

ISSN 0140-8058
volume 13
número 1
jan • fev • mar/2003

Revista Brasileira de

MASTOLOGIA

1 **2** **3** **4** **2003**

TA_XO_TE_RE[®]
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 patentada. 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 BrasileiraSBM - 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 13

número 1

jan • fev • mar/2003

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

Sumário

Revista Brasileira de Mastologia

volume 13
número 1
jan • fev • mar/2003

7 A radiologia e a mastologia

Editorial

Hilton Koch

9 Desreguladores endócrinos no ambiente e efeitos biológicos potenciais

Editorial

Sergio Kofman
Ana Hatagima

13 Estudo anatomoclínico do carcinoma de Paget da mama

Artigo Original

Anatomicoclinical study of Paget's carcinoma of the breast

José Costa de Andrade
Laurival A. De Luca
João Carlos Sampaio Góes
Cynthia Aparecida B. T. Osório
Pedro Gameiro
Nídia Fabrega de Donoso

19 Citometria de fluxo utilizando aspirados da PAAF nos tumores da mama

Artigo Original

Flow cytometry using FNAC aspirates in breast tumors

Ruffo de Freitas Júnior
Sandro Ângelo de Souza
Rosemar Macedo Sousa
Rubens José Pereira
Nilceana Maya Aires Freitas

25 Tratamento cirúrgico do câncer de mama: experiência de 27 anos do Hospital Erasto Gaertner

Artigo Original

surgical treatment of breast cancer: 27-years experience of Erasto Gaertner Hospital

Sérgio Bruno Bonatto Hatscbach
José Clemente Linhares
João Antônio Guerreiro
Luis César Bredt
Leandro Carvalho Ribeiro
Rafael de Almeida Tirapelle
Leo Fernando Ditzel Filho
Elcio Kupka
Rodrigo Emygdio do Nascimento

31 PCNA como fator prognóstico do câncer de mama estágio clínico II

Artigo Original

PCNA as prognostic factor of breast cancer clinical stage II

Olavo Pedroso Cezar Junior
Gustavo Antonio de Souza
Marcelo Alvarenga

37 Características clínicas e psicológicas em mulheres portadoras de mastalgia cíclica tratadas com os ácidos gamalinolênico e linoléico

Artigo Original

Clinical and psychological characteristics of women with moderate to severe mastalgia treated with gamma linolenic and linoleic acids

Ana Leide Guerra dos Santos
Aurélio Molina da Costa
Antônio Simão dos Santos
Figueira Filho
Rossano Robério Fernandes
Araújo

45 Receptores hormonais negativos em carcinoma de mama masculina: relato de caso

Relato de Caso

Negative receptors in male's breast cancer: case report

Thereza Christina Cypreste de
Miranda
Davison São Paulo Meirelles

49 Mastite lúpica como diagnóstico diferencial do câncer de mama: relato de caso e revisão de literatura

Relato de Caso

Lupus mastitis as differential diagnosis of breast cancer: case report and literature review

Marcos Desidério Ricci
Aricia Helena G. Giubela
Marianne Pinotti
Alfredo Carlos S. D. Barros
José Aristodemo Pinotti



Inovando em saúde

Ciência e Humanidade

Mudando a História da Vida.

A Roche é uma empresa orientada para a pesquisa e desenvolvimento de medicamentos que tornam a vida melhor.

O nosso trabalho é inovar, buscando soluções que colocam a ciência como a mais forte aliada na luta pela manutenção e evolução da saúde em todas as especialidades médicas. Em oncologia, nosso trabalho recebe ainda como alicerce, a preocupação com a manutenção e evolução da qualidade de vida.

Assim acreditamos ser capazes de mudar a história de milhares de vidas.

Roche. Inovando em Saúde.



Cuidados Direcionados
Contra o Câncer
Oncologia Roche
www.mundosemancer.com.br

TAXOTERE®
DOCETAXEL

Ma
mama

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/mm³; 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 freqüente e pode requerer redução da dose. Recomenda-se monitorização freqüente das células do sangue. Cutâneas e SNC: Eritema localizado de pele ou neurotoxicidade periférica severa pode levar à redução da dose ou interrupção do tratamento. Retenção hídrica: A pré-medicação com corticosteróides pode reduzir a incidência e severidade da retenção; pacientes com efusão pleural, pericárdica ou ascite devem ser rigorosamente monitorados. Testes de função hepática: devem ser realizados na consulta basal e antes de cada ciclo. Ver recomendações específicas no item Posologia. Medidas contraceptivas devem ser tomadas durante e por três meses após o tratamento. A segurança e eficácia de TAXOTERE® (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 freqüente e usualmente é severa (< 500 células/mm³); o nadir ocorre em torno do sétimo dia e a duração média da neutropenia severa é de 7 dias. Foram relatadas febre e infecções associadas a neutropenia. Anemia ocorre na maioria dos pacientes. Poucos casos severos de trombocitopenia foram relatados. Reações de hipersensibilidade: Foram relatadas 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 freqüentemente, derrame pleural, ascite, derrame pericárdico, aumento da permeabilidade capilar e ganho de peso. A retenção de líquidos começa nas extremidades e pode se generalizar, sendo cumulativa em incidência e severidade. A retenção de líquidos é lentamente reversível após a descontinuação do

tratamento com TAXOTERE® (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/m², 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/m² em associação com doxorubicina (50 mg/m²). 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/m² em monoterapia, e de no máximo 75 mg/m² 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/m², 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/mm³. Pacientes com neutropenia febril, contagem de neutrófilos menor que 500 células/mm³ por mais de uma semana, reações cutâneas severas ou neuropatias periféricas severas durante a terapia com o TAXOTERE® (Docetaxel), deverão ter a posologia reduzida para 75 mg/m² e, se as reações continuarem, para 60 mg/m² ou mesmo descontinuar o tratamento. Para pacientes que receberam inicialmente TAXOTERE® (Docetaxel) 75 mg/m² em combinação com cisplatina ou carboplatina e cujo nadir de contagem plaquetária durante o período anterior ao tratamento foi < 25.000 células/mm³ (com cisplatina) e < 75.000 células/mm³ (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/m². Em pacientes com TGO e/ou TGP > 1,5 vezes e fosfatase alcalina > 2,5 vezes o limite superior da normalidade, a dose recomendada é 75 mg/m²; no caso de elevação de bilirrubina e/ou TGO e/ou TGP > 3,5 vezes e fosfatase alcalina > 6 vezes o limite superior da normalidade, TAXOTERE® (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

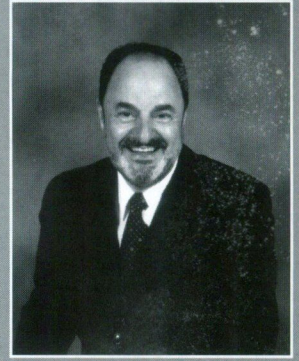
Data da última revisão: 12/07/2002



Aventis Pharma Ltda.
Av. Marginal do Rio Pinheiros, 5200 - Edifício Atlanta
CEP 05693-000 - São Paulo - SP
www.medicaiservices.com.br

VOCÊ PRESCREVE,
A AVENTIS ASSINA COM VOCÊ





Hilton Koch
Professor titular de Radiologia
da Universidade Federal do Rio
de Janeiro

A radiologia e a mastologia

O início de minha relação com a mastologia foi conflituoso. Eu era presidente do Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR) quando fui visitado por uma comissão de mastologistas que articulavam a oficialização para os mastologistas fazerem mamografia. Fiquei indignado com tal proposta, pois o corporativismo não me permitia ver além daquele momento inoportuno.

