999; 281: 2140-1.
9. CREASMAN WT. Is there association between hormone replacement therapy and breast cancer? *J. Women's Health* 1998; 7: 1231-46.
10. MAGNUSSON C, BARON JA, CORREIA N. *et al*. Breast cancer risk following long-term oestrogen and oestrogen-progestin replacement therapy. *Int J Cancer* 1999; 81: 339-44.
11. SCHAIRER C, LUBIN J, TROISI R *et al*. Menopause estrogen and estrogen progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485-91.
12. ROSS RK, PAGANINI-HILL A, WAN PC, PIKE MC. Effect of hormone replacement therapy and breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2002; 92: 328-32.
13. WILLET WC, COLDITZ GA, STAMPFER M. Post-menopausal estrogen-opposed, non-opposed or none of the above (Editorial). *JAMA* 2000; 283(4).
14. HULLEY S, GRADY G, BUSH TL *et al*. Heart and estrogen/progestin replacement study research group (FERS): randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in post-menopausal women. *JAMA* 1998; 280, 605-13.
15. FLETCHER SN, COLDITZ GA. Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention. *JAMA* 2002, 288 (4): 17.
16. SITRUK-WARE R, PLU-BUREAU G. Progestin and breast cancer risk: state of controversy. p. 123-8. *In*: NEVES E CASTRO M, WREN BG. (eds.) *Menopause: hormones and cancer*. Parthenon Publishing, 2002.
17. MENEGOUZ F, BLACK RJ, ARVEUX P *et al*. Cancer incidence and mortality in France in 1975-1995. *Eur J Cancer Prev* 1997; 16: 442-6.
18. WREN BG. Hormonal therapy following breast cancer. p. 55-66. *In*: NEVES E CASTRO M, WREN BG. (eds.) *Menopause: hormones and cancer*. Parthenon Publishing, 2002.
19. PLU-BUREAU G, LÊ M, SITRUK-WARE R. *et al*. Progestogen use and risk of breast cancer in a cohort study of premenopausal women with benign breast disease. *Br J Cancer* 1994; 70: 270-7.
20. TORGERSON D. Breast cancer and hormone replacement therapy, a review of randomized trials. Abstract view, 11 de junho de 2002. X Internacional Congress on the Menopause, 2002.
21. WREN BG. The use of hormonal therapy for management of severe postmenopausal symptoms following breast cancer. p. 95-104. *In*: GENAZZANI AR. *Hormone replacement therapy and cancer*. Parthenon Publishing, 2002.
22. DELLA MARTINA M. Progestin and breast cancer. Abstract view, 11 de junho de 2002. X International Congress on the menopause, Berlim, 2002.
23. RUSSO J, HU YF, RUSSO IH. Cancer risk related to mammary gland structure and development. *Microsc. Res. Tech* 2001, 52: 204-23.



Maurício Magalhães Costa  
Editor geral da RBM

## Resumos de teses de mastologia

A *Revista Brasileira de Mastologia* é o principal veículo de comunicação da produção científica nacional em mastologia.

Estamos estimulando os leitores a contribuírem com nossa revista e estamos procurando torná-la mais dinâmica e agradável de ser lida.

Brevemente, a *RBM* poderá ser acessada *on-line*.

Objetivando valorizar a produção acadêmica nacional, estamos publicando resumos de teses. Com satisfação apresentamos o resumo da primeira tese de doutorado na área de concentração de mastologia defendida no Brasil, no dia 9 de agosto de 2002, na Unesp/Botucatu.



Ano acadêmico 2002-2003



# MASTER EM MASTOLOGIA

A Universidade de Estudos de Milão, em colaboração com o Instituto Europeu de Oncologia, institui o curso **Master em Mastologia** (com diversas subáreas), com duração de 25 semanas

## Estruturação do curso

**Parte teórica:** com módulos de interesse geral e específico: 136 horas de atividade teórica, equivalentes a 17 créditos formativos (distribuídos em um período de 6 meses), das quais:

- 40 horas de atividade teórica comum a todos (uma vez por semana durante 10 semanas)
- 96 horas de atividade teórica específica (desenvolvida em um período de 6 meses)

**Parte prática:** com módulo apenas de interesse específico:

- 370 horas de atividade prática, com tutor, equivalentes a 21 créditos formativos
- 500 horas de estágio prático, equivalentes a 20 créditos formativos

## Admissão ao curso

O curso *Master* é limitado a um máximo de 32 participantes, subdivididos nas seguintes áreas:

- |                        |                          |
|------------------------|--------------------------|
| – Cirurgia: 12         | – Anatomia patológica: 2 |
| – Radiologia: 3        | – Medicina nuclear: 2    |
| – Cirurgia plástica: 4 | – Radioterapia: 3        |
| – Oncologia clínica: 6 |                          |

## Titulação fornecida

Master Universitário da Universidade de Estudos de Milão

## Pedido de admissão

(enviado até 15 de novembro de 2002)

Carta ao Magnífico Reitor da Universidade de Estudos de Milão acompanhada de:

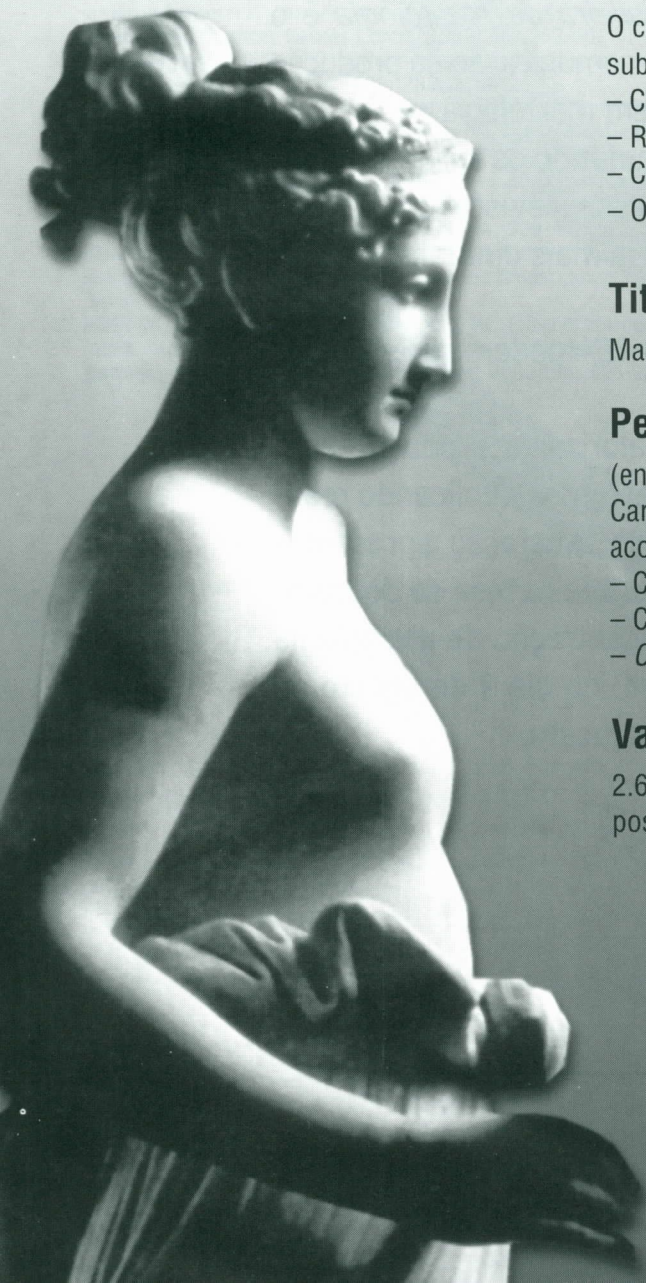
- Cópia autenticada do diploma de médico
- Cópia do certificado de conclusão de residência médica
- *Curriculum vitae* resumido

## Valor da inscrição

2.600 euros, somente no momento da efetiva inscrição (com possibilidade de cobertura por fundos italianos para pesquisa)

### Para maiores informações:

Prof. Giuseppe Viale  
Coordenador do *Master em Mastologia*  
Divisão de Anatomia Patológica e Medicina  
de Laboratório  
Instituto Europeu de Oncologia  
Tel.: 39 02 57489419  
Internet: [www.uni-mi.it](http://www.uni-mi.it); [www.ieo.it](http://www.ieo.it)  
e-mail: [giuseppe.viale@ieo.it](mailto:giuseppe.viale@ieo.it)



# O uso do bloqueio braquial na redução e/ou no controle da dor no pós-operatório

*The use of brachial blocking in the reduction and/or control of pain*

Délcio Scandiuzzi  
Cibele Chapadeiro  
Luiz Humberto Toyoso Chaem  
Manoel Pereira da Silva Neto  
Ana Cláudia Yokoyama dos Anjos  
Leandro O. F. Vito

## Resumo

Os autores apresentam sua experiência com o uso do bloqueio do plexo braquial na redução e/ou no controle da dor no pós-operatório de esvaziamento axilar. Discutem o valor e benefício da técnica, a facilidade de execução e a sua eficiência.

## Abstract

*The authors present their experience with the use of brachial blocking in the reduction and/or control of pain in the postoperative period. They also argue the value and the benefits of the technique, its easy execution and efficiency in the reduction of pain in the armpit after surgery.*

## Unitermos

Plexo braquial  
Esvaziamento axilar  
Câncer de mama

## Key words

Brachial plexus  
Axilar lymphadenectomy  
Breast cancer

## Introdução

O câncer de mama é hoje um problema de saúde pública, sendo a neoplasia mais freqüente nas mulheres acima dos 40 anos.

As cirurgias realizadas têm sido as mastectomias à Patey e à Madden e a quadrantectomia, apesar de se constatar um aumento na aplicação de tratamentos conservadores. Mesmo com a utilização desta técnica em substituição às mastectomias, o esvaziamento axilar ainda é realizado em todos os casos, excetuando-se nos de carcinoma ductal *in situ*, visto que a avaliação axilar continua sendo um fator prognóstico importante.

O esvaziamento axilar tem uma morbidade significativa, que pode levar à dificuldade de movimentação do membro superior homolateral à cirurgia e também ao

linfedema. No pós-operatório imediato, a principal queixa das pacientes é a dor na região axilar, que leva a um desconforto muito grande, não-controlado facilmente por analgésicos<sup>(2-4)</sup>.

Este trabalho tem por objetivo demonstrar a técnica do bloqueio do plexo axilar e avaliar a sua eficácia na redução e no controle da dor no pós-operatório imediato.

O bloqueio foi realizado no intra-operatório, sob visão direta, em pacientes submetidas a mastectomia ou quadrantectomia com esvaziamento axilar.

## Histórico

O valor e os benefícios das técnicas da anestesia local no período pós-operatório são há muito tempo reconhecidos. Assim, em 1935, Capelle irrigava as cicatri-

Aceito para publicação em dezembro de 2001.

Trabalho realizado na Associação de Combate ao Câncer do Brasil Central, Hospital Dr. Hélio Angotti.

zes abdominais com anestésicos locais através de agulhas grossas, inseridas na ferida operatória como pontos de sutura. Em 1951, Gerwing, Thompson e Blades trocaram as agulhas por tubos de polietileno. Apesar das possibilidades de maior infecção, notaram que as pacientes assim tratadas recebiam apenas um quarto da quantidade usual de morfina. Gius, em 1940, descreveu o uso do bloqueio paravertebral com procaína para o tratamento pós-operatório de atelectasias, e Cleland, em 1949, o bloqueio contínuo caudal extradural para casos de cirurgia anorretais, proporcionando, neste paciente, respiração normal e deambulação precoce e indolor. Bonica, em 1953, usou cateter extradural para injeções intermitentes, proporcionando analgesias segmentares sem prejuízo da respiração e dos reflexos da tosse. Dowkins, em 1956, usou lidocaína no espaço extradural em infusão contínua, propiciando analgesia contínua<sup>(1)</sup>.

\* Os efeitos colaterais destas técnicas eram frequentes, levando a hipertensão, infecções e necessidade de cuidados intensivos. Estes trabalhos pioneiros proporcionaram o desenvolvimento e o aperfeiçoamento das técnicas anestésicas para o uso no período pós-operatório.

O procedimento deve ser efetivo, cobrindo toda a área dolorosa, de fácil controle, não produzindo efeitos tóxicos, com efeitos colaterais mínimos e de fácil aplicabilidade.

## Casuística e metodologia

Estudo feito com 74 pacientes portadoras de câncer de mama e submetidas a mastectomia ou quadrantectomia com esvaziamento axilar entre 1997 e 1999.

As pacientes foram divididas em dois grupos, 42 submetidas a bloqueio axilar no peroperatório (grupo-estudo) e 32 não-submetidas ao procedimento (grupo-controle).

As cirurgias foram divididas em quadrantectomias, mastectomias à Patey e à Madden. No grupo-estudo, a proporção foi de 17, 8 e 17, e no grupo-controle foi de 19, 6 e 7.

Foi elaborada uma ficha, preenchida pelo cirurgião, para coleta de dados onde constavam a *identificação do paciente*, *as drogas anestésicas*, *a analgesia pós-operatória* e *os resultados* observados e descritos pela enfermagem.

Todas as pacientes foram submetidas à anestesia geral com as mesmas drogas (Etrane, Thionembatal, Quelicin, Fentanil, Dormonid, Droperidol e Aloferine).

Para o bloqueio axilar foi utilizada solução preparada com 10ml de bupivacaína 0,5% sem adrenalina diluída em 10ml de água destilada.

Utiliza-se escalpe nº 19, que é conectado à seringa com a solução. Fazem-se manobras para identificação do plexo e, sob visão direta, posiciona-se a agulha no perineuro, à altura da desembocadura da veia cefálica. Certifica-se de que não houve punção venosa, prossegue-se a injeção lenta da solução, verificando-se a distensão das estruturas do plexo (**Figuras 1, 2, 3 e 4**).

Para a avaliação da dor consideraram-se a queixa dos pacientes, a necessidade de analgésico no pós-operatório imediato (do término da cirurgia até 12 horas após) e os efeitos indesejáveis apresentados, como agitação, náuseas, vômitos e prurido.

Após a coleta dos dados, estes foram compilados e analisados.

## Resultados

A queixa de dor no pós-operatório foi dividida em leve, moderada e forte, não sendo possível a utilização da escala analógica de dor, visto que, no período pós-operatório imediato, o método era de difícil compreensão para as pacientes.

As alterações pós-anestésicas foram as mesmas nos dois grupos: vômitos, agitação e prurido. O bloqueio do membro superior homolateral ocorreu apenas no grupo-estudo, sendo uma consequência direta do bloqueio axilar. As pacientes eram previamente orientadas quanto à resposta. Percebeu-se

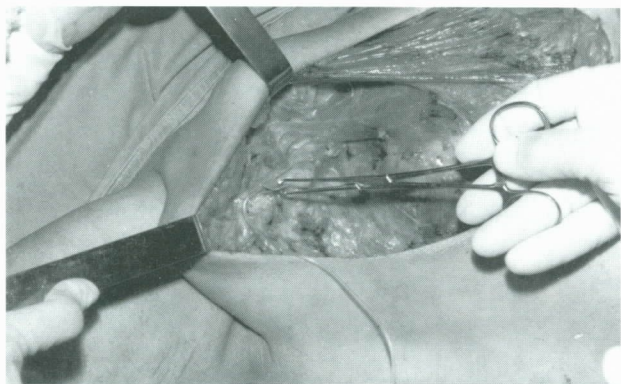


Figura 1: Scalpe 19 posicionado para punção do plexo braquial

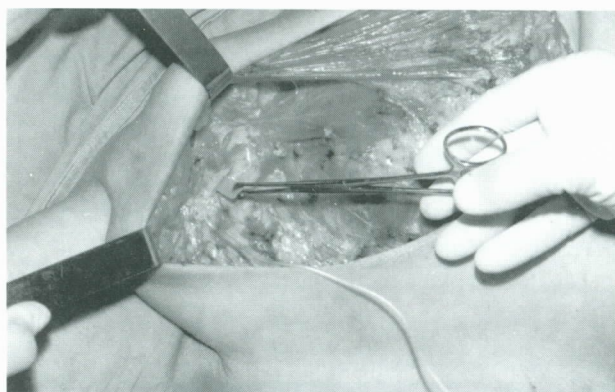


Figura 2: Introdução do scalpe 19 na bainha do plexo braquial

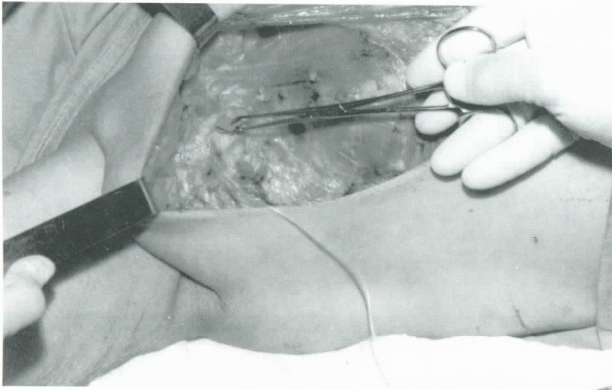


Figura 3: Infiltração do anestésico na bainha do plexo braquial

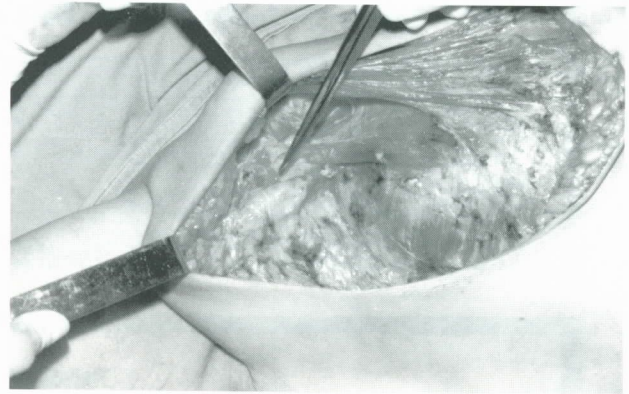


Figura 4: Bainha do plexo braquial distendida.

Tabela 1 – Analgesia pós-operatória em mastectomia

	Efeitos indesejáveis (% com relação aos pacientes com reações)		
	B. homolateral	Prurido	Vômitos
Com bloqueio	17 (49%)	1 (2%)	9 (25,71%)
Sem bloqueio	0	1 (2%)	8 (22,57%)
Subtotal	17 (49%)	2 (4%)	17 (49%)
Total		36	

Tabela 2 – Queixa de dor no pós-operatório

	Leve	Moderada	Forte	Sem dor
Com bloqueio	4	1	2	34
Sem bloqueio	2	3	15	11
Total	6 (8,33%)	4 (5,55%)	17 (23,61%)	45 (62,51%)

ainda, em alguns casos, a dilatação venosa da extremidade distal do membro bloqueado (**Tabela 1**).

No grupo estudo, quatro pacientes tiveram dor leve, uma moderada, duas forte e 34 não tiveram dor. No grupo-controle, duas tiveram dor leve, três moderada, 15 forte e 11 não tiveram dor. Por conseguinte, 75% das pacientes que não tiveram dor pertenciam ao grupo-estudo e 24,5%, ao grupo-controle (**Tabela 2**).

O tempo de início da dor no pós-operatório, no grupo-estudo e no grupo-controle, está descrito na **Tabela 3**.

Pela análise da enfermagem, o grau de satisfação foi baseado não só na queixa de dor, mas no bem-estar físico e emocional apresentado pela paciente, sendo, desta forma, um parâmetro subjetivo. Os resultados

foram divididos em excelente (21), bom (11), regular (oito) e ruim (um). Este item foi aplicado apenas ao grupo-estudo (**Tabela 4**).

## Discussão

A principal queixa pós-operatória das pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico do câncer de mama é a dor, que tem sua explicação no esvaziamento axilar.

Mesmo com o emprego da cirurgia conservadora, o esvaziamento é ainda realizado em praticamente todos os casos, exceção feita ao carcinoma ductal *in situ*, sendo o principal fator prognóstico.

**Tabela 3 – Tempo de início da dor após o término da cirurgia (com bloqueio)**

Intensidade da dor	Tempo de início	Nº de pacientes
Leve	1h a 2h	2
	> 8h	1
Moderada	3h	1
Forte	30min a 5h	3

**Tabela 4 – Grau de satisfação**

	Excelente	Bom	Regular	Ruim
Com bloqueio	21	12	8	1

A dor é uma experiência subjetiva e não existem métodos pelos quais possa ser mensurada no pós-operatório, havendo, pois, indicação para analgesia com o intuito principal de preveni-la.

O bloqueio do plexo braquial, em nosso estudo, apresenta uma série de vantagens que vão desde a sua fácil execução sob visão direta, prolongado efeito analgésico pós-operatório, diminuindo assim a utilização de analgésicos, com atenuação dos custos hospitalares até os poucos efeitos adversos secundários ao agente anestésico.

A opção pela bupivacaína sem vasoconstritor se deve ao fato de que a experiência com adrenalina demonstrou extremo prolongamento do efeito analgésico pós-operatório.

## Conclusão

A técnica de bloqueio do plexo axilar é simples e eficaz na diminuição da dor na axila pós-esvaziamento. Tem baixo custo e é de fácil execução, podendo ser utilizada sempre que o esvaziamento se fizer necessário.

## Referências bibliográficas

1. ARMITAGE EN. Local anaesthetic techniques for prevention of postoperative pain. *British Journal of Anaesthesia* 1986; 58: 790-800.
2. BRIDENBAUGH PO *et al.* Postoperative intercostal nerve block analgesia *versus* narcotic analgesia. *Anesthesia and Analgesia* 1973; 52(1): 81-5.
3. FASSOULAKI A. Brachial plexus block for pain relief after modified radical mastectomy. *Anesthesia and Analgesia* 1982; 61(12): 986-7.
4. SAKATA RK. Bloqueio do plexo braquial com lidocaína ou lidocaína associada com sufentanil por via axilar para operação de membro superior. Estudo comparativo. *Revista Brasileira de Medicina* 1998; 55(9): 709-10.

