

ISSN 0140-8058  
volume 12  
número 4  
out-nov-dez/2002

Revista Brasileira de

# MASTOLOGIA

1

2

3

4

2002

**T****A**XOTERE®  
DOCETAXEL



**CONFIANÇA,  
RAZÃO DE SER  
DE TODA MARCA**

A Aventis pesquisou e desenvolveu **TAXOTERE®**, docetaxel, que vem sendo hoje indicado no tratamento do câncer de mama, pulmão e ovário. Até o momento, todos os estudos clínicos com docetaxel, que orientam a prescrição dos oncologistas em nível mundial, foram realizados com **TAXOTERE®**. Toda marca identifica um produto e seu fabricante, permitindo prever os resultados de sua utilização.

**TAXOTERE®**, identifica o docetaxel da Aventis, produzido com tecnologia exclusiva e patenteada. Por isso, é importante ter a certeza de que, ao prescrever **TAXOTERE®**, seu paciente receba **TAXOTERE®** e possa alcançar todos os benefícios do tratamento.

**TAXOTERE® PARA UM TRATAMENTO  
SEM SURPRESAS, COMO A TERAPIA  
ONCOLÓGICA DEVE SER.**

# 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 4

out • nov • dez / 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 Pelizon (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



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

### Comercialização e Contatos Médicos



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

### 7 O triunfo da cirurgia conservadora

Editorial

Carlos Henrique Menke

### 11 Lesões proliferativas intraductais de risco (Lepis): a divisão em categorias descritivas deve substituir designações incorretas e possivelmente atenua a polêmica sobre as diversas classificações

Reflexões

Laurival A. De Luca  
Heloísa Maria D.L. Vespoli  
Gilberto Uemura  
José Ricardo P. Rodrigues  
Fernando C. Schmitt

### 17 Qualidade de vida, depressão e câncer de mama: um estudo piloto da Faculdade de Medicina do ABC

Artigo Original

Quality of life, depression and breast cancer: a pilot study of ABC School of Medicine

Priscilla Domene Vaccaro Silva  
Mauro Emilio Conforto Gracitelli  
Heloísa Prado Soares  
Veridiana Pires de Camargo  
Thiago Domingos Corrêa  
Marina Sahade Gonçalves  
Auro del Giglio

### 23 Câncer de mama em mulheres jovens: um estudo de probabilidade de sobrevida livre de doença

Artigo Original

Breast cancer in young women: a study on the probability of disease-free survival

Carlos Gilberto Crippa  
Armando José d'Acampora  
Edevar José de Araújo  
Antônio Carlos Marasciulo  
Ana Luíza Curi Hallal  
Gláucia Gondin

### 29 Incidência da síndrome da mama fantasma e suas características clínicas

Artigo Original

Incidence of phantom breast syndrome and its clinical characteristics

Ana Márcia Rodrigues da Cunha  
Lino Lemônica

### 39 Apoptose na involução da glândula mamária

Artigo de Revisão

Apoptosis in involution of mammary gland

Fátima F. Caldoncelli  
Rogério E. Farias  
Martha de Oliveira Guerra  
Vera Maria Peters  
Fernando Monteiro  
Aarestrup

### 45 Carcinoma ductal *in situ* em homem apresentando ginecomastia: relato de um caso e revisão da literatura

Artigo de Revisão

Ductal carcinoma *in situ* in men presenting gynecomastia: case report and literature review

Paulo Roberto de Souza Coelho  
Elisvania Rodrigues da Silva  
Francisco Valdeci de Almeida Ferreira  
Sérgio Ferreira Juaçaba

### 49 Doença de Mondor da mama: relato de um caso

Relato de Caso

Mondor's disease in breast: case report

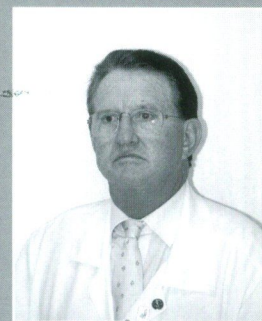
Sabas Carlos Vieira  
Suilane Coelho Ribeiro  
Wilson de Oliveira Sousa Júnior  
Gumercindo Leandro da Silva Filho

### 51 Fibroadenoma em portadora de síndrome de Poland

Relato de Caso

Fibroadenoma in a patient carrying Poland's syndrome

Thereza Christina Cypreste de Miranda



Carlos Henrique Menke  
Departamento de Ginecologia e  
Obstetrícia da UFRGS, Serviço de  
Mastologia do Hospital de Clínicas de  
Porto Alegre, Sociedade Brasileira de  
Mastologia/Região Sul

## O triunfo da cirurgia conservadora

Para quem viveu a época da guerra entre a cirurgia radical e a conservadora, foi motivo de júbilo ler no *New England Journal of Medicine* os artigos de Veronesi e Fisher em que eles apresentam o seguimento de 20 anos dos seus estudos pioneiros, cujos resultados demonstram, inequivocamente, que a cirurgia conservadora (CC) produz a mesma sobrevida, a longo prazo, do que o tratamento radical<sup>(1, 2)</sup>. No trabalho italiano, a recidiva local na CC foi de 8,8% e, no americano, de 14,3%, índices bem maiores do que no grupo das mastectomizadas; porém este fato não se refletiu na mortalidade geral. Estes achados comprovam a tese de que o prognóstico do câncer de mama depende da presença ou ausência de micrometástases à distância, e não da extensão do procedimento cirúrgico local.

O estudo de Veronesi foi delineado em 1969, obteve a aprovação do Comitê de Investigadores da Organização Mundial da Saúde, iniciou o recrutamento em 1973 e os primeiros resultados, de cinco anos de seguimento, apareceram em 1981<sup>(3)</sup>. Aqui na América, Fisher começou o seu famoso NSABP B-06 também em 1973 e o publicou em 1985<sup>(4)</sup>. Estes dois ensaios clínicos randomizados eram, na época, o aval que a CC necessitava para se difundir pelo mundo inteiro. Todavia, as coisas não transcorreram tão simplesmente e as naturais resistências aconteceram: travou-se verdadeira batalha entre radicais e conservadores, aqueles sempre duvidando da segurança da CC a longo prazo. No Brasil, o cenário não foi diferente e houve polêmicas acaloradas na década de 1980, sendo bom exemplo a mesa-redonda realizada no VII Congresso Brasileiro e VI Congresso Latino-Americano de Mastologia, em Canela (RS), no dia 28 de abril de 1986. Intitulava-se *Cirurgia Radical versus Cirurgia Conservadora no Tratamento do Carcinoma Inicial* e dela participaram Umberto Veronesi, John Hayward, Jean Durand, Fernando Gentil, Renato Amaral e Eleanor Montague, coordenados por José Aristodemo Pinotti. Foi um embate histórico. Logo, este tipo de discussão cedeu e a CC foi se incorporando à rotina do tratamento do câncer de mama. A grande preocupação passou a ser a questão da recidiva local (RL), principal causa de frustração, tanto para a paciente quanto para o médico. Tratou-se de estabelecer os limites da CC, suas indicações e contra-indicações como forma de evitar índices crescentes de recorrência locorregional<sup>(5)</sup>. Até se adotou, como taxa básica aceitável de RL, 1% por ano de seguimento<sup>(6)</sup>.

Estas duas grandes preocupações, a sobrevida global e a taxa de recidiva local, obscureceram, no início, outro aspecto importante da CC: o resultado estético. A técnica da quadrantectomia, de inspiração halstediana, proposta por Veronesi, implicava na remoção de pele e de amplas porções glandulares, através de incisões radiadas, produzindo deformidades importantes. A outra técnica, a lumpectomia, sem exérese cutânea e com margens cirúrgicas apenas *livres* – preconizada pela escola americana e simbolizada pelo trabalho de Fisher –, causava dano menor, mas, mesmo assim, não havia preocupação estética específica. Aos poucos, começou a surgir na literatura<sup>(7)</sup> a preocupação com o efeito estético: as incisões radiadas únicas foram trocadas por curvilíneas,

separadas (mama e axila), reduziu-se a amplitude da ressecção e empregaram-se algumas melhorias técnicas, como o remanejamento do complexo areolomamilar. Na primeira fase, estes cuidados levaram à constatação de que, muitas vezes, se obtinha, isoladamente, ótimo resultado estético na mama doente, porém o conjunto ficava desarmônico, em função da assimetria provocada. Isto levou, na década de 1990, a outro avanço significativo da CC: a incorporação de técnicas clássicas de cirurgia plástica, numa abordagem global das duas mamas. Por que não aproveitar o mesmo ato operatório-anestésico e simetrizar a mama oposta, dando à paciente expressivo ganho secundário? Introduziu-se, então, o conceito de *mamoplastia oncológica* ou *cirurgia oncoplástica*<sup>(8)</sup>, que veio, mais uma vez, ressaltar o caráter multidisciplinar do tratamento cirúrgico do câncer de mama, necessitando-se da presença do cirurgião plástico na equipe ou, então, de treinamento especial do mastologista. Além da melhor qualidade estética, essa abordagem permite ressecções mais amplas da lesão e fornece amostras de tecido da mama contralateral para exame anatomopatológico<sup>(9)</sup>. Assim sendo, o resultado estético, junto com a sobrevida global e a taxa de recidiva local, tornou-se um parâmetro de avaliação da CC.

Outro problema relacionado à CC, muito bem levantado por Monica Morrow em recente editorial<sup>(10)</sup>, é o de que, apesar de toda a evidência científica consagrando a CC, ela ainda não é oferecida a muitas mulheres no mundo inteiro. Num amostra de 16.643 mulheres americanas com câncer de mama em estágios I e II, em 1994, somente 42,6% foram tratadas de forma conservadora<sup>(11)</sup>. Experiência em nosso meio, do ano de 1997, mostra números não muito diferentes: a mastectomia radical modificada ainda é o método eletivo, com 59,3% de indicações *versus* 40,3% da CC<sup>(12)</sup>. O uso preferencial da mastectomia, além de ser a escolha adequada nos casos mais avançados, sugere que, mesmo 20 anos depois, a CC ainda não é aceita como equivalente à radical, e sim vista, por muitos colegas, como uma terapêutica menos agressiva indicada somente para mulheres com bom prognóstico. Outra variável importante neste contexto é a de que a CC requer execução técnica mais difícil do que a mastectomia, fazendo com que médicos não-especializados optem, de maneira simplista, por esta última<sup>(13)</sup>.

Avançamos muito nestes 20 anos. Estabelecemos a segurança da CC, melhoramos os seus resultados estéticos e, agora, estamos trabalhando em outro parâmetro da filosofia conservadora: a axila. Também aqui o progresso foi notável, e a técnica do linfonodo sentinela veio para ficar, faltando-lhe apenas a evidência final dos ensaios clínicos randomizados. Resta agora mexer no último item do tratamento conservador: a radioterapia. Selecionamos a melhor técnica cirúrgica para a mama, selecionamos a melhor abordagem axilar, mas ainda não selecionamos a irradiação. A imagiologia trouxe à clínica, felizmente, tumores diminutos, não-palpáveis, nos quais podemos aplicar a cirurgia mamária mínima (*minimal breast surgery*), ou seja, uma pequena tumorectomia com margens e uma biópsia do gânglio sentinela. Mas depois vêm os inegociáveis 5.000cGy, nada menos, talvez um pouco mais. Precisamos individualizar aqui também.

De qualquer forma, a cirurgia conservadora triunfou. Bastaria um número para simbolizar esta vitória: em consequência desses estudos, segundo estima Veronesi<sup>(1)</sup>, a cada ano 300 mil mulheres com câncer de mama inicial, no mundo inteiro, são submetidas à cirurgia conservadora em vez da radical, ou seja, 300 mil mamas são poupadas.

Entre os *Annals of Surgery* 20: 497, 1894 (HALSTED WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the John Hopkins Hospital from June, 1889 to January, 1894.) e o *New England Journal of Medicine* 347: 16, 2002 (VERONESI e FISHER), se escreveu uma das mais brilhantes sagas da história da medicina.

## Referências bibliográficas

1. VERONESI U, CASCINELLI N, MARIANI L *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227-32.
2. FISHER B, ANDERSON S, BRYANT J *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233-41.
3. VERONESI U, SACCOZZI R, DEL VECCHIO M *et al.* Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305: 6-11.
4. FISHER B, BAUER M, MARGOLESE R *et al.* Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985; 312: 665-73.
5. CLARKE DH, MARTINEZ AA. Identification of patients who are at high risk for locoregional breast cancer recurrence after conservative surgery and radiotherapy: A review article for surgeons, pathologists, and radiation and medical oncologists. *J Clin Oncol* 1992; 10: 474-83.
6. MARGOLESE RG. Diagnosis and management of local recurrence after breast conservation surgery. *CJS* 1992; 35(4): 378-81.
7. PETIT JY, RIGAUT L, ZEKRI A, LE M. Poor esthetic results after conservative treatment of breast cancer. Techniques of partial reconstruction. *Ann Chir Plast Esthet* 1989; 34(2): 103-8.
8. BIAZÚS JV, MENKE CH, CAVALHEIRO JÁ, RABIN EG. Esthetic surgery and breast conservation. *In: FIGUEIRA FILHO AS, NOVAIS DIAS E, SALVADOR SILVA HM, BARROS AC. (eds.) Mastology. Breast Diseases.* Amsterdam: Elsevier. 1995; 382-4.
9. PETIT JY, RIETJENS M, GARUSI C *et al.* Integration of plastic surgery in the course of breast-conserving surgery for cancer to improve cosmetic results and radicality of tumor excision. *Recent Results Cancer Res* 1998; 152: 202-11.
10. MORROW M. Rational local therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1270-71.
11. MORROW M, WHITE J, MOUGHAN J *et al.* Factors predicting the use of breast-conserving therapy in stages I and II breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2254-62.
12. MENKE CH, BIAZÚS JV, XAVIER NL *et al.* Rotinas em mastologia. Porto Alegre: Artes Médicas. 2000.
13. CLAUSON J, HSIEH YC, ACHARYA S, RADEMAKER AW, MORROW M. Results of the Lynn Sage Second-Opinion Program for local therapy in patients with breast carcinoma: changes in management and determinants of where care is delivered. *Cancer* 2002; 94: 889-94.



SEMPRE

NO CÂNCER DE MAMA  
METASTÁTICO

EM QUALQUER COMBINAÇÃO

#### TAXOTERE® (Docetaxel) Informações resumidas do produto

Apresentações: Embalagens com 1 frasco-ampola de 0,5 ml a 20 mg ou 2,0 ml a 80 mg (40 mg/ml) de docetaxel anidro, acompanhado de 1 ampola de diluente. Composição: Cada frasco-ampola de TAXOTERE® (Docetaxel) contém 20 mg ou 80 mg de docetaxel em polissorbato 80. Indicações: Câncer de mama: TAXOTERE® (Docetaxel) em associação com doxorubicina é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático que não receberam terapia citotóxica prévia. TAXOTERE® (Docetaxel) é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama local avançado ou metastático após falha de quimioterapia prévia. Câncer de pulmão de não-pequenas células, local avançado ou metastático, mesmo após falha de quimioterapia com derivados de platina. Carcinoma metastático de ovário, após falha de quimioterapia de primeira linha ou subsequente. Contra-indicações: História de hipersensibilidade severa ao docetaxel ou ao polissorbato 80; contagem basal de neutrófilos < 1.500 células/mm<sup>3</sup>; insuficiência hepática severa; gravidez e amamentação. Precauções: Os pacientes devem ser pré-medicados com 16 mg/dia de dexametasona, VO, durante 3 dias, iniciando-se um dia antes do início da administração de TAXOTERE® (Docetaxel). Hipersensibilidade: Reações severas de hipersensibilidade (hipotensão grave, broncoespasmos, rash generalizado) requerem a interrupção imediata do medicamento e tratamento adequado. Os pacientes que desenvolverem reações severas não devem receber novamente o TAXOTERE® (Docetaxel). Hematologia: Neutropenia é a reação adversa mais frequente e pode requerer redução da dose. Recomenda-se monitorização frequente das células do sangue. Cutâneas e SNC: Eritema localizado de pele ou neurotoxicidade periférica severa pode levar à redução da dose ou interrupção do tratamento. Retenção hídrica: A pré-medicação com corticosteróides pode reduzir a incidência e severidade da retenção; pacientes com efusão pleural, pericárdica ou ascite devem ser rigorosamente monitorados. Testes de função hepática: devem ser realizados na consulta basal e antes de cada ciclo. Ver recomendações específicas no item Posologia. Medidas contraceptivas devem ser tomadas durante e por três meses após o tratamento. A segurança e eficácia de TAXOTERE® (Docetaxel) em crianças ainda não está estabelecida. Interações medicamentosas: Recomenda-se cautela na administração concomitante com drogas que induzem, inibem ou são metabolizadas pelo citocromo P450-3A. Reações adversas: Depressão de medula óssea: A neutropenia, reversível e não-cumulativa, é o efeito colateral mais frequente e usualmente é severa (< 500 células/mm<sup>3</sup>); o nadir ocorre em torno do sétimo dia e a duração média da neutropenia severa é de 7 dias. Foram relatadas febre e infecções associadas a neutropenia. Anemia ocorre na maioria dos pacientes. Poucos casos severos de trombocitopenia foram relatados. Reações de hipersensibilidade: Foram relatadas reações severas, caracterizadas por hipotensão e/ou broncoespasmo, requerendo a intervenção terapêutica. Estas reações desapareceram após a descontinuação do tratamento. Manifestações menores de hipersensibilidade poderão ocorrer. Reações cutâneas: As reações cutâneas são caracterizadas por erupções localizadas principalmente nos pés, mãos e também nos braços, face ou tórax e algumas vezes associadas a prurido. Sintomas severos, como erupção seguida de descamação, raramente ocorrem. Podem ocorrer alterações ungueais, caracterizadas por hipo ou hiperpigmentação e, algumas vezes, dor e onicólise. Casos muito raros de erupção bolhosa como eritema multiforme ou síndrome de Stevens-Johnson têm sido relatados com TAXOTERE® (Docetaxel). Retenção de líquidos: Edema e, menos frequentemente, derrame pleural, ascite, derrame pericárdico, aumento da permeabilidade capilar e ganho de peso. A retenção de líquidos começa nas extremidades e pode se generalizar, sendo cumulativa em incidência e severidade. A retenção de líquidos é lentamente reversível após a descontinuação do

tratamento com TAXOTERE® (Docetaxel) Para se evitar a retenção de líquidos, os pacientes devem ser pré-medicados com corticóides. Efeitos gastrointestinais: Podem ocorrer náusea, vômitos, dor abdominal, anorexia, constipação ou diarreia; estomatite e esofagite; alteração do paladar; mais raramente: hemorragia gastrointestinal, perfuração gastrointestinal e enterocolite neutropênica. Neurotoxicidade: Foram observados sinais neuro-sensoriais (parestesia, disestesia ou dor/ardor) e neuro-motores (fraqueza). Hepáticos: Elevação das transaminases, bilirrubinas e fosfatase alcalina, acima de 2,5 vezes o limite superior da normalidade, foi observada em menos de 5% dos pacientes. Foram relatados casos muito raros de hepatite. Cardiovascular: Raramente ocorreram reações adversas cardiovasculares (hipotensão, hipertensão, disritmia, insuficiência cardíaca; tromboembolismo venoso; raros casos de infarto do miocárdio). Outros: Alopecia, astenia e mialgias, fibrose pulmonar, reação no local da injeção, dispnéia, dor generalizada ou localizada. Foram relatados raros casos de lacrimejamento com ou sem conjuntivite e casos muito raros de obstrução do ducto lacrimal resultando no lacrimejamento excessivo. Posologia e modo de administração: para tratamento de câncer de mama a dose recomendada é de 100 mg/m<sup>2</sup>, administrados em infusão de 1 hora a cada 3 semanas. Em caso de terapia combinada, a posologia recomendada de TAXOTERE® (Docetaxel) é de 75 mg/m<sup>2</sup> em associação com doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>). Para os pacientes em tratamento de câncer de pulmão de não-pequenas células, a posologia recomendada de TAXOTERE® (Docetaxel) é de 75 a 100 mg/m<sup>2</sup> em monoterapia, e de no máximo 75 mg/m<sup>2</sup> em caso de associação com derivados de platina, administrada em infusão de 1 hora, a cada 3 semanas. Para os pacientes em tratamento de câncer de ovário, a posologia recomendada de TAXOTERE® (Docetaxel) é de 100 mg/m<sup>2</sup>, administrada em infusão de 1 hora, a cada 3 semanas. Todos os pacientes devem ser pré-tratados com um corticosteróide oral, iniciando-se um dia antes de cada administração de TAXOTERE® (Docetaxel) Não se deve iniciar o tratamento com TAXOTERE® (Docetaxel) até que o número de neutrófilos se eleve a 1.500 células/mm<sup>3</sup>. Pacientes com neutropenia febril, contagem de neutrófilos menor que 500 células/mm<sup>3</sup> por mais de uma semana, reações cutâneas severas ou cumulativas ou neuropatias periféricas severas durante a terapia com o TAXOTERE® (Docetaxel), deverão ter a posologia reduzida para 75 mg/m<sup>2</sup> e, se as reações continuarem, para 60 mg/m<sup>2</sup> ou mesmo descontinuar o tratamento. Para pacientes que receberam inicialmente TAXOTERE® (Docetaxel) 75 mg/m<sup>2</sup> em combinação com cisplatina ou carboplatina e cujo nadir de contagem plaquetária durante o período anterior ao tratamento foi < 25.000 células/mm<sup>3</sup> (com cisplatina) e < 75.000 células/mm<sup>3</sup> (com carboplatina) ou em pacientes que apresentaram neutropenia febril, ou em pacientes com toxicidades não-hematológicas sérias, a dose de TAXOTERE® (Docetaxel) em ciclos subsequentes deve ser reduzida para 65 mg/m<sup>2</sup>. Em pacientes com TGO e/ou TGP > 1,5 vezes e fosfatase alcalina > 2,5 vezes o limite superior da normalidade, a dose recomendada é 75 mg/m<sup>2</sup>; no caso de elevação de bilirrubina e/ou TGO e/ou TGP > 3,5 vezes e fosfatase alcalina > 6 vezes o limite superior da normalidade, TAXOTERE® (Docetaxel) não deve ser utilizado, a menos que estritamente indicado. A solução para infusão de TAXOTERE® (Docetaxel) somente deverá ser administrada se previamente preparada, conforme instruções descritas em bula. Superdosagem: Neste caso, o paciente deve ser mantido em unidades especializadas, com as funções vitais cuidadosamente monitoradas. Não existe antídoto específico.

"Favor ler as informações completas do produto antes de prescrevê-lo". USO RESTRITO A HOSPITAIS

Registro no M.S.: 1.1300.0283

Data da última revisão: 12/07/2002



Aventis Pharma Ltda.  
Av. Marginal do Rio Pinheiros, 5200 - Edifício Atlântia  
CEP 06693-000 - São Paulo - SP  
www.medicalservices.com.br

VOCÊ PRESCREVE,  
A AVENTIS ASSINA COM VOCÊ



# Lesões proliferativas intraductais de risco (Lepis): a divisão em categorias descritivas deve substituir designações incorretas e possivelmente atenua a polêmica sobre as diversas classificações

Laurival A. De Luca  
 Heloisa Maria D.L. Vespoli  
 Gilberto Uemura  
 José Ricardo P. Rodrigues  
 Fernando C. Schmitt

## Introdução

Os clínicos acusam os patologistas de mudar continuamente os nomes das lesões, sem trazer necessariamente novos esclarecimentos no diagnóstico e no tratamento. As classificações refletem nossa intenção de colocar numa certa ordem diversas entidades morfológicas, com base na nossa compreensão atualizada do processo da doença. Assim como muda a nossa compreensão da doença, também mudam as nossas classificações<sup>(14)</sup>.

O carcinoma ductal *in situ* ou carcinoma intraductal é lesão proliferativa do epitélio de revestimento dos ductos mamários, não-invasiva, e é considerada precursora do câncer<sup>(10, 23)</sup>. Há poucos anos era doença epitelial de incidência menor, cujo tratamento era a mastectomia simples. A mamografia de rastreamento aumentou muito o número de diagnósticos, que passou de 2% para 23%<sup>(4)</sup>. Diferentes eventos aumentaram o interesse sobre estas lesões pré-invasivas: recentes conhecimentos sobre a história natural, a identificação dos diferentes tipos histopatológicos, novos rumos terapêuticos adotando cirurgia conservadora<sup>(4, 17)</sup>, e o diagnóstico que era clínico em 81% passou a ser feito por imagem em 80% dos casos<sup>(16)</sup>, graças à melhor interpretação das microcalcificações e de tumores não-palpáveis.

No entanto, há questões obscuras de conceituação e de nomenclatura que precisam ser esclarecidas<sup>(9)</sup>. Alguns preceitos da nomenclatura oncológica, consagrados e de uso corrente, ferem definições fundamentais e precisam ser alterados. Assim, carcinoma ou câncer epitelial é doença destrutiva que desorganiza os tecidos próximos, reaparece quando a exérese é incompleta e se propaga através de metástases. As proliferações intraductais – mesmo com marcadas atipias e presença de necrose, sinais de pior prognóstico – não invadem os tecidos adjacentes, não geram metástases axilares ou à distância e se curam quando totalmente extirpadas<sup>(6, 15, 17)</sup>. O carcinoma é sempre progressivo, enquanto as lesões pré-invasivas nem sempre progridem para invasão: podem permanecer indefinidamente em estado de latência e algumas vezes regredem ou desaparecem<sup>(22)</sup>. O carcinoma exige tratamento radical, não regride nem desaparece espontaneamente. Portanto, a designação carcinoma *in situ* (ou intraductal), embora possa incluir células de caráter maligno, é errada, porque não há invasão nem metástases, características próprias do carcinoma real. Esta nomenclatura causa ansiedade aos clínicos e às pacientes, podendo induzir tratamentos cirúrgicos extensos e desnecessários. Como explicar ao leigo esclarecido que ele tem câncer, mas que não é verdadeiro câncer porque se limita ao ducto? É melhor informar ser lesão precursora

## Unitermos

Lesão proliferativa  
 Ducto mamário  
 Lesões precursoras  
 Carcinoma *in situ* da mama

Aceito para publicação em setembro de 2002.

Trabalho realizado no Centro de Avaliação em Mastologia (CAM), Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp.

de câncer, que requer tratamento, com amplas perspectivas de cura.