A pressão dos mastologistas e dos ginecologistas começou a aumentar, e eu me mantinha irredutível, obviamente apoiado na idéia de que mamografia era um exame radiológico e deveria ser exercido por radiologista.

As ações do CBR continuavam... Fizemos o cadastramento dos mamógrafos, criamos a Comissão de Mamografia e implantamos o Programa de Controle da Qualidade em Mamografia. Destas iniciativas começamos a publicar os resultados. Primeiro foi *Mamografias de Alta Resolução: uma Avaliação do Risco e do Benefício* (Ferreira RS, Peixoto JE, Koch HA) e *Radiologia da Mama: Qualidade em Mamografia* (Koch HA, Azevedo CM, Boechat AL *et al.*).

Paralelo a isto, a Sociedade Brasileira de Mastologia e a Febrasgo continuaram investindo no convênio com o CBR, que acabou sendo concretizado na gestão do dr. Luiz Karpovas. Formou-se a comissão conjunta com três representantes de cada sociedade, da qual vim a fazer parte e até ser presidente, escolhido pelos meus pares. Esta comissão tinha a finalidade precípua de fazer a habilitação de mastologistas e ginecologistas em mamografia. Os habilitados passariam a membros associados do CBR e poderiam requerer o Certificado de Qualidade em Mamografia.

O abundante material advindo dos exames enviados para a Certificação da Qualidade foi oferecido a alunos do mestrado do Departamento de Radiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro e logo tivemos a primeira dissertação que transformamos em dois artigos: *Avaliação do Impacto do Programa de Certificação da Qualidade em Mamografia do Colégio Brasileiro de Radiologia* e *Análise da Infra-Estrutura para Mamografia no Brasil* (Koch HA, Peixoto JE, Neves ALE). Antevendo a possibilidade de outros trabalhos, criamos a linha de pesquisa *Bases para um Programa de Detecção Precoce do Câncer de Mama* (Koch HA, Peixoto JE).

As relações entre as três sociedades iam se solidificando à medida que nós, radiologistas, éramos convidados a participar de todos os eventos tanto da SBM como da Febrasgo. Fui convidado por Pasqualette HA, Soares Pereira PM e Kemp C, da Febrasgo, a participar como co-autor do livro *Mamografia Atual*, lançado pela Editora Revinter em 1998.

Também em 1998 o Colégio Brasileiro de Radiologia organizou a 1ª Reunião de Consenso para discutir a padronização do laudo mamográfico, com a participação efetiva da SBM e da Febrasgo.

A abertura da linha de pesquisa na UFRJ possibilitou que outros especialistas médicos, físicos, biólogos, administradores de empresa, economistas, psicólogos, viessem fazer suas dissertações de mestrado ou teses de doutorado conosco. Frasson A, mastologista da PUC do Rio Grande do Sul, foi o primeiro. Hoje somam-se 28 dissertações e teses defendidas, dez em desenvolvimento no Programa de Pós-Graduação em Radiologia, 38 publicações em revistas das especialidades e capítulo em dois livros relacionados ao diagnóstico mamário (Baségio DL, 1999, e Oliveira C, Luna M, Almeida L, 2000). Todos estes trabalhos estão catalogados, à disposição dos interessados, no Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da UFRJ.

Dez anos se passaram... De uma relação conflituosa nasceram várias amizades e uma produção científica invejável. Deu para aprender que o corporativismo defende competentes e incompetentes e, quando livres do corporativismo, podemos discernir melhor.

O propósito inicial da comissão conjunta continua. As provas de habilitação ganharam um formato mais profissional. As provas escritas são feitas em diversas capitais, no mesmo dia e horário. Aqueles que obtiverem a nota mínima (6) submeter-se-ão a prova prático-oral com os membros da comissão conjunta. Há uma seleção prévia de sete a dez casos mamográficos que o candidato à habilitação deverá avaliar em negatoscópio por até cinco minutos cada um, fazer uma descrição dos achados e uma conclusão baseada na classificação BI-RADS. A prova oral consta de uma entrevista com o candidato, onde se discute todo o envolvimento de um mastografista com o equipamento, processamento, controle de qualidade, análise e discussão de um ou dois casos, que podem envolver recomendação de conduta e discussão sobre os procedimentos.

Atualmente estamos organizando um manual com o conteúdo programático para treinamento de médicos residentes ou médicos que desejem se habilitar no diagnóstico por imagem mamária, com a participação dos membros da Comissão de Mamografia do CBR e da comissão conjunta. Ele será importante para balizar o estudo e o treinamento de quem deseja fazer bem o diagnóstico por imagem mamária.

Espero que as diretorias das três sociedades continuem se entendendo para o benefício final da cliente que busca um diagnóstico adequado e a eventual detecção precoce de seu câncer de mama.

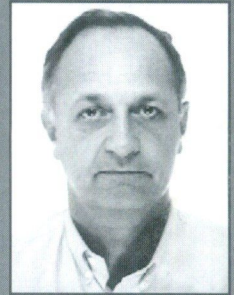
Desreguladores endócrinos no ambiente e efeitos biológicos potenciais

Durante as duas últimas décadas, diversos relatos têm sido publicados em diferentes países sobre uma ampla gama de modificações nas condições de saúde humana e animal potencialmente associadas a disfunções no equilíbrio endócrino. Uma das primeiras a chamar a atenção dos pesquisadores foi a diminuição na razão de sexos ao nascimento (razão homens/mulheres), superior à unidade em diferentes populações, o que é interpretado como um fenômeno evolutivo compensatório da maior mortalidade masculina ao longo da vida. A esta acrescentaram-se os relatos de modificações na qualidade do esperma (em termos de concentração, motilidade e anomalias celulares) e aumento na incidência de infertilidade; modificações na libido; doença nodular da tireóide; prematuridade; baixo peso ao nascer; malformações urogenitais masculinas (sobretudo criptorquidia e hipospádia) e alguns tipos de neoplasias, como o câncer de testículo; e mais recentemente entre nós, o que sugere ser uma elevação na distribuição de câncer esporádico da mama em mulheres jovens.

As explicações para a ocorrência conjunta desta série de fenômenos vêm sendo crescentemente debatidas, e uma das hipóteses mais freqüentemente apresentadas decorreria da exposição humana e animal a certas substâncias químicas presentes no ambiente. Estas, pela similitude de sua estrutura química com hormônios endógenos, mimetizariam sua ação acoplando-se aos receptores hormonais nas células, estimulando assim a atividade hormonal num ritmo independente daquele definido pela homeostasia endócrina.