### Endereço para correspondência

Délcio Scandiuzzi  
Rua Governador Valadares 619 – Centro  
CEP 38010-380 – Uberaba-MG

# Características epidemiológicas do câncer de mama no estado da Paraíba

*Epidemiologic characteristics of breast cancer in the State of Paraíba, Brazil*

Cláudia Studart Leal  
Karla Roberta Ramos Almeida  
Santos  
Henrique Gil da Silva  
Nunesmaia

## Resumo

O câncer de mama é o que mais frequentemente acomete o sexo feminino na maioria das populações, tendo significativa mortalidade e muitos fatores instituídos na sua complexa etiologia multifatorial. O presente estudo teve como objetivo caracterizar variáveis epidemiológicas de probandos com o diagnóstico firmado de câncer de mama no estado da Paraíba. A amostra foi constituída por 274 pacientes atendidas no Hospital Napoleão Laureano, hospital de referência em câncer no estado da Paraíba (João Pessoa-PB), no período de 1998 a 2000. As variáveis epidemiológicas foram obtidas e analisadas através de estatística descritiva e inferencial. Observou-se que a faixa etária situada entre 41 e 60 anos correspondeu a 49,6% dos casos, enquanto que a abaixo de 40 anos correspondeu a 12,1%, sendo a idade de 50 anos a mais afetada (5,3%) no momento do diagnóstico. Observou-se ainda que, na população estudada, o grupo racial caucasóide representou 82% dos casos, enquanto que a população miscigenada, 14,7% dos casos e a população negra, 3,4% dos casos. A análise da história familiar de câncer revelou que, em 47,6% das 84 pacientes avaliadas nesta variável, ela estava presente. O carcinoma ductal infiltrante correspondeu a 87,6% dos diagnósticos identificados.

## Abstract

*Breast cancer constitutes the most frequent neoplasm that affects the feminine sex in the majority populations, with significant mortality and many factors instituted at its multifactorial complex etiology. The present study had as purpose to characterize epidemiologic variables of patients with established diagnosis of breast cancer in the State of Paraíba (Brazil). The sample was constituted by 274 patients consulted, since 1998 until 2000, at Hospital Napoleão Laureano, that is cancer's reference in the State of Paraíba (João Pessoa - Paraíba - Brazil). Epidemiologic variables were acquired and analysed by descriptive and inferencial statistical method. We observed that the rate of population among 41 and 60 years old was 49.6%, while the rate of population down with 40 years was 12.1%, and the age 50 years old was the most affected (5.3%) at the moment of diagnosis. At our sample, we observed that white racial population represented 82% of the cases, while miscellaneous race represented 14.7% and black race represented 3.4%. Analyses of cancer familiar history showed its presence at 47.6% of the 84 patients evaluated to this variable. Infiltrating ductal carcinoma constituted 87.6% of identified diagnosis.*

## Unitermos

Câncer de mama  
Variáveis epidemiológicas  
Epidemiologia descritiva

## Key words

Breast cancer  
Epidemiologic variables  
Descriptive epidemiology

Aceito para publicação em dezembro de 2001.

Serviço de Ginecologia e Mama, Hospital Napoleão Laureano (João Pessoa-PB), Centro de Estudos e Projetos em Saúde Materno-Infantil, Departamento Materno-Infantil, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba (João Pessoa-PB).

## Introdução

O câncer de mama é, na maioria das populações ocidentais, o mais freqüente câncer acometendo a mulher, ao lado do câncer de pele, sendo a segunda causa de morte nas mulheres, só perdendo para o câncer de pulmão. A probabilidade de desenvolver câncer de mama aumenta com a idade; a média e a mediana em nosso país estão entre 65 e 75 anos<sup>(14)</sup>. Estima-se que aproximadamente 10% das mulheres da população geral dos países ocidentais desenvolverão, em alguma época, o câncer de mama<sup>(17)</sup>. Esta estimativa poderá diminuir em algumas subpopulações, como a das mulheres negras<sup>(13)</sup>, ou aumentar, como a das mulheres judias de origem *askenazí*<sup>(14)</sup>.

Muitos fatores já foram identificados como relacionados com a incidência do câncer de mama, além do grupo racial e da faixa etária. Este conjunto de fatores caracteriza a etiologia do câncer de mama como sendo complexa e múltipla. As novas tecnologias da genética molecular estão trazendo para esta área de estudo uma verdadeira revolução no conhecimento dos mecanismos etiológicos, como também na conduta terapêutica, e abrindo perspectivas para a descoberta de medidas de prevenção no futuro. A principal consequência destas inovações foi a descoberta de vários sítios de mutação nos genes BRCA1 e BRCA2 e a detecção destes entre afetados e não-afetados de famílias com segregação de câncer de mama. Este fato tem trazido novas abordagens no diagnóstico e no cálculo de riscos<sup>(14)</sup>.

Mulheres que possuem mães ou irmãs que tenham tido câncer de mama apresentam risco relativo quatro vezes maior de desenvolver a doença do que mulheres da população geral<sup>(5)</sup>. Este risco será maior nas mulheres cujas mães e irmãs desenvolveram o câncer de mama antes da menopausa, quando o câncer for bilateral ou a recorrência familiar atingir dois ou mais parentes em primeiro grau<sup>(17, 18)</sup>. Felizmente, a grande maioria dos casos, cerca de 90% das pacientes com câncer de mama, não possui parente afetado; isto é, são casos isolados nas famílias<sup>(1)</sup>. Outro fator importante é a história reprodutiva; nulíparas e mulheres que tiveram a primeira gestação após os 35 anos de idade apresentam maiores riscos do que as múltiparas. Além disto, a menarca precoce, antes dos 12 anos de idade, e a menopausa tardia, depois dos 50 anos, têm sido descritas como associadas com ligeiro aumento do risco de desenvolver câncer de mama<sup>(9)</sup>. Outras situações, principalmente doenças, têm sido relacionadas com o risco aumentado de câncer de mama. Do primeiro grupo fazem parte as doenças próprias da mama, como as alterações fibrocísticas da mama quando acompanhadas de mudanças proliferativas (papilomatose, hiperplasia epitelial atípica, adenose apócrina atípica, cicatriz radiada), que aumentam o risco de câncer de mama<sup>(3, 6)</sup>. O segundo grupo é formado por neoplasias envolvendo

o aparelho reprodutor, câncer de endométrio e de ovário, onde estudam-se correlações.

A lateralidade do câncer de mama é outro fator a ser considerado no cálculo do risco; por exemplo, mulheres com câncer em uma mama possuem um risco maior de vir a desenvolver câncer na outra mama<sup>(14)</sup>. Este risco é cumulativo e estimado em 1% para cada ano de sobrevivência nas mulheres sem história familiar, e em 2% ao ano nas mulheres com história familiar.

A interferência de alguns hábitos dietéticos tem sido relatada no aumento da incidência entre grupos de uma mesma população, ou entre populações diferentes, tais como a ingestão diária de altas taxas de gordura, tabagismo ou o consumo diário de álcool nos países frios, os quais têm sido responsáveis por pequenas e constantes diferenças de incidência entre determinadas populações<sup>(19)</sup>.

Quanto ao uso prolongado de anticoncepcionais orais aumentar a incidência de câncer de mama, não há um consenso. Exceto o uso de anticoncepcionais na adolescência: quanto mais precoce, maior o risco. A reposição hormonal (estrógenos pós-menopausa) tem sido contra-indicada nos casos de alta incidência familiar<sup>(10)</sup>.

Do ponto de vista genético, o maior avanço foi quanto à localização no cromossomo 17 (17q 21) do BRCA1 e no cromossomo 13 (13q 12-13) do BRCA2 e de suas respectivas mutações. Outros genes têm sido relacionados com o câncer de mama, valendo mencionar o p53, o qual tem sido encontrado em 1% das mulheres com câncer de mama com idade abaixo de 40 anos. Na prática médica, só as mutações detectadas no BRCA1 têm sido utilizadas para os cálculos de riscos, pois a estimativa é de que 85% das mulheres com mutações no gene BRCA1 irão desenvolver câncer de mama no decorrer de sua vida. Além disso, ele tem sido encontrado nas famílias com pacientes com início precoce de câncer de mama e, também, de ovário<sup>(11)</sup>. O BRCA2, apesar de ser relacionado com formas mais agressivas do câncer, apresenta freqüência muito baixa (entre 15% e 20%)<sup>(14)</sup>.

O uso generalizado do teste genético nos países desenvolvidos tem sido motivo de controvérsias, devido não só à relação custo/benefício do exame, mas também a problemas éticos e práticos quanto a medidas de prevenção duvidosas. No entanto há consenso quanto ao uso do teste genético naqueles casos em que é alta a recorrência familiar de câncer de mama, além da incidência de outras formas de câncer.

Considerando que ainda não há uma prevenção para o câncer de mama, há recomendação da Sociedade Americana de Cancerologia (ACS) para que toda mulher assintomática após os 40 anos de idade realize uma triagem para câncer de mama, segundo o seu protocolo. Nos países em que os procedimentos deste protocolo podem ser colocados à disposição da população, esta medida poderá diminuir de modo significativo as taxas de mortalidade pela doença.

O presente estudo foi realizado com o objetivo de caracterizar variáveis epidemiológicas de probandos com o diagnóstico firmado de câncer de mama no estado da Paraíba.

## Método

Os probandos com o diagnóstico firmado de câncer de mama foram representados por pacientes atendidas, no decorrer dos anos de 1998 a 2000, no Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Napoleão Laureano, hospital de referência em câncer no estado da Paraíba (João Pessoa-PB). Os dados foram analisados no Centro de Estudos e Projetos em Saúde Materno-Infantil, do Departamento Materno-Infantil, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba. Os protocolos do presente estudo foram submetidos às comissões de ética das referidas instituições, recebendo aprovação, respectivamente, sob o número 003/2000 e na 10ª Reunião Ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba.

Foram avaliadas retrospectivamente 274 pacientes com diagnóstico estabelecido de câncer de mama. Dados de natureza epidemiológica, representados por faixa etária na época do diagnóstico, grupo racial, história familiar de câncer e diagnóstico histopatológico, foram coletados a partir da análise dos prontuários das pacientes, os quais foram obtidos pelo Serviço de Arquivo Médico (Same) do hospital antes referido.

Para a avaliação geral das variáveis epidemiológicas, realizou-se a análise estatística descritiva. A análise inferencial para comparação das proporções dos tipos histopatológicos de câncer de mama visou testar a homogeneidade entre as amostras das populações estudadas, sendo realizada através do teste de qui-quadrado de Pearson.

## Resultados

No presente estudo, o diagnóstico histopatológico de carcinoma ductal infiltrante detectado na faixa etária de 41 a 60 anos constituiu o diagnóstico de câncer de mama mais freqüente, sendo responsável por 43,4% do total dos casos (**Tabela 1**).

Quanto à distribuição racial da população estudada, 82% corresponderam ao grupo caucasóide; 14,7%, ao grupo miscigenado; e 3,4%, ao grupo negroide (**Tabela 2**).

Com relação aos antecedentes familiares de câncer (não apenas os antecedentes de câncer de mama), os mesmos foram referidos em 47,6% dos 84 casos avaliados para esta variável (**Tabela 3**).

A **Figura 1** ilustra que a idade de 50 anos foi observada como sendo a com maior número de pacientes afetadas (14 casos), equivalendo a 5,3%, de acordo com a análise por idade em que ocorreu o

diagnóstico. Nesta mesma figura, observa-se ainda a ocorrência de câncer de mama em pacientes de faixa etária jovem (abaixo de 30 anos).

Quando se realizou o ajuste das pacientes por idade, observou-se uma freqüência ascendente dos 30 aos 50 anos e descendente dos 50 aos 90 anos, sendo que o segmento descendente correspondeu ao dobro do período etário do segmento ascendente (**Figura 2**).

Quanto ao diagnóstico histopatológico, a **Figura 3** ilustra a proporção dos tipos histológicos, com o carcinoma ductal infiltrante correspondendo a 87,6% dos casos, e, portanto, sendo o diagnóstico mais freqüente.

A maioria dos casos estudados (49,6%) ocorreu na faixa etária situada entre 41 e 60 anos, enquanto que 38,3% ocorreram na faixa etária acima de 61 anos e 12,1%, na faixa etária igual ou inferior a 40 anos (**Figura 4**).

## Discussão

Os resultados da Tabela 1 evidenciam que a faixa etária mais acometida pelo câncer de mama foi aquela situada entre 41 e 60 anos (49,6%), sendo a faixa etária acima de 60 anos responsável por 38,3% dos casos estudados, enquanto que a inferior a 40 anos (12,1%) foi a menos acometida, confirmando a literatura, em que o aparecimento de câncer de mama antes dos 30 anos de idade é considerado excepcional<sup>(16)</sup>. Isto também é ilustrado pela Figura 2, na qual observa-se uma freqüência ascendente dos 30 aos 50 anos, havendo apenas três casos antes dos 30 anos. A Figura 1 mostra que a idade de 50 anos foi a mais acometida no momento do diagnóstico, sendo responsável por 14 casos da amostra da população em estudo, o que equivale a 5,3% dos mesmos. Segundo os dados do Instituto Nacional do Câncer (INCa), embora tenha se observado um aumento sensível mundial de sua incidência em faixas etárias mais jovens, o câncer de mama ocorre preferencialmente após a quarta década<sup>(8)</sup>.

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 2, verificou-se que o grupo racial caucasóide foi o mais acometido (82%) pelo câncer de mama, seguido pelos grupos miscigenado (14,7%) e negroide (3,4%), havendo uma proporção de caucasóides afetadas muito superior à da raça negroide. Assim, pode-se afirmar que as mulheres brancas foram as mais acometidas, pois, segundo os dados epidemiológicos fornecidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), na região Nordeste, 29,7% da população é constituída de brancos e 5,6% de negros, ou seja, a proporção de brancos é de apenas cinco vezes a de negros, confirmando a literatura que relata que as mulheres brancas possuem risco consistentemente elevado para o desenvolvimento de câncer de mama.

**Tabela 1 – Distribuição das pacientes portadoras de câncer de mama atendidas no Hospital Napoleão Laureano (João Pessoa-PB) por diagnóstico histopatológico e por faixa etária em que ocorreu o diagnóstico (1998-2000)**

Diagnóstico histopatológico*		Faixa etária do diagnóstico			Total
		→ 40	41-60	61 →	
Carcinoma ductal infiltrante	<i>n</i>	29	119	92	240
	%	10,6	43,4	33,6	87,6
Sarcoma de células gigantes	<i>n</i>			1	1
	%			0,4	0,4
Carcinoma lobular invasivo	<i>n</i>	2	3	2	7
	%	0,7	1,1	0,7	2,6
Carcinoma tubular	<i>n</i>		2		2
	%		0,7		0,7
Carcinoma mucinoso	<i>n</i>	1	1	3	5
	%	0,4	0,4	1	1,8
Carcinoma papilar infiltrante	<i>n</i>	1	5	4	10
	%	0,4	1,8	1,4	3,6
Carcinoma com metaplasia	<i>n</i>			1	1
	%			0,4	0,4
Carcinoma apócrino	<i>n</i>		2		2
	%		0,7		0,7
Lipossarcoma	<i>n</i>		1		1
	%		0,4		0,4
Carcinoma medular	<i>n</i>		1	1	2
	%		0,4	0,4	0,8
Carcinoma comedônico intraductal	<i>n</i>		2	1	3
	%		0,7	0,4	1,1
<b>Total</b>	<i>n</i>	33	136	105	274
	%	12,1	49,6	38,3	100

\*Classificação histopatológica da OMS (Chaves, 1994).

A incidência, nos Estados Unidos, é de 112,7 novos casos por 100 mil mulheres brancas, quando comparada com a de 95,8 novos casos por 100 mil mulheres negras. Assim, as estatísticas mostram uma incidência de mulheres brancas maior em cerca de 20% em relação às negras. Isto não se deve a fatores de risco divergentes, pois são os mesmos para ambos os grupos raciais. No entanto observou-se que a menopausa na raça negra ocorre, em média, aos 49 anos e de forma natural na maioria das vezes. Já na raça branca, a menopausa ocorre, em média, aos 50 anos e

majoritariamente de forma cirúrgica. Além disso, as mulheres negras geralmente possuem a primeira gestação cerca de dois anos mais cedo que as brancas<sup>(13)</sup>.

O câncer de mama familiar representa apenas 5% a 10% de todos os casos de câncer de mama, mas constitui entidade de muita importância por determinar fator de risco para o desenvolvimento de câncer de mama, além de apresentar características distintas da forma esporádica desta neoplasia. Tem-se verificado que, entre estas, a forma familiar aparece em idades inferiores, possui maior prevalência do câncer

**Tabela 2 – Distribuição das pacientes portadoras de câncer de mama atendidas no Hospital Napoleão Laureano (João Pessoa-PB) por diagnóstico histopatológico e por grupo racial (1998-2000)**

Diagnóstico histopatológico*		Grupo racial			Total
		Caucasóide	Negróide	Miscigenado	
Carcinoma ductal infiltrante	<i>n</i>	190	8	34	232
	%	71,4	3	12,8	87,2
Sarcoma de células gigantes	<i>n</i>	1			1
	%	0,4			0,4
Carcinoma lobular invasivo	<i>n</i>	5		2	7
	%	1,9		0,7	2,6
Carcinoma tubular	<i>n</i>	2			2
	%	0,8			0,8
Carcinoma mucinoso	<i>n</i>	4		1	5
	%	1,5		0,4	1,9
Carcinoma papilar infiltrante	<i>n</i>	10			10
	%	3,8			3,8
Carcinoma com metaplasia	<i>n</i>	1			1
	%	0,4			0,4
Carcinoma apócrino	<i>n</i>	1		1	2
	%	0,4		0,4	0,8
Lipossarcoma	<i>n</i>	1			1
	%	0,4			0,4
Carcinoma medular	<i>n</i>	1	1		2
	%	0,4	0,4		0,8
Carcinoma comedônico intraductal	<i>n</i>	2		1	3
	%	0,7		0,4	1,1
<b>Total</b>	<i>n</i>	218	9	39	266
	%	82	3,4	14,7	100

\*Classificação histopatológica da OMS (Chaves, 1994).

de mama bilateral e geralmente está associada a tumores de ovário e/ou de cólon e/ou de endométrio<sup>(1, 12)</sup>. Conforme os resultados do presente estudo, uma proporção elevada (47,6%) dos probandos apresentou história familiar positiva de câncer. No entanto este achado não está relacionado apenas à presença familiar de câncer de mama, mas também à de qualquer outro tipo de neoplasia.

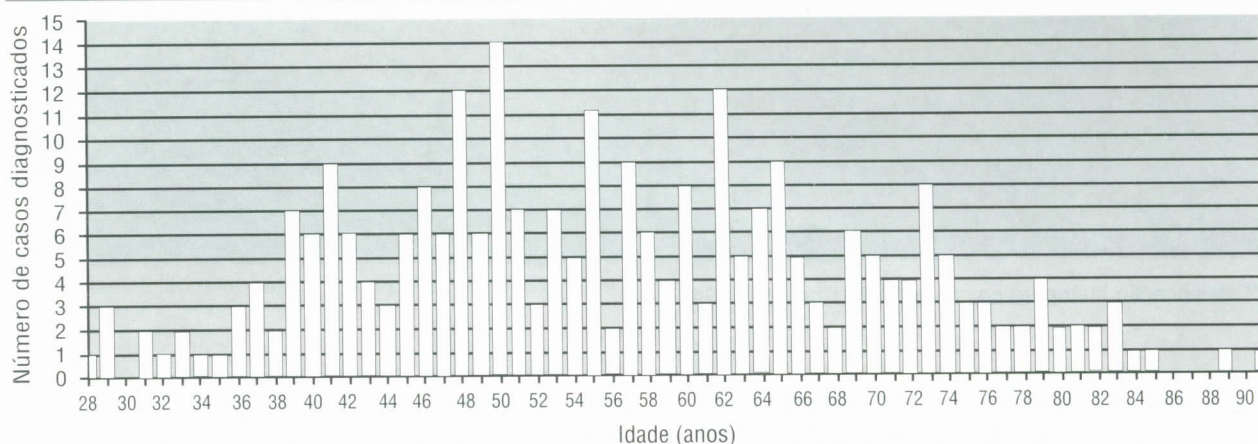
O carcinoma ductal infiltrante corresponde à neoplasia mais freqüente, constituindo de 48% a 75% dos carcinomas da mama<sup>(4)</sup>. A Figura 3 ilustra a proporção

dos tipos de diagnósticos histopatológicos, na qual o carcinoma ductal infiltrante correspondeu ao diagnóstico mais freqüente (87,6%) da amostra em estudo. Quando comparamos a proporção de carcinoma ductal infiltrante em amostras de diferentes populações, como apresentada na **Tabela 4**, verificou-se que houve uma diferença estatística altamente significativa entre as populações testadas ( $\chi^2 = 63,28$ ;  $p < 0,001$ ). Este resultado sugere que cada população deve determinar a proporção dos tipos histopatológicos do câncer de mama, para que haja um conhecimento mais adequa-

**Tabela 3 – Distribuição das pacientes portadoras de câncer de mama atendidas no Hospital Napoleão Laureano (João Pessoa-PB) por diagnóstico histopatológico e por antecedentes familiares de câncer (1998-2000)**

Diagnóstico histopatológico*		Antecedentes familiares		Total
		Presentes	Ausentes	
Carcinoma ductal infiltrante	<i>n</i>	32	40	72
	%	38	47,6	85,7
Carcinoma lobular invasivo	<i>n</i>	2	1	3
	%	2,4	1,2	3,6
Carcinoma tubular	<i>n</i>	2		2
	%	2,4		2,4
Carcinoma mucinoso	<i>n</i>	2		2
	%	2,4		2,4
Carcinoma papilar infiltrante	<i>n</i>	1		1
	%	1,2		1,2
Carcinoma medular	<i>n</i>	1	1	2
	%	1,2	1,2	2,4
Carcinoma comedônico intraductal	<i>n</i>		2	2
	%		2,4	2,4
<b>Total</b>	<i>n</i>	40	44	84
	%	47,6	52,4	100

\*Classificação histopatológica da OMS (Chaves, 1994).