Insistimos que as várias nomenclaturas são inadequadas e não consultam plenamente a orientação clínica e cirúrgica prestada pelos cirurgiões não-afeitos à patologia da mama. Embora a adoção de rígidos e estritos critérios histopatológicos<sup>(18, 19, 30)</sup> tenha diminuído o nível de discordância entre patologistas, mal sabemos distinguir hiperplasia atípica de carcinoma *in situ* de baixo grau. Muitos laudos são subjetivos e marcados pela considerável variação interobservadores. Recomendamos evitar termos de interpretação duvidosa e enfatizar a detalhada descrição histopatológica do tipo de lesão proliferativa, salientando a extensão, os graus histológico e nuclear, a presença de necrose e, principalmente, sugerindo o prognóstico do ponto de vista anatomopatológico. Encontramos respaldo na literatura.

## Retrospectiva histórica

Broders<sup>(5)</sup> definiu carcinoma *in situ* como dano tissular constituído de células epiteliais malignas confinadas aos limites naturais da membrana basal. Usou o nome *carcinoma* como alerta, porque tinha receio que a proliferação anormal do epitélio fosse, meramente, considerada pré-cancerosa, podendo ser confundida com lesão benigna, permitindo-se avançar sem tratamento, o que seria perigoso erro por omissão.

A Organização Mundial da Saúde<sup>(27)</sup> recomendou designação de *carcinoma não-invasivo* no lugar de *carcinoma in situ*, nada acrescentando porque mantém o termo *carcinoma*. Rosen<sup>(22)</sup> defende o termo *carcinoma pré-invasivo* porque tem conotação com a condição dinâmica do epitélio em proliferação, além de permitir apreciar seu caráter evolutivo. Cheatle, no início do século passado<sup>(7)</sup>, foi categórico ao afirmar que a característica indiscutível do carcinoma é a presença de células epiteliais ativas em proliferação que invadem locais onde elas não têm o direito de estar. Reconhece, entretanto, um "estado de carcinoma" (porque estas células malignas intraductais são tão malignas como aquelas que ultrapassam o limite dos ductos), mas que a única prova de câncer é a invasão. Ewing<sup>(11)</sup> refutou o nome *carcinoma* para a alteração neoplásica confinada ao epitélio ductal. Greenough<sup>(12)</sup> é citado, literalmente, por Rosen<sup>(22)</sup>: "... o clássico e aceito critério para o diagnóstico de câncer implica no fato de as células neoplásicas infiltrarem além da membrana basal dos ductos e dos ácinos, e de serem identificadas nos tecidos circunjacentes. Eu acredito que é melhor e mais sábio aderir a este critério e considerar a morfologia celular anaplásica, dentro de seus limites estruturais normais, com evidência de *hiperplasia pré-cancerosa*, se quiserem, mas não como justificativa para o diagnóstico de câncer".

Bloodgood<sup>(3)</sup> tinha reconhecimento tácito de lesões intraductais de limites imprecisos e cuja discordância

de diagnóstico histopatológico era patente entre diferentes patologistas.

Black *et al.*<sup>(2)</sup> propuseram sistema de graduação das lesões intraductais, dividindo-as em: grau 1 (normal), grau 2 (hiperplasia), grau 3 (poucas mas evidentes atipias), grau 4 (atipias sugestivas de carcinoma *in situ*) e grau 5 (atipias consistentes com carcinoma *in situ*).

Um grupo de patologistas reunido sob o auspício da American Cancer Society sugeriu dividir as lesões proliferativas em três categorias, conforme a descrição morfológica e o grau de risco de progressão para câncer<sup>(13)</sup>: categoria I (alterações não-proliferativas, sem risco), categoria II (hiperplasia moderada ou florida, sólida ou papilar, discreto aumento do risco: 1,5-2x), categoria III (hiperplasia ductal atípica, risco moderado: 5x). Page<sup>(18)</sup> adicionou uma quarta categoria, incluindo o carcinoma ductal *in situ* que apresenta alto risco (8-10x).

## Discussão

Um dos principais objetivos de classificar tumores é identificar seu estágio evolutivo e apontar os fatores prognósticos<sup>(31)</sup>. Na moderna patologia encontramos as mesmas dúvidas em diversos observadores que tentam encontrar critérios estritos para o diagnóstico à microscopia, principalmente na confusa descrição e identificação das lesões de baixo risco de invasão. A nosso ver, é inconsistente a nomenclatura que define as lesões proliferativas intraductais em hiperplasia simples (ou sem atipias), em hiperplasia atípica (ou com atipias) e carcinoma *in situ* de baixo e de alto grau. A favor desta afirmação, reconhecidos patologistas evitam nomes como *hiperplasia atípica*<sup>(1, 21)</sup>, enquanto outras autoridades adotam esta denominação<sup>(15, 17)</sup>.

Considerando-se a dificuldade em separar a hiperplasia atípica do carcinoma *in situ* de baixo grau; considerando-se que em termos prognósticos é mais coerente mencionar baixo risco e alto risco associados ao baixo grau e alto grau histológicos; considerando-se que adjetivos como *cribriforme*, *medular*, *papilífero* e *comedo* cabem melhor em descrições microscópicas do que enumerados em classificações, tem-se procurado adotar definições mais objetivas, relacionadas ao prognóstico e que buscam orientação terapêutica mais adequada.

Rosa<sup>(21)</sup> propôs designar as lesões intraductais como neoplasias mamárias intraductais, classificando-as em graus I, II e III: *mamary intraductal neoplasias*, ou seja, MIN I, MIN II e MIN III. O problema consiste na inclusão da hiperplasia simples ou sem atipias (MIN I) nesta classificação, porque não é aceitável designar por neoplasia uma proliferação ordinária e habitual.

A classificação de Tavassoli<sup>(20, 30)</sup> procura minimizar o significado da distinção entre as lesões com base na terminologia, pela introdução de conceito unificado de

neoplasia intra-epitelial (*ductal intraepithelial neoplasia*, ou DIN), subdividida em três graus: DIN 1, DIN 2 e DIN 3.

O grau DIN 1 abrange o espectro constituído pela hiperplasia simples sem atipias, pela hiperplasia atípica e pelo carcinoma *in situ* de baixo grau. Este grau poderia ser subdividido em grau DIN 1a (hiperplasia simples), DIN 1b (hiperplasia atípica) e DIN 1c (carcinomas *in situ* de baixo grau, micropapilar e cribiforme).

O grau DIN 2 abrange o carcinoma *in situ* de grau intermediário e o grau DIN 3 inclui o carcinoma *in situ* de alto grau, com ou sem necrose.

A autora justifica a inclusão da hiperplasia simples (DIN 1a) porque podem haver características imunoistoquímicas que indicam maior agressividade celular e porque há pequeno risco de progressão.

A classificação de Tavassoli representa avanço na rejeição de classificações estribadas em terminologia subjetiva e apresenta conotação com o prognóstico. Entretanto, peca pelo emprego inadequado de algumas expressões. É difícil aceitar que as lesões sejam intra-epiteliais (são lesões do epitélio, e não de dentro do epitélio). Também é discutível a inclusão de simples proliferações (hiperplasia sem atipias) entre as neoplasias (DIN 1a). A hiperplasia simples é habitual, as células são normais. Se há, como quer a autora, características imunoistoquímicas que denunciem população celular mais agressiva (como a negatividade de receptores de estrogênios), o fato não implica, obrigatoriamente, em maior possibilidade de desenvolvimento para lesões de maior risco. A utilização de subdivisões indicadas por letras, *a*, *b* e *c*, não é tão simples para clínicos e mesmo para patologistas sem maior experiência em patologia da mama.

Enfim, é preciso definir os critérios para distinguir os vários graus de proliferação do epitélio intraductal segundo descrições bem conhecidas<sup>(13, 22, 30)</sup>. O prognóstico e a abordagem terapêutica dependem da completa descrição da lesão e do conhecimento do seu potencial intrínseco de evoluir para o câncer. Uma classificação apropriada não deve se prender à terminologia, mas sim permitir avaliação do risco.

Dificuldades em aceitar as classificações vigentes:

- dificuldade em distinguir, mesmo entre patologistas especializados, a hiperplasia ductal atípica do carcinoma *in situ* de baixo grau. Não há unanimidade no reconhecimento da hiperplasia atípica;
- numa mesma lâmina pode haver superposição de variados padrões de proliferação dificultando o diagnóstico unitário;
- subjetividade entre observadores e do próprio observador no diagnóstico histopatológico da lesão;
- emprego de terminologia imprecisa e inadequada (por exemplo: alguns aspectos habituais da hiperplasia, como a hiperplasia simples sem atipias, não deveriam ser incluídos sob a designação de neoplasias). Células malignas limitadas à luz do ducto são, impropriamente, citadas como carcinoma;

- o uso de números associados a letras designando as lesões através de várias subdivisões pode ser de difícil compreensão para quem não tem experiência com a anatomia patológica da mama.

## Grau evolutivo das diversas formas de proliferação intraductal

### Hiperplasias ductais simples, ordinárias ou hiperplasias sem atipias

São lesões caracterizadas pela proliferação de células epiteliais para o interior dos ductos e dúctulos mamários (**Figura 1A**). Devem ser consideradas só quando as camadas celulares tiverem espessura superior a quatro células. As células mioepiteliais podem ou não participar do processo proliferativo. A proliferação distende ou não os ductos. Os espaços formados pela anastomose das células caracterizam-se pelo contornos irregulares (**Figura 1B**). A composição celular das hiperplasias ductais é variável e de aspecto heterogêneo, isto é, as células têm forma e volume distintos (**Figura 1C**). Metaplasia apócrina é habitual (**Figura 1D**). Embora benignas, estas lesões poderiam representar alterações precursoras iniciais

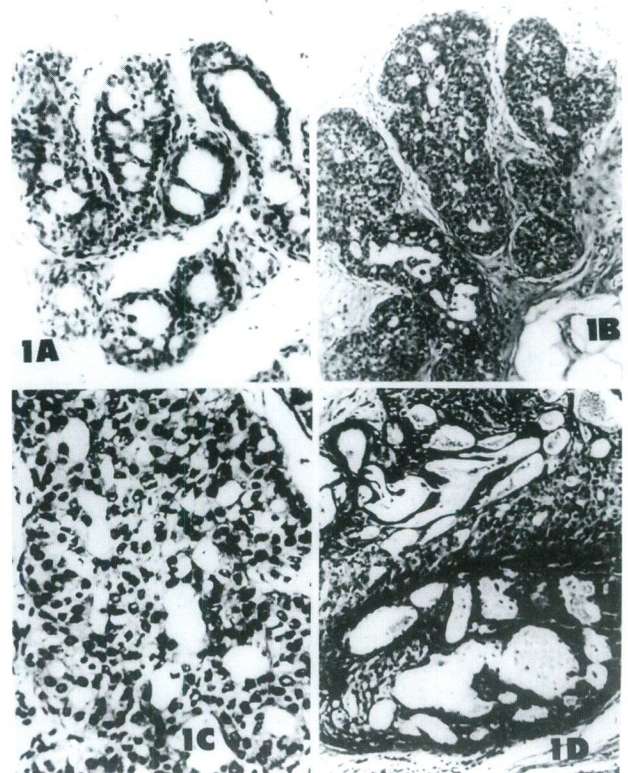


Figura 1: Hiperplasias sem atipias

com potencial de evolução para graus mais avançados de proliferação com atipias. Estudos epidemiológicos, experimentais e histológicos indicam que elas podem preceder o desenvolvimento do carcinoma. Embora bem caracterizadas do ponto de vista morfológico, existem poucos estudos sobre o padrão fenotípico e genotípico das hiperplasias ductais. Alguns autores verificaram que estas lesões têm algumas características comuns ao carcinoma. Podem exibir marcadores tumorais como o antígeno carcinoembrionário<sup>(23)</sup>, apresentam alterações do padrão de glicosilação normal do epitélio ductal<sup>(24)</sup>, sofrem alterações no conteúdo do DNA<sup>(25)</sup>, alterações no p53<sup>(26)</sup> e modificações nos mecanismos de regulação da proliferação e hormonod dependência<sup>(27)</sup>. Estes dados demonstram a importância de se descrever nos laudos a presença destas lesões, que podem aparecer isoladas ou associadas a outras lesões benignas.

### Lesões proliferativas intraductais com atipias

As hiperplasias ductais com atipias ou hiperplasias ductais atípicas são lesões que também apresentam proliferação de células epiteliais para o interior do lúmen dos ductos e dos ductulos, mas que mostram algumas das características dos chamados carcinomas ductais *in situ* de baixo grau. São lesões raras, que podem, eventualmente, coexistir com outras lesões mamárias, inclusive com a hiperplasia simples sem atipias (**Figura 2A**). Sua principal característica morfológica é a população celular uniforme e homogênea. Forma espaços regulares entre as células (**Figura 2B**). Os núcleos são hiper cromáticos, podem surgir figuras de mitose. É de fundamental importância sua descrição nos laudos dos patologistas, já que é lesão de risco para o desenvolvimento posterior de câncer. Todas as alterações fenotípicas e genotípicas descritas para as hiperplasias ductais ordinárias são encontradas nestas lesões. Em geral mais conspícuas, o que as situaria como passo importante no esquema da carcinogênese mamária: epitélio normal, hiperplasia ductal sem atipias, hiperplasia com atipias, lesões de baixo risco, lesões de alto risco e invasão. A principal dificuldade é diferenciar esta lesão do chamado carcinoma *in situ*. Na verdade, sempre que a hiperplasia for diagnosticada deve proceder-se a vários cortes, no sentido de buscar imagens inequívocas de lesões de maior risco (carcinoma *in situ*), com o qual a hiperplasia atípica com frequência coexiste. Alguns critérios têm sido descritos para se diagnosticar a hiperplasia atípica<sup>(18)</sup>. Uma lesão que tenha critérios para carcinoma *in situ* mas que fica restrita a só dois espaços delimitados por membrana basal deve ser chamada de hiperplasia atípica (**Figura 2C**). Para outros<sup>(29, 30)</sup>, o diagnóstico de carcinoma *in situ* deve ser feito quando a lesão for maior do que 2mm. Portanto, conforme podemos perceber, o diagnóstico de hiperplasia atípica é baseado em regras subjetivas. Pelos estudos de ploidia, marcadores tumorais e biologia molecular, esta lesão é na verdade pequeno foco inicial

de carcinoma *in situ*. Assim, o melhor é descrever a lesão sem usar designações dúbias (**Figura 2D**), mas salientando o baixo potencial de evoluir para invasão.

### Lesões proliferativas intraductais de baixo grau e pequeno risco

Correspondem ao carcinoma *in situ* de baixos grau e risco. São definidas como proliferação epitelial maligna dentro de ductos e ductulos mamários. Distinguem-se do verdadeiro carcinoma (invasivo) pela ausência de evidência microscópica de invasão estromal (**Figura 3A**). O uso da mamografia como método de rastreamento tem aumentado a incidência de detecção destas lesões. A possibilidade do uso de cirurgias conservadoras torna necessário definir as lesões de risco que definitivamente não representam entidade única. A classificação original de Page levava em conta o aspecto arquitetural da lesão e dividia os carcinoma *in situ* em: sólidos, cribriformes, papilíferos, micropapilíferos e comedocarcinomas. Estas nuances histopatológicas não raro coexistem no mesmo corte (**Figura 3B**), e parecem não ter relevância prognóstica. O alto grau nuclear e a presença de necrose estão associados a maior agressividade biológica e comportamento clínico. Assim, o patologista deve graduar as lesões proliferativas intraductais em três grandes grupos, de baixo, intermediário e alto grau, sem preocupação de utilizar nomenclatura dúbia, mas enfatizando a descrição das lesões. Os de baixo grau são caracteri-

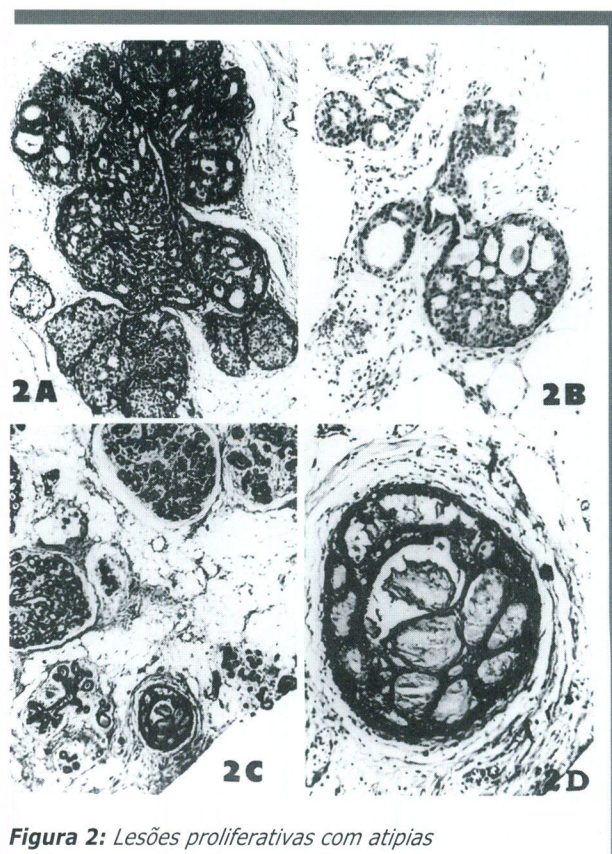
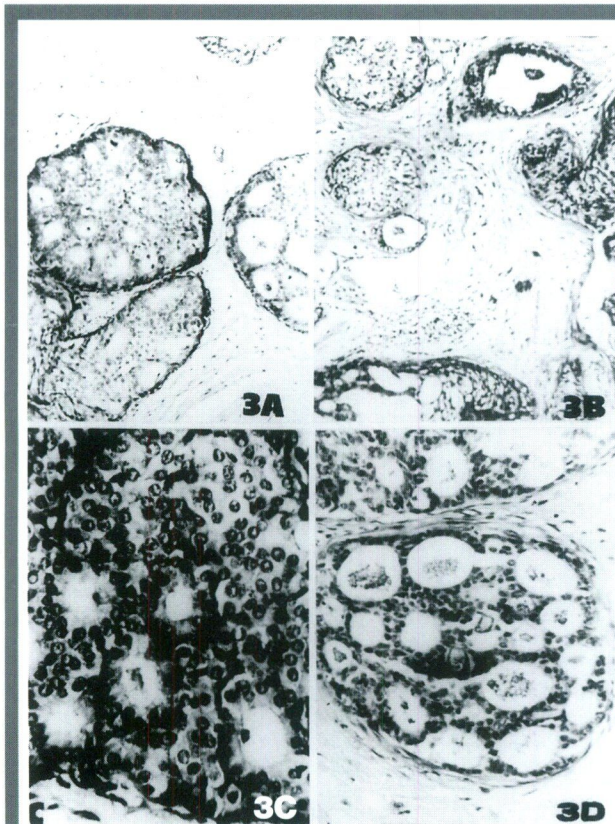


Figura 2: Lesões proliferativas com atipias



**Figura 3:** Lesões proliferativas de baixo grau

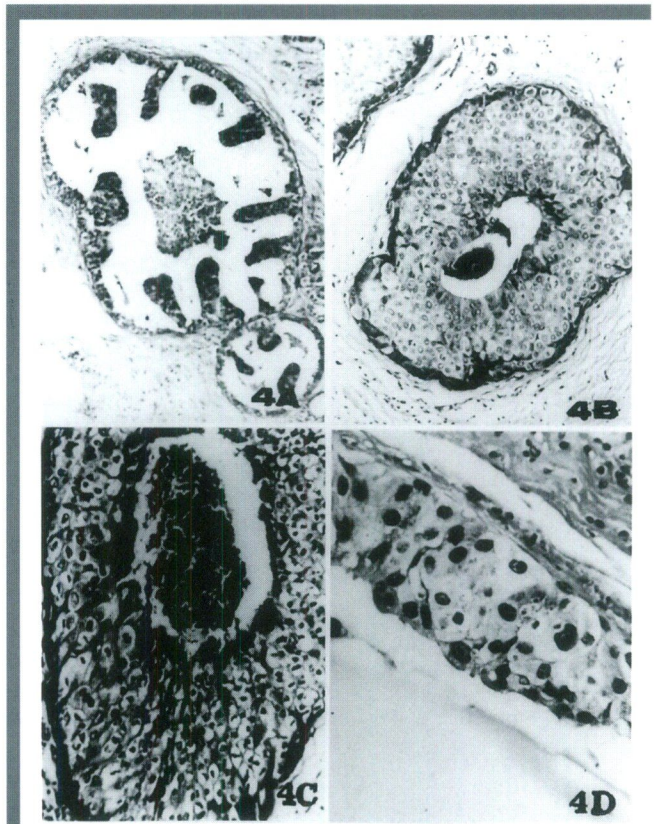
zados por apresentarem grau nuclear I ou II – núcleos monomórficos, de tamanho pequeno (**Figura 3C**), estrutura cribriforme (**Figura 3D**) e ausência de necrose.

#### Lesões proliferativas intraductais de grau histológico e risco intermediários

As lesões de risco intermediário (carcinoma *in situ* de grau intermediário) caracterizam-se pelo pequeno volume e apresentam grau nuclear I ou II como os de baixo grau. Mas apresentam áreas de necrose. Podem se apresentar de vários padrões, como cribriforme com necrose, micropapilar com necrose (**Figura 4A**) e sólido com necrose (**Figura 4B**), característica que indica maior agressividade. Pessoalmente, não consideramos adequada a designação *comedocarcinoma*. É importante distinguir estas lesões do assim chamado comedocarcinoma, que é, na verdade, lesão de alto risco (carcinoma *in situ* de alto grau), que além da necrose possui marcadas atipias nucleares com grau nuclear III.

#### Lesões proliferativas de alto risco

São lesões extensas com marcadas atipias (alto grau ou grau nuclear III) traduzidas em mitoses múltiplas e aberrantes, núcleos bizarros, perda da coesão celular e necrose (**Figuras 4C e 4D**). O grave pleomorfismo traduz verdadeira neoplasia intraductal com características inequívocas de malignidade. Nem



**Figura 4:** Lesões proliferativas de alto grau

assim merecem o nome de carcinoma, porque falta o essencial, que é a invasão. De qualquer modo, são lesões que recidivam com maior frequência e de alto risco. Aliás, estas lesões exigem grande amostragem da peça para afastar a possibilidade do carcinoma verdadeiro adjacente.

## Conclusões

Sem a pretensão de criar novas designações que nada acrescentam às já existentes e com base nos argumentos e nas considerações levantadas neste artigo, sugerimos a divisão das lesões proliferativas intraductais em cinco categorias:

- categoria I – corresponde às lesões proliferativas simples;
- categoria II – corresponde às lesões proliferativas com atipia;
- categoria III – corresponde às lesões de baixo grau histológico e baixo risco;
- categoria IV – corresponde às lesões de grau e risco intermediários;
- categoria V – corresponde às lesões de alto grau histológico e alto grau de invasão.

Esta distinção parece encerrar as seguintes vantagens:

- inclui as formas conhecidas do espectro das proliferações epiteliais intraductais partindo de ductos normais;

• dá ênfase principal à descrição das lesões, associando-as ao seu prognóstico estribado na definição, pelo patologista, do risco intrínseco dos diferentes graus de anaplasia celular, ao mesmo tempo que preserva a noção da sua origem proliferativa e natureza evolutiva;

• a divisão em cinco categorias bem definidas é simples e, não empregando terminologia de discutível precisão anatomopatológica, permite ao mastologista guiar-se, do ponto de vista terapêutico, segundo o conceito de risco expresso pelo laudo anatomopatológico.

## Referências bibliográficas

1. AZZOPARDI JG. Problems in breast pathology. Philadelphia: W.B. Saunders. 1979.
2. BLACK MM, BARCLEY THC, CUTLER SJ *et al.* Association of atypical characteristics of benign breast lesions with subsequent risk of breast cancer. *Cancer* 1972; 29: 3338-443.
3. BLOODGOOD JC. Border-line breast tumors. *Ann Surg* 1931; 93: 235-49.
4. BRENIN D, MORROW M. Is mastectomy over-treatment for ductal carcinoma *in situ*? *Breast Cancer Res Treat* 1998; 50: 250-5.
5. BRODERS AC. Carcinoma *in situ* contrasted with benign penetrating epithelium. *JAMA* 1932; 99: 1670-4.
6. CARDENAL L, CASAS EC. Dicionario terminológico de ciencias médicas. 5. ed. Barcelona: Salvat. 1954.
7. CHEATLE GL. Early recognition of cancer of the breast. *Br Med J* 1906; 1: 205-10.
8. CONNOLY JL, SNEIGE N, SCHNITT SJ. Short Course # 31: pathology of image directed breast biopsies. San Francisco: United States and Canadian Academy of Pathology. 1999.
9. DE LUCA LA, VESPOLI H, UEMURA G. *In: BOFF R (ed.) Mastologia aplicada: abordagem multidisciplinar, capítulo 6.* Editora EDUCS. 2001;101-132.
10. DIXON JM, PAGE DL. Ductal carcinoma *in situ* revisited. *The Breast* 2000; 9: 175-6.
11. EWING J. Neoplastic diseases. 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 1928.
12. GREENOUGH RB. The early diagnosis of breast cancer. *Ann Surg* 1935; 102: 233-8.
13. HUTTER RVP. Consensus meeting: is fibrocystic disease of the breast precancerous? *Arch Path Lab Med* 1986; 110: 171-3.
14. KURMAN RJ. Blaustein's pathology of the female genital tract. 4. ed. Springer-Verlag. 1994.
15. MC MASTERS KM, CHAO C, WONG SL *et al.* Sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma *in situ*: a proposal. *Cancer* 2002; 95: 15-20, 2002.
16. MORROW M, STUART J, SCHNITT SJ, HARRIS JR. Ductal carcinoma *in situ* and microinvasive carcinoma. *Diseases of the breast.* HARRIS JR, LIPPMAN ME, MORROW M, HELLMAN S (eds.) Ed. Lippincott-Raven. 2000.
17. NEUSCHATZ AC, DI PETRILLO T, STEINHOFF M. The value of breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor burden in ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Cancer* 2002; 94: 1917-24.
18. PAGE DL, DUPONT WD, ROGERS LW, RADOS MS. Atypical hiperplastic lesions: a long term follow-up study. *Cancer* 1985; 35: 2698-708.
19. PAGE DL. Cancer risk assessment in benign breast biopsies. *Hum Pathol* 1986; 17: 871-4.
20. PAGE DL, ANDERSON TJ. Diagnostic histopathology of the breast. Edimburg: Churchill-Livingstone. 1987.
21. ROSAI J. Borderline epithelial lesions of the breast. *Am J Surg Path* 1991; 15: 209-21.
22. ROSEN PP. Breast pathology. 2. ed. ch. 9. Ductal hiperplasia. Philadelphia: Lippincot, Williams & Wilkins, Wolters Kluwer Co. 2001; 201-228.
23. SCHMITT FC, ANDRADE L. Spectrum of CEA immunoreactivity from isolated non atypical ductal hyperplasias to atypical hyperplasias associated with infiltrating ductal carcinoma of the breast. *J Clin Pathol* 1995; 48-56.
24. SCHMITT FC, FIGUEIREDO P, LACERDA M. Simple mucin-type carbohydrate antigens (T-sialosyl and sialosyl-Tn) in breast carcinogenesis. *Wirchow's Arch* 1995; 251-8.
25. SCHMITT FC, FIGUEIREDO P, LACERDA M. C-erb-B2 protein expression and DNA ploidy in breast carcinogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 815-20.
26. SCHMITT FC, LEAL C, LOPES C. p53 protein expression and nuclear DNA content in breast intraductal proliferations. *J Pathol* 1995; 176, 233-41.
27. SCHMITT FC. Multistep progression from an oestrogen-dependent growth towards an autonomous growth in breast carcinogenesis. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 2049-52.
28. SCHWARTZ GF, SOLIN A, OLIVOTTO VL *et al.* The consensus conference on the treatment of *in situ* ductal carcinoma of the breast. *The Breast* 2000; 9: 177-86.
29. TAVASSOLI FA. Ductal carcinoma *in situ*: long course breast pathology (handout). Orlando FL. March 5, 1997.
30. TAVASSOLI FA. Pathology of the breast. New York: Elsevier. 2000.
31. WITTEKIND C, COMPTON CC, GREENE F, SOBIN LN. TNM: residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002; 94: 2511-26.
32. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Histological typing of breast tumors. 2. ed. International Histological Classification of Tumors # 2. Genève: WHO. 1981.