Esta classe de substâncias, denominadas de desreguladores endócrinos (em língua inglesa, *endocrine disruptors* ou *disrupters*), poderia estar introduzindo um fenômeno genérico de *estrogenização* dos seres vivos, de forma independente de seus atributos segundo sexo e idade. Assim, por exemplo, a observação de oócitos na gônada masculina de sapos expostos ao pesticida atrazine foi recentemente relatada⁽⁶⁾. A ocorrência empiricamente determinada de disfunção erétil masculina em trabalhadores agrícolas expostos a pesticidas organoclorados e solventes foi igualmente referida⁽⁹⁾. Entre nós, a correlação entre vários dos efeitos acima mencionados e a venda de pesticidas em diversos estados no país também foi descrita⁽⁷⁾. No que diz respeito à associação entre câncer de mama e exposição a pesticidas organoclorados, os quais apresentam estrutura química relativamente similar à dos estrógenos, existe todavia importante controvérsia decorrente de resultados contraditórios observados em diversos estudos epidemiológicos⁽¹⁾.

Outra classe de substâncias geradoras de controvérsia em função de uma potencial ação de desregulação endócrina é constituída pelos derivados do *bisfenol A*, presente em diversos materiais dentários, como selantes e resinas, entre outros empregados desde a infância, tendo-se observado a presença de resíduos na saliva potencialmente capazes de ser absorvidos posteriormente⁽²⁾.



Sergio Koifman
Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro-RJ



Ana Hatagima
Departamento de Genética, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro-RJ

Caso seja confirmada a ação desreguladora hormonal de substâncias químicas presentes no ambiente, será importante compreender o seu mecanismo de atuação no organismo humano.

O metabolismo de substâncias exógenas (xenobióticos) pelos indivíduos é geneticamente determinado, envolvendo grandes famílias de enzimas, como as do citocromo P450 (CYPs), da glutathione S-transferase (GSTs) e da N-acetiltransferase (NATs), entre outras. Substâncias tóxicas passam por um processo de biotransformação que se divide em duas fases: a fase I é mediada basicamente por enzimas do citocromo P450. Nesta fase, podem ser formados metabólitos reativos, altamente carcinogênicos, que são por sua vez biotransformados pelas enzimas da fase II, tais como as GSTs e as NATs, em compostos mais hidrossolúveis e fáceis de eliminar.

Além da ação contínua e direta dos xenobióticos previamente ao processo de sua eliminação, tanto a maior atividade das enzimas da fase I quanto a baixa atividade das enzimas da fase II podem gerar um acúmulo de metabólitos reativos capazes de induzir a ação cancerígena. Portanto a incapacidade de eliminar adequadamente produtos tóxicos pode contribuir para a maior suscetibilidade ao câncer. Desta forma, a habilidade de metabolizar e desintoxicar xenobióticos pode ser considerada a primeira linha de defesa do organismo diante das exposições⁽⁸⁾.

Muitos desses polimorfismos genéticos são relativamente comuns e estão envolvidos na metabolização de estrógenos ou na ativação/desintoxicação de drogas e carcinógenos ambientais. Tais fatores genéticos são geralmente de baixa penetrância (medida através da probabilidade de um gene apresentar determinada expressão fenotípica), e podem ter grande importância na saúde pública quando considerados interagindo com fatores de risco ambientais para o câncer de mama. Por exemplo, polimorfismos genéticos para enzimas do citocromo P450 (CYPs) e da N-acetiltransferase têm sido examinados em relação à exposição ao tabaco e à suscetibilidade ao câncer de mama. O gene *CYP17* codifica uma enzima do citocromo P450 envolvida no metabolismo de estrógenos e tem sido associado com menarca precoce e maior risco para o câncer de mama⁽⁴⁾. Como a frequência desses polimorfismos é alta na população, o número de casos de câncer de mama que pode ser atribuído a tais polimorfismos (em combinação com exposições ambientais) pode ser muito maior do que o daqueles causados por mutações nos genes de alta penetrância, como o *BRCA1* e o *p53*⁽³⁾.

Embora tais sistemas enzimáticos estejam presentes em todos, sua forma de expressão é variável de acordo com as suas características genéticas, dependendo da condição de heterozigoto, homozigoto dominante ou recessivo para os alelos em questão. Esta ampla gama de perfis de expressão dos genes envolvidos no metabolismo de xenobióticos – *polimorfismos genéticos* – é responsável pela individualidade evidenciada nos seres vivos quanto à expressão presente aos diversos tipos de interação com substâncias químicas no ambiente⁽⁵⁾, como, por exemplo, a resposta terapêutica favorável ou não a um fármaco, ou a uma agressão decorrente da exposição a uma substância cancerígena.

O papel futuro dos polimorfismos genéticos na pesquisa e na prática da medicina deverá ser crescente, com um amplo emprego rumo à determinação dos perfis de suscetibilidade aos agentes químicos e à resposta individual aos esquemas terapêuticos em geral. Neste sentido, sua contribuição para a compreensão dos mecanismos de ação dos desreguladores hormonais poderá igualmente auxiliar na tomada de medidas de intervenção capazes de contribuir para a prevenção de alguns dos principais efeitos biológicos a eles associados, possivelmente aqui incluindo o controle de certas neoplasias hormonodependentes.

Referências bibliográficas

1. COCCO P. On the rumors about the silent spring. Review of the scientific evidence linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disruption health effects. *Cadernos de Saúde Pública* 2002; 18(2): 379-402.
2. COELHO AJM. Endocrine disruptors and dental materials: health implications associated with their use in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública* 2002; 18(2): 505-9.
3. COUGHLIN SS, PIPER M. Genetic polymorphisms and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 1023-32.
4. FEIGELSON HS, COETZEE GA, KOLONEL LN, ROSS RK, HENDERSON BE. A polymorphism in the CYP17 gene increases the risk of breast cancer. *Cancer Res* 1997; 57: 1063-65.
5. HATAGIMA A. Genetic polymorphisms and metabolism of endocrine disruptors in cancer susceptibility. *Cadernos de Saúde Pública* 2002; 18(2): 357-77.
6. HAYES T, HASTON K, TSUI M, HOANG A, HAEFFLE C, VONK A. Feminization of male frogs in the wild. *Nature* 2002; October: 895-96.
7. KOIFMAN S, KOIFMAN RJ, MEYER A. Human reproductive system disturbances and pesticide exposure in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública* 2002; 18(2): 435-45.
8. MITRUNEN K, JOURENKOVA N, KATAJA V *et al.* Glutathione S-transferase M1, M3, P1, and T1 genetic polymorphisms and susceptibility to breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 229-36.
9. OLIVA A, GIAMI A, MULTIGNER L. Environmental agents and erectile dysfunction: a study in a consulting population. *J Androl* 2002; 23(4): 546-50.

Cursos

VI Curso Teórico-Prático de Atualização no Exterior



Instituto Europeu de Oncologia
Current Management of Breast Cancer

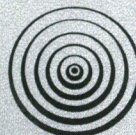
Milão, Itália

2 a 6 de junho de 2003

Informações pelos telefones:

(21) 2220-7711 / 2220-7111 (falar com Cida ou Thaís)

Últimas vagas!!!



**SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE MASTOLOGIA**

Estudo anatomoclínico do carcinoma de Paget da mama

Anatomicoclinical study of Paget's carcinoma of the breast

Resumo

O objetivo deste trabalho foi estudar os múltiplos aspectos do carcinoma de Paget da mama. Patologia especial e rara, foi abordada dos pontos de vista clínico, anatomopatológico e terapêutico, chamando a atenção dos oncologistas. Foram estudados retrospectivamente 98 pacientes no período de janeiro de 1980 a dezembro de 1998. Avaliamos incidência, idade, estadiamento clínico, diagnóstico, anatomia patológica e tratamento. Dos 6.303 casos de câncer de mama tratados, a incidência do carcinoma de Paget foi de 1,55%, sendo 97 do sexo feminino e um do sexo masculino. A idade variou entre 20 e 90 anos, com média de 56,9 anos; o pico mais alto de frequência foi observado na faixa etária de 50 a 60 anos (32,6%). O estadiamento clínico adotado foi baseado no sistema TNM, de acordo com a presença ou a ausência de lesão cutânea e com o tamanho do tumor quando presente. O diagnóstico foi sempre feito através de biópsia das lesões do complexo areolomamilar. A célula de Paget é descrita como célula grande de origem glandular, citoplasma abundante, vacuolizado, descolorado e pálido; o núcleo é grande, vesicular, hiper Cromático, proeminente e irregular em forma e tamanho, com variável número de mitoses, achados que evidenciam o caráter maligno dessas células. Dos 98 casos estudados, 77 (78,57%) evidenciavam a doença e 21 pacientes (21,42%) eram portadoras de carcinoma de Paget subclínico. Apresentavam somente lesão cutânea no complexo areolomamilar 31 casos (31,63%) e 67 (68,37%) apresentavam tumor palpável. A metástase axilar foi observada em dois casos (2,04%) no grupo que apresentava só lesão cutânea. No grupo com tumor, foi observada em 53,73% dos casos. Quanto ao tratamento, a cirurgia é a melhor terapêutica, sendo a mastectomia do tipo Patey-Merola a preferida pela maioria dos autores. Radioterapia, quimioterapia e hormonoterapia são utilizadas como tratamento complementar, quando a opção é a cirurgia conservadora e nos casos avançados. A extensão da cirurgia depende de cada situação clínica e estadiamento, sendo a presença ou a ausência de tumor palpável o parâmetro discriminador. O carcinoma de Paget da mama, embora de baixa incidência, possui grande importância na oncologia mamária. Apesar da exuberância dos sinais clínicos, há inaceitável retardamento no diagnóstico. A maioria das lesões está sempre associada ao carcinoma ductal infiltrativo.

Abstract

This is a study of the various aspects of Paget's carcinoma of the breast. This special and rare pathology was approached through a clinical, pathological and therapeutic point of view, calling the attention of oncologists. Ninety eight patients were retrospectively studied, during the period of January, 1980 and December, 1998. Of the 6.303 cases of breast cancer studied, the incidence of Paget's carcinoma was 1.55% (97 women and one man). Ages varied between 20 and 90 with an average of 56.9 years, and the higher incidence was between the ages of 50 and 60 (32.6%). The clinical stages were based on the TNM system according to the presence or absence of skin lesions and the size of the tumor when present. Diagnosis was always made based on biopsies of the nipple. Paget's cell is described as a cell of glandular origin, abundant cytoplasm, vacuolized, discolored and pale, with a large nucleus, hyperchromatic and irregular in shape and size, with differing numbers of mitosis which demonstrate the malignant characteristic of these cells. Of the 98 cases studied, 77 (78.57%) presented clinical Paget's carcinoma and 21 cases (21.42%) were subclinical Paget's carcinoma. Thirty one cases (31.63%) presented nipple skin lesions only and 67 cases (68.37%) presented palpable tumors. Axillary metastases were found in two cases (2.04%) in the group which presented skin lesion only, whereas in the palpable tumor group the percentage was 53.73%. As far as treatment is concerned, surgery is the best therapeutic and a Patey-Merola mastectomy is the preferred technique. Radiotherapy, chemotherapy and hormone therapy are used as complementary treatment when conservative surgery is used and in the advanced cases. The extent of surgery depends on each clinical situation but the determining factor is the presence or absence of a palpable tumor. Paget's carcinoma of the breast, although of low incidence, is of great importance in breast cancer. Despite its clinical symptoms, there is an unacceptable delay in diagnosis. The majority of lesions are always associated with infiltrating ductal carcinoma.

Aceito para publicação em setembro de 2002.

Trabalho realizado no Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC) e no Centro de Avaliação em Mastologia (CAM) da Faculdade de Medicina de Botucatu/Unesp. Aprovado pelo Comitê de Ética do IBCC em 14/12/1998.

José Costa de Andrade
Laurival A. De Luca
João Carlos Sampaio Góes
Cynthia Aparecida B. T. Osório
Pedro Gameiro
Nídia Fabrega de Donoso

Unitermos

Carcinoma
Doença de Paget da mama
Carcinoma de Paget
Complexo areolopapilar

Key words

Carcinoma
Paget's disease of the breast
Paget's carcinoma
Nipple

Introdução

Sir James Paget (1814-1899) foi eminente médico dotado de talento incomum. Estudou anatomia e fisiologia antes de voltar-se para o exercício clínico, notabilizando-se por notáveis contribuições científicas no campo dos tumores ósseos, do pênis e da glândula mamária. Sua longa existência foi plena de êxito e de reconhecimento público. Enterrado na Abadia de Westminster, seus restos mortais encontram-se ao lado dos maiores vultos da ciência e das artes do Reino Unido.

Velpeau, em 1856 descreveu, pela primeira vez, erupções cutâneas do mamilo, que comparou ao morango ou à framboesa, porém não os associou ao câncer da mama subjacente. Em 1874, Paget descreveu lesões semelhantes, de aspecto variável, comprometendo o complexo areolomamilar sob forma de processos eczematóides, descamativos, formando crostas ou vertendo exsudação copiosa. Pela primeira vez associou-as à presença de neoplasia maligna. Não descreveu a histopatologia da doença, mas sugeriu que a doença cutânea induz à degeneração carcinomatosa. Jacobeus (1904) descobriu a origem das células características do carcinoma de Paget, que passaram a ser designadas como células de Paget, e admitiu, corretamente, surgir a doença nos ductos mamários, dos quais propaga-se para a derme^(4, 5, 9, 10).

Objetivos

O objetivo deste artigo é o estudo das várias nuances clínicas e anatomopatológicas do carcinoma de Paget, tendo como substrato considerável casuística. Esta doença, intrigante do ponto de vista clínico e controversa em seus aspectos anatomopatológicos, merece dos mastologistas e especialistas afins atenção e atualização continuadas.

Metodologia

Entre 6.303 neoplasias malignas da mama registradas no IBCC, 98 (1,55%) corresponderam ao carcinoma de Paget e foram retrospectivamente analisadas. O estadiamento clínico teve como base o sistema TNM adotado pela União Internacional Contra o Câncer⁽¹⁷⁾.

Dividimos as pacientes em dois grupos, conforme a presença ou a ausência de tumor palpável. Quando não havia lesão palpável, as peças cirúrgicas fixadas em formol foram submetidas a cortes microscópicos segundo processamento padrão e coradas por hematoxilina e eosina. As mamas que continham o tumor foram seccionadas com intervalos de 1cm da extremidade lateral para a medial. O segmento contendo o complexo areolomamilar foi submetido a cortes longitudinais com 3mm a 4mm de

espessura, na profundidade adequada, segundo a localização do tumor. Cada corte media 3cm de extensão, correspondendo à superfície da lâmina. Quando o corte era maior, o restante englobando a lesão era estendido em outra lâmina.