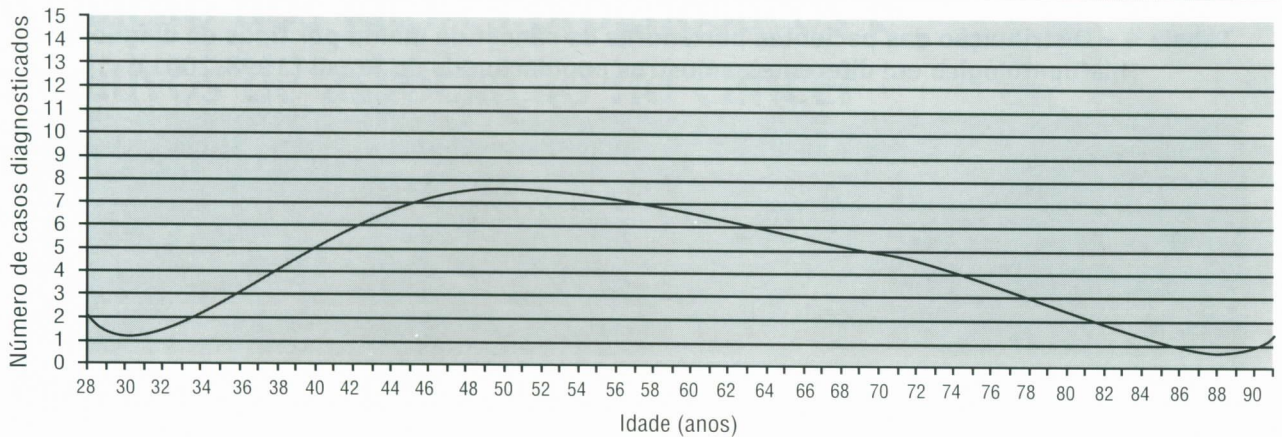


**Figura 1:** Distribuição das pacientes (*n* = 274) portadoras de câncer de mama atendidas no Hospital Napoleão Laureano (João Pessoa-PB) por idade (em anos) em que ocorreu o diagnóstico (1998-2000)

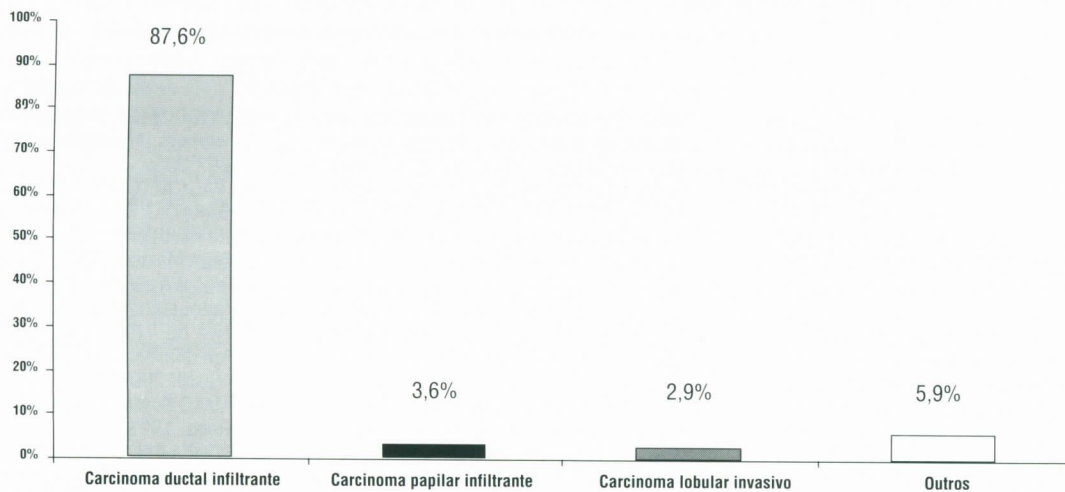
do das variáveis epidemiológicas correlacionadas com estes e um melhor direcionamento das ações médico-preventivas, bem como a promoção de campanhas para a realização do auto-exame, do rastreamento anual do câncer de mama após os 40 anos de idade e do exame clínico semestral após os 25 anos de idade.

## Agradecimentos

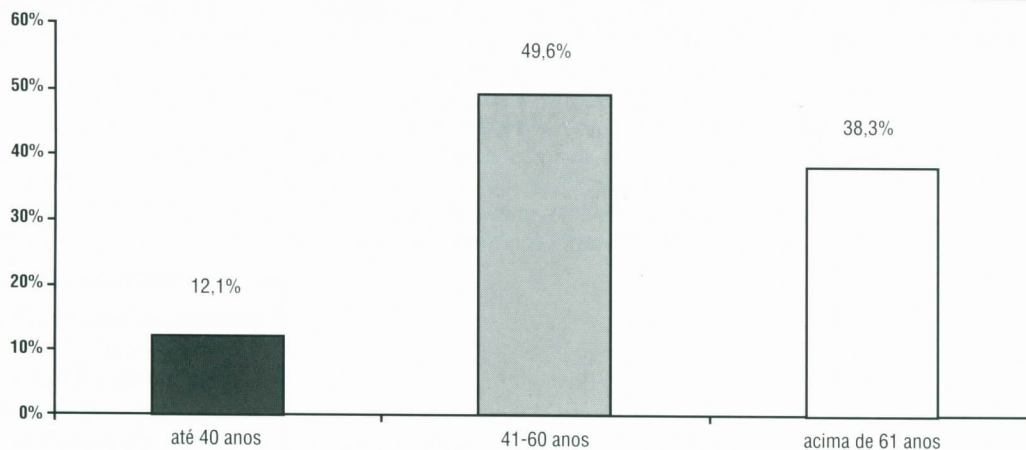
Os autores agradecem a Vanda Benigna de Souza Oliveira, chefe do Same do Hospital Napoleão Laureano, pela atenção e colaboração prestadas.



**Figura 2:** Curva ajustada por idade (em anos) em que ocorreu o diagnóstico de câncer de mama das pacientes (n = 274) atendidas no Hospital Napoleão Laureano (João Pessoa-PB) no período de 1998-2000



**Figura 3:** Distribuição das pacientes portadoras de câncer de mama atendidas no Hospital Napoleão Laureano por diagnóstico histopatológico [carcinomas ductal infiltrante, papilar infiltrante, lobular invasivo e outros (carcinomas tubular, mucinoso, metaplásico, apócrino, medular e comedônico intraductal, sarcoma de células gigantes e lipossarcoma)], João Pessoa-PB (1998-2000)



**Figura 4:** Distribuição das pacientes portadoras de câncer de mama atendidas no Hospital Napoleão Laureano (João Pessoa-PB) por grupo etário em que ocorreu o diagnóstico (1998-2000)

**Tabela 4 – Distribuição das pacientes portadoras de câncer de mama por tipos de diagnóstico histopatológico em diferentes amostras populacionais do Brasil (1998-2001)**

População	C. ductal infiltrante		Outros diagnósticos		Total	
	n	%	n	%	n	%
Minas Gerais <sup>(15)</sup>	325	69,2	145	30,8	470	100
Alagoas <sup>(2)</sup>	197	87,5	28	12,5	225	100
Rio Grande do Norte <sup>(7)</sup>	110	71,4	44	28,6	154	100
Paraíba*	240	87,8	34	12,2	274	100

$\chi^2 = 63,28; p < 0,001.$

\*Presente estudo.

## Referências bibliográficas

1. ANDERSON DE. Genetic study of breast cancer: identification of a high risk group. *Cancer* 1993; 34:1090-7.
2. ARAÚJO MMV, NETO PAO, CERQUEIRA PHJ *et al.* Estudo dos casos de câncer de mama no Estado de Alagoas no período de abril de 2000 a fevereiro de 2001. XII Congresso Brasileiro de Mastologia. Recife, 2001.
3. CHAGAS CR. Alterações benignas das mamas e risco de desenvolverem câncer de mama. *Femina* 1999; 27: 581-2.
4. CHAVES E. Patologia do câncer de mama. Câncer de mama: diagnóstico, tratamento e prognóstico 1994; 19: 157.
5. COLDITZ GA, WILLETT WC, HUNTER DJ *et al.* História familiar, idade e risco de câncer de mama. *JAMA/GO* 1994; 2: 488-501.
6. DUPON W, PAGE DL. Risk factors for a breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1992; 312: 146-51.
7. EMERENCIANO KAC, SALES RMD, FARIAS RL *et al.* Perfil epidemiológico e *follow-up* de 154 pacientes com diagnóstico de câncer de mama em 1997 no Hospital Dr. Luiz Antônio (Natal-RN). XII Congresso Brasileiro de Mastologia. Recife, 2001.
8. FINOTTI MCCF, FREITAS JÚNIOR R. A importância da mamografia no climatério. *Femina* 1998; 26: 487-91.
9. HUNTER CP. Epidemiology stage at diagnosis, and tumor biology of breast carcinoma in multiracial and multiethnic populations. *Cancer* 2000; 88: 1193-202.
10. LIMA GR, KEMP C. Terapêutica de reposição hormonal e câncer de mama. *Femina* 1998; 26: 511-6.
11. LIGTENBERG MJ, HOGERVORST FBL, WILLEMS HW *et al.* Characteristics of small breast and/or ovarian cancer families with germline mutations in BRCA1 and BRCA2. *Br J Cancer* 1999; 79(9-10): 1475-8.
12. MC TIERNAN A, GILLIGAN MA, REDMOND C. Assessing individual risk for breast cancer: risky business. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 547-56.
13. MOORMEIER J. Breast cancer in black women. *Ann Intern Med* 1996; 124: 897-905.
14. PASCALICCHIO JC, FRISTACHI CE, BARACAT FF. Câncer de mama: fatores de risco, prognósticos e preditivos. *Rev Bras Mastol* 2001; 11(2): 71-84.
15. PAZ WA, PAIM SP, MELLO GL *et al.* Linfadenectomia axilar: análise retrospectiva de 470 casos de câncer de mama em diferentes estádios clínicos. *Rev Bras Mastol* 2001; 11(2): 57-65.
16. PIATO S. Mastologia. São Paulo: Editora Roca, 1995.
17. SOUZA RM, LAZZARON AR, DEFFERRARI R *et al.* História familiar em segundo grau como fator de risco para câncer de mama. *RBGO* 1998; 20: 469-73.
18. SOUZA RM. Relação da história familiar em primeiro grau com câncer de mama. *Rev Bras Mastol* 1998; 8: 123-8.
19. YOUNG T. Dietary and/or nutritional risk factors on breast carcinoma: consumer response. *Cancer* 2000; 88: 1245-7.

### Endereço para correspondência

Cláudia Studart Leal

Rua Santos Coelho Neto 200/801 – Manaira

CEP 58038-450 – João Pessoa-PB

Tel: (83) 246-3002

e-mail: cstudart@terra.com.br

# Avaliação dos fatores prognósticos e preditivos de associação no câncer mamário durante a gestação

*Prognostic factors associated in the breast cancer during pregnancy*

Rogério Grossmann  
Cláudia G. Zettler  
Roberto Saccozzi  
Simão Grossmann

## Resumo

O câncer de mama durante a gestação é um evento raro. Um grande número de pacientes com esta patologia é observado somente em metanálises ou em relatos de grupos de referência, tornando o tópico desafiador, de avaliação complexa e de difícil manejo. Foram avaliadas, neste estudo, 86 peças cirúrgicas de mulheres operadas e acompanhadas no Instituto de Tumores de Milão, entre os anos de 1977 e 1991. O estudo foi baseado em um relato de série, através da tabulação de frequência das variáveis isoladas e associadas. Os marcadores prognósticos utilizados foram: idade, classificação clínica do tamanho do tumor (T), classificação clínica dos linfonodos axilares (N), citologia, tipo histológico, classificação histopatológica do tamanho do tumor (pT) e classificação histopatológica dos linfonodos axilares (pN). Os marcadores preditivos avaliados foram os receptores de estrogênio e os receptores de progesterona. Em ambos os marcadores foram avaliados de forma associada a relação da mortalidade através do estudo da regressão de Cox e o teste estatístico  $-2 \log$  verossimilhança. O resultados obtidos mostram nível de significância estatística para as variáveis de associação por ordem de importância: classificação histopatológica do tamanho do tumor (pT) e classificação histopatológica dos linfonodos axilares e idade. Concluíram os autores, com base nas variáveis utilizadas, que a utilização do produto das três variáveis acima citadas permite prever o risco relativo de morte para as pacientes com carcinoma de mama durante a gestação.

## Abstract

*Breast cancer during pregnancy is a rare event. A large number of patients with this disease are only observed on metanalysis basis and studies of reference groups, making this a complex and challenging subject which is difficult to be addressed. The objective of this study was to investigate the influence of several associated prognostic factors and predictive factors in the evolution of this disease in patients during pregnancy. Eighty-six surgical samples of women operated were registered in the National Cancer Institute of Milan between 1977 and 1991. It was a retrospective study based on a series of cases considering age, axillary nodes (N), cytology, histology, pT, number of lymphonodes and steroid receptor status (progesterone and estrogen). Cox regression with  $-2\log$  likelihood were used to evaluate relative risk of variables in association. Analyzing the results with Cox regression, three relevant variables were obtained: pT, number of lymphonodes and age. The data allowed us to find out relative risk for the group with breast cancer during pregnancy, once these three variables are associated.*

## Unitermos

Câncer de mama  
Gravidez  
Fatores prognósticos

## Key words

Breast cancer  
Pregnancy  
Prognostic factors

Aceito para publicação em dezembro de 2001.

Instituto de Tumores de Milão.  
Serviço de Patologia Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre.

## Introdução

Define-se carcinoma de mama, na gestação, como a neoplasia identificada durante o período gravídico e até um ano após o parto<sup>(5, 6, 7, 13, 14, 18)</sup>.

A idéia da concepção e parturição esbarra em uma situação de grande tensão e dificuldade no manejo<sup>(8)</sup>. Estudos deste problema remontam ao início do século. Citações do século XIX, de Billroth (1880), referiam-na como uma doença incurável. Posteriormente, Kilgore e Bloodgood, no ano de 1929, afirmaram que o câncer de mama na gestação deveria ser tratado de forma semelhante ao das pacientes não-grávidas. Haagensen e Stout (1943) afirmaram que esta entidade era incurável, não devendo ser realizado qualquer tipo de intervenção. Este tipo de afirmação causou grande preocupação na época, aumentando consideravelmente o número de condutas mais agressivas e muitas vezes precipitadas, como o abortamento, numa tentativa de melhorar o prognóstico. Alguns anos após, com uma série maior de casos e um conhecimento mais aprofundado, Haagensen (1949) reformulou sua opinião afirmando que o comportamento e a agressividade deste tumor estavam relacionados a outros fatores prognósticos além da gestação, entre eles o componente linfonodal. Peter (1968) comparou um grupo de pacientes gestantes com neoplasia mamária com um grupo-controle de pacientes da mesma faixa etária, não-gestantes, com neoplasia mamária, concluindo que tanto o comportamento como o prognóstico eram semelhantes em ambos. Este tipo de observação permitiu explorar terapias alternativas e questionar condutas dogmáticas, como a não-realização de intervenções cirúrgicas, a interrupção da gestação ou até mesmo a proibição da gestação *a posteriori* como forma de controle e de tratamento.

Do ponto de vista epidemiológico, esta patologia é um evento raro, ocorrendo em 1/3 mil a 1/10 mil casos ou cerca de 0,2% a 3,8% de todas as neoplasias mamárias<sup>(4, 6)</sup>. Em uma revisão de 32 séries, entre os anos de 1937 e 1982, encontrou-se um risco de 10 a 39 casos para cada 100 mil partos<sup>(21)</sup>. Del Castillo, Garelo e De Romedi (1998), em avaliação das pacientes tratadas até o ano de 1997 pelo Hospital Universitário Nacional e Instituto Modelo de Madri, observaram 102 casos de neoplasia mamária em gestantes nas 2.690 pacientes operadas por câncer de mama neste período, resultando em um percentual de 4%. Estes valores tendem a elevar-se devido ao aumento da paridade em idade avançada por motivos socioeconômicos e culturais, ao diagnóstico precoce e ao conhecimento mais profundo desta patologia. Segundo dados do Centro Nacional de Saúde e Estatística dos Estados Unidos, a paridade das mulheres entre 30 e 39 anos, no ano de 1986, duplicou em relação a 1970. Na Itália, a gestação após 30 anos responde por 26% dos partos<sup>(20)</sup>.

Treves e Holleb (1958), em seus estudos, identificaram 14% dos casos de câncer mamário em pacientes jovens durante a gestação. Applewhite, Slith e Divenceti

(1973), estudando 655 mulheres portadoras de câncer mamário com idade inferior a 45 anos, observaram 7% de casos de gravidez. Mais recentemente, dados do Centro Keiser de Los Angeles apresentam índice de 11%<sup>(15)</sup>.

Ainda não está esclarecido se a gestação constitui um fator de risco ou se a ocorrência das duas situações (gestação e câncer de mama) é apenas uma coincidência. Sauders e Baum, em 1986, através de estudos relacionando câncer de mama e gestação, afirmaram ser uma situação aparentemente casual.

Ao avaliarmos o percentual por faixa etária, observamos que, no grupo dos 25 aos 40 anos, em que é mais comum a ocorrência de gestação, a média é de duas gestações, o que corresponde a 18 meses de gestação, traduzindo-se em 10% destes 180 meses (ou 15 anos), o que equivale ao risco relativo de câncer mamário na gestação neste grupo, que também é de 10%; isto constitui um argumento a favor da hipótese de coincidência<sup>(11)</sup>.

A literatura afirma que essa doença tem um prognóstico reservado. Alguns autores atribuem tal fato a um retardo no diagnóstico, devido, muitas vezes, à in experiência do obstetra na identificação desta patologia, inclusive com relutância na solicitação de exames complementares, principalmente aqueles invasivos<sup>(17)</sup>. Bunker e Peters (1963) observaram que apenas 7% das mulheres receberam algum tipo de tratamento somente um mês após o diagnóstico de massa palpável. Aproximadamente 50% das pacientes só foram submetidas a terapia cerca de seis meses após a identificação de um nódulo mamário.

## Método

Este estudo baseou-se em uma avaliação retrospectiva de 86 pacientes com carcinoma de mama durante a gestação, avaliadas no Serviço de Patologia do Instituto de Tumores de Milão, Itália, de 1977 a 1991. Este levantamento de dados foi realizado nos anos de 1995 e 1996, através de revisão de prontuários e pesquisa nos arquivos do Serviço de Cirurgia do Instituto de Tumores de Milão. No material selecionado, foram avaliadas inúmeras variáveis, tentando relacioná-las entre si: idade, classificação clínica do tamanho do tumor (T), classificação clínica dos linfonodos axilares (N), citologia, histologia, classificação histopatológica do tamanho do tumor (pT), classificação histopatológica dos linfonodos axilares (pN), receptores de estrogênio e receptores de progesterona (RE e RP) com os fatores prognóstico e preditivos. Um total de 116 casos foi selecionado, sendo excluídos 30 por não preencherem os requisitos de elegibilidade.

Os dados quantitativos foram descritos utilizando-se a mediana para dados categóricos, empregando-se percentuais.

As análises para todos os nove fatores (variáveis nominais ou categóricas) deste estudo seguiram os mesmos procedimentos estatísticos. Estas variáveis foram colocadas em uma tabela de contingência, utilizando-se da re-

gressão de Cox (realizada com o programa SPSS – 10.01) e relacionando-se os grupo de variáveis entre si com seu risco relativo de morte das categorias. Na avaliação das tabelas, foi utilizado teste de significância -2 log verossimilhança, que avalia a significância estatística das diferenças entre os riscos relativos estimados na regressão de Cox.

## Resultados

A fim de avaliar a relação conjunta dos nove fatores com o risco relativo de morte, procedeu-se a uma regressão de Cox com todas as variáveis. Um procedimento *stepwise forward* levou a que a equação de Cox final tivesse apenas três das nove variáveis, as demais variáveis não foram introduzidas na equação por não melhorarem significativamente o poder explicativo do conjunto. Estas três variáveis, por ordem de entrada (e, portanto, por ordem de importância para o poder explicativo), são: tamanho do tumor, classificação histopatológica dos linfonodos axilares e idade. A **Tabela** apresenta os resultados desta análise.

As análises do conjunto das nove variáveis (nominais ou categóricas) deste estudo nos permitiram obter três variáveis de associação relacionadas. O pT apresentou maior destaque no conjunto, sendo que os tumores acima de 2cm tiveram um aumento significativo do RR mantendo  $ns = 0,001$ . A segunda variável observada foi o pN, onde RR mostrou-se consideravelmente maior à medida que o número de linfonodos comprometidos aumentava; o nível de significância foi 0,001. A terceira variável obtida foi idade, sendo que o grupo de mulheres com mais de 33 anos apresentou RR de morte menor que o grupo de idade inferior, com RR 0,002. A

possibilidade de associação permitiu-nos criar uma figura onde pode-se calcular o RR das pacientes utilizando o produto da mesma.

O resultado desta associação das variáveis associadas nos permitiu calcular o risco de morte em relação ao nível de referência (aqui o nível de referência é a conjunção das categorias *menor do que 2cm, nenhum linfonodo e até 33 anos inclusive*) de uma paciente. Esta combinação das três variáveis permite identificar o risco de morte pelo produto dos riscos nas respectivas categorias. Ao colocarmos uma paciente *a* nas categorias *de 2cm a 5cm, mais de 3 linfonodos e até 33 anos inclusive*, observamos seu risco relativo de morte, que é  $3,83 \times 4,01 \times 1$ ; portanto é 15,36 maior do que o de uma paciente do nível de referência definido como RR 1. O grupo das pacientes de pior prognóstico, *maior do que 10cm, mais de 3 linfonodos e até 33 anos inclusive* é produto  $(8,99 \times 4,01 \times 1)$  36,05 maior do que a de uma paciente de referência. Portanto ela possui um risco de vida 36 vezes maior do que o da categoria de referência. Assim, a razão entre o maior e o menor risco relativo é  $(36,05/0,28)$  128,8. Resumidamente, uma paciente que apresente tumor com diâmetro superior a 10cm, mais de três nódulos e idade igual ou inferior a 33 anos tem risco de morte, no mesmo intervalo de tempo, cerca de 130 vezes maior do que uma paciente com tumor de diâmetro inferior a 2cm, nenhum nódulo e idade superior a 33 anos.