### Endereço para correspondência

Laurival A. De Luca  
Rua das Plumas 100 - Vale do Sol  
CEP 18607-270 - Botucatu-SP  
Telefax: (14) 6822-0993/6802-6063  
e-mail: camgin@fmb.unesp.br

# Qualidade de vida, depressão e câncer de mama: um estudo piloto da Faculdade de Medicina do ABC

Quality of life, depression and breast cancer: a pilot study of ABC School of Medicine

Priscilla Domene Vaccaro Silva  
Mauro Emilio Conforto  
Gracitelli  
Heloisa Prado Soares  
Veridiana Pires de Camargo  
Thiago Domingos Corrêa  
Marina Sahade Gonçalves  
Auro del Giglio

## Resumo

Muitas mulheres com diagnóstico de câncer de mama se deparam com conflitos pessoais. Há estudos na literatura que associam câncer de mama com pior qualidade de vida e depressão. Objetivo: Nosso objetivo neste trabalho foi avaliar qualidade de vida e depressão das pacientes com câncer de mama em quimioterapia (QT) e compará-las com um grupo de controle e com um grupo de pacientes em seguimento após terem completado a sua QT. Métodos: Aplicar questionário geral, questionário de qualidade de vida (QV), versão WHOQL-brief, e o questionário Beck para avaliação de depressão em pacientes: ao diagnóstico (grupo 1), antes do início da QT (D0), após uma semana do primeiro ciclo de QT (D1-7) e após uma semana do segundo ciclo de QT (D2-7); em pacientes em seguimento clínico (grupo 2); e no grupo de controle (grupo 3). Resultados: 1) Pacientes em QT apresentaram uma pontuação significativamente inferior apenas no domínio físico do questionário WHOQL quando comparadas ao grupo de controle ( $p < 0,05$ ), não apresentando alterados os domínios psicológico, social e ambiental, e pontuação total do questionário WHOQL; 2) não evidenciamos depressão quando analisamos diferenças de pontuação no questionário de Beck entre os grupos 1 e 2 e entre os grupos 1 e 3. Conclusão: Não encontramos evidências de que a quimioterapia induza um nível significativo de depressão nas pacientes com câncer de mama a ela submetidas. À exceção de significativa mudança na pontuação do domínio físico, o início do tratamento quimioterápico parece não implicar em piora da qualidade de vida das mulheres com câncer de mama quando comparadas às mulheres em seguimento ou mulheres sem doença.

## Abstract

*Many women after a diagnosis of breast cancer (BC) come across personal conflicts. Some studies have associated breast cancer with worsening quality of life (QOL) and depression. Aims: Evaluating the quality of life and depression of breast cancer patients treated with chemotherapy (CH) and comparing it with normal women and patients who already finished their chemotherapy. Methods: We employed a general questionnaire, a quality of life questionnaire WHOQL and the Beck depression questionnaire in the following groups of patients: group 1 – women with BC before chemotherapy (D0), one week after the first cycle (D1-7) and one week after the second cycle; group 2 – patients in the follow-up; and group 3 – control group of normal women. Results: 1) Group 1 reported poorer physical domain scores in the questionnaire WHOQL when compared with the control group ( $p < 0,05$ ); 2) there was no evidence of significant differences in the Beck depression questionnaire scores between groups 1 and 2 or between groups 1 and 3. Conclusion: We believe that beginning chemotherapy does not produce a significant level of depression in BC patients who undergo this treatment acutely. Except for a significant decrease in the physical domain scores of the QOL questionnaire, beginning chemotherapy seems not to worsen overall QOL in women with BC when compared to women who already finished treatment or to normal healthy women.*

## Unitermos

Qualidade de vida  
Depressão  
Quimioterapia  
Câncer de mama

## Key words

Quality of life  
Depression  
Chemotherapy  
Breast cancer

Aceito para publicação em setembro de 2002.

Ambulatório de Oncologia da Faculdade de Medicina do ABC.

## Introdução

O câncer de mama é uma das principais causas de mortalidade entre as mulheres do Brasil e do mundo<sup>(1)</sup>, e sua incidência nos países ocidentais está aumentando nos últimos anos<sup>(1)</sup>.

Sabe-se que as mulheres, após receberem o diagnóstico de câncer de mama, se deparam com diferentes conflitos pessoais<sup>(11)</sup>. Elas encontram dificuldades em aceitar a doença, sentem-se inseguras quanto ao tratamento e ao futuro e temem a discriminação familiar e social<sup>(11)</sup>. Tal situação poderia de alguma forma alterar a qualidade de vida destas pacientes, influenciando o tratamento e o prognóstico da doença<sup>(11, 14, 20)</sup>.

Qualidade de vida é definida como "a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações"<sup>(19)</sup>. Entre os principais aspectos da qualidade de vida estão: físico, psicológico, nível de independência, ambiente e crenças pessoais<sup>(19)</sup>. Adicionalmente, a depressão é uma importante e freqüente manifestação resultante do desequilíbrio dos aspectos físico e psicológico da paciente<sup>(14)</sup>.

Diversos estudos existentes na literatura apontam para uma correlação entre câncer de mama, qualidade de vida<sup>(3, 14, 20)</sup>, depressão<sup>(11, 20)</sup>, enfrentamento e aceitação da doença<sup>(11)</sup>. Colleoni *et al.*, por exemplo, observaram que apenas 51,3% dos pacientes com depressão aceitaram realizar tratamento quimioterápico, enquanto que no grupo de controle a taxa de aceitação foi de 92,2%<sup>(4)</sup>. Além disso, outros estudos demonstraram que a qualidade de vida dos pacientes com câncer de mama durante e após o tratamento antineoplásico diminui, variando, entretanto, em relação aos aspectos da qualidade de vida que são mensurados<sup>(7, 10, 15)</sup>.

Em nosso país, alguns centros pesquisaram a relação entre câncer de mama e qualidade de vida. Pacheco *et al.* constataram que as mulheres apresentaram sintomas de depressão e ansiedade durante o tratamento<sup>(15)</sup>. Fialho *et al.* verificaram que as mulheres, após realização da mastectomia, passam a viver de maneira indiferente e que a ausência de assistência qualificada, visando as necessidades da paciente, e o significado destrutivo da perda da mama constituem fatores relevantes para o desequilíbrio biopsicossociopsiritual da paciente<sup>(8)</sup>.

Com base no exposto, o presente estudo tem como objetivos:

- avaliar a qualidade de vida das pacientes com câncer de mama em diferentes períodos de tratamento e compará-las com grupos controle;
- determinar quais aspectos da qualidade de vida estão mais alterados nestas mulheres;
- avaliar a presença de depressão nestas mulheres nas diferentes etapas analisadas do seu tratamento.

## Método

Para o nosso estudo selecionamos 45 pacientes atendidas no Ambulatório de Especialidades da Faculdade de Medicina do ABC, sendo que 15 eram portadoras de câncer de mama que iniciaram pela primeira vez tratamento quimioterápico (grupo 1), 15 eram portadoras da doença em acompanhamento ambulatorial após o término da quimioterapia (grupo 2) e 15 eram pacientes sem câncer (grupo 3). Com o intuito de termos todos os grupos com idades comparáveis, todas as entrevistadas deveriam possuir idade igual ou superior a 40 anos.

Os questionários foram aplicados por estudantes do curso de medicina da Faculdade de Medicina do ABC, após assinatura do consentimento informado pelas pacientes, que responderam a três questionários:

- questionário geral com dados referentes a idade, raça, escolaridade, procedência, religião, profissão, data do diagnóstico de câncer, cirurgia realizada para seu tratamento, quimioterapia e radioterapia empregadas, estadiamento inicial e estadiamento atual;
- questionário WHOQL de qualidade de vida, versão WHOQL-brief<sup>(9)</sup>;
- questionário Beck para avaliação de depressão<sup>(6)</sup>.

O questionário WHOQL de qualidade de vida, versão WHOQL-brief<sup>(9)</sup>, avaliou quatro domínios da qualidade de vida: as esferas física, psicológica, social e ambiental. Já o questionário Beck avaliou a existência de depressão, sendo a pontuação menor que 10 correspondente a ausência de depressão ou depressão mínima; pontuação entre 10 e 18 equivalente a depressão leve; de 19 a 29 relacionada a depressão moderada; e valores entre 30 e 63 indicativos de depressão grave<sup>(12)</sup>.

As pacientes do grupo 1 responderam os questionários em três períodos diferentes: antes de receberem a quimioterapia (QT) pela primeira vez (D0), após uma semana (D1-7) do primeiro ciclo de QT e após uma semana do segundo ciclo de QT (D2-7). Os questionários no D1-7 e no D2-7 foram respondidos através de entrevista telefônica. As pacientes dos grupos 2 e 3 responderam os questionários mencionados apenas uma vez.

Foram excluídas as pacientes que:

- eram incapazes de compreender as perguntas existentes nos questionários;
- eram portadoras de uma segunda neoplasia primária concomitante;
- apresentavam distúrbios psiquiátricos diagnosticados;
- eram incapazes de retornar ao nosso serviço ou de conceder entrevista telefônica nos dias de aplicação do questionário.

Para a análise estatística utilizamos o programa NCSS 2000 (Utah, EUA). O estudo estatístico entre as variáveis discretas e contínuas foi realizado através da análise de variância (Anova), e o estudo entre as variáveis discretas entre si foi realizado através de teste de Fisher. Para os cálculos estatísticos entre as características clínicas, demográficas e de qualidade

de vida e depressão utilizamos valor de significância de 5% ( $p = 0,05$ ).

## Resultados

### Características demográficas e físicas das pacientes estudadas

Conforme descrito na seção *Método*, as pacientes foram distribuídas em três diferentes grupos. As características de cada grupo estão descritas na **Tabela 1**. A média de idade das pacientes estudadas foi de 51,71 anos. A grande maioria das mulheres era católica e de raça branca (86,67% e 80%, respectivamente). Pouco mais de 50% destas pacientes eram casadas, e apenas 33,33% da população estudada possuía escolaridade superior ao ensino fundamental completo.

### Correlação entre as características demográficas e físicas e os questionários Beck e WHOQL

#### *Grupo 1: pacientes portadoras de câncer de mama em quimioterapia*

Correlacionamos as médias de pontuações encontradas após aplicação dos questionários Beck e WHOQL, em seus diferentes domínios (total, físico, psicológico, social e ambiental) com as variáveis idade, estado civil, religião, escolaridade, raça, estadiamento inicial, estadiamento atual, tipo de cirurgia empregada no tratamento da neoplasia mamária, uso de radioterapia, uso e tipo de quimioterapia administrada.

Analisando as pacientes no D1-7 deste grupo 1 encontramos correlação negativa estatisticamente significativa entre o uso de antracíclicos e pontuação do domínio físico ( $p = 0,032$ ) e uma tendência em relação ao domínio psicológico na mesma direção ( $p = 0,057$ ).

Finalmente, analisando as pacientes no D2-7 do grupo 1, evidenciamos correlação estatística significativa entre melhor pontuação no domínio social do questionário WHOQL e religião católica ( $p = 0,03$ ).

Não encontramos correlação significativa entre idade, estado civil, escolaridade, raça, tipo de cirurgia, estadiamentos inicial e atual, e as pontuações nos questionários Beck e WHOQL.

#### *Grupo 2: pacientes em seguimento*

Quando repetimos as mesmas análises estatísticas descritas no grupo 1 para as pacientes em seguimento não observamos associação estatística significativa entre as características demográficas e físicas e os questionários de Beck e WHOQL.

#### *Grupo 3: controle*

Não encontramos correlações estatísticas entre as pontuações dos questionários de Beck e WHOQL e idade, estado civil, religião, escolaridade e raça.

### Análise de qualidade de vida e depressão entre os diferentes grupos

Procuramos pesquisar a existência de correlação significativa entre os grupos estudados, analisando-os em pares (grupo 1 em cada um dos períodos estudados e com o grupo 2 ou o grupo 3). Observamos, então, que a pontuação do domínio físico do questionário WHOQL aplicado no grupo de controle foi significativamente superior à encontrada nas pacientes do grupo 1, tanto no D0 ( $p = 0,04$ ) quanto no D1-7 ( $p = 0,002$ ) e no D2-7 ( $p = 0,004$ ) (**Tabela 2**). Não encontramos correlação significativa da pontuação no questionário de depressão de Beck entre os grupos 2 ou 3 e diferentes momentos analisados do grupo 1.

## Discussão

No presente estudo, levantamos a hipótese de que qualidade de vida e depressão poderiam mostrar-se alteradas em mulheres portadoras de câncer de mama durante o uso de quimioterapia adjuvante, quando comparadas a pacientes em seguimento e que já haviam sido submetidas à quimioterapia no passado ou a mulheres da mesma faixa etária, porém sem história de câncer. É importante ressaltar também que os três grupos estudados foram homogêneos no que se refere às características demográficas e físicas, à exceção do uso de radioterapia, que diferiu significativamente entre os grupos 1 e 2. Tal fato se deve a que geralmente indicamos, em nosso serviço, a radioterapia após o término da quimioterapia.

Em relação à mensuração da qualidade de vida durante a adjuvância quimioterápica no câncer de mama, este estudo demonstrou que, quando são comparadas pacientes em quimioterapia (grupo 1) nos diferentes períodos com mulheres sem história prévia de câncer (grupo 3), percebe-se que o início do tratamento quimioterápico se associa a uma pontuação significativamente menor somente no domínio físico do questionário de qualidade de vida. Desta forma, observou-se que as pacientes não sofreram alterações psicológicas, sociais ou relacionadas ao domínio ambiental em decorrência da quimioterapia, e, portanto, este tratamento não implicou em piora da qualidade de vida na pontuação total. Este resultado foi semelhante ao encontrado na literatura, onde dois outros estudos também relacionaram os aspectos físicos como sendo os mais afetados na qualidade de vida durante o processo quimioterápico<sup>(2, 10)</sup>, principalmente problemas com trabalho e atividades diárias das mulheres com câncer de mama<sup>(2)</sup>.

Tendo em vista o tratamento do câncer, há evidências de que, dependendo do tipo de quimioterapia, da dose, do agente e do número de ciclos, podem ocorrer diferenças no domínio físico da qualidade de vida<sup>(2, 10)</sup>. Em nosso estudo, relacionando qualidade de vida com o tipo de quimioterapia utilizada pelas pacientes do grupo 1, pudemos observar que a quimioterapia com antracilinas,

**Tabela 1 – Características das pacientes estudadas**

	Total	Grupo 1	Seguimento	Controle
Idade média	51,71	51,66	54,86	48,6
Estado civil				
Casada	24 (53,33%)	7 (46,67%)	11 (73,33%)	6 (40%)
Não-casada	11 (46,67%)	8 (53,33%)	4 (26,67%)	9 (60%)
Religião				
Católica	39 (86,67%)	11 (73,33%)	14 (93,33%)	14 (93,33%)
Não-católica	6 (13,33%)	4 (26,67%)	1 (6,67%)	1 (6,67%)
Escolaridade				
Inferior ou igual ensino fundamental completo	30 (66,67%)	10 (66,67%)	13 (86,67%)	7 (46,67%)
Superior a ensino fundamental completo	15 (33,33%)	5 (33,33%)	2 (13,33%)	8 (53,33%)
Raça				
Branca	36 (80%)	13 (86,67%)	12 (80%)	11 (73,33%)
Não-branca	9 (20%)	2 (13,33%)	3 (20%)	4 (26,67%)
Cirurgia				
Não realizou	4 (13,33%)	4 (26,67%)	0	-
Mastectomia	18 (60%)	7 (46,67%)	11 (73,33%)	-
Quadrantectomia	8 (26,67%)	4 (26,67%)	4 (26,67%)	-
Uso de radioterapia*				
Sim	22 (73,33%)	8 (53,33%)	14 (93,33%)	-
Não	8 (26,67%)	7 (46,67%)	1 (6,67%)	-
Tipo de quimioterapia				
Antracíclicos	13 (54,17%)	6 (50%)	7 (58,33%)	-
Outros	11 (45,83%)	6 (50%)	5 (41,67%)	-
Estádio inicial				
II	21 (72,41%)	11 (73,33%)	10 (71,43%)	-
III	7 (24,14%)	4 (26,67%)	3 (21,43%)	-
IV	1 (3,45%)	0	1 (7,14%)	-
Estádio atual				
II	19 (65,52%)	10 (66,67%)	9 (64,29%)	-
III	7 (24,14%)	4 (26,67%)	3 (21,43%)	-
IV	3 (10,34%)	1 (6,67%)	2 (14,29%)	-

\* $p = 0,05$ .

provavelmente por ser mais tóxica, se refletiu negativamente no domínio físico da qualidade de vida após uma semana do início desta terapêutica, o que não ocorreu com as pacientes submetidas aos outros esquemas. Apesar disso, o uso de antracíclicos não foi associado com o desenvolvimento de depressão.

Com relação aos níveis de depressão durante o tratamento quimioterápico observou-se, curiosamen-

te, que esta terapêutica não produziu alterações depressivas significativas ao se comparar as pacientes que foram submetidas à quimioterapia com as pacientes do grupo de controle. Na literatura, porém, as opiniões diferem a este respeito. Broeckel *et al.* encontraram altos níveis de depressão nas pacientes em quimioterapia em relação ao grupo de pacientes sem câncer<sup>(2)</sup>. Em nosso estudo, mesmo analisando a

**Tabela 2 – Pontuação dos questionários de Beck e WHOQL nos três grupos**

	Grupo 1 – QT			Grupo 2	Grupo 3
	D0	D1-7	D2-7	Seguimento	Controle
<b>Beck</b>					
Sem depressão	9 (60%)	6 (40%)	7 (46,67%)	12 (80%)	11 (73,33%)
Depressão leve	6 (40%)	7 (46,67%)	4 (26,67%)	2 (13,33%)	2 (13,33%)
Depressão moderada	0	1 (26,67%)	2 (13,33%)	2 (13,33%)	1 (6,67%)
Depressão grave	0	1 (6,67%)	4 (26,67%)	1 (6,67%)	1 (6,67%)
WHOQL total	498,33	477,5	491,25	514,58	507,91
Média do domínio físico	610	555	565	625	688,33
Média do domínio psicológico	535	530	541,67	568,33	538
Média do domínio social	271,2	261,67	271,67	270	246,67
Média do domínio de meio ambiente	580	563,33	586,67	555	558,33

tendência a níveis de pontuação mais altos, indicativos de depressão, nas pacientes do grupo 1, quando comparadas ao grupo de controle, não acreditamos ser esta tendência significativa e indicativa de depressão, pelo fato de a pontuação do domínio psicológico do questionário de qualidade de vida, que também avalia itens relativos à depressão, não diferir significativamente entre os grupos 1 e 3 (Tabela 2).

Um fato interessante foi a significativa correlação entre religião católica e melhor pontuação no domínio social de qualidade de vida após o segundo ciclo de quimioterapia, em comparação com o que foi encontrado para pacientes não-católicas. Na literatura encontramos estudos que apontam para uma correlação positiva entre bem-estar espiritual e qualidade de vida em mulheres com câncer de mama<sup>(5)</sup>. Talvez estas pessoas possam encontrar na religião maior segurança pessoal e estabeleçam um melhor vínculo entre suas relações interpessoais frente ao diagnóstico de câncer e seu tratamento, fazendo com que sua qualidade de vida, principalmente no domínio social, seja melhor que a daquelas pacientes não-católicas que foram submetidas ao tratamento quimioterápico. Curiosamente, em um outro trabalho de nosso grupo, encontramos uma correlação significativa entre rezar em grupo ou individualmente e pontuações significativamente mais altas nos domínios funcionais de saúde global do questionário de qualidade de vida EORTC QLQ C-30 (del Giglio *et al.*, dados não-publicados).

O presente trabalho tem limitações, por ter estudado um pequeno número de pacientes, o que poderia contribuir para que não se evidenciassem correlações significativas entre a administração de quimioterapia e depressão ou diminuição da qualidade de vida em outras esferas além dos aspectos físicos. Adicionalmente, por termos apenas estudado pacientes nos primeiros 30 dias de quimioterapia, não podemos excluir que tenham ocorrido efeitos significativos, porém mais tardios, deste tipo de tratamento sobre a qualidade de vida ou o humor destas pacientes. Entretanto, no grupo de pacientes em seguimento ambulatorial após o término de sua quimioterapia (grupo 2) não evidenciamos também alterações significativas em relação a depressão e qualidade de vida, o que nos faz crer que a quimioterapia pode de fato não induzir alterações tardias nestas duas esferas.

Concluimos que, apesar do pequeno número de pacientes estudadas em cada um dos grupos, o início do tratamento quimioterápico não parece induzir um nível significativo de depressão nas pacientes com câncer de mama a ele submetidas. Adicionalmente, à exceção de significativa mudança na pontuação do domínio físico, a administração de quimioterapia parece não implicar em piora significativa da qualidade de vida das mulheres com câncer de mama analisadas, quando comparadas às mulheres livres de doença ou àquelas em seguimento após término da quimioterapia.

## Referências bibliográficas

1. BOYD N. Câncer de mama. *In*: Manual de oncologia clínica da UICC. São Paulo: Ed. Fundação Oncocentro de São Paulo. 1998; 360-381.
2. BROECKEL JA, JACOBSEN PB, BALDUCCI L *et al*. Quality of life after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2000; 62: 141-50.
3. CHIE WC, HUANG CS, CHEN JH, CHANG KJ. Measurement of the quality of life during different clinical phases of breast cancer. *J Formos Med Assoc* 1999; 98: 254-60.
4. COLLEONI M, MANDALA M, PERUZZOTTI G, ROBERTSON C, BREDART A, GOLDBIRSCHE A. Depression and degree of acceptance of adjuvant cytotoxic drugs. *Lancet* 2000; 356: 1326-7.
5. COTTON SP, LEVINE EG, FITZPATRICK CM *et al*. Exploring the relationships among spiritual well-being, quality of life, and psychological adjustment in women with breast cancer. *Psychooncology* 2000; 9 (1): 89.
6. CUNHA JA, FLECK MPA. Estudo da validade convergente do Inventário de Depressão de Beck com medidas de depressão baseadas na avaliação clínica. *Revista de Psiquiatria do RS*, 1999. No prelo.
7. FERRELL BR, GRANT M, FUNK B, GARCIA N, OTIS-GREEN S, SCHAFFNER ML. Quality of life in breast cancer. *Cancer Pract* 1996; 4: 331-40.
8. FIALHO AVM, SILVA RM. Mastectomia e suas repercussões. *Rev Bras Enfermagem* 1993; 46: 266-70.
9. FLECK MPA, LOUZADA S, XAVIER M *et al*. O instrumento de avaliação de qualidade de vida abreviado da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-breve): aplicação da versão em português. *Revista de Saúde Pública*. No prelo.
10. GANZ PA, ROWLAND JH, MEYEROWITZ BE, DESMOND KA. Impact of different adjuvant therapy strategies on quality of life in breast cancer survivors. *Recent Results Cancer Res* 1998; 152: 396-411.
11. GIMENEZ MGG, QUEIROZ E. As diferentes fases do enfrentamento durante o primeiro ano após a mastectomia. *In*: GIMENEZ MGG. A mulher e o câncer. Campinas: Ed. Psy. 1997; 173-195.
12. GORENSTEIN C, ANDRADE L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29 (4): 453-7.
13. LONGMAN AJ, BRADEN CJ, MISHLE MH. Side-effects burden, psychological adjustment, and life quality in women with breast cancer: pattern of association over time. *Oncol Nurs Forum* 1999; 26: 909-15.
14. OZYILKAN O, BALTALI E, TEKUZMAN G, FIRAT D. The impact of diagnosis and treatment on the quality of life in breast cancer patients. *Neoplasma* 1998; 45: 502.
15. PACHECO SS, B NJ, SILVEIRA GPG. Repercussões psicossociais em mulheres acometidas por câncer de mama. *Rev Med PUCRS* 1996; 6: 3-23.
16. SAMMARCO A. Perceived social support, uncertainty, and quality of younger breast cancer survivors. *Cancer Nurs* 2001; 24(3): 212-9.
17. SCHAGEN SB, VAN DAM FS, MULLER MJ *et al*. Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 640-50.
18. STONE P, RICHARDS M, A'HERN R, HARDY J. A study to investigate the prevalence, severity and correlates of fatigue among patients with cancer in comparison with a control group of volunteers without cancer. *Ann Oncol* 2000; 11: 561-7.
19. THE WHOQOL GROUP. The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument (the WHOQOL). *In*: ORLEY J, KUYKEN W (eds.) *Quality of life assessment: international perspectives*. Heidelberg: Springer Verlag. 1994; 41-60.
20. WALKER LG, HEYS SD, WALKER MB *et al*. Psychological factors can predict the response to primary chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1783-8.