Se a lesão do mamilo era aparente, realizávamos vários cortes longitudinais no nível do complexo areolomamilar com 3mm a 4mm de espessura, a partir da região lateral para a central, em número proporcional ao tamanho da lesão. O diagnóstico histológico teve como base o encontro das células de Paget consideradas patognômicas deste carcinoma.

Resultados

A idade variou entre 20 e 90 anos (média de 56,9), com pico de maior incidência entre 50 e 60 anos, correspondendo a 32 pacientes (32,6%). Dos 98 pacientes, 97 eram do sexo feminino e um do sexo masculino. O estadiamento está expresso na **Tabela**.

De 31 casos (31,4%) com lesão cutânea e sem tumor palpável, em seis (19,3%) o carcinoma limitava-se ao complexo areolopapilar, 17 (54,9%) tinham extensão intraductal, oito (25,8%) revelaram invasão e, destes, dois (6,4%) apresentavam metástases em axila. Em nenhum destes casos havia linfonodos axilares palpáveis. Entre os 67 casos com tumor palpável, foram detectadas metástases axilares em 35 (52,2%). Associação com carcinoma infiltrativo foi verificada em 63 (94%), e quatro (5,9%) só tinham componente intraductal. Se considerarmos o número global de pacientes, com e sem lesão palpável, foi observada invasão em 70 casos (71,4%). Lesões *in situ* foram detectadas em 22 (22,4%) e lesões cutâneas isoladas, em seis pacientes (6,1%).

O tratamento variou segundo o estadiamento clínico. Cirurgia exclusiva foi realizada em 38 casos (38,7%). As demais pacientes foram submetidas a cirurgia associada a diversas formas de tratamento adjuvante. Entre os procedimentos cirúrgicos foram realizadas 58 mastectomias sub-radicaais do tipo Patey, 15 mastectomias simples, oito setorectomias, oito mastectomias radicais do tipo Halsted, duas mastectomias sub-radicaais do tipo Madden e só biópsias em nove casos. O seguimento foi possível em 57 pacientes durante período variável entre 12 e 130 meses (média de 20 meses).

Discussão

O carcinoma de Paget é raro; verificamos incidência de 1,5% entre neoplasias malignas da mama, o que confere com outras observadas nas literaturas nacional⁽²⁾ e estrangeira^(4, 8).

A doença aparenta lesões eczematóides, formando crostas ou úlceras, confinadas a aréola e mamilo, com

células de coloração pálida muito característica presentes no interior da epiderme do mamilo. A histogênese é mal conhecida. Estudos ultra-estruturais e imunoistoquímicos não foram suficientes para confirmar se as células de Paget têm origem na epiderme ou se surgem no epitélio ductal, estendendo-se deste até a pele. A maioria dos autores é favorável a esta segunda hipótese^(1, 8).

Do ponto de vista clínico pouco há a acrescentar à descrição original de Paget⁽¹⁰⁾. As lesões limitam-se ao mamilo ou se estendem à aréola e à pele circunvizinha. Começa com erupção e formação de pequena crosta com intensa reação eritematosa. Às vezes apresenta aspecto em *carne viva*, finamente granular, como se a pele fosse retirada (**Figuras 1 a 8**). A lesão é seca ou provoca exsudação copiosa clara ou amarelada e viscosa. Habitualmente há prurido, dor e descarga papilar sanguinolenta. A bilateralidade é excepcional. Um terço dos casos apresentados neste trabalho não apresentava tumor palpável.

Possivelmente, a ausência de nódulos, a suspeita clínica de simples dermatite e a relutância em realizar biópsia têm como resultado o atraso do diagnóstico em muitos meses^(3, 6). A mamografia é fundamental para identificar lesões subclínicas, localizar e avaliar a extensão das neoplasias subjacentes às lesões cutâneas do complexo areolomamilar. A ultra-sonografia tem as mesmas indicações previstas no diagnóstico de tumores mamários.

O diagnóstico definitivo é realizado mediante biópsia da lesão no mamilo ou na aréola, feita em profundidade suficiente para incluir ductos mamários. O encontro das células de Paget é patognomônico. Apesar da precocidade dos sintomas e sinais, repetimos que o diagnóstico costuma atrasar em seis a 13 meses em comparação com um a dois meses para o carcinoma ductal habitual. As células de Paget são grandes e têm abundante citoplasma de cor pálida. O núcleo é de volume irregular, rico em mucina, vacuolizado e proeminente. O número de mitoses é variável, destacando o

Tabela – Estadiamento

	Nº de casos
Estádio 0	
T1s N0 M0	31
Estádio I	
T1 N0 M0	9
Estádio IIa	
T1 N1 M0	2
T2 N0 M0	8
Estádio IIb	
T2 N1 M0	7
T3 N0 M0	2
Estádio IIIa	
T2 N1 M0	7
T2 N2 M0	5
T3 N2 M0	2
Estádio IIIb	
T4 N0 M0	2
T4 N1 M0	6
T4 N2 M0	11
Estádio IV	
T2 N1 M1	1
T4 N1 M1	2
T4 N2 M1	3



Figura 1: Aspecto granular grosseiro com destruição do complexo areolomamilar



Figura 2: Aspecto granular papular comprometendo a aréola e estendendo-se à pele adjacente

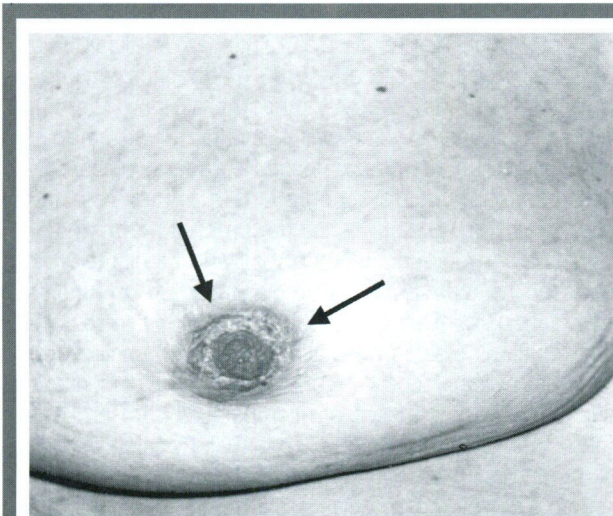


Figura 3: Lesão periareolar ulcerativa

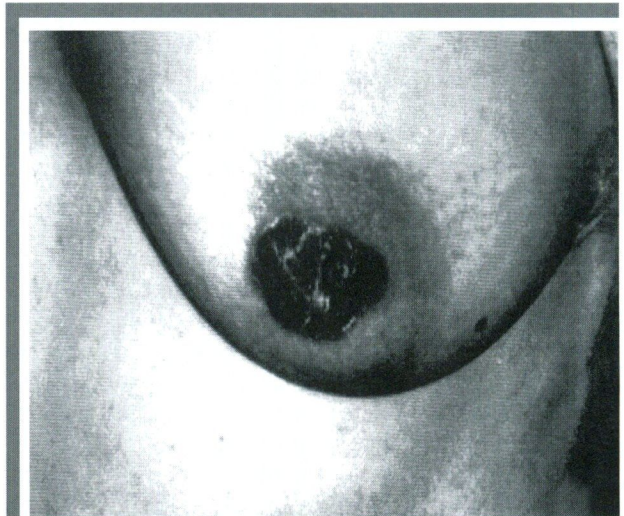


Figura 4: Lesão hipertrófica com formação de crostas e destruição do complexo areolomamilar