## Discussão

O câncer mamário associado à gestação é um evento ainda raro; todavia sua frequência tende a aumentar à medida que as mulheres optam por iniciar a prole em idade mais avançada. Relatos de 32 trabalhos nas

**Tabela – Relação das variáveis em conjunto com os riscos relativos de morte**

Variável	Categoria	Risco relativo	Nível de significância estatística
Tumor	Menor do que 2cm	1	0,001
	De 2cm a 5cm	3,83	
	De 5cm a 10cm	2,1	
	Maior do que 10cm	8,99	
	Qualquer tamanho	2,44	
Número de nódulos	Nenhum	1	0,001
	De 1 a 3	3,59	
	Mais de 3	4,01	
Idade	Até 33 anos, inclusive	1	0,002
	Mais de 33 anos	0,28	

-2 log verossimilhança = 275,1 ( $ns = 0,001$ ).

pt	< 2	0,28 1	3,59 1	4,01 4,5
	2-5	1,07 3,83	3,84 13,7	4,28 15,3
qt	5-10	0,58 2,1	2,11 7,53	2,35 8,42
	> 10	2,51 8,99	9,03 32,2	10,09 36,04
	qt	0,68 2,44	2,45 8,75	2,73 9,78
		pN-	pN1-3	pN > 3

Figura: Relação dos fatores em conjunto (pT, pN e idade) com o risco relativo

últimas décadas demonstram uma incidência entre 0,2% e 3,8%, com a ocorrência de 1/3 mil a 1/10 mil.

As pacientes grávidas ou não-grávidas jovens com câncer de mama têm tendência a pior prognóstico que as pacientes perimenopáusicas ou menopausadas.

Ao realizarmos a análise estatística do grupo de variáveis no conjunto, utilizando a equação de Cox, observamos que três destas apresentam relação direta com alto poder explicativo com relação ao risco relativo. O pT, quando dividido em cinco categorias, utilizando como padrão os tumores menores que 2cm, mostrou um aumento do RR diretamente proporcional ao estadiamento.

O grupo de mulheres com o número de linfonodos positivos foi a segunda variável em estudo. Ao dividirmos em três categorias, observamos um aumento linear entre o número de linfonodos positivos e o seu RR. O grupo com nenhum linfonodo positivo foi consi-

derado RR 1, de forma arbitrária. O grupo com um a três linfonodos apresentou RR 3,59 e o grupo com mais de três linfonodos, RR 4,01. Estes dados nos possibilitam concluir que axila é outro elemento importante no estadiamento e prognóstico final.

A idade foi o terceiro elemento da avaliação do conjunto RR. Utilizando o padrão *idade menor que 33 anos*, observamos que o grupo abaixo de 33 anos apresenta risco de morte 3,57 vezes maior quando comparado ao grupo maior de 33 anos.

A utilização do conjunto de dados nos permitiu concluir que três variáveis com este nível de significância nos possibilitaram a construção da **Figura** do produto dos RR. Esta forma de avaliação nos permitiu diferenciar estatisticamente o grupo de melhor e pior prognóstico. Não foi encontrada até o presente momento, na literatura, esta forma de avaliação de associação utilizando a equação de Cox para prever o risco relativo de neoplasia mamária durante a gestação. Este tipo de informação nos parece extremamente útil na avaliação e abordagem deste grupo de pacientes.

## Conclusões

Os resultados dos dados das 86 pacientes operadas com neoplasia de mama durante o período gestacional, quando avaliados os marcadores prognósticos e preditivos em associação através da análise do RR, permitiram obter significância estatística em variáveis relacionadas.

Ao estudarmos variáveis relacionadas, obtivemos, por ordem de importância, três variáveis com significância estatística com relação ao RR de morte: classificação histopatológica do tumor (pT), número de linfonodos e idade. Esta relação através do produto das mesmas permitiu construir o risco relativo para cada paciente com neoplasia mamária durante a gestação com nível de significância estatística.

## Referências bibliográficas

- APPLEWHITE RR, SLITH LLR, DIVENCETI F. Carcinoma of the breast associated with pregnancy and lactation. *Am Surg* 1973; 39: 101-4.
- BILLROTH TH, KRANKHEITEN der BRUISTRUSEN. *In*: Hackley CE. *Surgical Pathology*. Stuttgart: Enke, 1880.
- BUNKER ML, PETERS VM. Breast cancer associated with pregnancy or lactation. *Am J Obst-Gynecol* 1963; 85: 312-21.
- BYRD BF, BAYER DS, ROBERTSON JC. Treatment of breast tumor associated with pregnancy and lactation. *Ann Surg* 1962; 155: 940-7.
- CHEEK JH. Cancer of the breast in pregnancy and lactation. 1973; 126: 729-32.
- Del CASTILLO R, GARELLO N, De ROMEDI M. *Cancer de mama y embarazo*. 3.ed. Venezuela: McGraw-Hill Interamerica de Venezuela, 1998; 487-96.
- FAZIO MTRN. A case study of a pregnancy woman diagnosed with breast cancer during her third trimester. *Lippincotts Prim Care Pract* 1998; 2: 199-203.
- GROSSMANN R. Câncer de mama na gestação. *Oncologia Atual* 1996; 3: 87-90.
- HAAGENSEN CD. The treatment and results in cancer of the Presbyterian hospital. *Ann J Roentgenol* 1949; 62: 328-31.
- HAAGENSEN CD, STOUT AP. Carcinoma of the breast criteria of operability. *Ann Surg* 1943; 118: 859-70.
- KALACHE A, MAGUIRE A, THOMPSON GS. Age at last full-term pregnancy and

- risk of breast cancer. *Lancet* 1993; 341: 33-6.
12. KILGORE AR. Tumors and tumor-like lesion of the breast in association with pregnancy and lactation (with note by Bloodgood J). *Arch Surg* 1929; 18: 2079-98.
  13. LIBERMAN L *et al.* Image of pregnancy associated with breast cancer. *Radiology* 1994; 191 (1): 245-8.
  14. MATIAS M. Câncer de mama na gravidez e lactação. *Rev Bras Mastol* 1996; 6: 137-40.
  15. NUGENT PO. Breast cancer and pregnancy. *Arch Surg* 1985; 120: 1221-4.
  16. PETER MV. The effect of pregnancy in the breast cancer. *In*: Forrest A, Kunkler PB (eds.). *Prognostic factor in breast cancer*. Baltimore: Williams e Wilkins, 1968; 65-80.
  17. PETREK AJ, MOOREE A. Breast cancer treatment in pregnancy or postpartum women and subsequent pregnancy in breast cancer survivors. *Disease of the Breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. 2<sup>nd</sup> ed.; 691-701.
  18. SWEET DL, KINZIEE J. Consequence of radiotherapy and antineoplastic therapy for the fetus. *J Reprod Med* 1976; 6: 241-7.
  19. TREVES N, HOLLEB AL. A report of 539 cases of breast cancer in women 35 years old of age or younger. *Sur Gynecol Obst* 1958; 107: 271.
  20. VENTURA SJ. First birth to older mothers, 1970-1986. *Am J Public Health* 1986; 79: 1665-75.
  21. WALLACK MK *et al.* Gestacional carcinoma of the female. *Curr. Plub. Cancer* 1983; 7(1): 50-8.

#### Endereço para correspondência

Rogério Grossmann  
Quintino Bocaiúva 717  
CEP 90440-051 – Porto Alegre-RS  
Tel.: (51) 3332-2393  
Fax: (51) 3302-9090



Ezio Novais Dias  
Presidente da SBM

## A SBM opina sobre o WHI: estudo não determinará mudanças importantes na conduta clínica relativa às mamas

A posição da Sociedade Brasileira de Mastologia quanto aos resultados apresentados pelo Women's Health Initiative (WHI) é a de que este é um estudo importante em função do número significativo de mulheres observadas, como também da metodologia científica aplicada.

No entanto há que se observar, como já tem sido dito, inclusive na carta aberta de orientação à população elaborada pela Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) em conjunto com a Sociedade Brasileira de Climatério (Sobrac), que se trata de um estudo onde um único esquema de TRH foi testado, com a utilização de doses superiores àquelas utilizadas na maioria dos esquemas da atualidade.

Quanto à influência na conduta clínica, podemos dizer que, em termos de aumento de risco relativo (RR) para o câncer de mama, o estudo mostrou o que nós já sabíamos a partir de inúmeros trabalhos de literatura: o uso prolongado de TRH leva a um discreto aumento no RR, o que não justifica a sua contra-indicação, especialmente nas pacientes sem fatores de risco importantes. Portanto, estes resultados não determinarão mudanças importantes na conduta clínica relativa às mamas.

No grande alarde feito pela mídia após a divulgação do estudo, infelizmente não houve a preocupação de esclarecer melhor estes aspectos em relação ao aumento da incidência de câncer de mama, o que gerou grande parte da comoção em relação aos resultados apresentados. Trata-se efetivamente de um aumento discreto, pouco significativo, e que não justifica a não-utilização de TRH entre as pacientes de baixo risco.

Como as usuárias de terapia de reposição hormonal têm, na grande maioria das vezes, um controle médico periódico rigoroso, o que se tem observado é que estas pacientes têm um diagnóstico quase sempre precoce quando vêm a ter câncer de mama. Tem se observado também que os tumores destas pacientes tendem a ter um grau de diferenciação mais elevado e, conseqüentemente, um melhor prognóstico.

Embora nem todos concordem, a grande maioria dos mastologistas costuma seguir as contra-indicações clássicas, que são consenso em quase todo o mundo. Na mesma linha estão os resultados da 3ª Reunião Nacional de Consenso em Mastologia, realizada em Salvador, pela Sociedade Brasileira de Mastologia, em 1996, e que teve a participação da Sociedade Brasileira de Climatério e da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, através da Sociedade de Ginecologia da Bahia. De acordo com o documento produzido pelo grupo de especialistas que participou deste encontro, a TRH está apenas contra-indicada em:

- pacientes com história familiar de primeiro grau (mãe, irmã ou filha), cujo parente tenha tido câncer de mama na pré-menopausa;
- pacientes com história de hiperplasia atípica;
- pacientes com história anterior de câncer de mama.

# O laudo mamográfico e a recomendação de conduta

*The mammographic report and the recommendation of the course of action*

Hélio Sebastião Amâncio  
Camargo Júnior

## Resumo

A padronização dos laudos mamográficos, inicialmente realizada através do BI-Rads™ e adotada com inserção de outros parâmetros (inclusive recomendação de conduta dada pelo radiologista) pelo Colégio Brasileiro de Radiologia, pela Sociedade Brasileira de Mastologia e pela Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) tem grandes méritos, mas comporta reflexões pontuais para otimizar e racionalizar a sua utilização. Em especial, devem-se aprofundar as reflexões sobre a recomendação de conduta em casos de classificação III e em alguns casos de classificação 0 e IV. Este artigo discorre sobre os pontos desta padronização que merecem ser avaliados mais profundamente. São também feitas considerações sobre a periodicidade e a população-alvo do rastreamento mamográfico.

## Abstract

*The standardization of mammographic reporting, at first through the BI-Rads™ lexicon, and subsequently adopted with modifications (including a recommendation of the course of action) by the Brazilian Societies of Radiology, Mastology and Gynecology and Obstetrics has many qualities. Nevertheless, there is a need for further reflexions in order to rationalize and optimize its use. The recommendation of treatment deserves special attention, specially procedures or short term follow-up in cases of BI-Rads™ III, and in some cases of BI-Rads™ 0 and IV. This paper makes more detailed analyses about selected issues of the recommendations of the Brazilian societies. Also, comments are made on the screening intervals and the age group to be included in the screening.*

Em 19 de abril de 1998 ocorreu a I Reunião de Consenso para a Padronização dos Laudos Mamográficos, que contou com a participação de vários especialistas representando o Colégio Brasileiro de Radiologia, a Sociedade Brasileira de Mastologia e a Febrasgo<sup>(12)</sup>. Esta reunião gerou uma série de recomendações com a finalidade de uniformizar os laudos mamográficos. A padronização dos laudos tem várias vantagens: aumenta a confiabilidade na interpretação das imagens e na transmissão das informações, facilita o acompanhamento das pacientes, melhora o diálogo entre radiologistas e clínicos, cria uma ferramenta para a auditoria dos serviços de mamografia e permite a formação de um banco de dados para elaboração de estudos epidemiológicos. O sistema adotado foi

baseado no léxico BI-Rads™, que estabelece categorias para a classificação dos achados radiológicos e é bastante conhecido. E foi além, postulando que deve fazer parte obrigatória do laudo mamográfico uma recomendação para a conduta clínica<sup>(1)</sup>.

Neste artigo proponho o aprofundamento da discussão de alguns pontos no que diz respeito ao que a I Reunião de Consenso chamou de IV Fase do Laudo Mamográfico, a fase de recomendação de conduta. Ao incluir a recomendação de conduta no laudo mamográfico, a I Reunião de Consenso transfere ao radiologista uma responsabilidade que historicamente pertencia ao clínico. Esta mudança de paradigma é uma evolução importante, pois dá mais responsabilidade ao radiologista e

## Unitermos

Câncer de mama  
Mamografia  
Detecção precoce

## Key words

Breast cancer  
Mammography  
Breast cancer detection

ajuda a promover uma integração diagnóstico/clínica. Desta forma, o radiologista tende a abandonar o uso de termos ambíguos e passa a praticar uma radiologia mamária mais voltada para as necessidades clínicas. Se analisarmos a base do léxico BI-Rads™, veremos que toda a categorização dos achados possui um grande sentido clínico subjacente, e este é o seu grande mérito. Como qualquer padronização, entretanto, a necessária generalização deixa de fora algumas considerações individualizadas que podem ser de muita importância em certas circunstâncias clínicas. Caso não individualizemos a recomendação caso a caso, podemos criar vários problemas, alguns dos quais significativos. É por isso que se torna necessário discutir algumas variantes mais comuns da padronização do laudo mamográfico.

Vejam, a seguir, algumas considerações sobre a recomendação de conduta.

## Categorias I e II

Nestes casos, a I Reunião de Consenso recomenda o seguimento normal. Em relação a esta recomendação não cabe qualquer questionamento. Convém apenas fazer um comentário sobre a periodicidade e a população-alvo eleita para os exames de rastreamento. A maior parte das autoridades aceita que o rastreamento mamográfico de mulheres entre 50 e 69 anos, quando envolve cerca de 70% da população-alvo, proporciona a redução de cerca de um terço da mortalidade por câncer de mama<sup>(2)</sup>. Muitos serviços seguem a recomendação da American Cancer Society: mamografia de base aos 35 anos, mamografias a cada dois anos entre 40 e 50 anos e mamografias anuais após os 50 anos. Mas há polêmicas em torno desta recomendação. A União Internacional Contra o Câncer (UICC) postulou que os dados disponíveis atualmente podem dar suporte a se iniciar programas de rastreamento com 40 ou 50 anos, e a realizar as mamografias com intervalos de um a três anos<sup>(5)</sup>. Todos os programas de rastreamento incluem mulheres nesta faixa de idade. Muitos serviços, porém, abandonaram a prática de realizar a mamografia de base aos 35 anos. É também polêmica a realização de rastreamento entre 40 e 50 anos<sup>(3, 4)</sup>. Muitos autores pensam que, nesta faixa de idade, por lidarmos com mamas mais densas e cânceres mais agressivos, o rastreamento deveria ser feito, e com frequência de radiografias maior, e não menor<sup>(6)</sup>. Colocadas estas controvérsias, cada médico deve criar seus parâmetros pessoais para recomendar às suas pacientes a periodicidade das mamografias de rastreamento, com base nas suas convicções e nos recursos disponíveis na comunidade em questão. A periodicidade do rastreamento, bem como a idade do seu início, tem grande impacto no custo por unidade de ganho = custo por vida salva. Hoje está claro que a recomendação inicial da American Cancer Society era apenas um balizamento. É também conveniente lembrar que a disponibilização de tais re-

curso é prerrogativa das políticas de saúde de cada comunidade, e não apenas do médico que atende a paciente.

## Categoria V

Nesta categoria, cerca de 80% das lesões são malignas. Assim, a recomendação da I Reunião de Consenso é que se faça um estudo cito ou histopatológico, sem especificar o procedimento a ser adotado. Não há qualquer controvérsia quanto à indicação de estudo cito ou histológico. Vale apenas comentar que a escolha do método de colheita do material para exame (biópsia de agulha fina, biópsia de fragmento, também chamada de *core biopsy*, biópsia assistida por vácuo, também chamada de mamotomia, ou biópsia a céu aberto) não deve ser especificada no laudo, e depende da experiência do mastologista, do radiologista e do patologista envolvidos no atendimento.

## Categoria 0 (necessários estudos adicionais)

Nesta categoria, não é emitida uma opinião final do radiologista, que entende serem necessários outros estudos, como incidências radiológicas especiais, compressão radiológica localizada e ultra-sonografia. É importante que não haja abuso dos radiologistas em classificar os laudos nesta categoria, pois a reconvocação de pacientes para exames adicionais pode causar estresse psicológico à paciente, além de ser onerosa para o sistema. No caso de microcalcificações, é perfeitamente possível, se o médico radiologista não estiver presente no momento em que a paciente está sendo radiografada, que uma técnica de raios X seja treinada para identificar um bom número das alterações que indiquem estudos especiais e diminuir o número de retornos para realização de magnificação ou de outros estudos especiais. No caso da identificação de nódulos bem delimitados, a ultra-sonografia é indicação formal. No caso de mamas densas, no entanto, a classificação não deve ser zero, e, sim, 1 ou 2, pois não se trata de achado inconclusivo, mas de situação na qual a confiabilidade da mamografia diminui. Ao recomendar ultra-sonografia nesses casos, o radiologista aumenta a sensibilidade do rastreamento, como já foi demonstrado (Harper), mas eleva o custo do rastreamento. Dessa forma, o laudo pode (e deve) conter uma observação alertando para essa redução de sensibilidade radiológica em mamas densas, mas não deve ter classificação zero, pois não há achado radiológico inconclusivo.

## Categoria IV

Para lesões classificadas nesta categoria, a recomendação de conduta pode apresentar alguns proble-

mas. Segundo a I Reunião de Consenso, essas lesões também deveriam ser submetidas a estudo cito ou histopatológico. No entanto esta categoria envolve lesões com risco de malignidade muito heterogêneo, entre 2% e 80%. É claro que muitas destas lesões têm risco de malignidade muito baixo. Muitos serviços já trabalham com subclassificações da classificação IV, como IV fraco, IVa ou IV leve (para estas situações, recomendam apenas acompanhamento, e não biópsia) e IV forte ou IVb (situações para as quais recomendam biópsia).

Outra consideração é levar em conta o aspecto ultra-sonográfico destas lesões, que pode alterar o grau de suspeita de malignidade para mais ou para menos. Tendo estes dados em conta, é útil uma flexibilização das condutas em pacientes com achados de categoria IV, sempre com grande comunicação entre o clínico, o radiologista e a paciente.

## Categoria III

É nesta categoria que se enquadram os casos mais confusos. De fato, aqui, o risco de câncer vai de quase nenhum até 2%. A I Reunião de Consenso diz que nesta categoria deve-se realizar "seguimento mamográfico em menos espaço de tempo (seis meses), ou a critério clínico considerar outra conduta de acordo com cada caso". Como vemos, a própria recomendação de conduta é vaga e até ambígua, pois, ao dizer "a critério clínico", volta a tirar do radiologista a função que acabara de lhe outorgar. A recomendação de controle semestral nesta categoria foi alvo também de grande polêmica entre dois famosos especialistas norte-americanos em radiologia mamária. Os artigos e suas réplicas são um bom exemplo das dúvidas que pairam neste campo. Um fato notável é que esta categoria é bastante comum, chegando a estar presente em cerca de 11,2% dos laudos de mamografia, o que torna muito necessária a aplicação de uma padronização coerente e precisa<sup>(8)</sup>.

Vejamos algumas considerações:

**1.** Microcalcificações provavelmente benignas (cerca de 58% dos casos de classificação III): no material de Sickles, apenas 0,1% a 0,2% destes casos eram câncer (praticamente a incidência de câncer nos programas de rastreamento)<sup>(8)</sup>. Dra. Eva Rubin sugere que, com risco de câncer tão baixo, tais pacientes deveriam ser acompanhadas anualmente apenas, evitando-se o estresse e a despesa adicional do acompanhamento semestral<sup>(9, 11)</sup>. Este raciocínio foi contestado por Sickles, o que gerou uma estimulante polêmica que tem trazido luzes à reflexão sobre o tema<sup>(10)</sup>.

**2.** Nódulos sólidos bem delimitados e não-calcificados (cerca de 2% de risco de câncer no material de Sickles): o grande avanço na ultra-sonografia, tanto nos aspectos técnicos como nos conhecimentos acumulados, teve um impacto enorme sobre esta faixa

de pacientes. O ultra-som tem grande confiabilidade em prever a malignidade dos nódulos de mama<sup>(13, 14)</sup>. Assim, muitos acompanhamentos semestrais podem ser descartados após a avaliação ecográfica, e em algumas mulheres com ultra-sonografia mais suspeita podem ser biopsiadas de imediato. Alguns nódulos com avaliação ecográfica intermediária podem ser acompanhados semestralmente, evitando a morbidade da biópsia imediata e o risco do retardo no diagnóstico do acompanhamento anual. O acompanhamento dessas pacientes pode, muitas vezes, ser feito ao ultra-som, método que em alguns meios tem maior aceitação, sendo mais inócua para exames seriados. Lembrar, porém, que o ultra-som é extremamente operador-dependente, e que a sua qualidade técnica deve ser assegurada.

Finalmente, lembremos as advertências básicas de Sickles: antes de recomendar-se um acompanhamento semestral, devem-se excluir lesões palpáveis (fator que pode influenciar a opção de biópsia imediata), comparar com as mamografias prévias, realizar ultra-sonografia e/ou radiografias em incidências especiais, até que se esgotem todos os recursos da imagenologia mamária. Outro aspecto é comunicar pessoalmente às pacientes a recomendação que está sendo dada, orientando que as lesões que crescerem deverão ser biopsiadas. Nunca é demais enfatizar a importância do envolvimento pessoal do radiologista ou do clínico nas recomendações de acompanhamento, pois são altas as taxas de não-adesão a elas. A melhor seleção de pacientes para acompanhamento a curto prazo permite este envolvimento maior do radiologista e também do ginecologista.