### Endereço para correspondência

Auro del Giglio  
Av. Rebouças 3.387 - Pinheiros  
CEP 05410-040 - São Paulo-SP  
Tel: (11) 3819-5007  
Fax: (11) 3819-2015  
e-mail: sandrabr@netpoint.com.br

# Câncer de mama em mulheres jovens: um estudo de probabilidade de sobrevida livre de doença

*Breast cancer in young women: a study on the probability of disease-free survival*

Carlos Gilberto Crippa  
Armando José d'Acampora  
Edevard José de Araújo  
Antônio Carlos Marasciulo  
Ana Luiza Curi Hallal  
Gláucia Gondin

## Resumo

**Introdução:** O câncer de mama é incomum, porém não raro, em mulheres jovens. Embora o impacto psicossocial da doença e seu tratamento tenham considerações importantes, permanecem controvérsias quanto ao prognóstico evolutivo da doença nestas mulheres, especialmente porque diferentes resultados em relação à sobrevida livre de doença e à sobrevida global são referidos na literatura. **Objetivo:** Este estudo foi realizado com o objetivo de conhecer a probabilidade de sobrevida livre de doença em mulheres com câncer de mama com idade igual ou inferior a 35 anos ao longo do tempo. **Método:** Realizou-se um estudo descritivo do tipo série de casos, a partir de levantamento de dados dos prontuários de 105 mulheres com carcinoma de mama atendidas no Serviço de Mastologia da Maternidade Carmela Dutra, de Florianópolis (SC), no período de novembro de 1987 a dezembro de 1999, com seguimento até julho de 2001. A análise de sobrevida foi feita para a sobrevida livre de doença e utilizou-se o método de Kaplan-Meier. **Resultados:** A média de idade das pacientes estudadas foi de 31,7 anos. Ao final do período de seguimento, 52,4% das pacientes estavam vivas e sem doença; 20% estavam vivas e com doença; e 25,7% foram a óbito. A probabilidade de sobrevida livre de doença em cinco e dez anos foi, respectivamente, de 56,1% e 22,4%. **Conclusão:** Mulheres portadoras de câncer de mama, com idade igual ou inferior a 35 anos, têm a probabilidade de sobrevida livre de doença após o diagnóstico de 56,1% em cinco anos e de 22,4% em dez anos.

## Abstract

**Introduction:** The breast cancer is uncommon, but not rare, in young women. However, the psychosocial impact of the disease and its treatment have important considerations, controversies remaining about the disease evolutionary prognosis in these women, specially because different results in relation to disease-free survival or overall survival are referred to in literature. **Objective:** This study was held with the objective to know the probability of disease-free survival in women with breast cancer with the age equal or inferior to 35 year over the time. **Method:** A descriptive study of the cases series type was held from a data survey of the handbooks of 105 women with breast carcinoma assisted in the Mastology Service of Carmela Dutra Maternity in Florianópolis-SC from November, 1987 to December, 1999, with follow-up until July, 2001. The free-survival analysis was done for disease-free survival and the Kaplan Maier method was used. **Results:** Average patients' age was 31.7 years. At the end of the follow-up period, 52.4% of patients were alive without disease, 20% were alive with disease and 25.7% had died. The probability of disease-free survival in five and ten years were 56.1% and 22.4%, respectively. **Conclusion:** Women carriers of breast cancer, with the age equal or inferior to 35 years have the probability of disease-free survival after the diagnosis of 56.1% in five years and 22.4% in ten years.

## Unitermos

Câncer de mama  
Neoplasia maligna  
Carcinoma  
Sobrevida

## Key words

Breast cancer  
Malignant neoplasia  
Carcinoma  
Survival

Aceito para publicação em novembro de 2002.

Maternidade Carmela Dutra, centro de referência em saúde da mulher do estado de Santa Catarina, Florianópolis-SC.

## Introdução

É consenso mundial que a maior incidência dos tumores malignos da mama ocorra em torno dos 50 anos, sendo incomum, porém não raro, em mulheres jovens<sup>(3,4)</sup>.

Embora o impacto psicossocial da doença e seu tratamento tenham considerações importantes, permanecem controversias quanto ao prognóstico evolutivo da doença nessas mulheres, especialmente porque diferentes resultados em relação à sobrevida livre de doença (SLD) e à sobrevida global (SG) são referidos na literatura<sup>(1, 9, 15, 16, 20)</sup>.

Com o objetivo de conhecer a probabilidade de sobrevida livre de doença nas mulheres portadoras de câncer de mama com idade igual ou inferior a 35 anos diagnosticadas e tratadas em nosso meio, nos propusemos a levantar dados de diagnóstico, tratamento e seguimento que permitissem uma análise de sobrevida desses casos ao longo do tempo.

## Método

Trata-se de um estudo descritivo do tipo série de casos<sup>(12)</sup> a partir de levantamento de dados dos prontuários de 105 mulheres com câncer de mama, com idade igual ou inferior a 35 anos no momento do diagnóstico, atendidas pelo Serviço de Mastologia da Maternidade Carmela Dutra, de Florianópolis (SC).

A série de observações foi acumulada entre 1º de novembro de 1987 e 31 de dezembro de 1999. Os dados de acompanhamento das pacientes foram colhidos até julho de 2001.

Para a análise de sobrevida, a definição da variável tempo-dependente foi o período entre a data do diagnóstico e a data da última reavaliação.

Na confecção da curva de sobrevida, recidiva e/ou óbito foram considerados critério de seguimento *completo* para o estudo dos casos que apresentaram o evento de interesse até a data da última revisão. Como critério de *censura* foram considerados os casos livres de doença ao final do seguimento e os casos perdidos ao longo do período (cuja ocorrência ou não do evento de interesse não se conhecia)<sup>(13, 14)</sup>.

Quanto à recidiva, só foi considerado se houve a ocorrência ou não, desconsiderando-se o sítio em que se manifestou, mesmo se local ou à distância.

A análise estatística descritiva foi realizada utilizando-se o programa Epi Info, versão 6.0<sup>(6)</sup>.

Neste estudo foi avaliada apenas a sobrevida livre (vida sem doença), e não a sobrevida global (tempo de vida do diagnóstico ao óbito com doença) das pacientes.

A análise de sobrevida, realizada através do método do produto limite ou Kaplan-Meier<sup>(14, 17)</sup>, permitiu a estimativa de tempo mediano livre de doença, que corresponde a 50% de probabilidade de estar livre de doença ao tempo  $t$ , quartis inferior e superior livres de doença ao tempo  $t$ , e o estudo das funções  $S(t)$  e  $R(t)$ .

$S(t)$  é o tempo de sobrevida cumulativa e corresponde à probabilidade de sobreviver livre de doença (SLD) até determinado tempo  $t$ .

$R(t)$  corresponde ao risco estimado de recidiva e/ou óbito ao tempo  $t$ , sendo calculado na fórmula  $R(t) = 1 - S(t)$ . Isso informa a probabilidade de incidência do evento de interesse.

Foi calculado o intervalo de confiança de 90% para a estimativa de risco de recidiva e/ou óbito para cinco períodos do seguimento (no início, no quartil inferior, no tempo mediano, no quartil superior e no final do seguimento)<sup>(17)</sup>. A análise e a curva de sobrevida foram realizadas através dos programas estatísticos Statistica® (Statsoft®) e SPSS® (SPSS Inc.®).

## Resultados

No período de 1º de novembro de 1987 a 31 de dezembro de 1999 foram observadas 105 mulheres com câncer de mama, que foram seguidas até 31 de julho de 2001. A duração do estudo foi, portanto, de 165 meses.

A idade das pacientes ao diagnóstico variou de 13 a 35 anos, sendo a idade média de 31,7 anos (desvio padrão = 3,1), a mediana de 32 anos e a modal de 35 anos.

Ao final do seguimento, do total de 105 pacientes estudadas, 55 (52,4%) estavam vivas e sem doença; 21 (20%) permaneciam vivas e com doença e 27 (25,7%) foram a óbito (**Tabela 1**).

Quanto à estimativa da probabilidade de sobrevida livre de doença, foi observado que a probabilidade de sobreviver cinco anos, 11 meses e dez dias (mediana do período de seguimento) do grupo estudado foi de 50,1%. Já o risco estimado de recidiva ou óbito por câncer de mama, neste período, foi de 49,9%. No quartil inferior, a probabilidade de estar viva em três anos e 13 dias é de 75,2%. No quartil superior, a probabilidade de estar viva em nove anos, um mês e 14 dias é de 22,4%. O risco de recidiva e/ou óbito foi respectivamente de 24,8% e 77,6% para os mesmos períodos (**Tabela 2**).

A probabilidade de sobrevida livre de doença em cinco e dez anos (1.825 e 3.650 dias) foi, respectivamente, de 56,1% e 22,4% (**Figura 1**).

Na **Figura 2**, pode-se visualizar um aumento no risco de recidiva ou óbito ocorrendo entre o terceiro e o quarto ano (mil dias).

## Discussão

Embora incomum em mulheres abaixo de 35 anos, com uma ocorrência em média de 4% dos casos<sup>(20)</sup>, o câncer de mama é a neoplasia mais comum em mulheres na idade reprodutiva<sup>(18)</sup>. Além das incertezas de qual a melhor modalidade terapêutica cirúrgica ou clínica, do futuro obstétrico, da anticoncepção, há controversias em relação ao prognóstico da paciente jovem com câncer de mama.

**Tabela 1 – Distribuição das pacientes jovens com câncer de mama, segundo desfecho clínico (MCD, 2001)**

Desfecho	Frequência	Percentual
Vivas sem doença	55	52,4
Vivas com doença	21	20
Óbito	27	25,7
Ignorado	2	1,9
Total	105	100

Fonte: Same da Maternidade Carmela Dutra, SC.

Do ponto de vista de Fowble *et al.*, a falta de uma definição consistente de idade jovem para mulheres com câncer de mama tem contribuído para se ter diferentes resultados nos estudos que relacionam a evolução desta doença e o seu prognóstico à idade<sup>(9)</sup>.

Adotou-se, neste estudo, como idade jovem, mulheres com 35 anos ou menos, baseando-se no período reprodutivo e no perfil hormonal. Essa idade marca o início do climatério, momento em que se inicia a falência funcional das gônadas femininas e que tem seu término aos 65 anos<sup>(8)</sup>. Assim, estarão sendo avaliadas mulheres, teoricamente, dentro de um mesmo perfil hormonal.

A hipótese de que a idade por si só é fator independente de evolução desfavorável é sustentada por Yildirim, Aebi e Kronan *et al.*<sup>(1, 15, 20)</sup>. Já outros, como Chan, Kurtz, Bertheau e Fowble *et al.*<sup>(3, 4, 11, 16)</sup>, associam a idade jovem a outros fatores de mau prognóstico, como maior tamanho tumoral, maior comprometimento axilar, pior grau histológico e nuclear e menores índices de receptores hormonais.

Este estudo teve uma duração de 165 meses. No final, 52,4% das pacientes estavam vivas e sem doença,

20% estavam vivas com doença e 27,7% foram a óbito (Tabela 1).

Este dado, porém, não reflete a real sobrevida de uma paciente jovem com câncer de mama ao longo do tempo. Para isso, é necessária uma análise de sobrevida<sup>(14, 17)</sup>.

Aplicou-se o método de Kaplan-Meier, que permite estimar a função de sobrevida através da construção de uma curva, que se inicia com 100% da população do estudo e mostra ao longo do tempo do período de avaliação a porcentagem da população sobrevivente nos sucessivos tempos<sup>(13)</sup>.

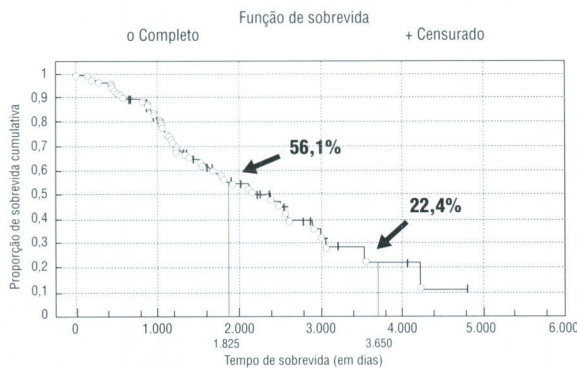
Para este estudo, a análise de sobrevida foi feita para a sobrevida livre de doença, e não para a sobrevida global. A sobrevida livre de doença tem a morte ou evidência de doença ativa como causa de falência, considerando-se que provavelmente todas as pacientes que recidivarem à distância irão a óbito<sup>(19)</sup>, e que as que recidivarem localmente terão um pior desfecho clínico<sup>(2)</sup>. Já a sobrevida global tem a recidiva como evento intermediário, ficando fora do propósito do estudo.

Esta análise e as demais citadas avaliam o impacto do tratamento na sobrevida, já que estudam as pa-

**Tabela 2 – Estimativa da probabilidade de sobrevida livre de doença (em dias), risco de recidiva e/ou óbito e intervalo de confiança de 90% para o risco, em diferentes períodos de seguimento\* (MCD, 2001)**

Seguimento	Tempo de sobrevida	Sobrevida cumulativa	Estimativa de risco	Erro padrão	IC (90%)
Início	5	0,990291	0,0097	0,009661	0,0095-0,0099
Percentil 25	1.108	0,752039	0,248	0,045249	0,1178-0,522
Percentil 50	2.169	0,501018	0,491	0,061116	0,4513-0,5517
Percentil 75	3.329	0,224649	0,7754	0,077189	0,6829-0,8804
Final	4.228	0,112324	0,8877	0,088306	0,7677-1,0265

\*Método de Kaplan-Meier (estimativa de produto limite).



**Figura 1:** Tempo livre de doença para as pacientes jovens tratadas na MCD entre 1987 e 1999

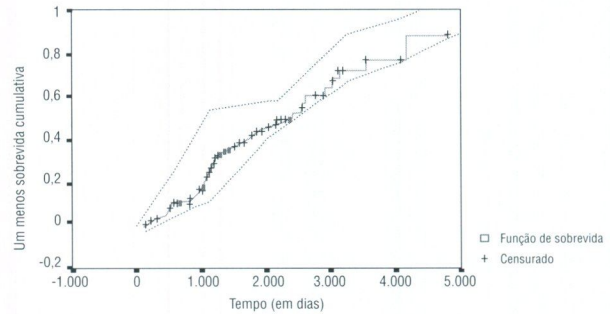
cientes desde a data do diagnóstico, em que se iniciou o tratamento. Não servem, nesta situação, para definir como é a história natural do câncer de mama na mulher jovem.

Assim, este e os demais estudos consultados, usando a metodologia descrita, permitem conhecer a probabilidade de sobreviver até qualquer ponto no tempo após o diagnóstico e é estimado a partir da probabilidade cumulativa de sobreviver a cada um dos intervalos de tempo precedentes.

Como já descrito e comentado, existem opiniões e observações controversas em relação à idade e ao prognóstico, predominando uma tendência de relacionar uma menor sobrevivida e um menor intervalo livre de doença nas mulheres jovens com câncer de mama. Também as análises de sobrevivida e recorrência são descritas em intervalos variados, porém mostram uma tendência a um prognóstico que vai piorando ao longo do tempo<sup>(7)</sup>.

No presente estudo foi encontrado que a sobrevivida livre de doença (SLD) em cinco anos foi de 56,1% e em dez anos, de 22,4%, considerando-se pacientes em qualquer estágio clínico. Estes números estão próximos aos encontrados por Chan *et al.*<sup>(4)</sup>, em Toronto, Canadá, envolvendo 1.086 pacientes com câncer de mama com idade inferior a 35 anos. Revisando os prontuários de 1965 a 1994 (30 anos) e com seguimento médio de 7,2 anos, relatam 41% de SLD em cinco anos e 30% em dez anos. Embora pequena a diferença, é possível perceber um melhor resultado neste estudo em cinco anos e uma diminuição em dez anos de seguimento. A discordância, além do tamanho da amostra, é que os autores não consideraram as pacientes com metástase, enquanto neste estudo foram incluídas todas as pacientes com câncer, inclusive aquelas com metástases.

Aebi *et al.*<sup>(1)</sup>, analisando quatro séries de estudos (I, II, V e VI) do International Breast Cancer Study Group (IBCSG), estudaram algumas variáveis, especialmente o impacto da idade no prognóstico do câncer da mama em mulheres na pré-menopausa, e des-



**Figura 2:** Risco de recidiva e/ou óbito e faixa de intervalo de confiança de 90% para as pacientes jovens tratadas na MCD entre 1987 e 1999

crevem, em seus resultados em 314 mulheres com 35 anos ou menos, uma SLD de 35% em dez anos de seguimento, concluindo que as jovens têm um pior prognóstico.

Também analisando a sobrevivida de mulheres com 35 anos ou menos, porém limitando-se a pacientes até o estágio III, Gadjos *et al.*<sup>(10)</sup> relataram uma SLD, em cinco anos, de 84%. Resultado semelhante é referido por Fowble *et al.*<sup>(9)</sup>, que, estudando pacientes apenas nos estádios I e II, encontraram uma SLD, no mesmo período, de 82%.

Outro estudo, seguindo uma amostra selecionada com pacientes nos estádios I e II que se submeteram à mastectomia radical modificada como tratamento cirúrgico, encontrou um resultado diferente, com uma SLD de 65%. Esses resultados sobressaíram quando comparados aos resultados de SLD de 98% do grupo de mulheres acima de 35 anos. Os autores do estudo concluem que a idade é um fator independente de mau prognóstico com uma razão de risco igual a 4 (RR = 4) para recidiva no grupo com 35 anos ou menos<sup>(20)</sup>.

Também Kroman *et al.*<sup>(15)</sup> concluíram, em suas análises, que a idade abaixo de 35 anos é fator independente de um prognóstico desfavorável, com um risco de óbito de 2,18 em relação ao risco 1 referendado arbitrariamente para o grupo de mulheres entre 45 e 49 anos com câncer de mama.

Feldman *et al.*<sup>(7)</sup> analisaram mulheres com idade de 30 anos ou menos ( $n = 29$ ) e apresentaram uma taxa de sobrevivida de 45%, 34% e 28% em cinco, dez e 15 anos de seguimento. Projetaram uma sobrevivida em 20 anos de 24% e, em 30 anos, de 19%.

As diferenças encontradas entre os vários trabalhos citados e este, especificamente, se devem à diversidade de critérios da metodologia em cada grupo de estudo. Na tentativa de se obter um resultado que mais se aproximasse da realidade, optou-se por incluir neste estudo todas as pacientes com câncer de mama, mesmo aquelas que buscaram o diagnóstico nos estádios mais avançados da doença. Assim, fez parte dessa amostra inclusive uma paciente que chegou ao ser-

viço em estado crítico de saúde, indo a óbito no quinto dia após o diagnóstico. Desta forma, obteve-se uma curva com pacientes recidivando ou chegando a óbito no início do seguimento e, por conseguinte, uma sobrevida um pouco menor aos cinco e dez anos de seguimento, quando comparada a alguns resultados da literatura já citados.

Como já comentado, as diferenças entre este trabalho e os demais são compreensíveis, já que aqueles excluíram do estudo casos avançados e com metástases à distância. Porém, a nosso ver, o que aqui se apresenta mostra o real comportamento evolutivo do câncer de mama em jovens no nosso meio.

A estimativa de risco de recidiva ou óbito é o espelho da sobrevida. Assim, os resultados encontrados de 49,9% na mediana do estudo (cinco anos, 11 meses e dez dias) e de 75,2% no quartil superior (nove anos, um mês e 14 dias) mostram a alta letalidade da doença, que tende a persistir ao longo do tempo. As diferenças nos critérios de avaliação entre os estudos das pacientes jovens com câncer de mama trazem resultados diversos, porém é unânime que a sobrevida diminui ao longo do tempo e que a doença tem uma alta letalidade.

Deparamo-nos também, neste estudo, com o pouco conhecimento a respeito da história natural do câncer de mama, especialmente em jovens, e com algumas questões sem resposta. Por que os tratamentos não curam uma grande porcentagem destas mulheres e por que o câncer de mama recidiva até 20 anos ou mais após o tratamento inicial?

Conforme Clare *et al.*<sup>(5)</sup>, baseados nos dados do Instituto Nacional do Câncer de Milão, as curvas de sobrevida costumam mostrar dois picos de recidiva. Um, maior, aos 18 meses e outro, menor, aos 60 meses (cin-

co anos). Neste estudo, observando a Figura 2, podemos detectar um pico de recidiva e/ou óbito ocorrendo entre o terceiro e o quarto ano de seguimento. A diferença pode ser atribuída ao fato de que ficou registrada apenas a data do óbito como evento de interesse naquelas pacientes que recidivaram e que posteriormente foram a óbito antes do fechamento do estudo. Para estas pacientes, a data da recidiva ficou mascarada pela data do óbito. Dessa forma, a estimativa de risco de recidiva e/ou óbito (Figura 2) marca entre o terceiro e o quarto ano as pacientes que recidivaram e estão vivas e as que foram a óbito (porém que tiveram recorrência da doença anteriormente). Isto não nos permitiu conhecer o período em que ocorreram apenas as recidivas.

Com base no estudo de Clare *et al.*<sup>(5)</sup>, a terapia adjuvante, hipoteticamente, poderia beneficiar apenas aquelas pacientes que não estariam curadas com a terapia local e que iriam recidivar no primeiro pico aos 18 meses. Os tumores menores e com bom prognóstico tendem a recidivar durante o segundo pico de frequência da curva e não se beneficiariam da terapia adjuvante. Talvez esta possa ser uma explicação de que os tratamentos adjuvantes não curam uma grande parte das pacientes. Falta, porém, a compreensão do motivo pelo qual o câncer de mama costuma recidivar até 20 anos após o tratamento do tumor primário<sup>(5)</sup>.

Avaliando os dados fornecidos por este estudo, sem fazer as estratificações de outros critérios prognósticos, podemos concluir que mulheres portadoras de câncer de mama, com idade igual ou inferior a 35 anos, têm a probabilidade de sobrevida livre de doença após o diagnóstico de 56,1% em cinco anos e de 22,4% em dez anos em nosso meio.

## Referências bibliográficas

1. AEBI S, GELBER S, CASTIGLIONE-GERTSCH M *et al.* Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor positive breast cancer? *Lancet* 2000; 355(9218): 1869-74.
2. BARRÓS ACS, TEIXEIRA LC, NISIDA AC, PINOTTI M, PINOTTI JA. Efeito da recidiva local pós-Quart no prognóstico oncológico das pacientes com carcinoma invasor inicial de mama. *Rev Bras Mastologia* 2000; 10(3): 121-5.
3. BERTHEAU P, STEINBERG SM, COWAN K, MERINO MJ. Breast cancer in young women: clinicopathologic correlation. *Semin Diagn Pathol* 1999; 16(3): 248-56.
4. CHAN A, PINTILIE M, VALLIS K, GIROURD C, GOSS P. Breast cancer in women < or = 35 years: review of 1,002 cases from a single institution. *Ann Oncol* 2000; 11(10): 1255-62.
5. CLARE SE, NAKHLIS F, PANETTA JC. Molecular biology of breast cancer metastasis. The use of mathematical models to determine relapse and to predict response to chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2000; 2(6): 430-5.
6. DEAN AG, DEAN JA, COULUMBIER D *et al.* Epi Info: a word processing database and statistics program for epidemiology on microcomputers. In: 6.0 ed. Atlanta: Center of Disease Control and Prevention. 1994.
7. FELDMAN AL, WELCH JP. Long-term outcome in women less than 30 years of age with breast cancer. *J Surg Oncol* 1998; 68(3): 193-8.
8. FERNANDES CE, MELO NR, WEHBA S. Climatério feminino: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. 1. ed. São Paulo: Lemos. 1999.
9. FOWBLE BL, SCHULTZ DJ, OVERMOYER B *et al.* The influence of young age on outcome in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30(1): 23-33.
10. GAJDOS C, TARTTER PI, BLEIWEISS IJ, BODIAN C, BROWER ST. Stage 0 to stage III breast cancer in young women. *J Am Coll Surg* 2000; 190(5): 523-9.
11. HAAS JA, SCHULTZ DJ, PETERSON ME, SOLIN LJ. An analysis of age and family history on outcome after breast-conservation treatment: the University of Pennsylvania

- experience. *Cancer J Sci Am* 1998; 4(5): 308-15.
12. HENNEKENS CH, BURING JE. Types of epidemiology studies. *In*: MAYRENT S. (ed.) *Epidemiology in medicine*. Boston: Little Brown and Company. 1987; 101-33.
  13. JENICEK M. *Epidemiology: the logic of modern medicine*. 1. ed. Montreal: Epimed. 1995.
  14. KLEINBAUM DG. *Survival analysis: a self-learning text*. 1. ed. Atlanta: Springer. 1997.
  15. KROMAN N, JENSEN MB, WOHLFAHRT J, MOURIDSEN HT, ANDERSEN PK, MELBYE M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ* 2000; 320(7233): 474-8.
  16. KURTZ JM, SPITALIER JM, AMALRIC R *et al*. Mammary recurrences in women younger than forty. *Int J Radiat Oncol Biol Phy* 1988; 15(2): 271-6.
  17. ROTHMAN KJ, GREENLAND S. *Modern epidemiology*. 2. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1998.
  18. SHAW DE PAREDES E, MARSTELLER LP, EDEN BV. Breast cancers in women 35 years of age and younger: mammographic findings. *Radiology* 1990; 177(1): 117-9.
  19. TAMBURINI M, CASALI PG, MICCINESI G. Outcome assessment in cancer management. *Surg Clin North Am* 2000; 80(2): 471-86.
  20. YILDIRIM E, DALGIC T, BERBEROGLU U. Prognostic significance of young age in breast cancer. *J Surg Oncol* 2000; 74(4): 267-72.

**Endereço para correspondência**

Carlos Gilberto Crippa  
Rua Othon Gama D'Eça 900/805  
CEP 88015-240 – Florianópolis-SC  
Telefax: (48) 223-5270  
e-mail: cgcrippa@terra.com.br

# Incidência da síndrome da mama fantasma e suas características clínicas

*Incidence of phantom breast syndrome and its clinical characteristics*

Ana Márcia Rodrigues  
da Cunha  
Lino Lemônica

## Resumo

A síndrome da mama fantasma ocorre após a mastectomia, sendo pouco conhecida entre os profissionais da saúde. O objetivo deste estudo, de caráter retrospectivo, é avaliar a incidência da síndrome da mama fantasma e suas características. Foram entrevistadas, com questionário padronizado, 68 doentes mastectomizadas, observando-se idade, peso, estado civil, gestação, paridade, amamentação, tipo histológico do tumor, radioterapia e/ou quimioterapia. Quanto à síndrome questionou-se a presença, o tempo de início e duração e a intensidade da dor, fatores de melhora e piora e a presença de sintomas emocionais. O estudo das variáveis foi realizado pela estatística descritiva e por testes não-paramétrico de Mann-Whitney e de Goodman. A sensação e a dor da mama fantasma ocorreram em 37 e 22 doentes, respectivamente, enquanto a síndrome da mama fantasma em 14. A maioria era casada, idade média de 55,7 anos e peso médio de 65,2kg. Gestação e paridade prevaleceram em 85,3%, e 80,9% amamentaram seus filhos. O carcinoma ductal infiltrante ocorreu em 83,8%, e radio e/ou quimioterapia em 89,7%. As alterações emocionais ocorreram em 38,3% das pacientes. Em razão da elevada incidência de desconfortos físico e emocional causados pela sensação e/ou dor da mama fantasma, é necessário que elas sejam diagnosticadas e tratadas.