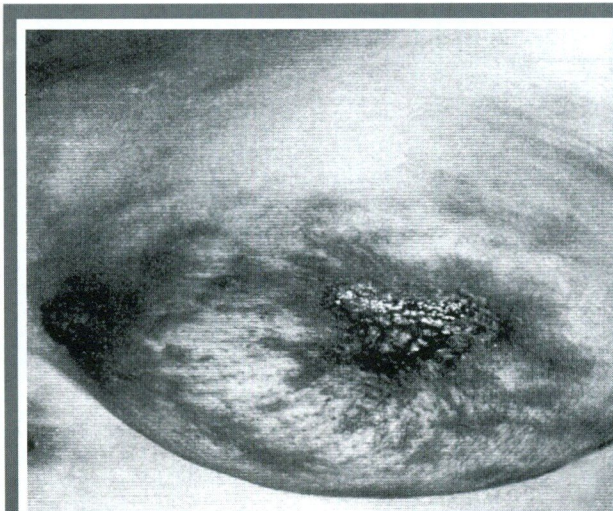


Figura 5: Lesão ulcerativa extensa da aréola com disseminação cutânea

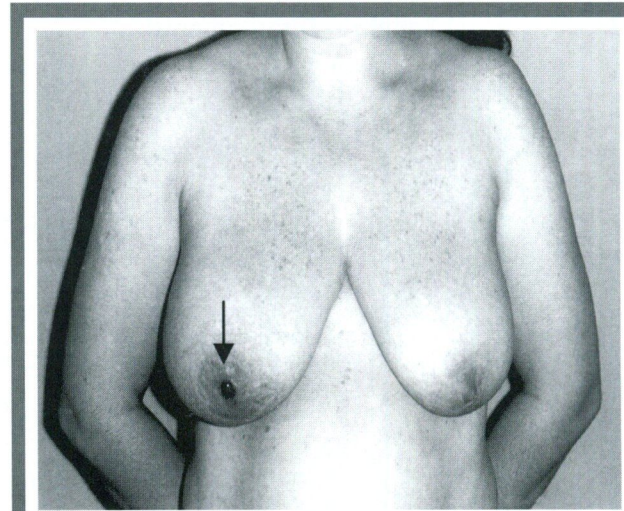


Figura 6: Carcinoma de Paget do mamilo respeitando a aréola



Figura 7: Lesão ulcerada do complexo areolomamilar em mama acessória

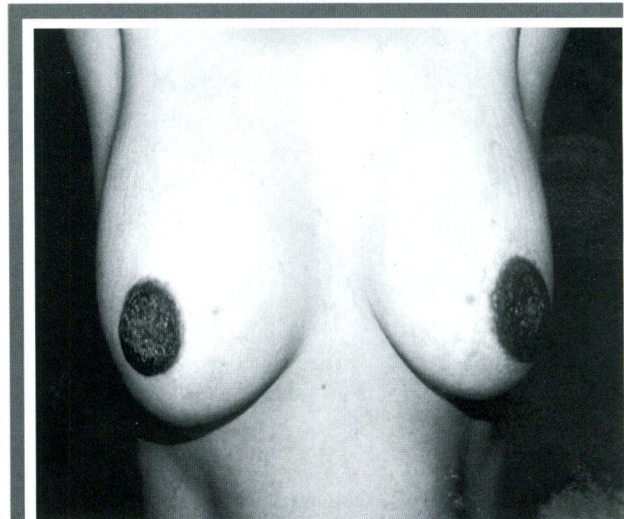


Figura 8: Carcinoma de Paget bilateral

caráter maligno destas células. Elas se espalham pela superfície dérmica ou agregam-se na sua profundidade. Hiperplasia epitelial e hiperqueratose estão associadas em graus variáveis (**Figuras 9 a 14**). A pele costuma revelar infiltrado linfocitário moderado a intenso. Se na biópsia faltam células epidérmicas, deve ser repetida, porque o infiltrado inflamatório e o exsudato purulento não são suficientes para o diagnóstico. As lesões proliferativas intraductais associadas ao carcinoma de Paget são dos subtipos sólido ou comedo, podendo encontrar-se focos dos subtipos cribriforme ou papilífero. As lesões invasivas não diferem do padrão histológico habitual.

O diagnóstico diferencial inclui diversas lesões cutâneas como dermatites eczematosas, papiloma florido do mamilo, adenoma seringomatoso, doença de Bowen, mastite granulomatosa idiopática⁽⁴⁾ e melanoma. As características histopatológicas destas doenças permitem o diagnóstico diferencial sem maior dificuldade. Entretanto, numa delas, no

melanoma, o diagnóstico pode ser difícil. Alguns melanomas não contêm pigmento melânico, ao passo que algumas células de Paget incorporam melanina e outras não têm mucina. A presença de receptores de estrogênios exclui a possibilidade de melanoma. As colorações especiais de mucicarmim, *alcian-blue* e PAS, que detectam mucina, são fáceis de realizar e reforçam o diagnóstico das células de Paget.

Do ponto de vista anatomoclínico salientamos que, dos 98 casos que estudamos, 77 (78,5%) apresentavam lesões inflamatórias ou úlceras limitadas ao complexo areolomamilar ou que se estendiam à pele adjacente. As 21 restantes tinham doença subclínica; seu diagnóstico foi feito mediante encontro das células de Paget na epiderme do mamilo durante o exame anatomopatológico de peças cirúrgicas cujo diagnóstico primário era de câncer de mama.

Em mulheres que apresentavam lesão cutânea sem tumor palpável (31 casos) encontramos metástases axilares em duas. Haagensen observou metástase axilar em um

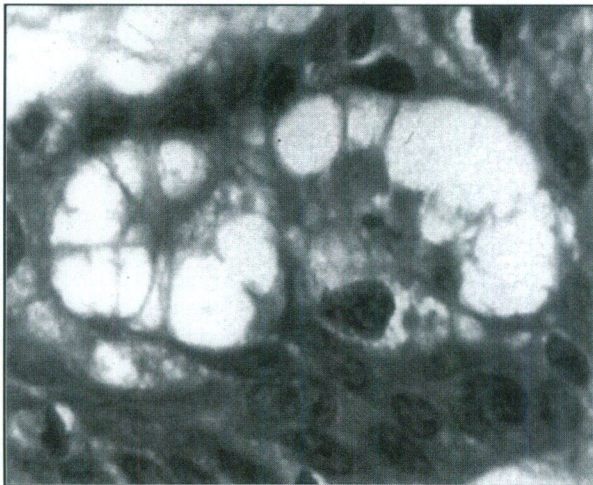


Figura 9: Células de Paget com extensa vacuolização e núcleos pleomórficos, H-E 40x