## Conclusão

Para finalizar, este trabalho não é uma crítica à I Reunião de Consenso nem entende que o radiologista não deva recomendar condutas. Pensamos que o envolvimento do radiologista no resultado final do seu trabalho seja um grande progresso, porém ainda restam situações pontuais na proposta de padronização dos laudos mamográficos que precisam ser mais bem pensadas. O que propomos é uma análise mais profunda da recomendação a ser dada a pacientes com classificação BI-Rads™ III e alguns casos da classificação IV. Que não se abuse das recomendações de acompanhamento semestral, que são onerosas e angustiantes para as pacientes. Além disso, é desejável que se procure evitar ao máximo a classificação BI-Rads™ 0, e que se lembre de que mamas densas não devem ser classificadas como BI-Rads™ 0.

A incorporação do BI-Rads™ e das recomendações de conduta tem sido extremamente útil para a prática da radiologia mamária e da mastologia, e cabe a nós o esforço de melhorar cada vez mais os diferentes aspectos da sua aplicação clínica.

## Referências bibliográficas

1. BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM (BI-RADS™). 3<sup>th</sup> ed. Reston (VA), 1998.
2. BURHENNE LJW, FRIEDRICH M, SICKLES GA. Radiological Diagnosis of Breast Diseases. Berlin: Springer, 1997; 347-65.
3. KOPANS DB. Mammography screening and the controversy concerning women aged 40 to 49. Radiol Clin N Am 1995; 33: 1273-90.
4. CARDENOSA G, EKLUND GW. Screening mammography in women 40-49 years old. AJR 1995; 164: 1104-6.
5. ECKHARDT S, BADELLINO, F, MURPHY GP. UICC meeting on breast cancer screening in pre-menopausal women in developed countries. UICC News IV, 4 December 1995.
6. FEIG AS. Increased benefit from shorter screening mammography intervals for women aged 40 to 49 years. Cancer 1995; 75: 2412-9.
7. METTLIN C, SMART CR. Breast cancer detection guidelines for women aged 40 to 49 years: rationale for the American Cancer Society reaffirmation of recommendations. CA Cancer J Clin 1994; 44: 248-55.
8. SICKLES GA. Periodic mammographic follow-up of probably benign lesions: result in 3,184 consecutive cases. Radiology 1991; 179(2): 463-8.
9. RUBIN E. Six months follow-up: an alternative view. Radiology 1999; 213: 15-8.
10. SICKLES GA. Commentary on Dr. Rubin's Viewpoint. Radiology 1999; 213: 19-20.
11. RUBIN E. Commentary on Dr. Sickles' viewpoint. Radiology 1999; 213: 21.
12. SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA. I Reunião de Consenso para a Padronização dos Laudos Mamográficos. Boletim da Sociedade Brasileira de Mastologia, 1998, p. 9.
13. STAVROS AT, THICKMAN D, RAPP CL, DENNIS MA, PARKER SH, SISNEY GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. Radiology 1995; 196: 123-34.
14. MARUSSI EF. Análise da morfologia ultrassonográfica aliada à color Doppler velocimetria na previsão histológica dos nódulos sólidos da mama. Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, 2001.

### Endereço para correspondência

Hélio Sebastião Amâncio de Camargo Júnior  
CDE Diagnóstico por Imagem  
Av. Barão de Itapura 933  
CEP 13020-430 – Campinas-SP  
Telefax: (19) 3236-1744  
e-mail: h.camargo@uol.com.br

# Significância prognóstica dos receptores hormonais e do c-erbB-2 no câncer da mama feminina

*Prognostic significance of hormonal receptors and c-erbB-2 status in the woman breast cancer*

Evaldo de Abreu  
Sérgio Koifman

## Resumo

Os receptores hormonais e o c-erbB-2 têm sido considerados, durante os últimos anos, dois dos mais importantes marcadores moleculares associados à sobrevida do câncer de mama e quanto à sua resposta terapêutica, principalmente em relação ao tamoxifeno. Neste trabalho são analisados estudos recentes permitindo uma melhor compreensão dos mecanismos de ação destes biomarcadores. Foram revisados os diferentes métodos (bioquímico e imunoistoquímico) empregados na determinação destes marcadores, bem como seu papel na predição dos resultados terapêuticos. São também salientadas as dificuldades na definição de um ponto de corte confiável, capaz de oferecer resultados válidos dos receptores hormonais, bem como a observação sobre o aumento na expressão do c-erbB-2 em lesões iniciais, comparativamente aos tumores avançados. A correlação de ambos os marcadores com outros fatores prognósticos do câncer de mama é também apresentada. Finalmente, menciona-se a opinião consensual entre pesquisadores oncológicos sobre o emprego destes marcadores, principalmente em relação ao uso da terapia adjuvante.

## Abstract

*Hormonal receptors and c-erbB-2 have been considered in the last years as two of the most important molecular markers of breast cancer survival and therapeutical compliance, mainly to tamoxifen. In this paper recent studies allowing a better understanding of such biomarkers mechanisms of action are analyzed. We reviewed the different methods (biochemical and immuno-histochemical) of these markers ascertainment and their role predicting therapeutical results. Difficulties to define a reliable cutpoint offering valid hormonal receptors results are highlighted; on the other hand, c-erbB-2 over-expression in initial lesions, comparatively to invasive tumors, is remarked. Correlation of both with other prognostic factors is also presented. Finally, consensual opinion from oncological researchers on the use of these markers, mainly according to adjuvant therapy in breast cancer, is mentioned.*

## Unitermos

Câncer de mama  
Biomarcador  
Oncoproteína c-erbB-2  
Tratamento adjuvante  
Fatores prognósticos

## Key words

Breast cancer  
Biomarker  
c-erbB-2 oncoprotein  
Adjuvant treatment  
Prognostic factors

Aceito para publicação em dezembro de 2001.

Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz.

## Introdução

O conhecimento e a determinação de certos fatores prognósticos têm cada vez mais um importante papel na escolha do tratamento do câncer de mama, principalmente para aquelas pacientes que se apresentam sem disseminação axilar.

O uso já generalizado dos tratamentos adjuvantes (ver nota *a* no final deste artigo) pede uma otimização de sua utilização, e por isso torna-se cada vez mais importante uma melhor determinação do prognóstico das pacientes, tendo-se como objetivo a observância da existência ou não de uma relação custo/benefício. Hoje entende-se que talvez os marcadores prognósticos mais úteis sejam aqueles que podem indicar quais pacientes serão ou não beneficiadas com determinado tipo específico de tratamento<sup>(21)</sup>.

Da mesma forma que os marcadores são úteis para medir acuradamente os resultados clínicos de pacientes com câncer de mama, também podem ser utilizados com a finalidade de alterar o curso clínico da doença e prevenir recidivas. Novos marcadores estão sendo estudados e apresentados como preditores da resistência ou sensibilidade a tratamentos específicos. Os receptores hormonais (estrogênio e progesterona) são exemplo e já se colocam como elementos indispensáveis na prática clínica, pela constatação do fato de que os tumores que apresentam negatividade para estes receptores hormonais possivelmente não respondem à terapia hormonal. Um outro marcador que vem merecendo grande atenção, e que também já se impõe na prática diária, é o oncogene c-erbB-2. Estudos demonstram que tumores que apresentam expressão aumentada (alto nível) deste oncogene respondem muito mal ao tratamento quimioterápico, sugerindo que o mesmo estaria relacionado a um desconhecido mecanismo de resistência aos agentes quimioterápicos<sup>(21)</sup>.

Cada estratégia terapêutica se apresenta, no entanto, efetiva somente para um grupo de indivíduos, o que torna necessário o conhecimento das particularidades de cada um desses grupos, ou mesmo indivíduos. Um dos principais objetivos contemporâneos da oncologia/mastologia é identificar, quando do manuseio inicial do câncer da mama feminina, quais pacientes se apresentam com a maior probabilidade de serem portadoras de doença metastática microscópica. Esta identificação possibilitaria um melhor manuseio terapêutico, com uma maior seletividade na aplicação dos tratamentos adjuvantes, reduzindo para muitas mulheres o sofrimento oriundo dos efeitos colaterais, impostos pela grande maioria das drogas utilizadas nos protocolos terapêuticos atualmente em uso e tão importantes para o aumento do intervalo livre de doença e mesmo de sua cura.

É importante ressaltar que os receptores hormonais e o oncogene c-erbB-2 foram escolhidos nesta revisão em razão da percepção de que os mesmos vêm se colocando como os mais promissores entre os mais recentemente incluídos na relação dos fatores prognósticos estabelecidos e instituídos na atividade clínica no Brasil. Este fato acompanha-se da observação de uma crescente solicitação da do-

sagem desses dois marcadores por parte dos profissionais mastologistas/oncologistas no país. A proposta deste estudo foi realizar uma avaliação criteriosa, tendo como base os estudos mais recentes surgidos na literatura, o papel prognóstico e a importância como indicador terapêutico desses marcadores na avaliação prognóstica e no planejamento terapêutico do câncer de mama feminina. Para tanto foi realizada consulta junto ao Index Medicus Medline (National Library of Medicine – NCBI, NIH), através do seu sistema de busca, utilizando as palavras-chave *c-erbB-2 oncoprotein, estrogen and progesterone receptors e prognostic factors*.

## Oncogene c-erbB-2

Em 1987, Slamon *et al.* demonstraram pela primeira vez uma associação entre a expressão aumentada do oncogene (ver nota *b*) c-erbB-2 e um mau prognóstico para as pacientes portadoras de câncer de mama<sup>(28)</sup>. Desde então o c-erbB-2, entre os oncogenes, é aquele que vem sendo mais exaustivamente estudado.

Ele tem a sua expressão aumentada, geralmente encontrada nas grandes células, nos comedocarcinomas e no carcinoma ductal *in situ*, mas níveis relativamente baixos são encontrados nos tumores papilíferos e nos cribriformes *in situ*. Há baixa incidência em outros tipos de câncer de mama, incluindo aqueles associados com bom prognóstico. Diferentes mecanismos biológicos podem ser responsáveis pelos tipos histologicamente distintos de câncer de mama.

### Determinação do c-erbB-2

Entre os métodos ou técnicas (ver nota *c*) que permitem a determinação deste oncogene destacam-se a amplificação do gene pela hibridização *in situ* (HIS) e a coloração imunohistoquímica (IHC). Esta segunda demonstra a expressão aumentada da proteína c-erbB-2 na membrana da célula tumoral e apresenta algumas vantagens sobre a primeira, entre as quais a possibilidade de poder ter sua aplicação realizada em material fixado em formalina ou em tecidos embebidos em parafina, o que permite a sua utilização em estudos retrospectivos, além do fato de apresentar custos bem menores.

Estudos foram realizados com o objetivo de comparar os dois métodos<sup>(15, 35)</sup> e apresentaram boa concordância nos resultados obtidos com as diferentes técnicas empregadas. Wang *et al.* afirmam que o melhor resultado está na combinação dos dois métodos, utilizando-se a IHC como um processo de triagem a partir do qual os casos com valores altos e médios seriam reavaliados pelo método HIS<sup>(35)</sup>. Kerns *et al.* concluíram que o método da IHC é uma excelente alternativa à HIS<sup>(15)</sup>. O método IHC é atualmente o mais empregado na determinação da expressão aumentada do c-erbB-2. Ressalte-se, porém, que os resultados obtidos podem sofrer a influência de diversos fatores, que incluem desde o método de fixação do tecido até o uso de diferentes anticorpos, sendo imprescindíveis um permanente controle de qualidade e uma observância ao material utilizado.

Molina *et al.*, em dois estudos nos quais avaliaram a relação do c-erbB-2 dosado no soro com outros marcadores tumorais para o câncer de mama, como o CEA e o CA 15.3 (ver nota *d*), verificaram que níveis anormais de c-erbB-2 no soro ocorreram em 29% das pacientes, mostrando-se relacionados à extensão do tumor, sendo estes níveis mais significativamente elevados na doença metastática<sup>(19)</sup>. Os autores concluíram ser a dosagem do c-erbB-2 no soro um útil marcador tumoral no prognóstico das pacientes com câncer de mama<sup>(19)</sup>.

A expressão aumentada do c-erbB-2, detectada por IHC, ocorre em aproximadamente 20%<sup>(10)</sup> de todos os cânceres de mama, e sua associação com menores sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD) seria devida ao aumento da atividade metastática apresentado pelas células tumorais que o expressam<sup>(10)</sup>.

Alguns outros fatores prognósticos têm demonstrado apresentar uma correlação direta com a expressão aumentada do c-erbB-2. A condição dos linfonodos axilares é um destes fatores<sup>(21, 16)</sup>. Estudos com grandes amostras de pacientes, no entanto, não oferecem suporte para o uso do c-erbB-2 na avaliação das pacientes linfonodo-axilar-negativas. O grau histológico também se mostra correlacionado; já com o receptor de estrogênio os estudos não demonstram consistência nos resultados<sup>(16, 2)</sup>.

### Nas lesões iniciais

Barnes *et al.* afirmam que a expressão aumentada do c-erbB-2 ocorre em 60% dos tumores *in situ* e em 25% dos tumores invasivos<sup>(3)</sup>. Embora nos carcinomas ductais *in situ* (CDIS) puros a presença da expressão aumentada do c-erbB-2 pareça estar associada a um tumor com grande potencial de invasão, e a negatividade, com tumores que apresentam prognóstico mais favorável, esta última afirmativa não é necessariamente verdadeira no caso de tumores invasivos. Já Soomro *et al.*, estudando 81 pacientes com câncer de mama detectado através do Programa Inglês de Rastreamento do Câncer de Mama e analisado pela técnica do IHC, das quais 10% foram c-erbB-2-positivas, concluíram que a baixa ocorrência da expressão aumentada da oncoproteína nos tumores detectados por rastreamento faz com que os seus achados sugiram uma baixa prevalência de agressividade das lesões invasivas não-palpáveis no momento do diagnóstico<sup>(29)</sup>.

### Como fator prognóstico

Um grande número de estudos, avaliando o valor prognóstico da condição do c-erbB-2 em pacientes portadoras de câncer da mama, assinala que a expressão aumentada do c-erbB-2 se configura como um indicador de mau prognóstico<sup>(2)</sup>, com as pacientes c-erbB-2 apresentando um alto risco de recidiva precoce e um conseqüente menor tempo de sobrevida.

Já Pechoux, em estudo de avaliação do c-erbB-2 pelo método IHC, compreendendo duas séries de lesões envolvendo lesões benignas e malignas, concluiu ser o oncogene provavelmente um bom indicador de progressão futura da doença<sup>(22)</sup>.

Quanto aos estudos analisando a condição dos linfonodos axilares, Charpin *et al.* analisaram 148 pacientes,

com um seguimento médio de 62 meses, e afirmaram que a expressão aumentada do c-erbB-2 é um fator prognóstico independente da condição dos linfonodos axilares para a sobrevida geral, mas não para a sobrevida livre de doença<sup>(7)</sup>. Bianchi *et al.*, estudando retrospectivamente pacientes linfonodo-axilar-negativas, encontraram forte associação da condição do c-erbB-2 com o prognóstico, nos casos fortemente positivos, associação esta que deixou de ser significativa na análise multivariada quando ajustada por outros fatores<sup>(6)</sup>. Concluíram o seu estudo afirmando que o c-erbB-2 não tem valor preditivo do curso clínico nas pacientes linfonodo-axilar-negativas. Mittra *et al.*, estudando 159 pacientes com linfonodos axilares positivos e negativos, dizem que seus resultados sugerem uma influência da expressão aumentada do c-erbB-2 no prognóstico, que aumenta aritmeticamente na proporção em que aumenta o número de linfonodos axilares comprometidos pela doença<sup>(18)</sup>.

Slamon *et al.*, no seu estudo inicial de 1987, quando analisaram a correlação da recidiva e sobrevida com a amplificação (ver nota *e*) do HER-/neu oncogene (designação para o mesmo c-erbB-2) em tecidos de 103 tumores malignos primários de mama, observaram que a amplificação foi um significativo preditor tanto da sobrevida livre de doença quanto da sobrevida geral<sup>(28)</sup>. Mais recentemente, encontramos, nos estudos de Amanda *et al.*, a conclusão de que a expressão aumentada do c-erbB-2 se apresenta na análise univariada como um indicador prognóstico significativo tanto para SLD quanto para SD, mas, quando se aplica a análise multivariada, ele deixa de ser independente para SLD<sup>(2)</sup>.

Com relação às metástases, tem sido demonstrado que as pacientes com expressão aumentada do c-erbB-2 apresentam-se mais propensas a desenvolvê-las, observando-se, após a sua detecção, um curto período de sobrevida. Estes dados indicam que este oncogene pode ter o seu papel no comportamento biológico e/ou na patogênese do câncer de mama<sup>(15)</sup>.

Num estudo do Guy's Hospital de Londres, de 1999, no qual são comparadas mulheres japonesas e inglesas portadoras de câncer de mama, mostrou-se maior sobrevida para aquelas com c-erbB-2 negativo, independente da origem étnica, ao mesmo tempo que as mulheres japonesas apresentaram uma maior sobrevida<sup>(16)</sup>.

Desta maneira, embora a associação entre a expressão do oncogene c-erbB-2 e a redução da sobrevida seja motivo de debate em decorrência dos resultados mencionados, podemos concluir sobre um certo predomínio de trabalhos que relacionam as modificações neste oncogene assinalando um pior prognóstico do câncer da mama feminina.

### Como preditor de resposta terapêutica

A utilização do c-erbB-2 como preditor de resposta terapêutica é muito controversa. Miles *et al.*, estudando pacientes linfonodo-positivas, randomizadas entre quimioterapia com CMF (esquema terapêutico que utiliza três drogas: a ciclofosfamida, o metotrexato e o 5-fluorouracil) e sem tratamento quimioterápico, observaram que

as mulheres com c-erbB-2 negativo e que receberam a quimioterapia apresentaram uma sobrevida média de 12,7 anos contra uma sobrevida média de 6,1 anos daquelas c-erbB-2 positivo<sup>(17)</sup>. As pacientes que não receberam tratamento quimioterápico e que eram c-erbB-2-negativas tiveram, apesar de menor, uma melhor sobrevida de 7,3 anos contra 4,4 anos para as c-erbB-2-positivas. Tetu *et al.*, também estudando mulheres linfonodo-axilar-positivas submetidas a quimioterapia prolongada, verificaram que a terapêutica não modifica a sobrevida em pacientes com expressão aumentada do c-erbB-2, e concluíram que o seu estudo reforça a hipótese de que a expressão aumentada do c-erbB-2 pode associar-se à resistência às drogas quimioterápicas<sup>(32)</sup>.

Tetu *et al.*, estudando pacientes com doença metastática e avaliando a resposta ao tratamento, verificaram que a expressão aumentada da oncoproteína não teve valor preditivo na resposta ao tratamento quimioterápico<sup>(32)</sup>. Bezwoda *et al.* avaliaram pacientes que foram tratadas com o tamoxifeno e informaram não haver verificado influência no resultado do tratamento com esta droga entre as pacientes que apresentavam a expressão aumentada do c-erbB-2, as quais, por sua vez, apresentaram um curso clínico mais agressivo<sup>(5)</sup>.

Em conclusão, temos que a expressão aumentada do c-erbB-2 se configura como um indicador de mau prognóstico para o câncer da mama feminina, apresentando as pacientes um alto risco de recidiva precoce e uma sobrevida reduzida. Esse aumento do c-erbB-2 ocorre em aproximadamente 20% de todos os cânceres de mama, oferecendo, nos casos de pacientes linfonodo-axilar-negativas, uma importante informação prognóstica. O seu valor como preditor de resposta terapêutica ainda é fruto de controvérsias, sendo possível que as pacientes c-erbB-2-positivas tenham uma maior resistência às drogas quimioterápicas.

## Receptores hormonais

A determinação da condição dos receptores de estrogênio e progesterona começou a ter sua significância prognóstica estabelecida na segunda metade da década de 1970. Para a quantificação do receptor no tecido tumoral foi inicialmente usado o método bioquímico ou citosólico, utilizando-se com mais freqüência o método do DCCA (*dextran-coated charcoal assay*). Posteriormente, a utilização de um anticorpo monoclonal com capacidade de reconhecimento do receptor de estrogênio (RE) conduziu ao desenvolvimento do método imunistoquímico<sup>(20)</sup>, no qual os valores quantificados são expressos através da densidade ótica dos núcleos corados. O avanço no conhecimento dos receptores hormonais como marcadores preditores da correspondência hormonal e da agressividade clínica do tumor e a introdução do método IHC – que possibilita a utilização de tecido fixado, material de biópsia por agulha, além de apresentar um custo reduzido<sup>(1)</sup> – permitiu o aumento da popularidade do método e a sua universalização.

Com a descoberta recente de um novo receptor de estrogênio, denominado RE  $\beta$ , são agora dois os RE, passando o receptor clássico a receber a denominação de RE  $\alpha$ . A maioria das informações existentes a respeito dos receptores de estrogênio foi produzida a partir do RE  $\alpha$ , o primeiro a ser identificado. Ainda é pequeno o conhecimento a respeito do RE  $\beta$ , descrito há aproximadamente cinco anos, em especial com relação ao seu papel fisiológico. Speirs *et al.* afirmam que no tecido normal existe um predomínio do RE  $\beta$ , enquanto os tecidos tumorais expressam o RE  $\alpha$  isolado ou em combinação com o  $\beta$ . Interessantemente, os tumores que expressaram RE  $\alpha$  e  $\beta$  eram linfonodo-axilar-positivos e tendiam a apresentar alto grau<sup>(30)</sup>. A presença do RE no tecido humano é considerada reflexo da permanência intacta do mecanismo pelo qual as células tumorais são capazes de responder ao estrogênio.

### Métodos de determinação dos receptores hormonais

Uma correlação positiva e significativa tem sido verificada entre os dois métodos mais freqüentemente utilizados, sendo observada uma concordância de resultados quando ambos os métodos são aplicados a um mesmo material. Alberts *et al.*<sup>(1)</sup> e Querzoli *et al.*<sup>(25)</sup> observaram uma concordância de 79%, enquanto que Molino *et al.*<sup>(20)</sup> observaram 81,5% de concordância quando consideraram IHC-positivos os tumores com 10% das células coradas (ponto de corte). Quando este ponto de corte foi elevado para 45%, ou seja, um número maior ou igual a 45% das células coradas, a concordância se elevou para 85,9%<sup>(20)</sup>. O mesmo autor afirma que ambos os métodos poderiam ser usados indistintamente na determinação da condição dos receptores de estrogênio como fator prognóstico em pacientes com câncer de mama. Destacam também as inúmeras vantagens do método imunistoquímico sobre o bioquímico, entre elas a utilização de pequenas quantidades de material e o fato de não necessitar de condições especiais de estocagem.