## Abstract

*The "phantom breast syndrome" observed after mastectomy is not well known among health care professionals. The objective of this retrospective study is to evaluate the incidence of phantom breast syndrome and its characteristics. Sixty-eight mastectomized women were interviewed by a standardized questionnaire, taking into consideration age, marital status, pregnancy, number of deliveries, breast-feeding, histology of the tumor, radiotherapy and/or chemotherapy. As to the syndrome, questions related to the presence, time of onset and duration, intensity of pain, improvement or worsening factors and the presence of emotional symptoms were asked. The variables were analyzed by descriptive statistics and Mann-Whitney and Goodman non-parametric tests. Phantom breast sensation and pain were observed in 37 and 22 women, respectively, whereas the phantom breast syndrome was observed in 14. Most of them were married, mean age was 55.7 years and mean weight was 65.2 kg. Pregnancy and number of deliveries prevailed in 85.4% and 80.9% breast-fed their children. Infiltrating ductal carcinoma was observed in 83.8% and radiotherapy and/or chemotherapy in 89.7%. Emotional changes were observed in 38.3% of the patients. Due to the high incidence of physical and emotional discomfort caused by the phantom breast sensation and/or pain, it is important that they are diagnosed and treated.*

## Unitermos

Mastectomia  
Síndrome da mama fantasma  
Sensação  
Dor  
Incidência

## Key words

Mastectomy  
Phantom breast syndrome  
Sensation  
Pain  
Incidence

Aceito para publicação em julho de 2002.

Departamento de Anestesiologia, Serviço de Terapia Antálgica e Cuidados Paliativos, Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp.

## Introdução

A síndrome do membro fantasma (SMF) com ou sem associação algica, respectivamente conhecida como dor fantasma e sensação fantasma, é uma entidade que se estabelece no período pós-operatório de amputação de uma extremidade<sup>(5, 6)</sup>. A síndrome fantasma tem sido também descrita após a retirada de outros órgãos ou regiões orgânicas, como nariz, língua, dedos, testículos, pênis, bexiga, mama e ânus<sup>(3, 10, 13, 20)</sup>, ou mesmo após lesões de arrancamento traumático de plexo, principalmente braquial. A sintomatologia fantasma é observada após mastectomia, como uma sensação de persistência, de prurido, de peso ou de formigamento em toda a mama ou em parte dela, mais freqüentemente na região do mamilo. Este quadro clínico, variável quanto à sua intensidade, denomina-se sensação da mama fantasma (SMF). Quando ocorrer somente dor é conhecida como dor da mama fantasma (DMF), e se estiverem presentes a sensação e a dor passa a ser denominada síndrome da mama fantasma (SdMF)<sup>(1, 7, 13)</sup>.

O câncer de mama é uma neoplasia com alta ocorrência entre as mulheres ocidentais, e os procedimentos cirúrgicos, juntamente com a quimio e a radioterapia, são as técnicas terapêuticas habituais<sup>(7-9, 13)</sup>, embora não se tenha pleno conhecimento das conseqüências por elas desencadeadas<sup>(1, 4, 16, 17, 19)</sup>. Deste modo, o elevado índice de doentes submetidas à mastectomia e suas variantes proporciona, como conseqüência, uma maior possibilidade de que sejam portadoras da síndrome. As principais teorias que tentam explicá-la estão relacionadas a fatores psicológicos<sup>(1, 4)</sup>, aumento da nocicepção e ofensas ao primeiro neurônio aferente e, portanto, envolvimento do sistema nervoso periférico<sup>(7, 8, 20)</sup> e alterações de percepção pelo sistema nervoso central<sup>(7, 23)</sup>, embora nenhuma delas encontre plena aceitação científica.

Os dados epidemiológicos brasileiros sobre a incidência e a prevalência desta síndrome são inexistentes. Da mesma forma, ela é praticamente desconhecida entre os profissionais de especialidades distintas que deveriam estar atentos à sua presença. Em razão desta entidade não ser, via de regra, diagnosticada, e menos ainda tratada, por enorme segmento dos médicos, produz importante desconforto físico e incalculável agressão psicológica às doentes<sup>(1)</sup>. Sendo assim, o objetivo deste estudo, de caráter retrospectivo, é avaliar a incidência da SdMF e suas características nas pacientes que realizaram cirurgia de mastectomia como parte do tratamento do câncer de mama.

## Pacientes e método

O estudo, previamente aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição e com participação consentida, foi

de caráter retrospectivo, com a convocação das pacientes feita por meio de contato telefônico ou correio, a partir dos anais do Serviço de Assistência Social da Faculdade da Medicina de Botucatu/Unesp. Foram selecionadas 83 doentes, porém 15 não atenderam a convocação por motivos variados, portanto 68 efetivamente participaram do levantamento. Todas as doentes tinham diagnóstico de neoplasia de mama, tendo sido submetidas à cirurgia de mastectomia com ou sem complementação quimio e/ou radioterápica.

Para as 68 pacientes foi aplicado um questionário padronizado (**Anexo**) com perguntas diretas, considerando-se todos os atributos investigados, com o objetivo de caracterizar a população estudada e avaliar a ocorrência dos sintomas, incluindo a intensidade da dor de mama fantasma, e os fatores psicológicos envolvidos com a qualidade de vida das doentes. Para quantificar a intensidade da dor foram aplicadas a escala adjetiva verbal e a escala numérica verbal, sendo dor ausente = 0; dor leve = 1, 2, 3; dor moderada = 4, 5, 6; dor intensa = 7, 8; e dor insuportável = 9, 10.

Os atributos para identificar a população foram estado civil, escolaridade, religião, idade, peso, profissão, identificação do número de gestações, paridade e amamentação. Os dados relativos à doença foram o tipo histológico do tumor, submissão a radio e quimioterapia e tipo de cirurgia realizado. Para a identificação das características da síndrome foi questionada a presença de SMF, DMF e SdMF, o tempo de início após a mastectomia, o tempo de persistência e a intensidade da dor, características dos sintomas, fatores de melhora e de piora e relação com o período do dia. Finalmente foram investigados os sintomas emocionais, como ansiedade, depressão, sensação de perda, relacionamento familiar e alteração da libido.

O estudo das variáveis foi realizado pela estatística descritiva, envolvendo medidas de posição e de variabilidade<sup>(12)</sup>, e para a comparação destas variáveis foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Withney<sup>(11)</sup>. Quanto às variáveis qualitativas e ao estudo da proporção de resposta, realizou-se o teste de Goodman para contraste entre e dentro de populações multinomiais<sup>(2)</sup>. As conclusões relativas aos testes estatísticos foram realizadas no nível de 5% de significância. As significâncias, obtidas no teste de Goodman, foram indicadas por meio de letras minúsculas, na comparação dos grupos, e fixada a resposta e letras maiúsculas para comparação de respostas dentro do grupo. Duas proporções com uma mesma letra não diferem entre si ( $p > 0,05$ ).

## Resultados

O estado civil foi analisado e constatou-se que 46 mulheres (67,65%) eram casadas; 12 (17,65%), viúvas, oito (11,76%), solteiras; e duas (2,94%), divorciadas (**Tabela 1**).

Em relação à idade observou-se que a média foi de 55,7 anos (27-82). O peso médio foi de 65,2kg (37-100) (**Tabela 2**).

A gestação e a paridade estiveram presentes em 58 pacientes (85,29%), das quais 55 (80,88%) amamentaram seus filhos. Quarenta e três delas (63,3%) se dedicavam ao lar, e as restantes mantinham empregos variados.

O tipo histológico do tumor mais freqüente foi o carcinoma ductal infiltrante, em 57 doentes (83,8%).

A radioterapia e/ou a quimioterapia fizeram parte do tratamento da neoplasia de mama, sendo que 61 (89,71%) pacientes realizaram a radioterapia e 33 (48,53%) foram submetidas à quimioterapia (**Tabela 3**).

Quarenta e duas (61,76%) doentes não relataram sintomas emocionais, 12 (17,6%) apresentaram a sensação de perda e 14 (20,3%) citaram outras alterações psíquicas (**Tabela 4**).

A libido não se alterou em 36 (52,94%) pacientes, em 30 (44,1%) diminuiu ou estava ausente e em duas (2,9%) aumentou (**Tabela 5**).

Foi identificado que 37 (54,41%) doentes apresentaram a sensação da mama fantasma, sendo a maioria (56,7%) na região do mamilo (**Tabela 6**).

O tipo prevalente foi a presença da sensação da mama fantasma, acompanhada ou não de prurido, formigamento, peso e parestesia (**Tabela 7**).

Os menores tempos de início e de duração da sensação da mama fantasma foram de um mês, enquanto os valores máximos de início e de duração da sensação da mama fantasma foram de 72 e 198 meses, respectivamente. A média do tempo de início da sensação da mama fantasma foi de 6,27 meses e a da duração, de 30,97 meses (**Tabela 8**).

A persistência da sensação da mama fantasma encontrou-se presente em 25 (67,57%) pacientes, no entanto, em 12 (32,43%) pacientes que apresentavam a sensação da mama fantasma, ela não mais persistia (**Tabela 9**).

Trinta e cinco doentes (94,6%) com SMF e 26 sem SMF (83,9%) realizaram radioterapia (**Tabela 10**).

A diferença da média de idade das doentes com (55,6 anos) e sem SMF (55,8 anos) não foi significativa (**Tabela 11**).

Das pacientes com SMF, a libido não se alterou em 17 (45,95%), diminuiu em dez (27,03%), não havia em nove (24,32%) e aumentou em uma (2,7%) (**Tabela 12**).

Não houve alterações emocionais em 18 doentes (48,7%) com SMF e, entre as demais, foi reconhecida sensação de perda em dez (27%), ansiedade em oito (21,62%) e depressão em uma (2,7%).

**Tabela 1 – Distribuição de freqüência do estado civil**

Estado civil	Freqüência absoluta	Freqüência relativa (%)
Casada	46	67,65
Viúva	12	17,65
Solteira	8	11,76
Divorciada	2	2,94
Total	68	100

**Tabela 2 – Medidas descritivas da idade e do peso das pacientes mastectomizadas**

Estatística	Idade (anos)	Peso (kg)
Valor mínimo	27	37
Valor máximo	82	100
1º quartil	46	58
2º quartil	56	65
3º quartil	63	72
Média	55,7	65,2
Desvio padrão	± 12,7	± 13,3

**Tabela 3 – Distribuição de freqüência da realização de radioterapia e quimioterapia**

Exame	Radioterapia		Quimioterapia	
	Freqüência absoluta	Freqüência relativa (%)	Freqüência absoluta	Freqüência relativa (%)
Realizado	61	89,71	33	48,53
Não-realizado	7	10,29	35	51,47
Total	68	100	68	100

**Tabela 4 – Distribuição de frequência dos sintomas emocionais**

Sintomas emocionais	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Sem alteração	42	61,76
Sensação de perda	12	17,66
Ansiedade	5	7,35
Preocupação com a família	2	2,94
Nervosismo e ansiedade	2	2,94
Depressão e ansiedade	2	2,94
Depressão	1	1,47
Ansiedade e sensação de perda	1	1,47
Ansiedade e medo	1	1,47
Total	68	100

**Tabela 5 – Distribuição de frequência da alteração da libido nas pacientes mastectomizadas**

Libido	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Não se alterou	36	52,94
Diminuiu	15	22,06
Ausente	15	22,06
Aumentou	2	2,94
Total	68	100

**Tabela 6 – Distribuição de frequência da sensação da mama fantasma**

Sensação da mama fantasma	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Presente	37	54,41
Ausente	31	45,59
Total	68	100

**Tabela 7 – Distribuição da frequência do tipo de sensação apresentada pelas pacientes mastectomizadas**

Tipo de sensação	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Apenas presença da mama	10	27,02
Prurido	7	18,92
Peso	7	18,92
Prurido e presença da mama	4	10,81
Prurido e peso	2	5,41
Prurido e amortecimento	2	5,41
Formigamento	2	5,41
Formigamento e prurido	1	2,7
Formigamento, prurido e peso	1	2,7
Formigamento, prurido e presença da mama	1	2,7
Total de pacientes	37	100

**Tabela 8 – Medidas descritivas do tempo de início e da duração da SMF**

Estatística	Tempo de início da SMF (meses)	Duração da SMF (meses)
Valor mínimo	1	1
Valor máximo	72	198
1º quartil	2	6,5
2º quartil	4	12
3º quartil	4,5	30
Média	6,27	30,97
Desvio padrão	± 12,04	± 47,23

**Tabela 9 – Distribuição de frequência da persistência da sensação da mama fantasma até o dia da entrevista**

Persistência da SMF	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Presente	25	67,57
Ausente	12	32,43
Total	37	100

**Tabela 10 – Proporção de respostas da realização de radioterapia segundo o grupo de SMF**

Sensação	Radioterapia		Total
	Realizada	Não-realizada	
Presente	0,946 a B	0,054 a A	37
Ausente	0,839 a B	0,161 a A	31

**Tabela 11 – Medidas descritivas da idade das pacientes segundo a SMF e resultado do teste estatístico da comparação dos grupos**

Estatística	SMF	
	Presença	Ausência
Valor mínimo	27	30
Valor máximo	75	82
1º quartil	48	43
2º quartil	58	55
3º quartil	63	69
Média	55,6	55,8
Desvio padrão	± 11,2	± 14,5
Resultado do teste estatístico	Z = 0,41 ( $p > 0,05$ )	

**Tabela 12 – Distribuição das pacientes mastectomizadas segundo a SMF e a libido**

Libido	Sensação da mama fantasma		Total
	Presente	Ausente	
Não se alterou	17	19	36
Diminuiu	10	5	15
Não tinham libido	9	6	15
Aumentou	1	1	2
Total	37	31	68

A dor da mama fantasma foi relatada por 22 pacientes mastectomizadas (32,3%) (**Tabela 13**). Quanto à sua intensidade, 15 (68,2%) delas referiram dor leve ou fraca (ENV = 1, 2, 3); três (13,6%), dor moderada (ENV = 4, 5, 6); e quatro (18,2%), dor forte (ENV = 7, 8); mas nenhuma relatou dor insuportável (ENV = 9, 10) (**Tabela 14**).

A característica da dor em oito (36,4%) pacientes era em queimação; em seis (27,3%), latejante; em quatro (18,2%), pontada; e, com a mesma frequência – uma (4,5%) paciente –, foi relatada dor contínua, em agulhada, queimação mais agulhada e queimação mais choque (**Tabela 15**).

A maioria das doentes não relacionou os sintomas com o período do dia. Entre os fatores de piora da DMF

predominaram o estresse e a ansiedade, em seguida o esforço físico, o frio, o período pré-menstrual, o nervosismo, o calor, o uso de sutiã, o repouso à noite e o medo. Quanto aos fatores de melhora foram citados a massagem, o repouso, a prótese de mama, o uso de analgésico sem especificar o fármaco, a fisioterapia, a “distração” e o bloqueio do gânglio estrelado.

Das pacientes com DMF, 18 (81,8%) realizaram radioterapia, enquanto daquelas sem DMF 43 (93,5%) foram submetidas a esta técnica terapêutica (**Tabela 16**).

À quimioterapia não pode ser atribuída a presença de DMF, tendo em vista que não houve significância estatística entre as respostas (**Tabela 17**).

A gestação, a paridade e a amamentação estiveram presentes em 20 pacientes (90,9%) com DMF, e ausentes em duas pacientes (9,1%).

O carcinoma ductal infiltrante ocorreu em 17 doentes (77,3%), seguido do carcinoma lobular em duas (9,2%), do intracanalicular em uma (4,5%), do carcinoma espinocelular em uma (4,5%) e da displasia mamária em uma (4,5%).

Quanto aos sintomas emocionais, 13 (59,1%) não apresentaram nenhum sintoma, cinco (22,7%) relataram ansiedade, uma (4,5%) relatou depressão e três (13,6%) pacientes referiram a sensação de perda (**Tabela 18**).

Deste grupo de doentes com DMF, oito (36,4%) não apresentaram alteração da libido, seis (27,3%) já não tinham a libido antes da mastectomia, em seis

**Tabela 13 – Distribuição de frequência da dor da mama fantasma**

Dor da mama fantasma	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Ausente	46	67,65
Presente	22	32,35
Total	68	100

**Tabela 14 – Distribuição de frequência da intensidade da dor da mama fantasma**

Intensidade da DMF	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Fraca (ENV = 1, 2, 3)	15	68,18
Moderada (ENV = 4, 5, 6)	3	13,64
Forte (ENV = 7, 8)	4	18,18
Total	22	100

(27,3%) a libido diminuiu e em duas (9,1%) a libido aumentou.

A síndrome da mama fantasma foi identificada em 14 (20,6%) das pacientes mastectomizadas (**Tabela 19**).

## Discussão

A gênese da dor, ou mesmo da sensação da mama fantasma, ainda não está bem esclarecida. Como a mastectomia é uma das técnicas de tratamento freqüentemente indicada, pode resultar como conseqüência a presença de síndrome da mama fantasma<sup>(1, 8, 17)</sup>.

A mulher, principalmente jovem, tem na mama a expressão de sensualidade, de prazer e de feminilidade. Com a mastectomia e, conseqüentemente, a mutilação ou extirpação de parte do corpo, as pacientes sentem ansiedade, angústia e depressão em intensidades variáveis. O fator cultural pode influenciar esta expressão, pois a mama tem para a mulher importante significado na vida sexual. Observa-se que as doentes, independentemente da idade e da expressividade da sexualidade, podem sentir alterações emocionais importantes. É freqüente que, por omissão ou ignorância, não se questione a presença da síndrome da mama fantasma. Este fato pode tornar a doente desajustada psicologicamente e, em conseqüência, ansiosa e deprimida. O quadro a torna inferiorizada, poliqueixosa, carente, rica em fantasia e, conseqüentemente, não se transmitem ao médico tais sintomas emocionais. É possível que a síndrome seja subdiagnosticada em razão de o médico não questioná-la. Se o fizer, pode ser que a enferma sinta-se encorajada, confiante e segura para relatar se a sensação está ou não presente.

A síndrome do membro fantasma interfere de modo importante na qualidade de vida do indivíduo. São sensações que não causam prazer, que alteram a sociabilidade e que são influenciadas por fatores externos, como a alteração da temperatura, implicando alteração do humor, das necessidades fisiológicas, da atividade sexual e da profissional, de maneira variável, de acordo com cada paciente.

Neste estudo utilizou-se a técnica da anestesia geral balanceada para o procedimento cirúrgico da mastectomia, não tendo sido realizada, em nenhum caso, a anestesia regional, concomitante ou isoladamente. Essa técnica pode ter influenciado as respostas, em virtude de saber-se que os bloqueios de condução, como técnica de anestesia, têm maior eficácia na prevenção da ocorrência da síndrome do membro fantasma.

O interessante na pesquisa foi que, do total de 37 pacientes com sensação da mama fantasma, encontrou-se

**Tabela 15 – Distribuição de freqüência do tipo de dor da mama fantasma**

Tipo de dor	Freqüência absoluta	Freqüência relativa (%)
Queimação	8	36,37
Latejante	6	27,28
Pontada	4	18,19
Contínua	1	4,54
Agulhada	1	4,54
Queimação e agulhada	1	4,54
Queimação e choque	1	4,54
Total	22	100

**Tabela 16 – Proporção de resposta da realização de radioterapia segundo o grupo de DMF**

DMF	Radioterapia		Total
	Realizada	Não-realizada	
Presente	0,818 a B	0,182 a A	22
Ausente	0,935 a B	0,065 a A	46

**Tabela 17 – Proporção de resposta da realização de quimioterapia segundo o grupo de DMF**

DMF	Quimioterapia		Total
	Realizada	Não-realizada	
Presente	0,409 a A	0,591 a A	22
Ausente	0,522 a A	0,478 a A	46

**Tabela 18 – Distribuição de freqüência dos sintomas emocionais nas pacientes com DMF**

Sintoma emocional	Freqüência absoluta	Freqüência relativa (%)
Sem sintomas	13	59,09
Ansiedade	5	22,73
Depressão	1	4,54
Sensação de perda	3	13,64
Total	22	100

**Tabela 19 – Distribuição de freqüência da síndrome da mama fantasma**

Síndrome da mama fantasma	Freqüência absoluta	Freqüência relativa (%)
Ausente	54	79,41
Presente	14	20,59
Total	68	100

que em 25 a sensação da mama fantasma persistia até a entrevista, e em 12 o sintoma havia desaparecido. Este fator não pode ser considerado melhora do quadro clínico, pois a entrevista variou muito no tempo desde a realização do procedimento cirúrgico, portanto foi apenas um dado apresentado. Afirma-se ser comum o retrocesso e o eventual desaparecimento da sensação fantasma após um ano ou mais do início da sensação<sup>(10)</sup>. Embora seja possível a melhora espontânea da sintomatologia, é de se questionar se uma intervenção ativa no sintoma pode abreviar o sofrimento desnecessário e prolongado da doente. Isso, obviamente, requer, além do tratamento precoce dos sintomas, uma equipe preparada para o seu diagnóstico.

A análise do tempo transcorrido entre o dia da cirurgia e o diagnóstico da síndrome durante a entrevista da doente mostra, claramente, o total descaso da equipe de saúde. Verificou-se que, apenas após três meses da cirurgia, a paciente entrevistada mais precocemente foi questionada a respeito dos sintomas e, contrariamente, só após 228 meses, foram identificados no interrogatório mais tardio. Este fato demonstra a necessidade de que a equipe conheça a existência da síndrome para que possa haver um início precoce no seu tratamento.

Na sensação do membro fantasma pode existir uma série de sensações vagas na parte amputada do corpo, até uma completa apreciação do membro, incluindo a consciência de tamanho, posição, movimentos e outras sensações, como temperatura e prurido<sup>(15)</sup>. Na mama, estes fatores sinestésicos e cinéticos não medeiam a síndrome da mama

fantasma<sup>(7, 8)</sup>, embora se discuta que a posição distorcida possa ocorrer com a mama fantasma<sup>(13)</sup>. Especula-se o porquê de a sensação da mama fantasma não ser tão freqüente quanto a sensação do membro fantasma. Este fato parece estar relacionado com os fatores sinestésicos e cinéticos e com o fato de a área cortical somatossensorial, que representa a mama, ser relativamente pequena<sup>(7, 13)</sup>. É interessante relatar que, assim como é descrito na literatura<sup>(7-9, 13)</sup>, observou-se ocorrer o deslocamento da sensação para o mamilo com o transcorrer do tempo. Este achado pode estar relacionado com o tempo prolongado entre o dia da cirurgia e o da entrevista, justificando a maior incidência de sensação no mamilo. As causas dos diferentes sintomas relatados são desconhecidas e não encontram justificativas fisiopatológicas. Nesse caso, os sintomas poderão ser atribuídos às diversas fases de evolução pós-operatória e ao estado psicológico da doente.

Não se pode atribuir ao fator idade uma possível relação de causa/efeito quanto à presença de sintomas de sensação de mama fantasma. Do mesmo modo, não se pode afirmar que tenha havido relação entre o estado civil e a presença da sensação da mama fantasma, pois as doentes estavam distribuídas em proporções semelhantes.

Embora, surpreendentemente, tenha havido equilíbrio entre o número de pacientes com e sem sintomas de alterações emocionais, houve uma exacerbada intensidade destes sintomas, quando presentes. Entre eles, o mais comum foi uma extraordinária sensação de perda, seguida de ansiedade e, por fim, depressão. Verificou-se ser forte a relação entre a mutilação da mama, como símbolo sexual, e as alterações emocionais apresentadas, embora de modo inesperado não tenha havido alteração importante da libido. Especula-se se a ausência de referência às alterações emocionais de uma parte considerável das doentes é real ou conseqüência do baixo nível cultural, que, por sua vez, acarreta dificuldade na expressão dos sentimentos.

A incidência da dor da mama fantasma e suas características são muito questionadas e variáveis entre os autores<sup>(3, 7)</sup>, sendo, porém, menos comuns que as da sensação da mama fantasma<sup>(10)</sup>. O mecanismo fisiopatológico pelo qual a dor ocorre ainda não está elucidado<sup>(18)</sup>. Da população de doentes tratadas adicionalmente com radio e quimioterapia, observou-se que não se pode atribuir com convicção as causas dos sintomas de SMF e DMF ao procedimento terapêutico.

O tempo médio para o início e a duração dos sintomas foi prolongado. Este fato, apesar de encontrar precedente na literatura internacional, é surpreendente e inexplicável, quando comparado com a precocidade de surgimento dos sintomas de membro fantasma das extremidades, considerando-se que as etiologias são idênticas. É necessário ressaltar que, no caso da mama fantasma, os fatores sinestésicos e cinéticos, juntamente com a pequena área cortical somatossensorial<sup>(7, 13)</sup>, podem determinar um maior tempo para o início de seu aparecimento. Quanto à duração, está de acordo com o esperado, embora um maior ou menor tempo de acometimento não seja um fator de prognóstico da doença<sup>(7, 8, 13)</sup>. Como a intensidade da dor, quando ocorre, não é elevada, pode-se

atribuir a isso o fato de as pacientes não se queixarem freqüentemente aos seus médicos. Por julgarem tolerável o sintoma, a queixa torna-se desnecessária. A intensidade da dor fantasma varia drasticamente entre as pacientes, causando perda importante da qualidade de vida<sup>(3, 10, 17)</sup>. As causas desta variação podem ser atribuídas a fatores sensoriais e emocionais, componentes inseparáveis da percepção da dor. Desconhecem-se quais são os motivos que atuam sobre estes diferentes fatores, determinando a variação na interpretação da intensidade da dor.

A existência de fatores de piora da dor mais freqüentes, como o estresse e a ansiedade, gera um ciclo vicioso que intensifica o sintoma de dor. Este fato é tão importante que algumas pacientes relataram espontaneamente a piora da dor da mama no período pré-menstrual anterior à cirurgia. Constatou-se que, em analogia ao sintoma de membro fantasma de extremidade, a mastalgia de mama fantasma também experimentou piora no período pré-menstrual, após a mastectomia. Este fato, mais do que interessante, tem valor científico, podendo ser interpretado pela teoria da memória da dor<sup>(7, 8, 20)</sup>. Embora a comprovação deste fenômeno seja freqüente<sup>(7-9, 10)</sup>, restam maiores estudos para sua explicação. Por outro lado, pacientes referiram fatores de melhora. Foi observado que a massagem no local da cirurgia é o fator de melhora mais freqüente, talvez pela atenção e o contato físico dispensados às pacientes. Assim sendo, a síndrome da mama fantasma pode

ser desencadeada, intensificada e aliviada por vários estímulos do meio ambiente.