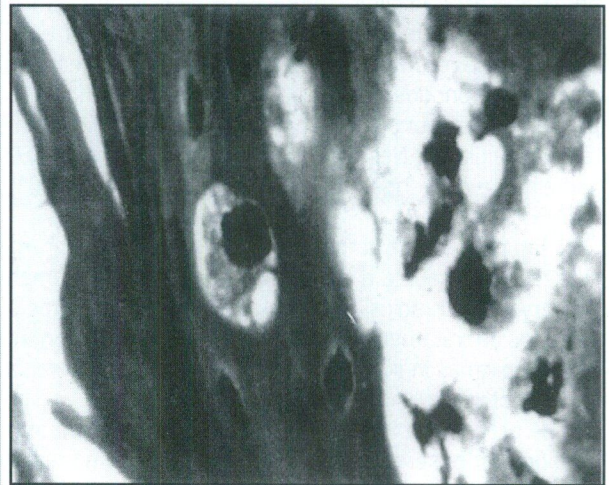


Figura 10: Célula de Paget na derme, H-E 40x



Figura 11: Células de Paget disseminadas na pele, H-E 40x

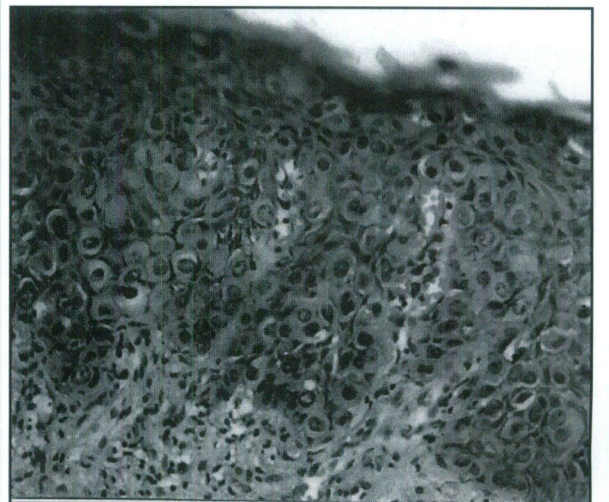


Figura 12: Carcinoma de Paget ocupando toda a epiderme, H-E 20x

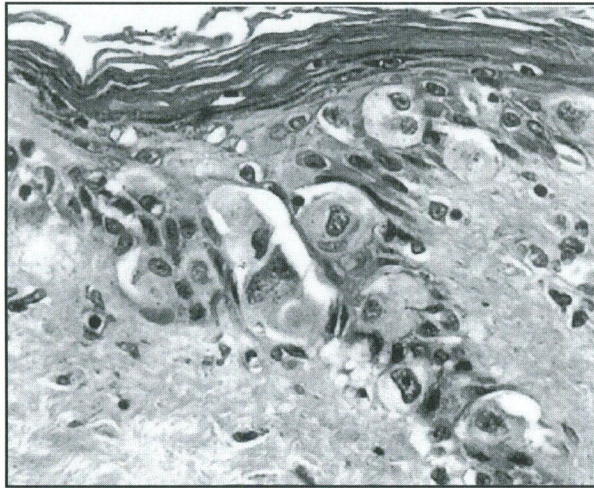


Figura 13: Células de Paget invadindo a epiderme

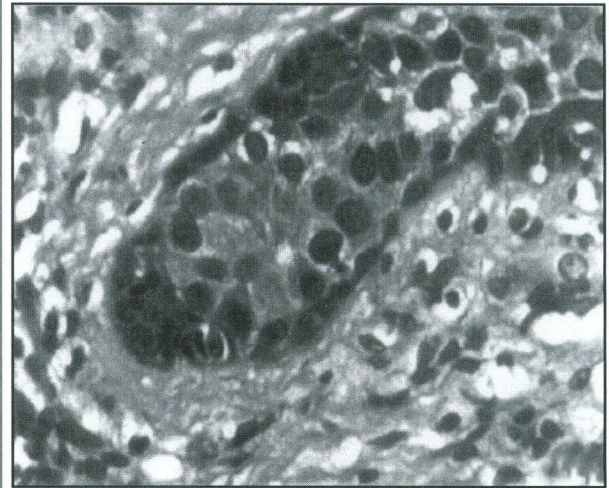


Figura 14: Ducto com lesão proliferativa pleomórfica de alto grau associada ao carcinoma de Paget, H-E 20x

de 19 casos⁽⁷⁾; Ashikari, em 13%⁽¹⁾ e Salvadori, em nenhum caso⁽¹⁴⁾. Portanto, não sendo possível excluir extensão à axila, é recomendável pelo menos amostragem cirúrgica dos linfonodos ou exame do linfonodo sentinela⁽⁵⁾. A presença de tumor palpável aumenta muito o índice de metástases axilares. Neste estudo a incidência foi de 53,7%, semelhante à referida na literatura, que varia entre 60% e 84%^(1, 3, 9).

Em relação ao tratamento, a melhor opção é a cirurgia, cuja técnica se aplica a cada caso. A escolha do tratamento conservador ou radical obedece aos mesmos preceitos observados no tratamento do câncer ductal. A mesma orientação se aplica às indicações de radioterapia, quimioterapia e endocrinoterapia⁽⁶⁾.

O prognóstico é estribado em três fatores anatomopatológicos: ausência de invasão, volume de tumor e comprometimento da axila. Não tivemos como objetivo a aná-

lise do prognóstico dos casos estudados, porque o *follow-up* curto, de 20 meses em média, não a permitiu.

Conclusões

O carcinoma de Paget é raro, mas é de considerável interesse em mastologia. A origem e o modo de propagação das células de Paget não são bem conhecidos. A maioria das lesões cutâneas se associa à neoplasia ductal invasiva. As células de Paget são patognomônicas. Sempre que resistentes ao tratamento clínico, as lesões eritematosas do complexo areolomamilar devem ser submetidas a biópsia. A incidência de casos subclínicos, relativamente alta (21,4%), indica detalhado estudo anatomopatológico do mamilo e da aréola em todo carcinoma de mama submetido a mastectomia. Os tratamentos, cirúrgico e adjuvante, variam segundo o estadiamento e os diversos parâmetros anatomoclínicos.