O estudo de Molino *et al.* mostra que os dois métodos podem ser usados indiferentemente para a avaliação da condição dos RE como fatores prognósticos no câncer de mama<sup>(20)</sup>. Querzoli *et al.* encontraram um valor preditivo do IHC mais alto que o do DCCA no seu estudo e enfatizaram a utilidade clínica do método IHC como medida de prognóstico<sup>(25)</sup>.

No método IHC, a preocupação com a preparação do tecido a ser examinado e com a padronização da técnica é uma constante em todos os estudos. Uma fixação apropriada do tecido, um tratamento que elimine as irregularidades de coloração e a seleção dos campos para análise asseguram a reprodutibilidade do método. Diferenças na intensidade da coloração devidas a mínimas variações na titulação também resultam em dificuldades de reprodutibilidade. A padronização da técnica e a utilização de um colorizador automático tendem a eliminar o problema.

### Pontos de corte

A definição do ponto de corte na distribuição dos valores obtidos na dosagem dos receptores hormonais, que determina a condição de negativo ou positivo da paciente,

varia consideravelmente. Para o método IHC, o valor ótimo ainda é mais problemático em razão de poucos estudos correlacionarem os valores com informações clínicas sobre respostas terapêuticas<sup>(13, 23)</sup>. Diplchem *et al.*, em publicação de 1979 e utilizando o método bioquímico de dosagem, adotou os seguintes pontos de corte: tumores com mais de 8fmol/mg foram considerados RE-positivos; abaixo de 4fmol/mg, RE-negativos; e valores entre 4fmol/mg e 8fmol/mg foram classificados como *borderline*<sup>(11)</sup>. Para o DCCA, um valor maior que 3fmol/mg identifica a paciente que tem uma resposta altamente favorável à terapia hormonal. Entretanto alguns laboratórios, ao elevarem arbitrariamente os valores do ponto de corte para 10fmol/mg ou mesmo 20fmol/mg, classificam algumas pacientes erroneamente como RE-negativas. Clark *et al.*, trabalhando com o método bioquímico, definiram os valores de 3fmol/mg para o RE e de 5fmol/mg para o receptor de progesterona (RP)<sup>(8)</sup>. Saimura *et al.*, trabalhando com o IHC, estabeleceram 10fmol/mg para o RE e 13fmol/mg para o RP<sup>(27)</sup>.

Thorp *et al.* adotaram uma escala para a condição do RE, considerando: baixo (< 10fmol), intermediário (10-107fmol/mg) e alto ( $\geq$  108fmol/mg)<sup>(33)</sup>. No estudo de Coradini *et al.*, o grupo de pacientes com concentração de RE igual a 0fmol apresentou o pior prognóstico, enquanto que uma importante melhora no intervalo livre de doença esperado foi observada no grupo de pacientes com um baixo mas detectável nível de RE e geralmente classificadas como RE-negativas por apresentarem um valor abaixo de 10fmol/mg<sup>(9)</sup>. Este autor concluiu que os resultados sugeriam que o uso da concentração do RE em escala contínua, em lugar da condição dicotômica, deve ser preferido para a escolha da estratégia terapêutica adequada.

Hupperets *et al.*, estudando pacientes linfonodo-axilar-negativas, observaram que o clássico ponto de corte de 10fmol/mg não apresentou significância prognóstica; por outro lado, pacientes com valores de RE maiores que 400fmol/mg apresentaram um prognóstico desfavorável<sup>(13)</sup>. Em pacientes linfonodo-axilar-positivas e que receberam quimioterapia adjuvante, o ponto de corte de 10fmol/mg predisse significativamente o intervalo livre de doença e sobrevida geral somente nos quatro primeiros anos de seguimento após o diagnóstico. Os resultados demonstram a pobre *performance* dos atuais pontos de corte padrão para RE e RP na predição do prognóstico.

### Correlação com variáveis clínicas

É largamente conhecida a correlação da condição RE-negativa com baixa diferenciação tumoral, alta taxa de proliferação celular e outras características desfavoráveis ao prognóstico das pacientes com câncer de mama. Inúmeros estudos também apresentam outras correlações: com a idade, por exemplo<sup>(26)</sup>. Pacientes com menos de 40 anos apresentaram um valor médio do RE igual a 24fmol/mg, enquanto que para as maiores de 70 anos este valor chegou a 114fmol/mg. Os níveis mais altos de RE foram encontrados nas pacientes pós-menopausa, mas os valores do RP não mostraram correlação com a idade ou com a condição menopausal.

No estudo de Vollenweider-Serargui *et al.*, uma correlação foi encontrada essencialmente nos estádios II com mais de três linfonodos e RE+ RP+ onde a SG e o ILD (intervalo livre de doença) foram maiores<sup>(34)</sup>.

Diferenças no padrão de metástase têm sido apresentadas: as metástases ósseas chegam a ser três vezes mais freqüentes nas pacientes RE-positivas do que nas RE-negativas, ao mesmo tempo em que as metástases viscerais ocorrem duas vezes mais nos tumores RE-negativos. As mulheres de cor negra também apresentam uma maior propensão a serem RH-negativas que as mulheres brancas.

### Receptores hormonais, metástases e sobrevida global

Historicamente, a condição dos receptores hormonais, em especial o receptor de estrogênio, tem sido associada com as características clínicas dos tumores, onde as pacientes com tumores RH-positivos tendem a apresentar uma sobrevida maior que aquelas com tumores RH-negativos. A sobrevida livre de doença e a sobrevida geral têm sido exaustivamente analisadas à luz dos valores obtidos a partir do exame dos tecidos tumorais. Segundo Clark *et al.*, vários pontos devem ser considerados quando se avaliam novos fatores prognósticos, pois a análise univariada de novos fatores é insuficiente<sup>(8)</sup>. É importante analisar os novos fatores em combinação com os fatores tradicionais numa análise multivariada. Sem esse passo, é impossível excluir a possibilidade de que novos fatores possam estar correlacionados com outros e que ele não contribuirá com nenhuma informação prognóstica adicional além daquelas que já podem ser obtidas com os fatores padrão. Em segundo lugar, os resultados devem ser validados e mostrar ser reprodutíveis em outros grupos de pacientes.

Empregando a análise univariada, vários autores<sup>(4, 8, 23)</sup> demonstraram que a condição do RE, isolada ou em conjunto com outros fatores (como condição do RP, número de linfonodos comprometidos, idade da paciente, grau tumoral, fração na fase S e tamanho do tumor) são importantes e significativos preditores de sobrevida para câncer de mama. Quando a análise utilizada é multivariada, observa-se uma redução substancial no número de fatores com significância para sobrevida. Há uma importante variação nos resultados, de estudo para estudo, quando se analisam de forma separada a sobrevida livre de doença – ou intervalo livre de doença, como designam alguns autores – e a sobrevida geral. Saimura *et al.* dizem que a condição dos receptores hormonais contribuiu para uma diferença marginal na SG ( $p = 0,078$ ), mas não foi significativa na SLD ( $p = 0,485$ ), com uma tendência de maior SG para os receptores positivos de ambos os tipos<sup>(27)</sup>. No estudo de Pichon *et al.*, tanto RE como RP na análise univariada foram de valor prognóstico para SLD e SG com ( $p < 0,001$ ), enquanto que na multivariada somente a condição do RE se mostrou significativa ( $p < 0,01$ )<sup>(23)</sup>.

O receptor de progesterona tem sido apresentado<sup>(33, 34)</sup> como portador de um papel secundário, como preditor prognóstico no câncer de mama, principalmente da sobrevida livre de doença. Para pacientes em pré-menopausa, RP+ isolado ou combinado com tamanho

do tumor oferece boa avaliação prognóstica. Por comparação, a condição dos RE é o melhor preditor de SG nas mulheres em pós-menopausa.

Também para pacientes com tumores em estádios avançados e com doença recidivada, os RH mostraram-se importantes na avaliação prognóstica. Ruder *et al.*, estudando pacientes nos estádios III e IV, encontraram uma sobrevida duas vezes maior para o grupo positivo para RE e RP<sup>(26)</sup>. Por outro lado, Insa *et al.*, em seu estudo envolvendo pacientes com doença recidivada, observaram significância na condição do RE na análise multivariada<sup>(14)</sup>.

O bom prognóstico conferido às pacientes pelos valores positivos do RE tem se mostrado, em estudos mais recentes, não-passível de sustentação a longo prazo. Pichon *et al.* afirmam, em seu estudo, que o valor preditivo da condição do RE no tumor primário decresce aproximadamente 20% ao ano, perdendo a sua significância após oito anos de seguimento<sup>(23)</sup>. Bernoux *et al.*<sup>(4)</sup> dizem que a significância estatística desaparece aos dez anos de seguimento, enquanto Tangaris *et al.*<sup>(31)</sup> não observaram diferença estatística significativa entre as pacientes RE+ e RE- após seguimento por longos períodos. Consideram a presença de RE fator prognóstico importante nos anos iniciais após o aparecimento do câncer. Esta perda de significância ocorre pelo fato de as pacientes RE+ apresentarem, nos anos iniciais de seguimento, um curso mais indolente, com uma baixa taxa de recidiva, a qual aumenta progressivamente nos anos subseqüentes, acabando por eliminar a significância prognóstica observada nos primeiros anos após o diagnóstico.

### Receptores hormonais e predição de resposta terapêutica

Se por um lado o RE não se apresenta como um preditor competente da sobrevida a longo prazo, por outro ele é um forte preditor de resposta para a terapia hormonal. Estudos com resultados consistentes têm demonstrado que não apenas pacientes com tumores receptor-hormonal-positivos têm uma sobrevida mais longa que aquelas desprovidas de receptores hormonais, mas também que a terapia endócrina adjuvante é menos efetiva para mulheres com tumores receptor-hormonal-negativos, principalmente naquelas com idade inferior a 50 anos.

Saimura *et al.*, analisando mulheres RH+ tratadas com terapia endócrina pós-recidiva, sugeriram que a condição dos receptores hormonais não é um fator prognóstico, mas preditivo, e que pode servir para identificar as pacientes sensíveis à terapia endócrina<sup>(27)</sup>. Pichon *et al.* dizem que, quando comparada com o grau histológico e o TNM, a condição do RE e do RP tem um baixo valor prognóstico, sendo seu maior interesse no domínio da decisão terapêutica<sup>(23)</sup>. Thorpe *et al.*, estudando pacientes em pós-menopausa, concluíram que, enquanto os altos níveis (acima de 108fmol/mg) pre-dispõem a um pobre prognóstico, é precisamente este grupo que experimenta um grande benefício com o uso da terapia hormonal adjuvante<sup>(33)</sup>. Estas pacientes, que, em razão de serem linfonodo-axilar-negativas, geralmente não seriam candidatas a receber o tratamento adjuvante, podem ser muito beneficiadas com a aplicação da terapia hormonal.

Bernoux *et al.*, estudando pacientes RE-negativas, concluíram que a combinação da condição do RE e RP define um grupo com especificidades clínicas e biológicas que pode ser considerado específico para tratamento endócrino<sup>(4)</sup>. A combinação do RE e do RP possibilita uma predição mais acurada dos resultados clínicos, mas não ajuda na seleção individual das pacientes para terapia endócrina. Em pacientes com doença metastática tratada com hormônio, observou-se que o aumento de resposta foi relacionado ao acometimento do tecido conjuntivo e RP+. As pacientes mais idosas e com um só sítio de metástase com RP+ apresentaram o maior tempo de intervalo livre até a progressão da doença.

Miles *et al.*, estudando pacientes com câncer de mama linfonodo-positivas, randomizadas entre quimioterapia com CMF (ciclofosfamida + metotrexato + 5-fluorouracil) e sem tratamento quimioterápico, observaram que as mais beneficiadas foram as pacientes RE-, que apresentaram uma sobrevida média de 11,6 anos no grupo tratado com CMF, em comparação com uma sobrevida de dois anos para o grupo-controle<sup>(17)</sup>. Para as RE+, a média foi de 11,3 contra 7,7 anos, respectivamente. Já Vollenweider-Zerargui *et al.* concluíram ser a dosagem dos RH um importante indicador de resposta à terapia endócrina, mas sem valor na predição da resposta à quimioterapia<sup>(34)</sup>. Poller *et al.*, estudando os carcinomas ductais *in situ* da mama (CDIS), concluíram que a terapia endócrina nos CDIS parece mais apropriada aos subtipos morfológicos que mostraram altos níveis de RE, particularmente os não-comedo, e de pequenas células<sup>(24)</sup>.

Em conclusão, podemos ressaltar que o conhecimento da condição dos receptores hormonais já se coloca como indispensável na prática clínica, pois são grandes os benefícios advindos de sua determinação. A sua utilização como marcador biológico deve fazer parte da rotina clínica, e o método IHC, pelas inúmeras vantagens que demonstra apresentar em relação ao método bioquímico, possibilita essa universalização do emprego.

Apesar de não apresentar muito valor como preditor da sobrevida geral, demonstra de forma inequívoca que as pacientes receptor-hormonal-positivas apresentam um curso mais indolente da doença nos primeiros cinco anos após o diagnóstico. Por outro lado, mostra-se extremamente útil como preditor de quais pacientes são mais propensas a se beneficiarem da terapia hormonal, além de possibilitar um manuseio individualizado das pacientes, tornando mais efetiva a relação tempo/custo do tratamento. Um aspecto ainda indefinido, observado na quase totalidade dos estudos, é o valor do ponto de corte para definição da positividade ou negatividade dos receptores, sendo este um campo aberto a estudos que correlacionem dados clínicos de pacientes com os resultados conhecidos.

## Conclusões

A expressão aumentada do c-erbB-2, que ocorre em aproximadamente 20% de todos os cânceres de mama, se configura como preditor de mau prognóstico. As pacientes c-erbB-2-positivas apresentam alto risco de recidiva precoce e menor sobrevida que aquelas com o oncogene negativo. Nas

**Tabela – Expressão do c-erbB-2 e fatores prognósticos associados analisados (estudos selecionados)**

Investigador	N	posit.%	LFN	RH	GH	TT	Meno	Idade	SG	SLD
Amanda <i>et al.</i>	314	17	não	não RE	sim	não	não	não	sim	sim
Horiguchi <i>et al.</i>	110	23	não	não	não	não	não	não	sim	-
Tetu & Brisson <i>et al.</i>	888	16	sim	sim RE, RP	sim	não	-	não	sim	sim
Keshgegian <i>et al.</i>	320	24	não	sim RE, RP	sim	não	-	sim	-	-
Noguchi <i>et al.</i>	234	?	sim	-	-	não	não	não	-	-
Wright <i>et al.</i>	185	58	não	sim RE	sim	não	-	-	sim	sim
Gullick <i>et al.</i>	418	20	não	não	sim	não	-	não	sim	sim

N – tamanho da amostra; posit. % – percentual de tumores que expressam o c-erbB-2; LFN – linfonodos axilares; RH – receptores hormonais (RE – receptor de estrogênio, RP – receptor de progesterona); GH – grau histológico; TT – tamanho do tumor; Meno – cond.

pacientes com linfonodo axilar negativo oferece importante informação prognóstica. Com relação ao papel do c-erbB-2 como preditor de resposta terapêutica, este ainda é muito controverso, embora seja possível que as pacientes c-erbB-2-positivas apresentem uma maior resistência às drogas quimioterápicas.

O conhecimento da condição dos receptores hormonais, em especial o receptor de estrogênio, já tem o seu papel assegurado como importante elemento na avaliação clínica pós-diagnóstico do câncer de mama. É certo que as pacientes com tumores RH-positivos tendem a apresentar maior sobrevida que aquelas com tumores

RH-negativos e, também, que a identificação de subpopulações com características desfavoráveis possibilita uma maior atenção terapêutica, com uma conseqüente melhora na sobrevida geral ou na sobrevida livre de doença. Por outro lado, o bom prognóstico conferido às pacientes pelos valores positivos do RE não é sustentável no longo prazo, desaparecendo aos dez anos de seguimento. Segue sendo um preditor competente de resposta para a terapia hormonal adjuvante, a qual parece ser menos efetiva nas mulheres RH-negativas, mas não apresentando bons resultados como preditor de resposta à quimioterapia.

## Notas

- Tratamento adjuvante (*quimioterapia ou hormonoterapia adjuvantes*) é um tratamento antineoplásico sistêmico cuja aplicação é iniciada logo após o tratamento primário, cirurgia ou radioterapia, e que tem por finalidade destruir os possíveis focos de micrometástases existentes e não-detectáveis pelos atuais métodos diagnósticos. Já a quimioterapia neo-adjuvante tem a sua indicação na redução do volume tumoral antes da cirurgia ou radioterapia e possibilita, nos casos de resposta favorável, uma abordagem cirúrgica com maiores possibilidades de controle locorregional da doença e conseqüente aumento das chances de cura.
- Protoncogenes são estruturas normais do DNA suscetíveis a modificações introduzidas por diversos mecanismos (mutações, inserção viral), transformando-se em oncogenes, ou seja, genes capazes de ativar a atividade de divisão celular em condições em que este processo não deveria ocorrer. Em determinados momentos ou sob determinadas condições eles se ativam e provocam a transformação destas células, levando a um crescimento desmedido. Estes oncogenes têm a capacidade de se amplificar dentro do DNA, ou seja, aparecem em grande número de cópias, provocando um aumento dos níveis de expressão das proteínas que eles codificam.
- Um método permite detectar diretamente, dentro do DNA, a quantidade deste gene amplificado através do seu reconhecimento por seqüências complementares do DNA marcado radioativamente. O outro, o imunistoquímico, permite a marcação intracelular das proteínas codificadas por estes genes, através de anticorpos conjugados que vão produzir uma coloração no interior da célula. Isto resultará numa medida da quantidade de proteína expressa nestas células, que se correlacionará com o número de cópias do gene que a codificou.
- Os marcadores tumorais são substâncias normalmente encontradas em quantidades maiores que as normais no sangue, urina ou tecidos do corpo de alguns pacientes com determinados tipos de câncer. Estas substâncias (proteínas) são produzidas pelo tumor ou pelo organismo como uma resposta à presença do câncer ou de certas condições benignas. O CEA e o CA 15-3 são dois destes marcadores. O CEA (antígeno carcinoembrionário) é uma proteína encontrada em muitos tipos de células e associada com tumores e com o desenvolvimento fetal. Tumores benignos e condições tais como tabagismo, infecções, doenças inflamatórias do intestino, pancreatite e cirrose podem produzir aumento nos níveis do CEA. Já o CA 15.3 normalmente se apresenta com níveis elevados nos tumores malignos de mama, principalmente na sua forma avançada, e também no câncer de pulmão, ovário e próstata. Também podem estar relacionados com enfermidades benignas da mama e do ovário, endometriose, hepatite, doenças inflamatórias pélvicas e também na gravidez e lactação.
- Amplificação – mutação caracterizada pelo aumento do número de cópias de um gene, traduzindo-se na ampliação de sua síntese protéica.