Considerando-se as características mais freqüentes da dor, revela-se a hipótese de que a origem mais plausível seja a dor neuropática, o que sugere que haja uma alteração nervosa periférica das vias envolvidas e, possivelmente, o comprometimento central na gênese do sintoma. A sua maior ou menor ocorrência em determinados períodos do dia pode ser atribuída a fatores emocionais não precisamente identificados, mas entre os quais sobressai a solidão, a depressão, a ansiedade ou mesmo a realização de atividades intelectuais.

Embora o componente emocional seja importante no sintoma da dor, são fatores interligados que formam um círculo vicioso. Isso é determinado pelo fato de o câncer ser uma doença ameaçadora à vida e por haver preocupação quando o sofrimento apresentar prolongada duração. É importante lembrar o apoio familiar que algumas das doentes recebem e que contribui para a menor incidência de alterações emocionais. Refere-se que a dor fantasma é uma doença psicossomática e que o estresse e outros fatores emocionais podem agravá-la<sup>(10, 20)</sup>. Acredita-se também que a dor poderia ser um desejo ou sonho de preservação da integridade do corpo, expresso de maneira distorcida em doentes com alteração psicológica, porém não se pode afirmar que estes transtornos emocionais sejam a causa da dor da mama fantasma<sup>(14)</sup>. Pouco se pode inferir, em razão da pequena amostra.

## Referências bibliográficas

- CHRISTENSEN K, Blichert-Toft M, Giersing U, Richardt C, Beckmann J. Phantom breast syndrome in young women after mastectomy for breast cancer. *Acta Chir Scand*, 1982; 148: 351-4.
- Goodman LA. On simultaneous confidence intervals for multinomial proportions. *Technometrics* 1965; 7: 247-54.
- Hord AH. Phantom pain. In: Raj PP. *Pain medicine: a comprehensive review*. St. Louis: Mosby-Year Book. 1996. cap. 49, p. 483-90.
- Jamison K, Wellisch DK, Katz RL, Pasneau RO. Phantom breast syndrome. *Arch Surg* 1979; 114: 93-5.
- Jensen TS, Nikolajsen L. Phantom pain and other phenomena after amputation. In: Wall PD, Melzack R. *Textbook of pain*. 4. ed. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1999. cap. 34, p. 799-814.
- Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P. Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation limb pain. *Pain* 1985; 21: 267-78.
- Kroner K, Krebs B, Skov J, Jorgensen HS. Immediate and long-term phantom breast syndrome after mastectomy: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-mastectomy breast pain. *Pain* 1989; 36: 327-34.
- Kroner K, Knudsen UB, Lundby L. Long-term phantom breast syndrome after mastectomy. *Clin J Pain* 1992; 8: 346-50.
- Kwekkeboom, K. Postmastectomy pain syndromes. *Cancer Nurs* 1996; 19: 37-43.
- Losier JD. Pain after amputation: phantom limb and stump pain. In: Bonica JJ, Losier JD, Chapman CR, Fordyce WE. *The management of pain*. 2. ed. Malvern: Lea & Febiger. 1990. v. 1, cap. 12, p. 244-56.
- Noether GE. *Introduction to statistics: a nonparametric approach*. Boston: Houghton Mifflin. 1976. p. 1-292.
- PADOVANI CR. Estatística na metodologia da investigação científica. Botucatu: Unesp - Instituto de Biociências - Departamento de Bioestatística. 1995. p. 1-22.
- POMA S, VARENNA R, BORDIN G et al. Síndrome del seno fantasma. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 299-301.
- POSTONE N. Phantom limb pain: a review. *Int J Psychiatry* 1987; 17: 57-70.
- STANNARD CF. Phantom limb pain. *Brit J Hosp Med* 1993; 50: 583-7.
- STAPS T, HOOGENHOUT J, WOBES T. Phantom breast sensation following mastectomy. *Cancer* 1985; 56: 2898-901.
- STEVENS PE, DIBBLE SL, MIASKOWSKI C. Prevalence, characteristics, and impact of postmastectomy pain syndrome: an investigation of women's experiences. *Pain* 1995; 61: 61-8.
- TASKER RR, DOSTROVSKY FO. Deafferentation and central pain. In: Wall PD, Melzack R. *Textbook of pain*. 2. ed. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1989. p. 154-80.
- VECHT CJ, VAN BRAND HJ, WAJER OJM. Post-axillary dissection pain in breast cancer due to a lesion of the intercostobrachial nerve. *Pain* 1989; 38: 171-6.
- WESOLOWSKI JA, LEMA MJ. Phantom limb pain. *Clin Rev Reg Anesth* 1993; 18: 121-7.

### Endereço para correspondência

Voluntários de São Paulo 3.372/81 - Centro  
CEP 15015-200 - São José do Rio Preto-SP  
Tel.: (17) 233-8493  
Fax: (17) 235-2800

## Anexo – Questionário padronizado: síndrome da mama fantasma

1	Nome	
2	Registro hospitalar	
3	Endereço	
4	Estado civil	
5	Escolaridade	
6	Religião	
7	Idade	
8	Peso	
9	Gestação (sim ou não)	
10	Paridade (sim ou não)	
11	Amamentou (sim ou não)	
12	Profissão	
13	Tempo transcorrido do dia da cirurgia ao dia da entrevista (meses)	
14	Tipo histológico do tumor	
15	Anestesia	
16	Fez radioterapia (sim ou não)	
17	Radioterapia antes ou depois da cirurgia	
18	Fez quimioterapia (sim ou não)	
19	Quimioterapia antes ou depois da cirurgia	
20	Fez mastectomia: bilateral, à direita ou à esquerda	
21	Tem a SMF (sim ou não)	
22	Início da SMF (meses)	
23	Duração da SMF (meses)	
24	Persiste a SMF (sim ou não)	
25	Local da SMF	
26	Tipo de SMF	
27	Tem DMF (sim ou não)	
28	Início da DMF (meses)	
29	Duração da DMF (meses)	
30	Tipo de DMF	
31	Intensidade da DMF: fraca (ENV = 1, 2, 3), moderada (ENV = 4, 5, 6), forte (ENV = 7, 8), insuportável (ENV = 9, 10)	
32	Fatores de melhora da DMF	
33	Fatores de piora da DMF	
34	Relação com o período do dia	
35	Sintomas emocionais (quais)	
36	Quanto à libido (não se alterou, diminuiu, aumentou ou não tinha)	

# Apoptose na involução da glândula mamária

## *Apoptosis in involution of mammary gland*

Fátima F. Caldoncelli  
Rogério E. Farias  
Martha de Oliveira Guerra  
Vera Maria Peters  
Fernando Monteiro Aarestrup

### Resumo

Preparando-se para a lactação, a glândula mamária sofre várias modificações estruturais e funcionais. Após a amamentação, com a estase do leite e a queda hormonal (hormônios esteróides, progesterona, prolactina), a mama tende a voltar ao seu estágio anterior à gestação. Esta involução mamária envolve remodelação da matriz extracelular (MEC) e perda de células. A remodelação da MEC é dependente da ação de enzimas proteolíticas produzidas localmente. A degradação da MEC altera a interação do epitélio glandular e da matriz extracelular adjacente e atua no mecanismo de involução glandular. A diminuição do número de células ocorre através da apoptose, um fenômeno de morte celular programada dependente de fatores intracelulares e da interação célula/meio externo. Participam desse processo de morte celular programada vários genes reguladores da sobrevivência celular, como os genes da família bcl 2 e o gene p53. Podemos observar células em apoptose através do método Tunel, que identifica a fragmentação do DNA das células glandulares. Nessa revisão da literatura procuramos entender melhor o complexo mecanismo de apoptose na involução da glândula mamária.

### Abstract

*On preparing for lactation the mammary gland undergoes some structural and functional modifications. After nursing, milk stasis and hormone drop (steroid hormones, progesterone, prolactin) make the breast lean back to the stage before gestation. This mammary involution includes the recast of extracellular matrix (ECM) and cell loss. The recast of ECM depends on the action of locally produced proteolytic enzymes. The degeneration of ECM changes the interaction of the gland epithelium and extracellular adjacent matrix and acts on the gland involution mechanism. The decrease of cell number occurs by means of apoptosis, that is a programmed cell death phenomenon dependent on intracellular factors and the interaction of cell/external environment. Several cell survival regulating genes like family gens bcl 2 and p53 gene take part on this process. We can watch cells in apoptosis by means of the Tunel method, that identifies the DNA fragmentation of gland cells. In this literature review we try to understand the complex mechanism of apoptosis in the involution of the mammary gland.*

### Introdução

A glândula mamária, durante a gestação, sofre várias modificações ao se preparar para a lactação. Após a amamentação a mama involui, isto é, tende a voltar a seu estado anterior à gestação. A involução da glândula mamária, um fenômeno fisiológico, envolve uma complexa interação de fatores endócrinos e locais, como decréscimo dos níveis de hormônios lactogênicos e estase do leite, respectivamente. Do ponto de vista morfológico ocorre:

- perda de células por apoptose;
- remodelação da matriz extracelular (MEC).

Neste trabalho será realizada uma revisão não-exaustiva da literatura relativa ao processo de apoptose na involução da glândula mamária.

### Processo de apoptose

A apoptose, um mecanismo de eliminação de células, é um fenômeno de morte celular programada. Ela

### Unitermos

Apoptose  
Mama  
Fisiologia

### Key words

Apoptosis  
Breast  
Physiology

Aceito para publicação em novembro de 2002.

Trabalho realizado nos laboratórios de Imunopatologia e Patologia Experimental, de Toxicologia Reprodutiva e de Embriologia e Biologia dos Tecidos, Centro de Biologia da Reprodução, Universidade Federal de Juiz de Fora.

ocorre individualmente em cada célula, ou seja, a morte de uma célula não leva à morte de outras células. É um mecanismo rigidamente controlado por expressões genéticas decorrentes da interação célula e meio externo, levando à produção de várias moléculas com atividades específicas que resultam em alterações celulares funcionais expressas morfologicamente por condensação e fragmentação da cromatina e formação de bolhas na superfície celular. Em seguida, ocorre a formação dos chamados corpos apoptóticos, que possuem membrana celular intacta envolvendo componentes degradados do citoplasma e cromatina fragmentada. Os corpos apoptóticos mantêm um gradiente osmótico impedindo o extravasamento dos seus componentes para o meio extracelular, portanto são imunologicamente inativos, ou seja, não ativam a resposta imunológica. O destino final dos corpos apoptóticos é a fagocitose, executada por macrófagos que promovem o *clearance* de restos celulares (**Figura 1**)<sup>(24)</sup>.

Uma importante característica do processo de apoptose é que ele ocorre individualmente, em células que estão participando de fenômenos fisiológicos ou estão envolvidas na patogênese de diversos estados mórbidos<sup>(5)</sup>.

Os sinais recebidos na superfície celular através de receptores são freqüentemente transmitidos ao núcleo, onde alteram a expressão de genes específicos, alterando, portanto, o comportamento celular<sup>(4)</sup>. Diversos estímulos (p. ex.: radioterapia, quimioterapia, infecção, produção de citocinas inflamatórias) atuam desencadeando um processo de *signal transduction*<sup>(5)</sup>. Os receptores na superfície celular, quando em contato com seu ligante, ativam as proteinocinasas, que desencadeiam uma cascata de fosforilação ativadora de proteínas sinalizadoras. Um importante grupo de proteinocinasas são as tirosinocinasas<sup>(1)</sup>. As tirosinocinasas ativam o fator Stat (*signal transducer and ativator of transcription*), que parece estar envolvido no mecanismo de apoptose<sup>(4)</sup>.

Stats são uma família de fatores de transcrição latentes que são ativados em resposta ao estímulo de várias citocinas e fatores de crescimento. Esta família de

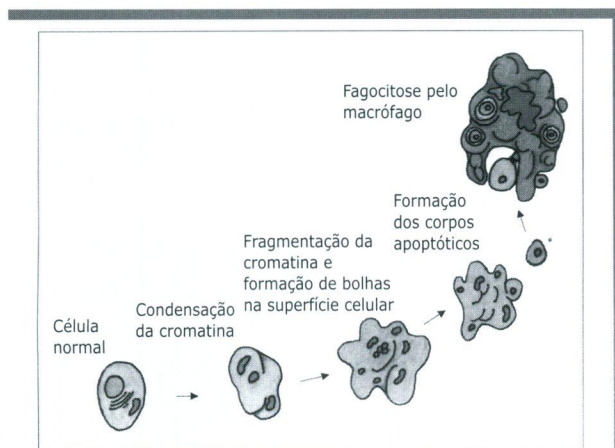
moléculas está envolvida no crescimento, na diferenciação, na sobrevivência e na apoptose<sup>(3)</sup>.

Demonstrou-se que o interferon  $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) e o fator de crescimento epidérmico (EGF) ativam Stat 1 e induzem apoptose em células de câncer de mama (linhagem MDA-MB-468). Utilizando-se células A431 tratadas com INF- $\gamma$  e EGF observou-se a ocorrência de apoptose, porém, em células A431 mutantes em que a ativação de Stat foi abolida a apoptose foi ausente. Observou-se ainda que INF- $\gamma$  e EGF induziram a expressão de caspase 1 (protease citoplasmática) por um mecanismo dependente de Stat. As células Stat 1-deficientes (U3A) incubadas com INF- $\gamma$  não sofreram apoptose, porém, quando Stat 1 foi reintroduzido, houve expressão de caspase 1 e indução da apoptose. Conclui-se então que a ativação de Stat pode induzir apoptose através da indução da expressão de caspase 1<sup>(4)</sup>.

Caspases são uma família de enzimas proteolíticas presentes no citoplasma em sua forma inativa. Para a ativação das caspases em resposta aos estímulos apoptogênicos é necessária a liberação do citocromo C pela mitocôndria. O controle sobre a liberação do citocromo C é exercido por genes da família do gene *bcl 2*<sup>(6)</sup>. A ativação das caspases promove o aparecimento das alterações estruturais que caracterizam a apoptose, como desmonte da membrana nuclear e do arcabouço de lâminas, hipercondensação da cromatina e degradação proteolítica das estruturas nucleares e citoplasmáticas. Estas alterações são comuns a todas as células em apoptose explícita, independentemente do agente indutor do processo. Isso significa que a ação dessas caspases representa uma via final comum que opera em todas as células programadas para morrer<sup>(2)</sup>.

Muitos genes estão envolvidos diretamente no processo de apoptose. Uma importante família é a do gene *bcl 2*. Algumas proteínas codificadas por genes componentes dessa família bloqueiam a apoptose (*Bcl 2* e *Bcl x*) e outras promovem-na (*Bax*, *Bad* e *Bak*)<sup>(15)</sup>. O *bcl 2* é um gene promotor da sobrevivência celular por inibição da ocorrência de apoptose. A proteína *Bcl 2* está localizada na membrana mitocondrial externa de numerosos tipos celulares, como epitélios capazes de proliferação e morfogênese (p. ex.: na mama em repouso)<sup>(2)</sup>. A proteína *Bcl 2* bloqueia a liberação de citocromo C pela mitocôndria após estímulo apoptogênico, impedindo, portanto, a ativação das caspases<sup>(13)</sup>. A proteína *Bax* pode produzir heterodímeros com a *Bcl 2* (*Bax/Bcl 2*) ou homodímeros (*Bax/Bax*). Ao que parece, *Bcl 2* suprime a morte celular quando heterodimerizada com *Bax*; por outro lado o homodímero *Bax/Bax* promoveria a morte celular programada<sup>(2)</sup>. O mecanismo pelo qual a família do gene *bcl 2* controla a apoptose seria através da formação de poros na membrana mitocondrial, permitindo a interação de várias proteínas envolvidas na regulação da apoptose<sup>(20)</sup>.

Um outro importante gene envolvido no processo de morte e proliferação celulares é o gene *p53*, um dos genes chamados supressores de tumor<sup>(1)</sup>. O aumento artificial da proteína *p53* em cultura inibe a proliferação celular.



**Figura 1:** Esquema representativo do processo de apoptose

Normalmente, pouca proteína p53 é encontrada na célula; isso sugere que o p53 pode servir a uma função que é necessária ocasionalmente em circunstâncias especiais. Altos níveis de p53 bloqueiam a proliferação celular, atrasando a fase G1 do ciclo celular e não deixando que a célula passe para a fase S ou que as células morram por apoptose. Células expostas a irradiação danificadora e que não apresentam o gene p53 continuam dividindo-se e replicando o DNA sem pausa para o reparo de lesões no DNA<sup>(1)</sup>. O papel do p53 em processos fisiológicos ainda é pouco estudado.

Na **Figura 2** podemos observar a presença de células em apoptose no ducto de glândula mamária, evidenciada pelo método Tunel (*terminal deoxyribonucleotidyl transferase mediated dUTP nick end labelling*). Tal método de biologia molecular permite identificar as células que entraram em processo de apoptose com base na identificação da fragmentação do DNA<sup>(17)</sup>.

## Fisiologia do desenvolvimento e involução da glândula mamária

Durante a gravidez, preparando-se para a amamentação, as glândulas mamárias passam por um processo de crescimento, com proliferação e ramificação dos ductos galactóforos, neoformações tubuloalveolares e diminuição considerável dos tecidos adiposo e conjuntivo. O crescimento das mamas dá-se pela ação de vários hormônios. O estrogênio age sobre os ductos galactóforos, estimulando seu crescimento e promovendo ramificações, e a progesterona estimula o crescimento da porção secretora (estruturas tubuloalveolares). Atuando sinergicamente com o estrogênio e a progesterona estão a prolactina, o hormônio do crescimento e o hormônio lactogênico placentário humano, promovendo hiperplasia e hipertrofia tubuloalveolares<sup>(18)</sup>.

A lactação, caracterizada pelo desencadeamento do processo de produção de leite, só aparece no final da gravidez, quando a ocitocina e a tiroxina estimulam a biossíntese e a liberação de prolactina. Após o parto há queda dos níveis de estrogênio e progesterona e aumento

do nível de prolactina<sup>(18)</sup>. Iniciada a lactação, ela é mantida pelo reflexo neuroendócrino da sucção do mamilo pelo lactente, que, via eixo hipotálamo-hipofisário, determina a liberação de prolactina. O estímulo do mamilo susta no hipotálamo a liberação do fator inibidor da prolactina (PIF), possibilitando a secreção de prolactina pela hipófise. A sucção repetida do mamilo, com esvaziamento contínuo dos alvéolos e ductos, resulta em intensificação da produção de leite<sup>(18)</sup>. A manutenção da diferenciação epitelial mamária e produção de leite durante a lactação é consequência da remoção do leite e também da presença de hormônios lactogênicos, particularmente glicocorticóides, insulina e prolactina<sup>(7, 14)</sup>.

A redução do número de mamadas leva à estase do leite e pode ativar um mecanismo intramamário, devido à distensão física do epitélio glandular, para o controle da produção de leite<sup>(25)</sup>. Cessada a amamentação, a falta de estímulo mamilar reativa a produção de PIF, interrompe o estímulo para liberação de ocitocina para a ejeção do leite e o alvéolo diminui a produção de leite. Após o desmame, a queda dos hormônios lactogênicos e a estase de leite levam à involução da glândula, caracterizada por três eventos:

- diminuição da expressão do gene para produção de proteína do leite;
- perda de células por apoptose;
- remodelação e preparação do tecido glandular para nova gravidez.

Cada um destes eventos é dependente da atividade de um grupo de fatores de transcrição no epitélio e no estroma mamários<sup>(14)</sup>.

Alguns autores preferem dividir o processo de involução mamária em duas fases distintas. Inicialmente, a estase do leite resulta na indução de fatores locais que causam apoptose no epitélio alveolar. Durante este primeiro estágio da involução, sinais locais são suficientes para induzir a apoptose mesmo na presença de hormônios lactogênicos. Secundariamente, após longa ausência de sucção e conseqüente declínio da concentração de hormônios circulantes, inicia-se a remodelação da glândula mamária<sup>(16)</sup>.

### Perda de células por apoptose

Quarrie *et al.* demonstraram a presença de apoptose dentro de 24h de estase de leite. A perda celular por apoptose é inibida e a secreção de leite é prontamente restaurada pela sucção se a estase de leite for de curta duração<sup>(10)</sup>.

### Controle hormonal

A produção de leite durante a lactação é consequência do estímulo da sucção e da presença de hormônio do crescimento (GH), glicocorticóides, prolactina e insulina<sup>(7, 8)</sup>. Após o desmame, o nível de glicocorticóide cai, o epitélio secretório morre por apoptose e a glândula é preparada para nova gravidez. Estimulando-se a glândula mamária pela implantação de cápsulas contendo hormônios esteróides e prolactina separadamente pode-se observar o papel de cada



**Figura 2:** Células em apoptose no ducto

um deles. A desoxicorticosterona e a progesterona inibiram a involução glandular, enquanto que a prolactina somente foi inefetiva. A dexametasona inibiu a involução e a apoptose, acompanhada pela indução de ligante para AP-1 (proteína reguladora de gene ativada)<sup>(1)</sup>. Vários genes-alvos da AP-1, como SL1 (estromelina 1) e SGP-2, que são induzidos durante a involução normal, são fortemente inibidos pela dexametasona. Isso sugere que uma interação entre receptores de hormônios esteróides e AP-1 leva a um prejuízo na atividade de AP-1 e inibição da involução da glândula mamária, implicando que a apoptose após lactação depende da função de AP-1<sup>(7)</sup>.

O hormônio do crescimento (GH) e a prolactina estimulam consideravelmente a produção de leite. Embora os efeitos diretos da prolactina sobre o epitélio mamário sejam bem documentados, os efeitos do GH parecem ser mediados indiretamente pelo fator de crescimento tipo insulina (IGF-1) produzido no fígado. Por considerarem a prolactina e o GH fatores de sobrevivência da glândula mamária, os autores propuseram um mecanismo de interação através do sistema IGF. O GH estimularia a produção de IGF-1 pelo parênquima mamário. O IGF-1 atuaria, então, como um fator de sobrevivência para a glândula mamária. No processo de involução, a glândula secreta uma proteína que se liga ao IGF (IGFBP-5). O IGFBP inibiria a ação do IGF-1 e levaria à morte celular. A prolactina tem o importante papel de suprimir a secreção de IGFBP-5<sup>(8)</sup>.

Nguyen e Pollard observaram que imediatamente após o desmame ocorre rápida indução do RNA-m do fator transformador do crescimento  $\beta 3$  (TGF $\beta 3$ ) e sua proteína no epitélio mamário, precedendo o início da apoptose. Inibindo-se a sucção unilateral e mantendo-se normal o nível de hormônio, mostrou-se que a indução de TGF $\beta 3$  é regulada pela estase do leite, e não pela concentração de hormônio circulante. Camundongos TGF $\beta 3$  *null* mostraram significativa inibição da apoptose quando comparados com camundongos normais submetidos à estase do leite. Os resultados evidenciam que TGF $\beta 3$  é um fator local induzido por estase do leite e que causa apoptose no epitélio mamário durante a involução<sup>(16)</sup>.

Considerando-se ainda o primeiro estágio da involução mamária com perda de células por apoptose, observou-se o rompimento da adesão interepitelial precedendo a apoptose<sup>(23)</sup>. Caderinas são as principais moléculas de ligação intercelular, e as E-caderinas estão presentes principalmente em células epiteliais<sup>(1)</sup>. A dissolução da ligação célula-célula dependente de E-caderina inicia a morte celular programada durante a involução mamária. Em cultura de células epiteliais mamárias, a inibição da adesão dependente de E-caderina resulta em morte celular por apoptose. Um potente alvo da ação hormonal durante a involução mamária é a junção intercelular do epitélio secretório<sup>(23)</sup>.

#### Controle genético

A complexa involução da glândula mamária possui vários fenômenos reguladores e executores da morte celular, como demonstrado pelo número de enzimas expressas durante a involução. Entender a cascata de expressão

genética e subseqüentes interações protéicas que resultam na morte de células do epitélio mamário secretor, remodelação e renovação da glândula para uma nova lactação é um verdadeiro desafio<sup>(21)</sup>.

Os sinais recebidos na superfície celular ativam vários fatores de transcrição<sup>(4)</sup> que coordenam a expressão de mediadores da apoptose (p. ex.: caspases) e reguladores da remodelação tissular (metaloproteínas)<sup>(14)</sup>. A involução da glândula mamária é caracterizada por extensa apoptose das células epiteliais e ativação de Stat 3. Camundongos Stat 3 *null* mostraram diminuição da apoptose e importante atraso na involução mamária após desmame forçado, acompanhado de ativação precoce de Stat 1 e aumento dos níveis de expressão dos genes p53 (gene supressor de tumor) e p21 (gene regulador do ciclo e diferenciação celular). Este pode ser um mecanismo compensatório para iniciar a involução mamária na ausência de Stat 3<sup>(3)</sup>.

A detecção de RNA-m de p53 mostrou ser este um dos primeiros genes a serem expressos no tecido mamário após desmame. Dados contraditórios são apresentados sobre o papel do gene p53 na involução da glândula mamária. Alguns autores demonstraram que o RNAm de p53 e sua proteína são detectados no epitélio glandular 48h após desmame. Na ausência do gene p53 houve atraso na involução da glândula mamária em comparação com tecido glandular normal em involução<sup>(9)</sup>. A detecção da apoptose pelo método Tunel mostrou haver relação entre alterações na expressão de p53 e bax e degeneração estrutural característica da involução mamária<sup>(19)</sup>. Outro estudo mostrou não haver atraso na involução da glândula mamária na ausência do gene p53, além de não se alterar o padrão de expressão do gene bax (indutor de apoptose) nem dos genes bcl-xS (indutores de morte) e bcl-xL (indutor de sobrevivência)<sup>(11)</sup>. A ausência do gene p53 não afetou a expressão de SL1 (estromelina 1), sugerindo que a resposta estromal permanece intacta<sup>(9)</sup>.

No estudo da involução de glândulas mamárias de ovinos, a expressão de bcl 2 e bax foi examinada por imunistoquímica do último dia de lactação ao oitavo dia após desmame. A regressão da glândula mamária por apoptose foi identificada dois dias após o término da lactação e aumentou até o oitavo dia, concomitante com a expressão de bax. A reação positiva para bcl 2 foi observada somente no primeiro e oitavo dias após a lactação. Pôde-se concluir, portanto, que o caminho para a involução da glândula mamária envolve a morte celular por apoptose e que os genes da família bcl 2 estão implicados neste processo<sup>(15)</sup>.

#### Remodelação na involução

A relação entre epitélio glandular e mesênquima adjacente possui papel importante na diferenciação das células glandulares. A perturbação desta interação altera a diferenciação celular específica (p. ex.: para produção de leite) e faz parte do mecanismo de involução mamária, podendo participar do processo de apoptose<sup>(21)</sup>.

A remodelação da MEC, envolvida na involução glandular, implica em degradação de várias macromoléculas<sup>(1, 24)</sup>. Os componentes da matriz são degradados por enzimas proteolíticas extracelulares secretadas localmente<sup>(24)</sup>.

A remodelação da MEC é de fundamental importância na reorganização da estrutura mamária em involução. A MEC não provê somente a organização estrutural para os tecidos, mas também tem importante papel na proliferação, diferenciação, migração e apoptose celular, fenômenos aos quais a proteólise e, conseqüentemente, a remodelação da MEC estão intimamente ligadas<sup>(1, 24)</sup>.

Há duas classes gerais de proteases: metaloproteases (MMPs) e serinoproteases<sup>(1)</sup>. Essas proteases atuam na remodelação tissular de eventos como ovulação, implantação, cicatrização de feridas e involução de glândula mamária, útero e próstata. Podem também participar em vários estados patológicos com inflamação e estágios de progressão tumoral, como crescimento, invasão, metástases e angiogênese. As MMPs são as principais responsáveis pela degradação da MEC<sup>(1)</sup>.

A expressão das MMPs é controlada por fatores de crescimento, hormônios, oncogenes e citocinas. A família das MMPs pode ser dividida em quatro grupos: collagenases intersticiais, gelatinases, estromelinas e proteinases ativadas da família das furinas. As estromelinas (SL) são subdivididas em SL1, SL2, matrilisina e metaloelastase. Elas possuem substratos específicos catalisando a degradação de vários componentes da MEC, como proteoglicanos, laminina, fibronectina, elastina, entactina, galectina, e colágenos tipos IV, V, IX e X, e molécula precursora do TNF- $\alpha$ . A atividade das estromelinas pode ser inibida pelos inibidores de MMPs (TIMP)<sup>(12)</sup>. As MMPs e seus inibidores parecem estar altamente expressos em tumores invasivos, porém em algumas alterações celulares benignas somente as MMPs estão expressas<sup>(22)</sup>.

Outra protease que atua na remodelação da MEC é o ativador de plasminogênio tipo urocinase (U-PA) da família das serinoproteases, que tem como alvo o plasminogênio. O plasminogênio abundante na corrente sanguínea acumula-se também nos locais de remodelação de tecidos, como cortes, tumores e inflamação. O U-PA ativa o plasminogênio, originando a protease ativa, plasmina. A plasmina cliva várias proteínas da MEC que contribuem tanto para a organização da matriz quanto para a ligação das células a ela, incluindo a fibrina, a fibronectina e a laminina<sup>(1)</sup>.

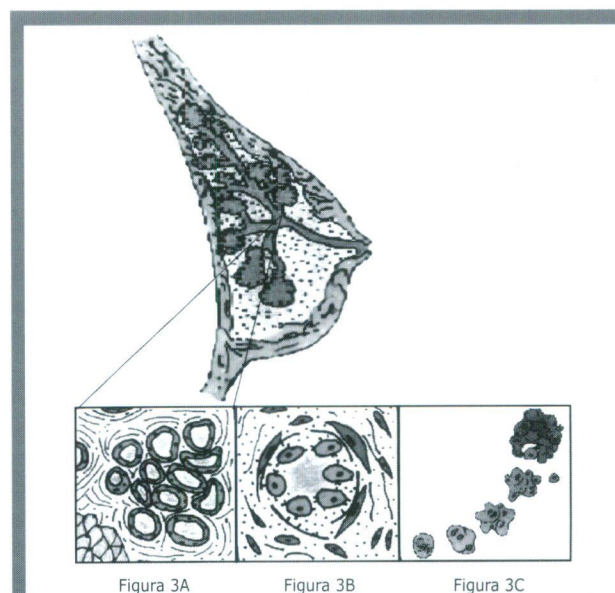
Demonstrou-se que a membrana basal abaixo das células epiteliais e mioepiteliais da glândula mamária em involução é amorfa e descontínua comparada com a alta organização da lâmina basal em glândulas mamárias controles<sup>(26)</sup>. A SL1 tem importante papel no desenvolvimento da glândula mamária, e sua ação tem sido estudada durante a morfogênese, proliferação celular e apoptose celular. O RNA-m para SL1 foi localizado nos fibroblastos<sup>(24, 26)</sup> do estroma ao longo dos ductos e ao redor dos botões de crescimento mamários<sup>(24)</sup>. A SL1 é altamente expressa durante a degradação da membrana basal que ocorre no período de involução da glândula mamária após o desmame. Quando células epiteliais mamárias são cultivadas com MEC apropriada e a expressão de  $\beta$ -caseína é induzida, a apoptose é suprimida. Porém, quando há superexpressão de SL1, a MEC é degradada, levando à indução da apoptose.

Isso sugere que a produção de SL1 pelas células do estroma mamário pode regular a sobrevivência e a função celulares através da interação com a MEC<sup>(24)</sup>. Em camundongos BALB/c não ocorre apoptose durante a lactação, mas ela se evidencia aos dois dias do desmame, quando o gene de  $\beta$ -caseína ainda é elevado, e prossegue até oito dias, quando o gene de  $\beta$ -caseína não mais se expressa<sup>(12)</sup>.

O U-PA (fator ativador de plasminogênio), envolvido na organização da MEC, está baixo durante a lactação e eleva-se quatro dias após o desmame, coincidindo com o colapso da estrutura lobuloalveolar e intensa remodelação tissular<sup>(12)</sup>.

## Comentários finais

A **Figura 3** representa esquematicamente o mecanismo de involução na mama. Após desmame, a produção de leite continua por um ou dois dias; então os alvéolos ficam ingurgitados e um sinal local instrui as células alveolares, mioepiteliais e fibroblastos a secretarem MMPs (Figura 3A). A degradação da membrana basal altera a interação entre as células e MEC. Isso leva à geração de fragmentos bioativos e ao destacamento das células da membrana basal adjacente e das células vizinhas dentro dos alvéolos (Figura 3B). Ao mesmo tempo, as células perdem a capacidade de expressar proteínas do leite. O destacamento das células pode ser um sinal para iniciar a morte celular programada (Figura 3C). O balanço entre MMPs e TIMP regula a função e a morfologia celulares durante a involução. Ao final, a involução resulta em uma rede de pequenos alvéolos com membrana basal contínua. Ainda não está claro como esses eventos são regulados e por que algumas células são destinadas a morrer e outras não<sup>(24)</sup>.



**Figura 3:** Esquema representativo de mama após a lactação. Em detalhe, alvéolos ingurgitados (3A), desorganização da estrutura alveolar (3B) e morte celular programada (3C)

## Referências bibliográficas

1. ALBERTS B, BRAY D, LEWIS J *et al.* *Biologia molecular da célula*. Porto Alegre: Artes Médicas. 1997.
2. Apoptose. Disponível em <<http://www.usp.br/medicina/departamento/patologia/patologia/apostila.htm>>.
3. CHAPMAN RS, LOURENÇO P, TONNER E *et al.* The role of STAT 3 in apoptosis and mammary gland involution. Conditional deletion of STAT 3. *Adv Exp Med Biol* 2000; 480: 129-38.
4. CHIN YE, KITAGAWA M, KUIDA K, FLAVELL RA, FU XY. Activation of the STAT signaling pathway can cause expression of caspase 1 and apoptosis. *Mol Cell Biol* 1997; 17(9): 5328-37.
5. COHEN JJ. Apoptosis. *Immunology Today* 1993; 14(1).
6. COSULICH SC, SAVORY PJ, CLARKE PR. Bcl-2 regulates amplification of caspase activation by cytochrome c. *Curr Biol* 1999; 9(3): 147-50.
7. FENG Z, MARTI A, JEHN B, ALTERMATT HJ, CHICAIZA G, JAGGI R. Glucocorticoid and progesterone inhibit involution and programmed cell death in the mouse mammary gland. *J Cell Biol* 1995; 131(4): 1095-103.
8. FLINT DJ, KNIGHT CH. Interactions of prolactin and growth hormone (GH) in the regulation of mammary gland function and epithelial cell survival. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1997; 2(1): 41-8.
9. JERRY DJ, PINKAS J, KUPERWASSER C, DICKINSON ES, NABER SP. Regulation of p53 and its targets during involution of the mammary gland. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1999; 4(2): 177-81.
10. LI F, STRANGE R, FRIIS RR *et al.* Expression of stromelysin-1 and TIMP-1 in the involuting mammary gland and in early invasive tumors of the mouse. *Int J Cancer* 1994; 15; 59(4): 560-8.
11. LI M, HU J, HEERMEIER K, HENNIGHAUSEN L, FURTH PA. Apoptosis and remodeling of mammary gland tissue during involution proceeds through p53-independent pathways. *Cell Growth Differ* 1996; 7(1): 13-20.
12. LUND LR, ROMER J, THOMASSET N *et al.* Two distinct phases of apoptosis in mammary gland involution: proteinase-independent and -dependent pathways. *Development* 1996; 122(1): 181-93.
13. KLUCK RM, BOSSY-WETZEL E, GREEN DR *et al.* The release of cytochrome c from mitochondria: a primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis. *Science* 1997; 21; 275(5303): 1132-6.
14. MARTI A, LAZAR H, RITTER P, JAGGI R. Transcription factor activities and gene expression during mouse mammary gland involution. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1999; 4(2): 145-52.
15. METCALFE AD, GILMORE A, KLINOWSKA T *et al.* Developmental regulation of Bcl-2 family protein expression in the involuting mammary gland. *J Cell Sci* 1999; 112(Pt 11): 1771-83.
16. NGUYEN AV, POLLARD JW. Transforming growth factor beta 3 induces cell death during the first stage of mammary gland involution. *Development* 2000; 127(14): 3107-18.
17. PARTON M, DOWSETT M, SMITH I. Studies of apoptosis in breast cancer. *JBM* 2001; 322: 1528-32.
18. PORTO CC. *Semiologia médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1997.
19. QUARRIE LH, ADDEY CV, WILDE CJ. Programmed cell death during mammary tissue involution induced by weaning, litter removal, and milk stasis. *J Cell Physiol* 1996; 168(3): 559-69.
20. REED JC, JURGENSMEIER JM, MATSUYAMA S. Bcl-2 family proteins and mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1998; 10; 1366 (1-2): 127-37.
21. STRANGE R, FRIIS RR, BEMIS LT, GESKE FJ. Programmed cell death during mammary gland involution. *Methods Cell Biol* 1995; 46: 355-68.
22. SUTINEN M, KAINULAINEN T, HURSKAINEN T *et al.* Expression of matrix metalloproteinases (MMP-1 and -2) and their inhibitors (TIMP-1, -2 and -3) in oral lichen planus, dysplasia, squamous cell carcinoma and lymph node metastasis. *J Cancer* 1998; 77(12): 2239-45.
23. VALLOROSI CJ, DAY KC, ZHAO X *et al.* Truncation of the beta-catenin binding domain of E-cadherin precedes epithelial apoptosis during prostate and mammary involution. *J Biol Chem* 2000; 4; 275(5): 3328-34.
24. WERB Z. Stromelysin-1 as a regulator of stromal-epithelial interactions during mammary gland development, involution and carcinogenesis. Disponível em <<http://mammary.nih.gov/reviews/development/Werb001/>>.
25. WILDE CJ, KNIGHT CH, FLINT DJ. Control of milk secretion and apoptosis during mammary involution. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1999; 4(2): 129-36.
26. WITTY JP, WRIGHT JH, MATRISIAN LM. Matrix metalloproteinases are expressed during ductal and alveolar mammary morphogenesis, and misregulation of stromelysin-1 in transgenic mice induces unscheduled alveolar development. *Mol Biol Cell* 1995; 6(10): 1287-30.

### Endereço para correspondência

Fernando M. Aarestrup  
Universidade Federal de Juiz de Fora  
Centro de Biologia da Reprodução  
Caixa Postal 328  
CEP 36001-970 – Juiz de Fora-MG  
e-mail: fmaarestrup@odonto.ufjf.br

# Carcinoma ductal *in situ* em homem apresentando ginecomastia: relato de um caso e revisão da literatura

*Ductal carcinoma in situ in men presenting gynecomastia: case report and literature review*

Paulo Roberto de Souza  
Coelho  
Elisvania Rodrigues da Silva  
Francisco Valdeci de Almeida  
Ferreira  
Sérgio Ferreira Juaçaba

## Resumo

Carcinoma ductal *in situ* é extremamente raro, com incidência aproximada de 7% de todos os carcinomas de mama, no sexo masculino. Nas mulheres, ao contrário, a frequência do carcinoma ductal *in situ* ocorre em 20% a 25% de todos os casos de câncer de mama feminino. Em comparação com o carcinoma invasivo da mama, o prognóstico associado com o carcinoma *in situ*, em homem, é bastante favorável, não obstante a apresentação clínica ser variável. Os autores relatam um caso de carcinoma ductal *in situ* associado a ginecomastia em paciente de 48 anos, sem outros fatores de risco. Submetido a uma adenomastectomia à esquerda, o exame histopatológico revelou carcinoma ductal *in situ*, com provável infiltração incipiente. Posteriormente submeteu-se a mastectomia mais linfadenectomia axilar. O exame anatomo-patológico, seguido de painel de imunoistoquímica da peça, mostrou tratar-se de ginecomastia associada a carcinoma ductal micropapilar *in situ*, sem comprometimento axilar.

## Abstract

*Ductal carcinoma in situ, an extremely rare occurrence in male patients, accounts for approximately 7% of all breast carcinomas. In contrast, in women ductal carcinoma in situ occurs in 20% to 25% of all cases of female breast cancer. Compared to invasive breast carcinoma, the prognosis associated with carcinoma in situ in men is relatively favorable, in spite of variations in clinical presentation. The authors report a case of histopathologically confirmed ductal carcinoma ductal in situ, with early signs of infiltration, associated with gynecomastia in an otherwise healthy 48-year-old patient submitted to a left-sided adenomastectomy. The patient was subsequently submitted to mastectomy and lymphadenectomy of the axilla. An anatomic pathology examination followed by an immunohistochemical panel revealed gynecomastia associated with micropapillary ductal carcinoma in situ without involvement of the axilla.*

## Unitermos

Carcinoma da mama  
*In situ*  
Homem

## Key words

Breast carcinoma  
*In situ*  
Men

Aceito para publicação em setembro de 2002.

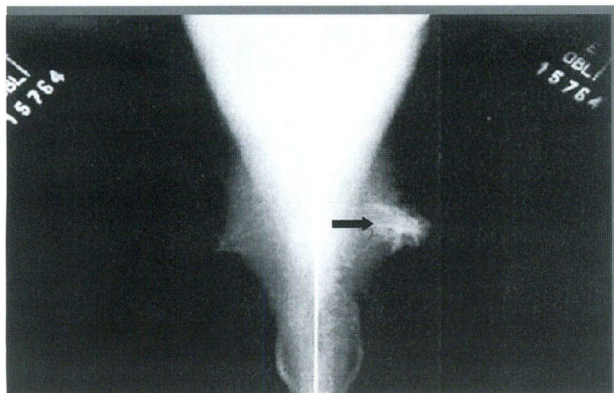
Hospital do Câncer, Instituto do Câncer do Ceará.

## Introdução

O câncer de mama masculino é de ocorrência pouco freqüente, correspondendo aproximadamente a 1% de todas as neoplasias em homem. Quando comparado ao câncer de mama feminino, apresenta uma proporção de 1:100. A incidência de câncer de mama masculino em toda a população tem variação aproximada de um caso para 100.000 pessoas/ano ou até menos do que isso<sup>(6)</sup>. O carcinoma *in situ*, no homem, representa 0-17% (média de 7%) de todas as neoplasias mamárias, enquanto nas mulheres, devido ao *screening* mamográfico, essa representação é de 22%-30%. Quando comparado ao carcinoma ductal invasivo, o prognóstico é bem mais favorável<sup>(1)</sup>. Relata-se um caso de paciente com ginecomastia submetido a uma adenomastectomia, durante a qual o exame histopatológico realizado, por congelação, identificou carcinoma micropapilar *in situ*.

## Apresentação do caso

Paciente do sexo masculino, 48 anos, casado, genitor de três filhos, compareceu a clínica privada para consulta médica em fevereiro de 2000, apresentando histórico de nodularidade mamária à esquerda, dolorosa, com evolução de dois meses. Ao exame físico, apresentava área nodular de 2cm x 2cm, algo endurecida, justa areolar esquerda, dolorosa e ausência de adenomegalias em axila ou fossas, sendo o exame sugestivo de ginecomastia bilateral, mais acentuada à esquerda. A mamografia evidenciou abundante tecido glandular e distorção arquitetural em mama esquerda, não definindo nódulos, tendo sido sugerida investigação anatomopatológica (**Figura 1**). A ultra-sonografia evidenciou área de 1,5cm x 1cm, de limites imprecisos, retroareolar à esquerda (**Figura 2**). O paciente negava antecedentes familiares para neoplasia mamária, hepatopatias ou uso regular de medicamentos. Diante do quadro foi proposta abordagem cirúrgica da área, com exame anatomopatológico de congelação intra-operatória. Na abordagem cirúrgica não foram evidenciados



**Figura 1:** Mamografia: presença de parênquima mamário bilateralmente e distorção arquitetural à esquerda

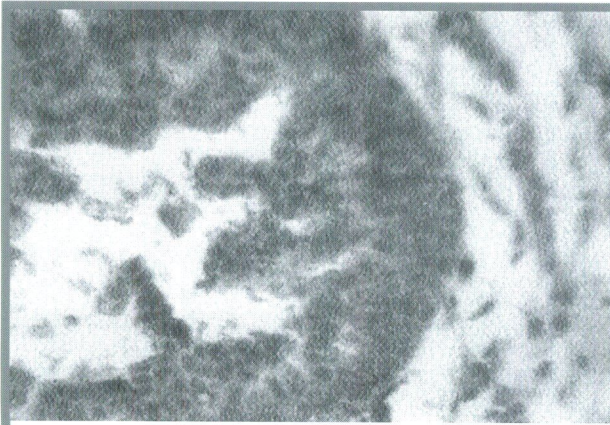
nódulos ou áreas suspeitas. Não obstante, no exame anatomopatológico evidenciou-se ginecomastia com áreas de hiperplasia intraductal atípica e de carcinoma micropapilar *in situ*, em fragmento submamilar, com suspeita de infiltração incipiente (**Figura 3**). Pela alta probabilidade de invasão, optou-se pela mastectomia e linfadenectomia axilar. O exame anatomopatológico da peça, após inclusão de parafina, confirmou ginecomastia com áreas de hiperplasia ductal atípica e de carcinoma micropapilar, não sendo observada infiltração estromática conspícua, em 33 cortes histológicos avaliados. Todos os 20 linfonodos investigados encontravam-se sem comprometimento. O painel de imunistoquímica mostrou receptor de estrogênio (RE) 1/50 positivo (+), receptor de progesterona (RP) 1/50 positivo (++) em cerca de 25%, c-erbB2 (oncogene) 1/100 positivo (+++) > 70% e p53 (proteína p53) 1/50 negativo. Diante destes resultados, decidiu-se pela não-adjuvância. Em janeiro de 2001, o paciente realizou adenomastectomia na mama contralateral, com vista a corrigir a ginecomastia e proceder a avaliação anatomopatológica, bem como a efetuar procedimento para redução de risco. Na ocasião, procedeu-se também à reconstrução do complexo areolomamilar (**Figura 4**). O exame anatomopatológico revelou ginecomastia, não tendo sido necessário propor qualquer tipo de quimioprevenção ao paciente, o qual, presentemente, se encontra assintomático.

## Discussão

Cammus *et al.* registraram uma idade mediana de 56 e 66 anos para o carcinoma ductal *in situ* e invasivo, respectivamente. Sasco *et al.*, em uma metanálise de estudo caso-controle, encontraram fatores de risco elevado para o desenvolvimento de neoplasia de mama, em homem, nas seguintes características: solteiro, descendente de judeu, doença benigna prévia da mama, história de patologia testicular ou doença hepática, ginecomastia, história familiar para câncer de mama e irradiação prévia da parede torácica. Alguns casos também podem resultar do excesso de estrogênio ou da falta de androgênio. A



**Figura 2:** Ultra-sonografia: imagem nodular na mama esquerda



**Figura 3:** Imunohistoquímica: superexpressão de c-erbB2 nas células ductais



**Figura 4:** Notar mastectomia mais reconstrução do complexo areolomamilar à esquerda e adenomastectomia à direita

ginecomastia é comum, ocorrendo em mais de 40% dos homens sem câncer de mama, e em uma igual fração das espécimes de tumor de mama masculino<sup>(6)</sup>. Gill *et al.* relatam uma associação de ginecomastia com câncer de mama em 58,6% dos 150 pacientes que participaram do seu estudo, e o tipo histológico mais freqüente foi o carcinoma ductal invasivo. A ginecomastia, tipicamente, apresenta-se como área arredondada ou triangular posicionada simetricamente em região retroareolar, aumento de volume da mama uni ou bilateral com bordas pouco definidas<sup>(6)</sup>. A mamografia pode usualmente distinguir ginecomastia de neoplasia mamária. Embora algumas séries tenham mostrado que a mamografia pode detectar anormalidades em 80% a 90% das pacientes, os tumores podem ser obscurecidos pela associação com ginecomastia<sup>(2)</sup>. Na suspeita de massa mamária é mandatória a confirmação histopatológica. Willsher *et al.* relatam que o tipo histológico mais comum é o carcinoma ductal invasivo, correspondendo a 85% dos casos, enquanto o carcinoma ductal *in situ* varia de 0%-17%, com média de 7%. Menos de 90 casos de carcinoma ductal *in situ* em homem foram publicados na literatura<sup>(1)</sup>.

Os cinco tipos histológicos descritos para carcinoma ductal *in situ* são: comedo (34%-58%), cribriforme (10%-26%), sólido (9%-15%), micropapilar (14%-42%), papilar (6%-27%) e misto (29%-58%)<sup>(3)</sup>. Cammus *et al.* recomendam, para tumores menores que 2,5cm com doença

não-invasiva, a mastectomia total sem esvaziamento axilar. Também não indica tratamento adjuvante, seja quimioterapia ou tamoxifeno, visto que, no paciente tratado com mastectomia, o risco de recorrência local ou de carcinoma na mama contralateral é mínimo. A cirurgia conservadora não tem sido indicada, devido à falta de tecido mamário e pela localização central dos tumores no homem<sup>(6)</sup>. O caso relatado trata de paciente submetido a adenomastectomia na mama contralateral, para corrigir a ginecomastia, que se apresentou, então, com fator de risco para neoplasia da mama. Por analogia, também não houve indicação de quimioprevenção ou tratamento adjuvante, face, principalmente, aos resultados obtidos com o procedimento cirúrgico. Pesou também nessa decisão o fato de não terem sido encontrados, na literatura, dados que indicassem a quimioprevenção para carcinoma *in situ* em homem.

Infelizmente, o câncer de mama masculino só é diagnosticado em estágios avançados da doença, à conta, certamente, da pouca sintomatologia referida pelo paciente. O fato concorre para retardar a busca por assistência médica especializada, pelo que o prognóstico se mostra reservado. É importante que, com fatores de riscos associados à massa mamária no homem, o especialista procure sempre fazer um diagnóstico diferencial com carcinoma de mama, haja vista nos estágios iniciais o prognóstico ser mais favorável para os carcinomas não-invasivos, especificamente.

## Referências bibliográficas

1. CAMMUS MG *et al.* Ductal carcinoma *in situ* of the male breast. *Cancer* 1994; 74: 1289.
2. DERSHAW DD, BORGES PI, DEUTCH BM, LIBERMAN L. Mammographic findings in men with breast cancer. *Am J Roentgenol* 1993; 160: 267.
3. FISHER ER, SASS R, FISHER B, WICKERHAM L, PAIK SM, COLLABORATING NSABP INVESTIGATORS. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 6): intraductal carcinoma (DCIS). *Cancer* 1986; 57: 197-208.
4. GILL MS, KAYANI N, KHAN MN, HASSAN SH. Breast diseases in males: a morphological review of 150 cases. *J Pak Med Assoc* 2000; 50(6): 177-9.
5. SASCO AJ, LOWENFELS AB, PASKER-DE JONG P. Review article: epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected etiological factors. *Int J Cancer* 1993; 53: 538.
6. WILLIAM J. GRADISHAR. Special therapeutic problems: male breast cancer. In.: Harris R. *Diseases of the breast*. 2 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000; 661-7.

### Endereço para correspondência

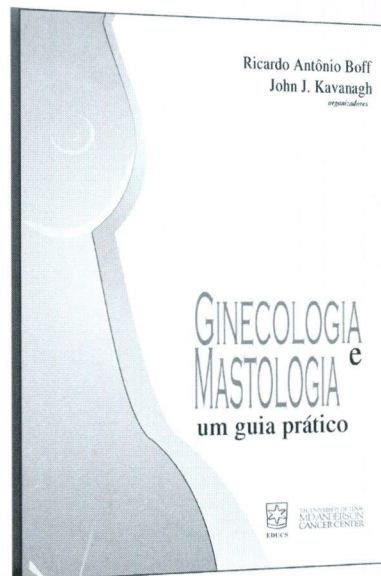
Paulo Roberto de Souza Coelho  
 Av. Dom Luís 1.233/1.607 – Meireles  
 CEP 60160-230 – Fortaleza-CE  
 Tel.: (85) 486-6070  
 Fax: (85) 486-6081  
 e-mail: prcoelho@secrel.com.br

# 'Ginecologia e Mastologia: um Guia Prático'

**Parceria:** Universidade de Caxias do Sul e Universidade do Texas  
(M.D. Anderson Cancer Center, Houston, EUA)

**Editores:** Ricardo A. Boff  
Jonh J. Kavanagh

**Temas centrais:** Ginecologia  
Mastologia  
Câncer ginecológico



O livro de condutas *Ginecologia e Mastologia: um Guia Prático*, da Universidade de Caxias do Sul (RS) em parceria com o M.D. Anderson Cancer Center (Texas, EUA), foi idealizado e concebido com o propósito de ser um instrumento de apoio no cotidiano de todos os médicos envolvidos no diagnóstico e no tratamento das patologias ginecológicas e mamárias. Abrange e aprofunda temas relativos a ginecologia geral, mastologia e câncer ginecológico, tendo sido organizado de forma a constituir um guia prático, objetivo e, principalmente, sustentado por literatura científica atualizada.

*Ginecologia e Mastologia: um Guia Prático* está disponível em todas as livrarias do país, ou através do telefone (54) 218-2197 (Educs).