## Referências bibliográficas

- ALBERTS SR, INGLE JN, ROCHE PR *et al.* Comparison of estrogen receptor determinations by a biochemical ligand-binding assay and immunohistochemical staining with monoclonal antibody ER1D5 in females with lymph node positive breast carcinoma entered on two prospective clinical trials. *Cancer* 1986; 78(4): 764-72.
- AMANDA H, MCCANN AH, DERVAN PA *et al.* Prognostic significance of c-erbB-2 and estrogen receptor status in human breast cancer. *Cancer Res* 1991; 51(12): 3296-303.
- BARNES DM, BARTKOVA J, CAMPLEJOHN RS *et al.* Overexpression of the c-erbB-2 oncoprotein: why does this occur more frequently in ductal carcinoma *in situ* than in invasive mammary carcinoma and is this of prognostic significance? *Eur J Cancer* 1992; 28(2-3): 644-8.
- BERNOUX A, DE CREMOUX P, LAINE-BIDRON C *et al.* Estrogen receptor negative and progesterone receptor positive primary breast cancer; pathological characteristics and clinical outcome. Institut Curie Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 49(3): 219-25.
- BEZWODA WR. c-erbB-2 expression and response to treatment in metastatic breast cancer. *Med Oncol* 2000; 17(1): 22-8.
- BIANCHI S, PAGLIERANI M, ZAMPI G *et al.* Prognostic significance of c-erbB-2 expression in node negative breast cancer. *Br J Cancer* 1993; 67(3): 625-9.
- CHARPIN C, GARCIA S, BOUVIER C *et al.* c-erbB-2 oncoprotein detected by automated quantitative immunocytochemistry in breast carcinomas correlates with patients' overall and disease-free survival. *Br J Cancer* 1997; 75(11): 1667-73.
- CLARK GM, WENGER CR, BEARDSLEE S *et al.* How to integrate steroid hormone receptor, flow cytometric, and other prognostic information in regard to primary breast cancer. *Cancer* 1993; 71(6): 2157-62.
- CORADINI D, ORIANA S, BIGANZOLI E *et al.* Relationship between steroid receptors (as continuous variables) and response to adjuvant treatments in postmenopausal women with node-positive breast cancer. *Int J Biol Markers* 1999; 14(2): 60-7.
- DE POTTER CR, SCHELFHOUT AM. The neu protein and breast cancer. *Virchows Arch* 1995; 426(2): 107-15.
- DIPLCHEM RH, WOODINGS T, VIVIAN AB. Prognostic value of estrogen receptor in primary breast cancer. *Cancer* 1979; 44(2): 671-5.
- GAPSTUR SM, DUPUIS J, GANN P *et al.* Hormone receptor status of breast tumors in black, Hispanic, and non-Hispanic white women. An analysis of 13.239 cases. *Cancer* 1996; 77(8): 1465-71.
- HUPPERETS PS, VOLOVIES L, SCHOUTEN LJ *et al.* The prognostic significance of steroid receptor activity in tumor tissues of patients with primary breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1997; 20(6): 546-51.
- INSA A, LLUCH A, PROSPER F *et al.* Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 56(1): 67-78.
- KERNS BJ, JORDAN PA, HUPER G *et al.* Assessment of c-erbB-2 amplification by immunohistochemistry in paraffin-embedded breast cancer. *Mod Pathol* 1993; 6(6): 673-8.
- MERCHANT WJ, MILLIS RR, SMITH P *et al.* Expression of c-erbB-2 and p53 protein is similar in breast cancer from British and Japanese women. *Int J Cancer* 1999; 84: 278-83.
- MILES DW, HARRIS WH, GILLET CE *et al.* Effect of c-erbB-2 and estrogen receptor status on survival of women with primary breast cancer treated with adjuvant cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil. *Int J Cancer* 1999; 84(4): 354-9.
- MITTRA I, REDKAR AA, BADWE RA. Prognosis of breast cancer: evidence for interaction between c-erbB-2 overexpression and number of involved axillary lymph nodes. *J Surg Oncol* 1995; 60(2): 106-11.
- MOLINA R, JO J, FILELLA X *et al.* c-erbB-2 oncoprotein in the sera and tissue of patients with breast cancer. Utility in prognosis. *Anticancer Res* 1996; 16(4B): 2295-300.
- MOLINO A, MICCIOLO R, TURAZZA M *et al.* Prognostic significance of estrogen receptors in 405 primary breast cancers: a comparison of immunohistochemical and biochemical methods. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 45(3): 241-9.
- NOGUCHI M, KOYASSAKI N, OHTA N *et al.* c-erbB-2 oncoprotein expression *versus* internal mammary lymph node metastases as additional prognostic factors in patients with axillary lymph node-positive breast cancer. *Cancer* 1992; 69(12): 2953-60.
- PECHOUX C, CHARDONNET Y, NOEL P. Immunohistochemical studies on c-erbB-2 oncoprotein expression in paraffin embedded tissues in invasive and non-invasive human breast lesions. *Anticancer Res* 1994; 14(3B): 1343-60.
- PICHON MF, BROET P, MAGDELENAT H *et al.* Prognostic value of steroid receptors after long-term follow-up of 2257 operable breast cancers. *Br J Cancer* 1993; 73(12): 1545-51.
- POLLER DN, SNEAD DR, ROBERTS EC *et al.* Oestrogen receptor expression in ductal carcinoma *in situ* of the breast: relationship to flow cytometric analysis of DNA and expression of the c-erbB-2 oncoprotein. *Br J Cancer* 1993; 68(1): 156-61.
- QUERZOLI P, FERRETTI S, MARZOLA A, ROSE C. Clinical usefulness of estrogen receptor immunocytochemistry in human breast cancer. *Tumori* 1992; 78(5): 287-90.
- RUDER AM, LUBIN F, WAX Y *et al.* Estrogen and progesterone receptor in breast cancer patients. Epidemiologic characteristics and survival differences. *Cancer* 1989; 64(1): 196-202.
- SAIMURA M, FUKUTOMI T, TSUDA H *et al.* Prognosis of a series of 763 consecutive node-negative invasive breast cancer patients without adjuvant therapy: analysis of clinicopathological prognostic factor. *J Surg Oncol* 1999; 71: 101-5.
- SLAMON DJ, CLARK GM, WONG SG *et al.* Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235(4785): 177-82.
- SOOMRO S, TAYLOR P, SHEPARD HM, *et al.* c-erbB-2 oncoprotein in screen-detected breast carcinoma: an immunohistological study. *Int J Cancer* 1993; 55(1): 63-5.
- SPEIRS V, PARKERS AT, KERIN MJ *et al.* Coexpression of estrogen receptor alpha and beta: poor prognostic factors in human breast cancer? *Cancer Res* 1999; 59(3): 525-8.
- TANGARIS TN, KNOX SM, CHEEK JH. Tumor hormone receptor status and recurrences in postmenopausal patients with node-negative breast carcinoma. *Cancer* 1992; 69(4): 984-7.
- TETU B, BRISSON J, PLANTE V, BERNARD P. p53 and c-erbB-2 as markers of resistance to adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Mod Pathol* 1998; 11(9): 823-30.
- THORPE SM, CHRISTENSEN IJ, RASMUSSEN BB *et al.* C. Short recurrence-free survival associated with high estrogen receptor levels in the natural history of postmenopausal, primary breast cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29A(7): 971-7.
- VOLLENWEIDER-ZERARGUI L, BARRELET L *et al.* The predictive value of estrogen and progesterone receptors' concentrations on the clinical behavior of breast cancer in women. Clinical correlation on 547 patients. *Cancer* 1986; 57(6): 1171-80.
- WANG S, SABOORIAN MH, FRENKEL E *et al.* Laboratory assessment of status Her-2/neu protein and oncogene in breast cancer specimens: comparison of immunohistochemistry assay with fluorescence *in situ* hybridisation assays. *J Clin Pathol* 2000; 53(5): 374-81.

### Endereço para correspondência

Evaldo de Abreu  
Rua Clóvis Beviláqua 246/405 - Tijuca  
CEP 20520-160 - Rio de Janeiro-RJ  
Tel: (21) 2571-5667  
Fax: (21) 2263-9795  
e-mail: evaldo@inca.org.br

# Cisticercose da mama

## *Cysticercosis of the breast*

Cecília Ribeiro de Lacerda  
Scaglioni  
Luís Cláudio dos Santos  
Regis Leite L'Abbate  
Adilson Savi  
Daniela Savi

### Resumo

A cisticercose é uma doença infecciosa, endêmica em alguns países, que pode acometer qualquer órgão, sendo muito rara na mama. Foram encontrados apenas 21 casos descritos na literatura no período de janeiro de 1966 a novembro de 2001. Os autores relatam um caso de uma mulher de 29 anos que procurou o serviço de mastologia com tumoração indolor na mama direita. O exame anatomopatológico da peça revelou escólex de *Taenia solium*. São discutidas as características macro e microscópicas da cisticercose na mama, correlacionando este caso com os outros 21 descritos.

### Abstract

*Cysticercosis is an infective disease, endemic in some countries, that may invade any organ, but the breast location is rare. A case of cysticercosis of the breast in a 29-year-old woman is reported. Clinical examination revealed a painless, well delimited, mobile nodule measuring 2,5cm in diameter. The nodule was resected and the histologic findings revealed a scolex of Taenia solium. The clinical and histological aspects of the cysticercosis of the breast are discussed considering 21 cases described in the literature from 1966 to 2001, comparing to this new one.*

### Introdução

A cisticercose é a infecção pela larva da *Taenia solium* e surge quando o homem, acidentalmente, torna-se hospedeiro intermediário do ciclo biológico do parasita<sup>(4)</sup>.

Esta doença pode ser adquirida através da ingestão de água ou alimentos contaminados por ovos ou proglotes. Outras formas de contaminação são auto-infestações interna (antiperistalse levando ovos ao estômago) ou externa (fecal-oral própria), quando o paciente abriga em seu intestino a forma adulta do parasita.

Pela corrente circulatória, as oncosferas alcançam todo o organismo, desenvolvendo-se preferencialmente em tecido com alta concentração de oxigênio, onde atingem a condição de larva (cisticerco). Assim, são encontrados com maior frequência no sistema nervoso central, na musculatura esquelética e no tecido celular sub-

cutâneo, sendo menos comuns nos globos oculares, nervos periféricos, serosas e língua.

A cisticercose acomete principalmente pessoas de baixas condições socioeconômicas, que vivem com estruturas higiênicas deficientes, e representa um sério problema de saúde pública nos países em desenvolvimento.

As repercussões da doença dependem fundamentalmente da localização do cisticerco, sendo particularmente graves a neurocisticercose e a cisticercose ocular. O acometimento de outros órgãos normalmente causa pouca ou nenhuma sintomatologia. A localização mamária da cisticercose é rara e pode ter diagnóstico diferencial difícil com neoplasias.

### Apresentação do caso

Paciente do sexo feminino, 29 anos, auxiliar administrativa, procedente de Lavras, MG, procurou o serviço

### Unitermos

Mama  
Cisticercose  
Doenças parasitárias

### Key words

Breast  
Cysticercosis  
Parasitic diseases

de mastologia do Hospital Semper em abril de 1996 apresentando nódulo indolor e móvel na mama direita. Associava o surgimento do nódulo a uma possível recidiva de um adenolipoma diagnosticado e retirado um ano antes (maio de 1995).

Ao exame físico observou-se nódulo situado no quadrante superior interno da mama direita, bem delimitado, móvel, liso, indolor, sem fixação aos planos profundos, medindo aproximadamente 2,5cm de diâmetro. Clinicamente, a hipótese diagnóstica inicial foi de recidiva do adenolipoma.

A mamografia exibiu imagem nodular radiodensa, com áreas heterogêneas de radiotransparência, medindo 3cm x 2,5cm, localizada no quadrante superior interno da mama direita. A lesão mostrava contorno relativamente preciso, sem distorção de arquitetura e microcalcificações, com aspecto provavelmente benigno.

Indicado controle clínico e retorno em três meses.

Em janeiro de 1997, nove meses depois, a paciente retornou, sendo observado, ao exame físico, aumento do nódulo (3,5cm x 3cm). Realizou-se uma punção aspirativa por agulha fina, para avaliação citológica da lesão, a qual revelou esteatonecrose.

Novo controle em maio de 1997 mostrou contínuo aumento do nódulo, sendo realizados exérese cirúrgica e exame anatomopatológico da peça. Foi recebida para exame uma lesão cística de 2,5cm de diâmetro associada a material de aspecto gelatinoso. Os cortes histológicos mostravam nódulo cístico, com reação inflamatória parietal constituída por denso infiltrado linfoplasma-histiocitário e escólex de *Taenia solium*, com diagnóstico final de cisticercose (**Figuras 1 e 2**).

O pós-operatório evoluiu sem complicações e a paciente foi encaminhada à clínica médica, para prope-dêutica específica, não tendo sido encontrados outros cisticercos nem verme adulto da *Taenia solium* no organismo. O tratamento foi realizado com albendazol em dose única.

## Discussão

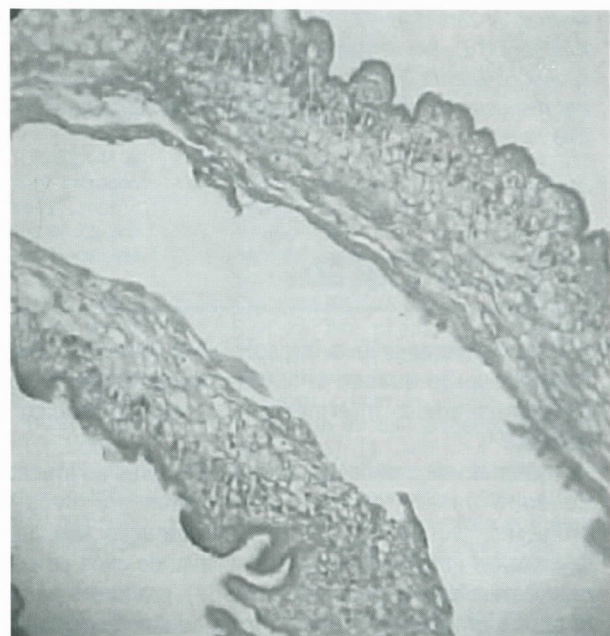
A infecção da mama por parasitas é incomum, sendo mais frequentes os cistos hidáticos (larvas do *Echinococcus granulosus*) e os vermes da filária, que formam nódulos mamários constituídos por granulomas. A infecção da mama pelo cisticercos é rara.

Numa vasta revisão da literatura que compreendeu o período de janeiro de 1966 a novembro de 2001, 21 relatos de cisticercose na glândula mamária foram encontrados. Devido à raridade desta localização do *Cysticercus cellulosae*, há, de um modo geral, dificuldades diagnósticas.

Todos os 22 casos analisados mostraram pacientes do sexo feminino. A idade variou entre 16 e 52 anos, com média de idade de 31 anos. A lesão foi mais frequentemente localizada no quadrante superior externo (QSE): 60%. Foi também encontrada no quadrante superior interno (QSI): 20%; no quadrante inferior exter-



**Figura 1:** Escólex de *Cysticercus cellulosae* (HE 100x)



**Figura 2:** Tegumento do *Cysticercus cellulosae* com cutícula e músculo liso (HE 400x)

no (QIE): 13%; e na região areolar: 7%. Houve um acometimento ligeiramente maior do lado direito (59%) sobre o esquerdo (41%). O diâmetro da lesão variou de 1,9cm<sup>(1)</sup> a 3cm, com um tamanho médio de 1,3cm.

Os diagnósticos clínicos inicialmente formulados foram diversos. Os nódulos encontrados mostraram, na maioria das vezes, características semelhantes: limites precisos, móveis, fibroelásticos, sem alterações do

mamilo ou da pele da mama, sem fixação a planos profundos. Estas características sugestivas de benignidade são concordantes com a hipótese diagnóstica de fibroadenoma, sugerida em grande número dos casos. Talvez a suspeita de carcinoma inflamatório, no caso relatado por Egañ *et al.*<sup>(2)</sup>, possa ser justificada pela idade da paciente (51 anos), pelo crescimento rápido do nódulo e pela presença de alterações inflamatórias locais.

O diagnóstico de cisticercose foi confirmado pela identificação das partes do parasita através da análise citológica do material colhido em punção por agulha fina (36%) ou através dos cortes histológicos após biópsia excisional dos nódulos (64%). No estudo realizado por Kapila e Verma<sup>(3)</sup> e no caso relatado por Vuong<sup>(5)</sup>, os autores relatam a grande validade da punção aspirativa por agulha fina no diagnóstico de infecções parasitárias

manifestadas como nódulos mamários. Em quatro dos 22 casos descritos encontrou-se relato sobre a ausência de cisticercose em outros órgãos após extensa proedêutica.

A maior parte dos pacientes era natural de países em desenvolvimento (Chile, Coréia, China, Haiti, Índia, Nepal e Brasil), onde a teníase e a cisticercose ainda são problemas relacionados às condições precárias de saneamento básico. Os relatos de casos de cisticercose mamária em uma mulher australiana e outra alemã presumem que as pacientes tenham contraído a doença no Nepal e nas Filipinas, respectivamente.

Este estudo mostra que, apesar de rara, a cisticercose, assim como outras parasitoses, deve ser incluída entre os diagnósticos diferenciais dos nódulos mamários, principalmente em áreas endêmicas como o Brasil.

## Referências bibliográficas

1. AMATYA BM, KIMULA Y. Cysticercosis in Nepal: a histopathologic study of sixty-two cases. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(10): 1276-9.
2. EGAÑA JF, REYES MLG, SCHERER SS. Cisticercosis mamaria. *Rev Med Valparaiso* 1987; 40(2): 103-6.
3. KAPILA K, VERMA K. Diagnosis of parasites in fine needle breast aspirates. *Acta Cytol* 1996; 40(4): 653-6.
4. VERONESI R, FOCACCIA R. Tratado de Infectologia. São Paulo: Atheneu. 1996; p. 1332-47.
5. VUONG PN. Fine needle aspiration cytology of subcutaneous cysticercosis of the breast. *Acta Cytol* 1989; 33(5): 659-62.
6. VUONG PN. Fine needle aspiration cytology of subcutaneous cysticercosis of the breast. *Acta Cytol* 1989; 33(5): 659-62.

### Endereço para correspondência

Daniela Savi  
Hospital Semper  
Alameda Ezequiel Dias 389, 2º andar  
CEP 30130-110 – Belo Horizonte-MG  
Tel.: (31) 3222-7304  
Fax: (31) 3213-4489

Sérgio Bruno Bonatto  
Hatscbach  
José Clemente Linhares  
João Antônio Guerreiro  
Tereza Cristina Cavalcante  
Viviane Coimbra Augusto  
Luis César Bredt  
Murilo de Almeida Luz

# Metástase linfonodal em cistossarcoma *Phyllodes* da mama: relato de caso

*Cystosarcoma Phyllodes of the breast metastatic  
to lymph nodes: case report*

## Unitermos

*Phyllodes*  
Mama  
Tratamento

## Key words

*Phyllodes*  
Breast  
Treatment

## Resumo

O cistossarcoma *Phyllodes* da mama é um tumor raro, representando menos de 1% dos tumores de mama, contudo é o sarcoma que mais freqüentemente acomete o órgão. Trata-se de neoplasia fibroepitelial que ainda representa um desafio para patologistas e cirurgiões. O tumor, apesar da nomenclatura, nem sempre apresenta cistos ou comporta-se como um sarcoma, sendo microscopicamente similar a um fibroadenoma. Poucas séries foram publicadas com número adequado de pacientes para que se possam tomar decisões inequívocas no manejo desta doença. Relatamos o caso de uma paciente de 53 anos, portadora de cistossarcoma *Phyllodes* de mama com metástases para gânglios axilares, bem como revisamos as informações disponíveis na literatura referente aos casos de disseminação linfonodal da doença.

## Abstract

*The cystosarcoma Phyllodes of the breast is a rare tumor, accounting for less than 1% of the breast tumors, however, it represents the most common sarcoma of the breast. The cystosarcoma Phyllodes is fibroepithelial neoplasm that represents a challenge for pathologists and surgeons. The tumor, besides the nomenclature, not always presents with cysts or behave like a sarcoma, simulating a fibroadenoma on the histology. Few trials have been published with significant number of patients to make unmistakable decisions about the management of this disease. This article describes the case of a 53 years old patient with cystosarcoma Phyllodes of the breast metastatic to lymph nodes, rewinding the literature data about the nodal spread of this disease.*

## Introdução

O cistossarcoma *Phyllodes* é uma neoplasia fibroepitelial incomum que ainda representa um desafio para patologistas e cirurgiões. Embora os sarcomas da mama possam ser classificados igualmente aos sarcomas de partes moles no que se refere a tamanho da lesão, histogênese e grau de diferenciação, o cistossarcoma *Phyllodes* é geralmente definido separadamente, devido principalmente à pouca freqüência de malignidade destas lesões e por sua origem não estar relacionada à resposta hormonal das células estromais<sup>(4)</sup>.

O cistossarcoma *Phyllodes* representa menos de 1% dos tumores mamários e, apesar da nomenclatura, nem sempre apresenta cistos ou comporta-se como um sarcoma, sendo microscopicamente similar a um fibroadenoma<sup>(4)</sup>.

Poucas séries foram publicadas com número adequado de pacientes para que se possam tomar decisões inequívocas quanto ao manejo desta doença.

Relatamos o caso de uma paciente de 53 anos, portadora de cistossarcoma *Phyllodes* de mama com metástases para gânglios axilares, bem como revisamos as informações disponíveis na literatura referente aos casos de disseminação linfonodal da doença.

Aceito para publicação em agosto de 2002.

Hospital Erasto Gaertner, Serviço de Ginecologia e Mama, Curitiba-PR.

## Apresentação do caso

Paciente do sexo feminino, 53 anos, branca, admitida no Serviço de Ginecologia e Mama com queixa de "crescimento anormal da mama esquerda" e com história de pequeno nódulo em mama esquerda de surgimento há cinco meses, de crescimento progressivo, associado a alterações na coloração da pele da mama, prurido e dor local. Referia emagrecimento de 13kg num período de cinco meses. Nulípara, com menarca aos 12 anos e menopausa aos 47 anos.

Ao exame físico das mamas verificava-se a presença de tumor em mama esquerda acometendo todos os quadrantes, com 18cm de diâmetro, superfície lisa, brilhante, móvel, sólido, de consistência firme, pouco doloroso à palpação, com ausência de linfonodos palpáveis. O exame mamográfico revelava grande massa sólida com maior eixo de 17cm e porção central liquefeita, provavelmente necrótica.

Foram realizadas *core-biopsy* e punção do tumor, com saída de 300ml de líquido acastanhado, com persistência da tumoração. O exame anatomopatológico da biópsia revelou tecido fibroso, e o citopatológico mostrou hemácias, neutrófilos e raras células de origem ductal. A radiografia de tórax, a ultra-sonografia hepática e os exames bioquímicos foram normais. A paciente foi então submetida a biópsia incisional com congelamento transoperatória, a qual foi positiva para malignidade, compatível com tumor *Phyllodes*, sendo então realizada mastectomia simples com linfadectomia axilar (nível I).

O estudo anatomopatológico da peça cirúrgica revelou cistossarcoma *Phyllodes* (**Figura 1**) com margens cirúrgicas exíguas e metástases em três dos 16 linfonodos dissecados (**Figura 2**).

O tratamento foi complementado com radioterapia externa adjuvante com plastrão mamário e fossa supraclavicular (5.000cGy). Atualmente a paciente encontra-se assintomática, sem sinais de recidiva há um ano, em acompanhamento ambulatorial periódico.

## Discussão

O cistossarcoma *Phyllodes* da mama é um tumor raro, representando menos de 1% dos tumores de mama, contudo é o sarcoma que mais frequentemente acomete este órgão<sup>(4)</sup>.

Devido à raridade do cistossarcoma *Phyllodes*, pouco se sabe sobre suas características epidemiológicas, e, com base nas séries disponíveis na literatura, estima-se que sua incidência é de dois casos para cada 1 milhão de mulheres, com o pico de incidência durante a quinta década de vida.

A apresentação clínica geralmente consiste em tumoração mamária, podendo apresentar crescimento rápido, sendo a dor e a ulceração características

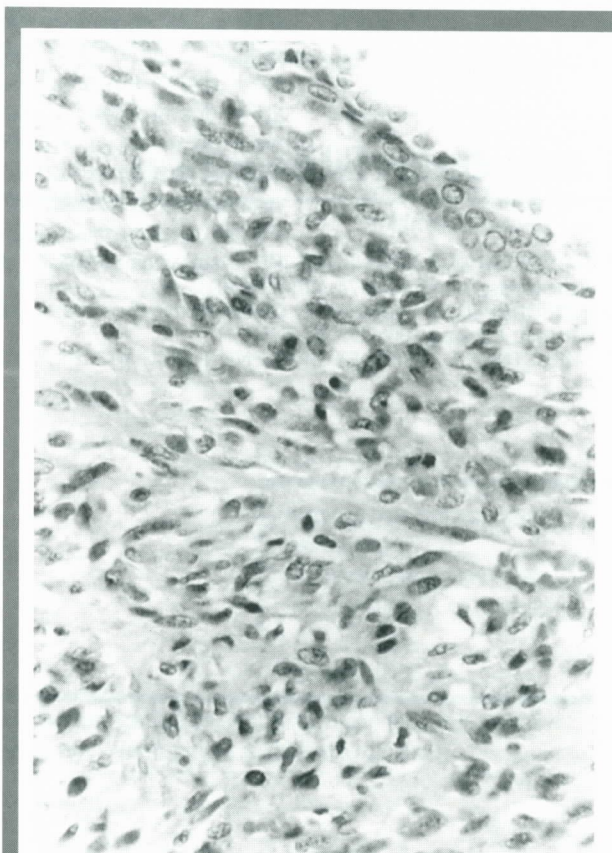
incomuns. A adenopatia axilar pode ocorrer em 10% a 15% dos pacientes<sup>(5)</sup>.

A mamografia e a ultra-sonografia são utilizadas rotineiramente no diagnóstico. O padrão mamográfico do cistossarcoma *Phyllodes* na maioria dos casos se assemelha ao do fibroadenoma, com margens lisas e lobuladas<sup>(2)</sup>. Raramente estas margens podem ser irregulares sugerindo invasão local.

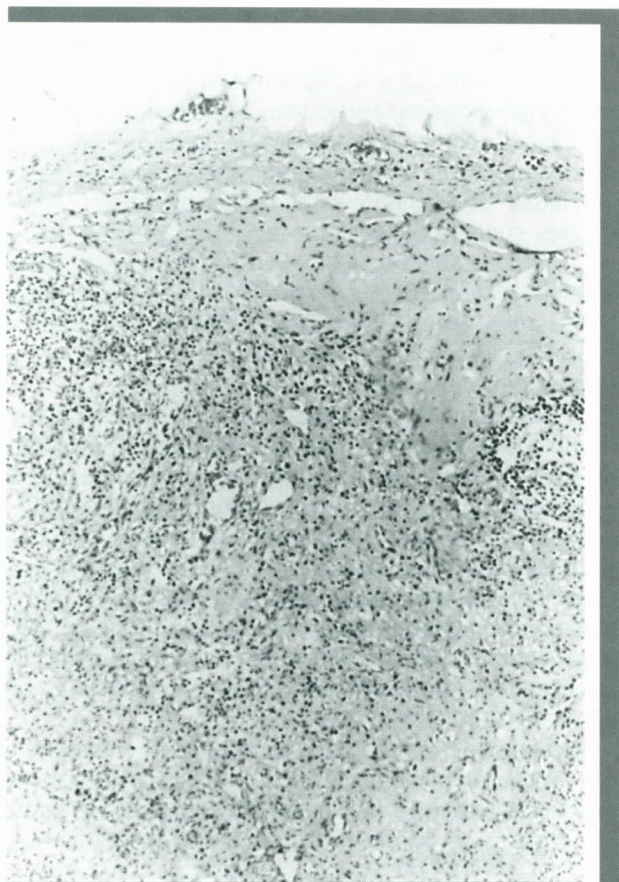
De acordo com Cole-Beuglet *et al.*, a ultra-sonografia demonstra características de fibroadenoma ou de tumores malignos bem delimitados, podendo ocorrer cistos com conteúdo líquido em uma massa sólida, bem delimitada<sup>(2)</sup>.

Classicamente, o cistossarcoma *Phyllodes* é classificado como benigno, *borderline*, ou maligno, existindo uma tendência recente em combinar as lesões *borderline* e malignas num único grupo, sendo que estas lesões apresentam número aumentado de mitoses e atipias celulares<sup>(4)</sup>. A incidência de tumores *Phyllodes* malignos e benignos varia de 2% a 50%. Esta faixa ampla representa uma relativa dificuldade na diferenciação histopatológica de malignidade ou pode representar diferenças nos padrões de referência das instituições especializadas<sup>(4)</sup>.

O critério absoluto para diagnóstico de cistossarcoma *Phyllodes* maligno de alto grau é a presença de metástase sistêmica. O grau de diferenciação tumoral é um importante preditor de metástases, sendo menos



**Figura 1:** Corte histológico demonstrando neoplasia mesenquimal compatível com cistossarcoma *Phyllodes*



**Figura 2:** Linfonodo infiltrado por neoplasia mesenquimal compatível com cistossarcoma *Phyllodes*

relevante para recorrências locais<sup>(4,5)</sup>. As metástases são geralmente hematogênicas e ocorrem em 10% a 15% dos pacientes, mais comumente para os pulmões e a pleura (60%-70%), ossos (25%-30%) e outras vísceras (10%-15%)<sup>(5)</sup>.

As metástases para linfonodos são raras<sup>(5)</sup>. Segundo Halverson<sup>(1)</sup>, a frequência de metástases para linfonodos axilares é de 1,5%. Chaney e Rowell, em suas séries de 18 e 26 pacientes respectivamente, não detectaram caso de metástases linfonodal, enquanto Katsolis detectou um caso em sua série retrospectiva de 58 pacientes<sup>(2,5)</sup>. Embora linfonodos axilares palpáveis sejam detectados em 15% dos pacientes com cistossarcoma *Phyllodes*, evidência histológica de malignidade é encontrada em apenas 5% de todos pacientes com linfonodos clinicamente palpáveis, sendo a adenopatia geralmente atribuída a hiperplasia reativa a necrose e infecção tumoral<sup>(4)</sup>. Segundo Kessinger, as metástases para linfonodos axilares podem representar, em alguns casos, a extensão direta do tumor para o linfonodo, ao invés de uma disseminação linfática<sup>(3)</sup>.

A maioria dos estudos não aponta a linfadenectomia axilar como sendo um procedimento de rotina nos casos de cistossarcoma *Phyllodes*. Sua indicação está limitada aos casos de linfonodos suspeitos<sup>(5)</sup>. Assim sendo, a maior parte dos tumores é tratada com ressecção local ou mastectomia simples. Aparentemente a mastectomia não é superior à ressecção local quanto às recorrências locais, sendo importante a presença de margens livres. O uso da quimioterapia e da radioterapia permanece sob investigação no tratamento de sarcomas da mama.

## Referências bibliográficas

1. HALVERSON JD, HORI-HUBIANA JMD. Cystosarcoma *Phyllodes* of the breast. *Am Surg* 1974; 40: 295-301.
2. KATSOHIS CD, FAHANDIDES E. Cystosarcoma *Phyllodes* of the breast. *Int Surg* 190; 75: 162-5.
3. KESSINGER A, FOLEY JF, LEMON HM, MILLER DM. Metastatic cystosarcoma *Phyllodes*. *J Surg Oncol* 1972; 4: 131-47.
4. MOORE MP, KINNE DW. Breast sarcoma. *Surg Clin of North Am* 1996; 76.
5. ROWELL MD. *Phyllodes* tumors. *Am J Surg* 1993; 165.

### Endereço para correspondência

Sérgio Hatscbach  
Serviço de Ginecologia e Mama – Hospital  
Erasto Gaertner  
Rua Dr. Ovande do Amaral 201 – Jardim das  
Américas  
CEP 81520-060 – Curitiba-PR  
Tel: (41) 361-5000  
Fax: (41) 266-1822  
e-mail: cepep@pccnet.org.br

# Estudo comparativo da presença dos fatores prognósticos p53, cerbB-2, E-caderina e receptor de estrógeno no câncer primário da mama e sua recidiva local

José Luiz Pedrini

A recidiva local (RL) do câncer de mama varia de 4% a 20% em dez anos e pode representar um mau prognóstico da doença. Noventa por cento dos casos surgem nos primeiros cinco anos. Novos marcadores tumorais estão sendo estudados a fim de estabelecer sua validade clínica como fatores prognósticos e preditivos para a RL. O objetivo deste trabalho foi comparar a expressão de quatro marcadores tumorais (receptor de estrogênio [RE], cerbB2, p53 e E-caderina) no tumor primário de mama (TU) e na sua correspondente RL. Foram estudados 57 casos de câncer de mama recidivados que, após serem revisados, foram preparados por imunistoquímica em lâminas com organossilano, totalizando 570 amostras examinadas. Não houve diferença significativa entre as variações das expressões positivas e negativas no TU e na RL, quando foram analisados o cerbB2 ( $kappa = 0,86$ ), a E-caderina ( $kappa = 0,55$ ) e o p53 ( $kappa = 0,7$ ). Entretanto os RE apresentaram um índice  $kappa$  baixo ( $kappa = 0,26$ ;  $p > 0,05$ ). Estes dados sugerem que a expressão do p53, da E-caderina e do cerbB-2 não se modifica na RL. Todavia a expressão do RE deve ser reavaliada, pois houve modificação importante na RL (dos TU negativos para RE, 44% tornaram-se positivos na RL). Por ter valor preditivo, o RE e o cerbB-2 deverão ser sempre reavaliados no reaparecimento do câncer da mama. Este trabalho sugere um importante questionamento que pode ter um impacto na sobrevivência global e recidiva das mulheres tratadas de câncer da mama com RE negativo, às quais atualmente não é recomendada a profilaxia com antiestrógeno (tamoxifeno, p. ex). Como foi demonstrado nesta dissertação, quase a metade dos TU RE-negativos apresentou expressão positiva para o RE nas recidivas da doença (44%), o que, desta forma, justificaria o uso profilático de antiestrógenos.

## Unitermos

Câncer de mama  
Recidiva local  
Fatores prognósticos

## Key words

*Breast cancer*  
*Local recurrence*  
*Prognostic factors*

## Endereço para correspondência

José Luiz Pedrini  
Rua Tomaz Gonzaga 430 - casa 16  
CEP 91340-480 - Porto Alegre-RS

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia: Patologia Experimental da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre e da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, em 20 de dezembro de 2001.

Banca examinadora: Alfredo Carlos S. D. Barros; Antonio Luiz Frasson; Márcia Graudenz.

Orientador: Cláudio Galleano Zettler.

Conceito: A.

Este trabalho foi apresentado no 24<sup>th</sup> San Antonio Breast Cancer Symposium, Texas, em dezembro de 2001.

# Um estudo da expressão de marcadores imunoistoquímicos (receptor de estrogênio, p53 e HER-2) e fatores anatomoclínicos em pacientes com câncer de mama axilo-negativas

## Unitermos

Câncer de mama  
axilo-negativo  
Fatores prognósticos  
Fatores preditivos  
p53  
Receptor de estrogênio  
HER-2

## Key words

*Breast cancer*  
*Prognostic factors*  
*p53*  
*Estrogen receptor*  
*HER-2*

Os aspectos heterogêneos do câncer de mama associados ao mau prognóstico têm incentivado a identificação de fatores que permitam a melhor compreensão do seu comportamento biológico. As pacientes axilo-negativas apresentam melhor taxa de sobrevida em relação às pacientes axilo-positivas. Entretanto cerca de 30% das pacientes axilo-negativas apresentam pior prognóstico, com recidiva sistêmica do câncer. O objetivo, em pacientes axilo-negativas, foi: estudar a expressão do oncogene HER-2 e do gene supressor p53 e correlacioná-los com a expressão dos receptores de estrogênio e com os fatores anatomoclínicos. Analisamos, retrospectivamente, 54 pacientes com câncer de mama axilo-negativas, através de dados anatomoclínicos, e avaliamos o tumor por técnicas imunoistoquímicas através da expressão do receptor de estrogênio, do oncogene HER-2 e do gene supressor p53. A idade variou de 25 a 80 anos (média de 57 anos), e o tamanho do tumor, entre 1cm e 20cm (média de 3,42cm). Realizamos associação entre diversos parâmetros anatomoclínicos e marcadores imunoistoquímicos e obtivemos correlações significativas entre: tamanho de tumor e índice de mortalidade; tamanho de tumor e metástases; grau histológico e expressão de receptor de estrogênio; expressão do gene supressor p53 e receptor de estrogênio; incidência de recidivas locorregionais e metástases; incidência de mortalidade e recidivas locorregionais. Em relação ao período livre de doença e sobrevida global houve associações significativas entre: período livre de doença (PLD) e grau histológico; PLD e incidência de metástases; PLD e expressão do gene supressor p53; sobrevida e tamanho do tumor; e sobrevida e incidência de metástases. A expressão do gene supressor p53 associou-se à negatividade do receptor de estrogênio e ao menor período livre de doença, enquanto a expressão do oncogene HER-2 revelou-se sem valor prognóstico. Entre os fatores de prognóstico estudados, os parâmetros anatomoclínicos são mais relevantes.

## Endereço para correspondência

Gilberto Uemura  
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia  
Faculdade de Medicina de Botucatu/Unesp  
Rubião Júnior  
CEP 18618-970 – Botucatu-SP  
Tel.: (14) 6802-6063

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu, área de Concentração em Mastologia, para obtenção do título de doutor, em 9 de agosto de 2002.

Banca examinadora: Maurício A. Magalhães Costa; Jorge Souen; Gustavo A. de Souza; Paulo Traiman; Laurival A. De Luca.  
Orientador: Laurival A. De Luca.

# Punção aspirativa por agulha fina: estudo comparativo entre dois diferentes dispositivos para a obtenção da amostra citológica

Ruffo de Freitas Júnior

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) tem sido mundialmente aceita na abordagem das lesões mamárias. Porém alguns pontos ainda são controversos. Entre eles está o método de punção a ser utilizado. Objetivo: Comparar os aspirados gerados pelo dispositivo de autovácuo com os da pistola de apreensão de seringa através de citometria de fluxo e de citologia oncológica. Sujeitos e métodos: O estudo foi dividido em duas partes distintas, sendo a primeira um ensaio em que a punção era realizada por ambos os métodos na peça cirúrgica fresca contendo tumor de mama *ex vivo*. Para a segunda parte foi conduzido um estudo randomizado, em que pacientes com nódulos mamários eram submetidas à PAAF, utilizando-se a pistola de apreensão ou o dispositivo de autovácuo *in vivo*. No estudo *ex vivo* foram utilizadas 44 peças frescas contendo tumores mamários. Em cada peça procedeu-se à PAAF por ambas as técnicas. Posteriormente, as mesmas foram fixadas e incluídas em parafina. Tanto os aspirados quanto o material histológico desparafinado foram preparados para citometria de fluxo. Utilizou-se um aparelho BD FACScan, com leitura de 10.000 células por exame. Para o estudo *in vivo*, 380 pacientes com nódulos sólidos na mama foram submetidas à PAAF utilizando-se um dos dispositivos de punção, de forma aleatória. A leitura citológica foi feita por um único observador, sendo que 29 casos não foram vistos por ele e excluídos da análise. Posteriormente, 295 pacientes tiveram seus tumores ressecados. Para os 273 casos remanescentes, analisou-se a acurácia para cada método, além da taxa de material insuficiente, celularidade, distorção celular e hemorragia de fundo. Resultados: No estudo *ex vivo*, a citometria de fluxo mostrou que as médias do coeficiente de variação, do índice de DNA, da fase-S e da aneuploidia foram semelhantes entre os aspirados da pistola e do autovácuo. A média de células aneuplóides foi significativamente maior nos aspirados do autovácuo do que na peça cirúrgica (43,4 DP ± 23 vs. 27,9 DP ± 17;  $p = 0,04$ ). No estudo *in vivo*, a taxa de material insuficiente foi de 16% e 22% (NS) para os aspirados do autovácuo e da pistola, respectivamente. A sensibilidade absoluta foi de 63% e 58%; a especificidade, de 77% e 78%, e a acurácia total, de 76% e 75%, para o autovácuo e para a pistola, respectivamente. A celularidade, a distorção celular e o fundo hemorrágico também foram semelhantes entre os dois métodos. Conclusão: Os dois métodos de punção foram equivalentes para estudo de citometria de fluxo e citologia oncológica.

## Unitermos

Câncer de mama  
Diagnóstico  
Citologia  
Punção por agulha

## Key words

Breast cancer  
Diagnosis  
Cytology  
Fine-needle biopsy

### Endereço para correspondência

Ruffo de Freitas Júnior  
Alameda das Rosas 533 – Setor Oeste  
CEP 74110-060 – Goiânia-GO  
e-mail: ruffo@medicina.ufg.br

Pós-graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Tese de doutorado apresentada para obtenção do título de doutor em Tocoginecologia, área de Tocoginecologia, no dia 27/11/2001.

Banca examinadora: Gustavo Antônio de Souza; Paulo César Giraldo; Miriam Aparecida da Silva Trevisan; Édison Mantovani Barbosa; Marise Amaral Rebouças Moreira.

Orientador: Gustavo Antonio de Souza. Co-orientadora: Ellen Elizabeth Hardy.

# Normas Editoriais

Informações Gerais

Seções da Revista

Apresentação dos Trabalhos

Referências Bibliográficas

Ilustrações

Pontos a Conferir

## 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 Ciências 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: Maurício Magalhães Costa – Editor da Revista Brasileira de Mastologia – Praça Floriano, 55 – sala 801 – CEP 20031-050 – Centro – Rio de Janeiro – RJ – Tel.: (21) 2262-7306/2220-7111 – Fax: (21) 2524-6227 – e-mail: sbmasto@domain.com.br

## Seções da revista

A Revista Brasileira de Mastologia publica os seguintes trabalhos:

1. Artigos originais, sejam prospectivos, experimentais ou retrospectivos.
2. Artigos de revisão, inclusive metanálises e comentários editoriais, quando solicitados a membros do conselho editorial.
3. Resumo de teses apresentadas e aprovadas nos últimos 12 meses. O mesmo deverá ter, no máximo, 2 laudas (de 2.100 caracteres, com espaço), incluindo, no mínimo, três palavras ou expressões-chave. O resumo deverá ser enviado em disquete. Em arquivo separado, apresentar o nome completo do autor e do orientador, membros da banca, data de apresentação e a identificação do serviço ou departamento onde a tese foi desenvolvida e apresentada.
4. Relatos de casos de grande interesse e bem documentados clínica e laboratorialmente.

## Apresentação dos trabalhos

É necessário que os trabalhos sejam apresentados em três vias, em páginas separadas e numeradas no ângulo superior direito. Os artigos deverão ser enviados com no máximo 10 laudas (de 2.100 caracteres, com espaço), sem contar as referências. Para os artigos que contenham gráficos ou fotos, o número de laudas deverá ser menor, dependendo da quantidade de imagens. 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) e titulação(ões)
- Nome do Serviço onde foi realizado o trabalho
- Endereço, número de telefone, fax do autor principal e e-mail.

### 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](http://www.bireme.br)

### c) Terceira página

- Título em inglês
- *Abstract*
- *Keywords*

### d) Quarta página

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

### e) Texto

1. Os artigos originais devem obedecer à seguinte seqüência: Introdução, Método, Resultados e Discussão. Referências bibliográficas: no máximo 20.
2. Os artigos de atualização podem ou não ter subtítulos. Referências bibliográficas: no máximo 30.
3. Os relatos de caso devem obedecer à seguinte seqüência: Introdução, Apresentação do Caso e Discussão, Referências bibliográficas: no máximo 5.

## 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](http://www.pucrs.br/biblioteca/vancouver.htm). Exemplos:

### a) Artigo 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 seis autores, deve-se mencionar os três 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.

### 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 do 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.

g) **Artigo de periódico em formato eletrônico**  
Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.ede.gov/neidod/EID/eid.htm>.

## Ilustrações

Solicita-se que tabelas, gráficos, figuras e fotografias sejam apresentados em folhas separadas, com legendas individualizadas, ao final do trabalho. Preferencialmente as fotografias devem ser em preto-e-branco, em *slide* ou papel, e as despesas com eventual reprodução de fotografias coloridas correrão por conta dos autores. Fotos eletrônicas só serão aceitas em formato JPG com 300dpi de resolução. Os desenhos em traço precisam ter qualidade profissional para permitir sua reprodução.

## Pontos a conferir

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

1. O resumo está de acordo com o abstract?  sim  não
2. Os unitermos estão de acordo com as keywords?  sim  não
3. Na terceira página, consta o título em inglês?  sim  não
4. A carta de autorização para publicar o artigo, com a assinatura do autor e co-autores, foi enviada?  sim  não
5. A divisão de tópicos está correta?  sim  não
6. O artigo está com o número máximo de laudas?  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 RBM?  sim  não
  - e) Os artigos estão em ordem alfabética?  sim  não
8. Tabelas
  - a) As legendas 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
11. O disquete a ser enviado contém todo o texto do artigo em Word?  sim  não
12. As fotos eletrônicas estão em formato JPG com 300dpi?  sim  não



Em qualquer opção de tratamento para pacientes na pré e peri-menopausa, Zoladex® tem um papel a cumprir.

# Zoladex®

Goserelina **3,6 mg**

O análogo do LHRH mais extensivamente estudado no tratamento do câncer de mama com receptores positivos em pacientes na pré e peri-menopausa.

- Consenso de **St. Gallen** 2001: o análogo do LHRH sozinho ou em combinação com tamoxifeno são tratamentos adequados\*<sup>1</sup>.
- Consenso **NIH** (*National Institutes of Health*) em Terapia Adjuvante: reconhece o valor da ablação ovariana como opção de tratamento, podendo produzir benefício similar à quimioterapia. A supressão estrogênica pode ser atingida com o uso de análogo do LHRH como a goserelina (Zoladex®)<sup>2</sup>.
- Guideline da **EUSOMA** (*European Society of Mastology*): recomenda que pacientes com doença hormônio responsiva devem receber tratamento com análogo do LHRH por dois anos, com ou sem tamoxifeno (por 5 anos) como alternativa à quimioterapia adjuvante<sup>3</sup>.  
Recomenda ainda o uso do análogo do LHRH para mulheres tratadas com quimioterapia, nas quais há retorno dos ciclos menstruais ou que não tenham atingido níveis de castração (estrógeno ou FSH) após o término da quimioterapia.

\*Dependente do status linfonodal. Análogo do LHRH com ou sem tamoxifeno é adequado para tratamento da doença linfonodo-negativo (médio/alto risco) e análogo do LHRH com tamoxifeno é adequado para doença linfonodo-positivo.

(1) Goldhirsch A *et al* Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(18):3817-27.

(2) Eifel P *et al* National institutes of health consensus development conference statement adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(13):979-89.

(3) Blamey RW Guideline on endocrine therapy of breast cancer EUSOMA. *Eur J Cancer* 2002;38(5):615-34.

Maiores informações sobre o produto à disposição da classe médica mediante solicitação.  
ACCESS NET/SAC 0800 14 55 78

AstraZeneca do Brasil Ltda. Rod. Raposo Tavares - km 26,9 - 06714-025 - Cotia - SP  
ACCESS NET/SAC 0800 14 55 78 - [www.astrazeneca.com.br](http://www.astrazeneca.com.br)

AstraZeneca   
**ONCOLOGIA**

Inovando pela vida.



**Em breve,  
novidade.**

AXA.02.F.127