# Doença de Mondor da mama: relato de um caso

*Mondor's disease in breast: case report*

Sabas Carlos Vieira  
Suilane Coelho Ribeiro  
Wilson de Oliveira Sousa Júnior  
Gumerindo Leandro da Silva  
Filho

## Resumo

A doença de Mondor da mama é um evento pouco freqüente na prática clínica, com cerca de 281 casos na literatura mundial de 1966 a 2002, caracterizando-se por uma tromboflebite de veia superficial da região toracoabdominal de natureza benigna. Pode manifestar-se secundariamente a doenças sistêmicas, a intervenções cirúrgicas ou idiopáticas. Geralmente tem regressão espontânea em poucas semanas. Os autores relatam o caso de uma paciente do sexo feminino, 35 anos, que apresentou-se com dor e *cordão* fibroso na região toracoabdominal ântero-lateral esquerda havia um mês, sem outros sintomas associados. Ao exame físico apresentava bom estado geral, mamas normais e presença de endurecimento em todo o trajeto da veia torácica lateral esquerda. Com diagnóstico clínico de doença de Mondor, submeteu-se à realização de exames complementares que foram normais. Recebeu antiinflamatórios não-hormonais, com melhora sintomática em duas semanas. A resolução completa do cordão fibroso ocorreu após 18 meses de seguimento.

## Abstract

*Mondor's disease of breast is an uncommon benign condition with approximately 281 cases related in world literature from 1966 to 2002, characterized by thoracoabdominal superficial vein thrombophlebitis. It can be secondary to systemic diseases, surgical procedures, or idiopathic. It is generally a self-limited condition. The authors present a case of a 35-year-old female who complained of pain and a fibrous "string" on the left anterolateral thoracoabdominal region for one month, without correlated symptoms. At a physical examination she presented good health, normal breast and skin induration along left lateral thoracic vein. With clinical diagnosis of Mondor's disease she was submitted to complementary exams which were normal. She received nonsteroidal anti-inflammatory drug with symptomatic relief in two weeks. After 18 months, complete resolution of the fibrous "string" occurred.*

## Unitermos

Mama  
Doença de Mondor

## Key words

Breast  
Mondor's disease

## Introdução

A doença de Mondor da mama é rara. Em busca na base de dados Medline, utilizando as palavras-chaves *Mondor e breast*, levantamos 281 casos de 1966 a 2002. Caracteriza-se por uma tromboflebite de veia subcutânea de parede ântero-lateral da região toracoabdominal<sup>(2)</sup>. Pode estar associada a artrite reumatóide, neoplasias, metástases para mama<sup>(3)</sup>, cateterismo de veia subclávia e outros. Habitualmente é autolimitada, com regressão dos sintomas em poucos dias<sup>(1)</sup>.

Relatamos um caso de doença de Mondor da mama não-associada a intervenções cirúrgicas ou doenças sistêmicas.

## Relato do caso

Paciente do sexo feminino, 35 anos de idade, apresentou-se com história de dor e *cordão* fibroso na região toracoabdominal ântero-lateral esquerda havia um mês (**Figura 1**), sem outros sintomas associados. Ao exame físico apresentava bom estado geral, mamas normais e presença de endurecimento em todo o trajeto da veia torácica lateral esquerda. Com diagnóstico clínico de doença de Mondor, submeteu-se a mamografia bilateral (**Figura 2**), radiografia de tórax e ultra-som abdominal que foram normais. Recebeu antiinflamatórios não-hormonais, com melhoras sintomáticas em duas semanas. Apresentou resolução completa do cordão fibroso após 18 meses de seguimento.

Aceito para publicação em outubro de 2002.

Clínica de Ginecologia e Mastologia do Hospital São Marcos, Teresina (PI).

## Discussão

As primeiras referências a flebites superficiais em região torácica datam de 1939, por Henri Mondor. Cinco anos depois, ele as denominou de flebites cordonais, em uma descrição que lhe valeu referência como doença de Mondor<sup>(2)</sup>.

A doença atinge principalmente o sexo feminino com idade em torno de 40 anos e está associada a fatores mamários, extramamários ou pode ser idiopática. Entre os fatores têm-se cirurgias, neoplasias mamárias ou outras doenças benignas<sup>(1)</sup>. O achado clínico mais expressivo é um cordão palpável e visível medindo 2mm a 4mm de espessura, associado ou não a sinais flogísticos no percurso do vaso acometido.

A evolução da doença é autolimitada, desaparecendo em torno de seis a oito semanas apenas com o uso de analgésicos. Inicialmente era discutido se a natureza do processo era de origem linfática ou vascular. Estudos radiológicos contrastados evidenciaram tratar-se de um cordão venoso trombosado<sup>(5)</sup>.

No tronco, a flebite é caracteristicamente superficial, acometendo a veia epigástrica, podendo se estender desde a região inguinal até a axila. Ao estudo histopatológico evidencia-se trombose puramente intravascular obliterando parcial ou totalmente o lúmen vascular que se associa a uma periflebite percebida na superfície da pele. Não há acometimento arterial. Pela benignidade, não está indicada a biópsia<sup>(4)</sup>.

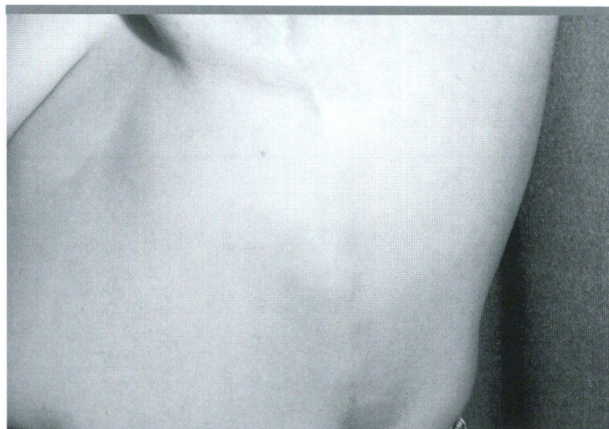


Figura 1: Cordão fibroso na região toracoabdominal esquerda

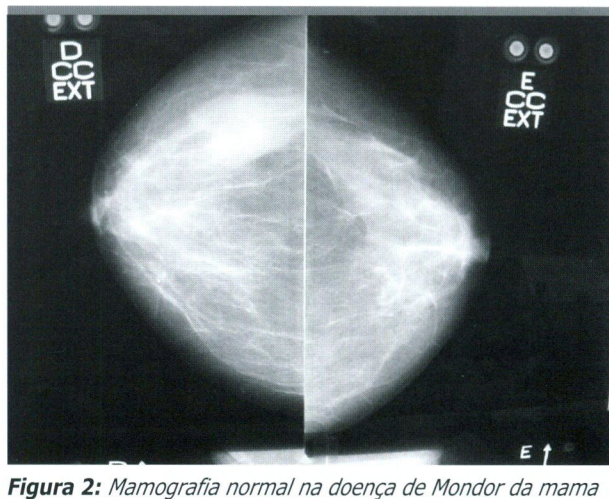


Figura 2: Mamografia normal na doença de Mondor da mama

## Referências bibliográficas

1. HOU MF, HUANG CJ, HUANG YS, HSIEH JS, CHAN HM. Mondor's disease on the breast. *Kahohsiung J Méd Sci* 1999; 15(11): 632-9.
2. MONDOR H. Phlébite en cordon de la parol thoracique. *Mém Acad Chir* 1944; 70: 96.
3. COURTNEY SP, POLACARZ S, RAFTERY AT. Mondor's disease associated with metastatic lung cancer in the breast. *Postgrad Med J* 1989; 65(768): 779-80.
4. DECEMBRINI P, MOBILI M, ATTARDO S *et al*. Malattia di Mondor: la nostra esperienza. *G Chir* 1994; 15(8-9): 355-7.
5. BECKER L, McCURDY LI, TAVES DH. Superficial thrombophlebitis of the breast (Mondor's disease). *Can Assoc Radiol J* 2001; 52(3): 193-5.

### Endereço para correspondência

Suilane Coelho Ribeiro  
 Rua Prisco Medeiros 2.150 – Horto Florestal  
 CEP 64051-330 – Teresina-PI  
 Tel.: (86) 9452-5099  
 e-mail: wosj@ig.com.br  
 suilanecr@zipmail.com.br

# Fibroadenoma em portadora de síndrome de Poland

*Fibroadenoma in a patient carrying Poland's syndrome*

Thereza Christina Cypreste de  
Miranda

## Resumo

Descrita em 1941 por Alfred Poland, a síndrome de Poland é uma anomalia congênita rara, caracterizada por hipoplasia ou aplasia dos músculos grande e pequeno peitorais, hipoplasia ou aplasia da glândula mamária e do mamilo e desordens de cartilagens e costelas. A síndrome pode manifestar-se nas formas completa ou parcial, acometendo 1:30.000 nativos. Este relato de caso refere-se a paciente do sexo feminino que, ao exame físico, apresentava em hemitórax direito: aplasia dos músculos peitorais menor e maior, hipoplasia de glândula mamária e um tumor mamário de características benignas. O exame histopatológico evidenciou fibroadenoma. Foi encaminhada à cirurgia plástica para tratamento reparador das alterações estéticas.

## Abstract

*Described in 1941 by Alfred Poland, the Poland's syndrome is a rare congenital pathology which is characterized by major and minor pectoralis muscles hypoplasia or aplasia, mammary gland and nipple hypoplasia or aplasia, cartilage and rib disorders. The syndrome can be presented full or partial, with an estimated frequency of 1:30,000 live births. This case report refers to a woman who at physical examination presented major and minor pectoralis muscles aplasia, mammary gland hypoplasia and a tumor with benign features in right hemithorax. The histopathological examination is fibroadenoma compatible. She was sent to plastic surgery to correction of the esthetic disorders.*

## Unitermos

Síndrome de Poland  
Fibroadenoma  
Deformidades da parede torácica

## Key words

Poland's syndrome  
Fibroadenoma  
Chest-wall deformities

## Introdução

A síndrome de Poland, anomalia congênita descrita por Alfred Poland em 1841, caracteriza-se por ausência de músculos grande e pequeno peitorais (cintura escapular) e malformação do membro superior ipsilateral, podendo apresentar também hipoplasia ou aplasia da glândula mamária, bem como do complexo areolopapilar, tendo ainda defeitos de cartilagens costais e costelas (sendo as mais atingidas segunda, terceira e quarta ou terceira, quarta e quinta). Hipoplasia de tecidos subcutâneos da parede torácica e braquissindactilia também são observadas. Estes achados podem estar total ou parcialmente presentes, sendo, entretanto, extremamente rara a pre-

sença de todas as características em um só indivíduo<sup>(1,3)</sup>. O achado mais comum, hipoplasia ou aplasia mamária, é logo reconhecido, e o tecido mamário rudimentar no lado atingido apresenta-se medialmente deslocado de sua posição anatômica normal<sup>(1)</sup>. A etiologia da síndrome ainda não é muito clara, porém não existem indícios de que esta seja de caráter cromossomal, tampouco familiar. Têm-se na literatura dois relatos de variante de Poland associada a manchas melanóticas<sup>(1)</sup>. Considerando-se que mamas e melanócitos têm a mesma origem embrionária (ectoderma), as alterações de hipoplasia mamária e de hiperpigmentação desenvolvem-se muito provavelmente nesta camada germinativa. Leucemia também foi associada à síndrome, e anomalias musculares semelhantes foram observadas com o uso de talidomida. A síndrome de Poland acomete 1:30.000 nascidos vivos. A fre-

Aceito para publicação em setembro de 2002.

Policlínica de Especialidades em Atenção à Saúde da Mulher Malu Sampaio, Niterói (RJ).

qüência maior é no sexo feminino, sempre unilateral, sendo prevalente o lado direito<sup>(1, 3)</sup>.

O tratamento consiste na reparação estética das anomalias vigentes. Inúmeras são as técnicas de reconstrução, entre elas a colocação de prótese mamária e a rotação de retalho miocutâneo de grande dorsal, com ou sem colocação de prótese e com simetrização da mama oposta. A reparação da parede torácica pode ser feita através de enxertos subperiosteos de costelas adjacentes; enxertos de costelas divididas com periosteio, que é rodado para a face anterior da costela deficiente; enxerto ósseo heterólogo; enxerto autólogo de costela dividida; ou implante de tela metálica com enxerto de costela de parede costal oposta, popularizado por Ravitch<sup>(1)</sup>. O presente relato aborda a concomitância de tumoração em mama ipsilateral em paciente do sexo feminino com síndrome de Poland.

## Apresentação de caso

Paciente do sexo feminino, 26 anos, branca, casada, procurou o Ambulatório de Mastologia da Policlínica de Especialidades em Atenção à Saúde da Mulher (Peasm) Malu Sampaio, tendo como queixa principal tumoração em mama direita havia 12 meses. Menarca aos 11 anos, ciclos eumenorréicos, uso de anovulatórios por três anos, duas gestações a termo, tendo amamentado em ambas as mamas, com produção normal de leite na mama hipoplásica. Ao exame físico observou-se assimetria em hemitórax direito com ausência dos músculos grande e pequeno peitorais, hipoplasia de tecido glandular mamário ipsilateral, preservação de complexo areolopapilar, cartilagens e arcos costais, bem como membro superior direito, sem alterações (**Figuras 1 e 2**). O exame da mama direita mostrava tumor de 1,5cm em seu maior diâmetro, com bordos bem definidos, móvel, consistência fibroelástica, não-aderente a planos profundos ou superficiais, localizado em

quadrante súpero-medial. Axila negativa. A ultrasonografia mamária evidenciou assimetria de parênquima mamário (mama direita menor que a esquerda), imagem hipoeecóica, com reforço acústico posterior, medindo 1,2cm, localizada em quadrante súpero-medial de mama direita e ausência de musculatura peitoral em lado direito. Apesar de não ser a mamografia o método diagnóstico de eleição na faixa etária da paciente, a mesma foi por nós solicitada, com o objetivo de documentar o caso, e o exame mostrou mamas assimétricas (mama esquerda maior do que a direita), com parênquima denso, dificultando a visibilização de nódulos. Ausência de musculatura peitoral em lado direito e ausência de linfonodos em prolongamentos axilares foram observadas (**Figura 3**). Raios-X de tórax e membro superior direito sem alterações evidentes. A paciente foi submetida a exérese do tumor, sob anestesia local, no ambulatório de pequenas cirurgias da Peasm Malu Sampaio, sendo o laudo anatomopatológico compatível com fibroadenoma. Após alta do ambulatório de mastologia, foi encaminhada ao serviço de cirurgia plástica para avaliação e tratamento estético reparador das anomalias vigentes.

## Discussão

A síndrome de Poland é anomalia congênita rara, pois acomete um a cada 30 mil nascidos vivos. Foi descrita por Alfred Poland, em 1841, no Guy's Hospital Report, sendo caracterizada por alterações da parede torácica, por vezes acompanhada de anomalias vertebrais e/ou do membro superior ipsilateral. Seu tratamento é sempre cirúrgico, melhorando a deformidade torácica e/ou mamária, e de grande relevância, uma vez que a maioria atingida por esta síndrome é de pacientes do sexo feminino, que têm seu perfil estético alterado e, conseqüentemente, seu perfil emocional extremamente envolvido. Muito embora pacientes com síndrome de Poland raramente venham a apresentar problemas funcionais significativos devido às anomalias musculares, eles podem e

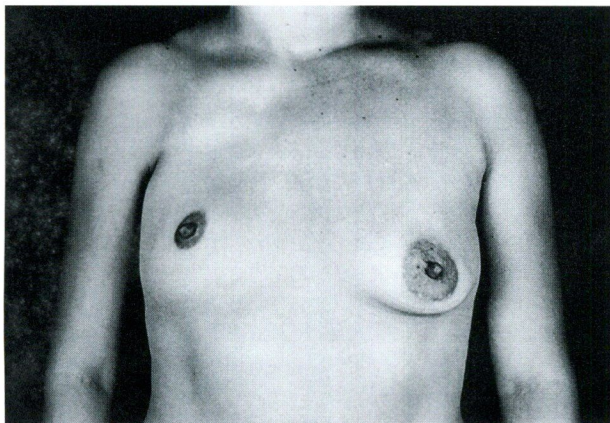


Figura 1: Assimetria em hemitórax direito

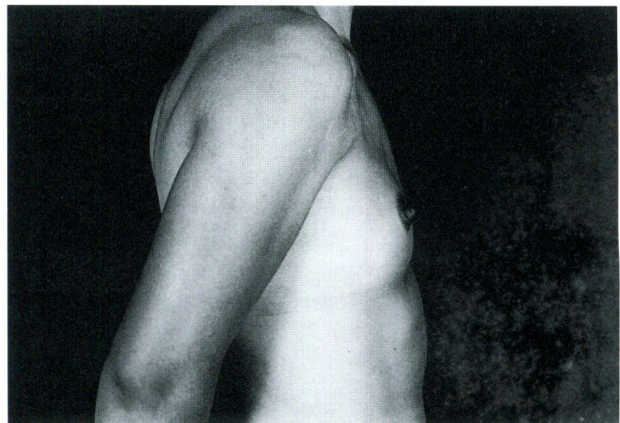


Figura 2: Abaulamento à direita

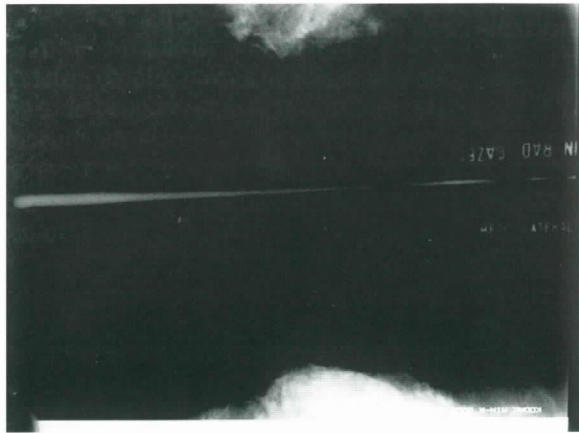


Figura 3: Ausência do músculo peitoral direito

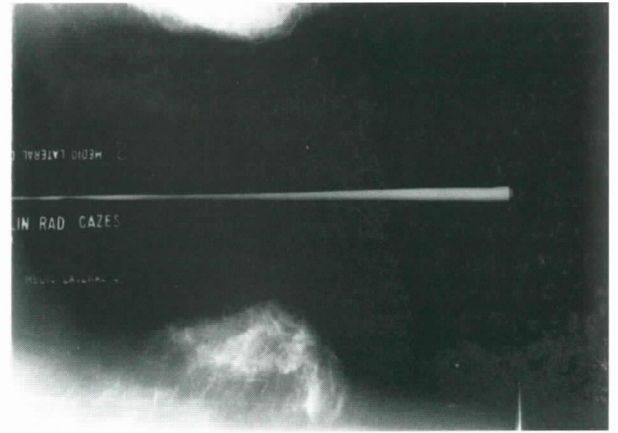


Figura 4: Mama esquerda normal

devem recorrer a tratamento cirúrgico para correção das questões estéticas que envolvem a anomalia, particularmente se os pacientes forem do sexo feminino e apresentarem agenesia ou hipoplasia de glândula mamária e/ou complexo areolopapilar, ou nos casos em que há grandes deformidades da parede torácica, ou, ainda mais raramente, comprometimento funcional dos órgãos intratorácicos<sup>(5)</sup>. A reparação estética da deformidade consiste em melhoria não só das mamas como também das regiões perimamárias e da cintura escapular, usando um ou mais métodos disponíveis na cirurgia plástica reparadora, tais como expansores de tecidos, prótese salina ou de silicone, reconstrução com retalho miocutâneo de músculo grande dorsal com o uso de próteses, sempre associado, quando necessário, à redução da mama contralateral, objetivando a melhor equalização do perfil estético da paciente. Após revisão de literatura observa-

mos que o aparecimento de tumor de mama em portadora de síndrome de Poland é evento muito pouco descrito, assim como a própria síndrome, sendo este o motivo deste relato. Entre os relatos encontrados, temos Katz *et al.* referindo aparecimento de tumor maligno de mama direita em portadora desta síndrome. Fukushima *et al.* citam dois casos de lesão maligna ipsilateral à anomalia (ambas com presença de sindactilia): uma em mama direita que foi submetida a mastectomia com esvaziamento axilar, e outra em mama esquerda submetida a quadrantectomia. É necessário, entretanto, ficar atento a esta anomalia congênita, que muito altera o perfil estético-emocional da mulher acometida, já que a paciente referida neste relato procurou o Ambulatório de Mastologia da Peasm Malu Sampaio movida pelo aparecimento do tumor de mama e, conseqüentemente, pelo fantasma do medo da doença maligna, e não por sua deformidade estética mamária.

## Referências bibliográficas

1. BLAND KI, COPELAND EM. A mama: tratamento compreensivo das doenças benignas e malignas. São Paulo: Manole. 1994; 81-83.
2. FRANCO JM. Mastologia: formação do especialista. São Paulo: Atheneu. 1997; 62.
3. HAAGENSEN CD. Doenças da mama. São Paulo: Roca. 1990; 3-4.
4. ROCHA DC, BAUAB SP. Atlas de imagem da mama: correlação mamografia/ultrassonografia. São Paulo: Sarvier. 1995; 52.
5. SOUSA MC. Síndrome de Poland. Arquivo Português de Cirurgia 1998; 7:1.

### Endereço para correspondência

Thereza Christina Cypreste de Miranda  
Rua Belisário Augusto 30/1.102 – Icaraí  
CEP 24230-200 – Niterói-RJ  
Tels.: (21) 2714-3135/3292  
Fax: (21) 2612-0397  
e-mail: thereza@adama.org.br

# 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



# Valeriane®

NIKKHO

## Extrato Seco de Valeriana officinalis

- Reduz o estresse e restitui o sono fisiológico<sup>1,2,3,5</sup>
- Restabelece o equilíbrio nos distúrbios neurovegetativos<sup>1,2,5</sup>
- Não causa dependência<sup>4,5</sup>
- Mantém a capacidade de concentração e não possui efeito residual ("hangover")<sup>3,4,5</sup>



Prescrito em  
receituário comum.

50mg - Permite adequação posológica, de acordo com a necessidade de cada paciente.

### Posologia

**Adultos:** 1 a 2 drágeas, três vezes ao dia. **Crianças acima de 10 anos:** 1 drágea, duas vezes ao dia. **Crianças até 10 anos:** 1 drágea ao dia.



**Referências Bibliográficas:** 1- Valeriana officinalis L. (Valeriana sylvestris Blak. Dod.) - Indena S.p.A. - Scientific Documentation. 2- Morazzoni, P., Bombardelli, E. - Valeriana officinalis: traditional use and recent evaluation of activity. *Fitoterapia* LXVI(2), 1995. 3- Cropley, M., Cave, Z., Ellis, J. and Middleton, R.W. - Effect of Kava and Valerian on Human Physiological and Psychological Responses to Mental Stress Assessed under Laboratory Conditions. *Phytotherapy Research* (16) 23-27, 2002. 4- Houghton, P.J. - Valerian. *The Genus Valeriana*. Harwood Academic Publishers. Medicinal and Aromatic Plants - Industrial Profiles. 1997. 5- Informações internas e extraídas da bula do produto VALERIANE®.

**APRESENTAÇÃO** - Embalagem contendo 20 drágeas. **USO ADULTO E PEDIÁTRICO. COMPOSIÇÃO** - Cada drágea contém: Extrato Seco de Valeriana officinalis 50 mg (\*). (\*) Padronizado com 0,4 mg(0,8%) de ácidos valerênicos. **Nomenclatura Botânica, Família e Parte Utilizada da Planta:** Valeriana officinalis L., Valerianaceae, raiz. **INFORMAÇÃO TÉCNICA** - VALERIANE® é um medicamento fitoterápico, sem efeitos hepatotóxicos ou nefrotóxicos, à base de extrato seco de Valeriana officinalis, que contém sesquiterpenos (ácido valerênico e seus derivados - valerenal, ácido acetoxivalerênico e ácido hidroxivalerênico) e valepotriatos (diidrovaltrato, valtrato e acevaltrato), estandarizados e estabilizados. Os valepotriatos possuem uma ação a nível do corpo amigdalóide e sobre o hipocampo, demonstrando uma certa semelhança com os timolépticos e com os benzodiazepínicos. Possuem, ainda, uma ação espasmolítica, provavelmente por influenciarem na entrada de cálcio nas células musculares. Os sesquiterpenos, cujo principal constituinte é o ácido valerênico - encontrado na Valeriana officinalis -, agem, a nível bioquímico, inibindo o sistema enzimático responsável pela degradação do ácido gama-aminobutírico cerebral, resultando numa redução da atividade do Sistema Nervoso Central e num efeito estabilizante sobre o Sistema Nervoso Autônomo, desta forma, restaurando seu equilíbrio. Não potencializa os efeitos depressores do álcool, nem os efeitos dos hipnóticos. Não causa fadiga e não interfere com atividades laborativas. **INDICAÇÕES** - VALERIANE® está indicado para o tratamento das alterações provocadas pelo desequilíbrio do Sistema Nervoso Autônomo, estados de tensão, estresse e nos distúrbios do sono. **CONTRA-INDICAÇÕES** - VALERIANE® está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS** - Durante a gravidez e lactação, o produto deve ser utilizado sob estrita orientação médica. Como qualquer outro medicamento, não se recomenda sua utilização no primeiro trimestre da gravidez. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS** - Até o momento, não foram observadas interações com outros medicamentos. **REAÇÕES ADVERSAS** - Em geral, VALERIANE® é bem tolerado. Entretanto, raramente, podem ocorrer sensações de queimação retroesternal, dispepsia, diarreia ou reações alérgicas cutâneas. Em indivíduos suscetíveis, raramente podem ocorrer efeitos semelhantes aos da cafeína, como taquicardia e insônia. Tais efeitos desaparecem com a interrupção do medicamento. **POSOLOGIA E MODO DE USAR** - Adultos: 1 a 2 drágeas, três vezes ao dia, por 21 dias. Após esse período, 1 drágea, duas vezes ao dia, a critério médico. Crianças acima de 10 anos: 1 drágea, duas vezes ao dia, a critério médico. Crianças até 10 anos: 1 drágea ao dia, a critério médico. **SUPERDOSAGEM** - Até o momento, não existem relatos de casos de superdosagem. **PACIENTES IDOSOS** - Não há advertências ou recomendações especiais, sobre o uso do produto em pacientes idosos. Reg. MS nº 1.0014.0070 - **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA** - Química e Farmacêutica Nikkho do Brasil Ltda. Rua Jaime Perdigão, 431/445 - Ilha do Governador - Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 21.920-240 - SAC: (9-021-21) 3393-4266.



# Arimide

Anastrozol



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

Referência:  
1-IMS Health outubro/2002