Referências bibliográficas

1. ASHIKARI R, PARK K, HUVOS AG. Paget's disease of the breast. *Cancer* 1970; 26: 680-5.
2. BASÉGIO DL. Câncer de mama. Cap. 30. Rio de Janeiro: Ed. Revinter. 1988; 257-61.
3. BLAKE C, BLAND KI. Unusual lesions and their management. *Surg Clin North Am* 1990; 70: 963-75.
4. ERHAN Y, VERAL A, KARA E *et al.* A clinicalpathologic study of rare clinical entity mimicking breast carcinoma: idiopathic granulomatous mastites. *Breast* 2000; 10: 52-7.
5. FRANCIS A, HARRIES SA. Intraoperative axillary lymph node assessment in breast cancer. *Breast* 2000; 9: 88-90.
6. GOLDHIRSCH A, GLICK JH, GELBER RD *et al.* Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3817-27.
7. HAAGENSEN CD. Doenças da mama. Cap. 44. São Paulo: Ed. Roca. 1989;777-801.
8. LISTON J. Are too many cancers missed at assessment? *Breast* 2000; 9: 201-7.
9. ORTIZ A, HIDALGO C, MORENO-COLLADO C. Sir James Paget. La enfermedad de Paget y otras contribuciones a la medicina. *Gac Med Méx* 1996; 132: 631-6.
10. PAGET J. Diseases of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St Bartholomews Hosp Rev* 1874; 10: 87-9.
11. RAYNE SC, SANTA CRUZ DJ. Anaplastic Paget's Disease. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 1085-91.
12. ROSEN PP. Breast Pathology. Ch 34. Ed. Lippincott-Raven. 1997; 493-506.
13. SAGEBIEL RW. Ultrastructural observations on epidermal cells in Paget's disease of the breast. *Am J Pathol* 1969; 57: 49-65.
14. SALVADORI B, FARISELLI G, SACCOZZI R. Analysis of 100 cases of Paget's disease of the breast. *Tumori* 1976; 62: 529-36.
15. SCULLY C, LEVERS BGH. The person behind the eponym: Sir James Paget. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 375-6.
16. SILVA NETO JB, GIANNOTTI O, MORIOKA H, BORDIN N. Carcinoma de Paget da mama. Considerações clinicopatológicas sobre 85 casos. *Rev Assoc Méd Bras* 1986; 32: 165-8.
17. MINISTÉRIO DA SAÚDE. TNM – Classificação dos Tumores Malignos. 5ª ed. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde/Inca. 1998.

Endereço para correspondência

José Carlos de Andrade
Departamento de Ginecologia e Obstetria da
Faculdade de Medicina de Botucatu/Unesp – Rubião Jr.
CEP 18618-970 – Botucatu-SP
Tel.: (14) 6802-6063

Citometria de fluxo utilizando-se aspirados da PAAF nos tumores da mama

Flow cytometry using FNAC aspirates in breast tumors

Ruffo de Freitas Júnior
Sandro Ângelo de Souza
Rosemar Macedo Sousa
Rubens José Pereira
Nilceana Maya Aires Freitas

Resumo

A citometria de fluxo (CF) tem sido utilizada como fator prognóstico para o câncer de mama; entretanto a confiabilidade do método utilizando-se aspirados obtidos de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) permanece controversa. Objetivo: Comparar o coeficiente de variação (CV), o índice de DNA (DNA), a fase de síntese (fase S) e a aneuploidia utilizando-se aspirados provenientes de PAAF com o tecido histológico de peças cirúrgicas arquivado em parafina. Material e métodos: Foram utilizadas 44 peças frescas contendo tumores mamários. Em cada peça *ex vivo*, procedeu-se a duas punções por agulha fina. Posteriormente as peças foram fixadas e incluídas em parafina. Tanto os aspirados quanto o material histológico, desparafinizado, foram preparados para a citometria de fluxo. O exame foi feito utilizando-se um aparelho BD FACScan, com leitura de 10 mil células por exame. Resultados: A média do CV para os aspirados foi de 6,05 (\pm 1,60) e da peça foi de 6,96 (\pm 2,13) ($p < 0,05$). A média do índice de DNA foi de 1,6 (\pm 0,5) para os aspirados e de 1,49 (\pm 0,42) para as peças cirúrgicas (NS). A média da fase-S foi de 7,2 (\pm 6,34) e de 5,85 (\pm 4,73) para a citologia e para o material histológico, respectivamente (NS). Quanto à aneuploidia, a média nos aspirados foi de 38,2 (\pm 24,7) e de 29,8 (\pm 20) para a peça cirúrgica (NS). Conclusão: Os aspirados da PAAF são bastante confiáveis para a realização da citometria de fluxo, podendo ser ainda melhores que o material desparafinizado.

Abstract

The flow cytometry has been used worldwide as a prognostic factor for breast cancer. However, the feasibility of the method using aspirates obtained by fine needle aspiration cytology (FNAC) remains controversa. Objective: Comparing the aspirates generated by FNAC with those from the paraffin embedded specimen, through flow cytometry. Patients and methods: The study was performed in 44 fresh surgical specimens containing breast tumors, with the taps using both methods: autovacuum device and siryngue pistol holder. Each specimen was punched twice with a fine needle. At a later date, these specimens were fixated and preserved in paraffin. Both the aspirates and the histology material, without the paraffin coating, were prepared for flow cytometry. A BD FACScan, capable of reading 10,000 cells per test was used. Results: The mean for CV from aspirates was 6.05 (\pm 1.6) and for the surgical specimen was 6.96 (\pm 2.13) ($p < 0.05$). The mean for DNA index was 1.6 (\pm 0.5) from aspirates and 1.49 (\pm 0.42) of the surgical specimens (NS). The mean for aspirates' S-phase was 7.2 (\pm 6.34) and 5.85 (\pm 4.73) for the specimen (NS). For aneuploidy, the mean was 38.2 (\pm 24.7) and 29.8 (\pm 20) for aspirates and specimen, respectively (NS). Conclusion: The aspirates generated from FNAC are very reliable for flow cytometry study and they might be better than the paraffin embedded tissue.

Unitermos

Mama
Câncer
Citometria de fluxo
Punção por agulha fina

Key words

Breast
Cancer
Flow cytometry
Fine needle biopsy

Aceito para publicação em setembro de 2002.

Programa de Mastologia da Universidade Federal de Goiás e Serviço de Ginecologia e Mama da Associação de Combate ao Câncer em Goiás.

Introdução

A citometria de fluxo é, por definição, a medida (metria) das propriedades celulares (cito) feita quando as células dispersas em uma solução, após serem coradas com fluorocromos apropriados, são orientadas em um fluxo tubular e interceptadas, uma a uma, por um feixe de luz, geralmente raio *laser*. A luz dispersada é coletada por um sistema óptico de lentes e espelhos e dividida em vários componentes, caso mais de um corante seja utilizado. Através de detectores os componentes fluorescentes são convertidos em sinais eletrônicos, os quais são processados e transformados em dados para armazenamento e análise, gerados por programas de informática^(2, 14, 16).

A importância da citometria de fluxo decorre da habilidade do método de medir vários parâmetros de milhares de células, individualmente, em poucos minutos. Desta maneira, ela pode ser utilizada para definir e enumerar adequadamente subpopulações celulares⁽¹⁶⁾. Outra grande vantagem é o fato de não haver necessidade do uso de marcadores radioativos ou tóxicos⁽²⁾.

A mensuração de DNA foi uma das primeiras aplicações da citometria de fluxo e ainda hoje continua entre as mais usadas. Dois parâmetros principais podem ser extraídos dos histogramas de DNA gerados pelo exame: o conteúdo do DNA e o estudo da cinética celular^(2, 16).

Esse tipo de avaliação possibilita um melhor conhecimento da atividade proliferativa da população celular estudada, permitindo informações a respeito do diagnóstico, do prognóstico e da monitorização da resposta do tumor à terapêutica, uma vez que nem todas as células malignas apresentam-se no mesmo estágio proliferativo no ciclo celular⁽²⁾.

A técnica da citometria de fluxo é rápida: 100 a 10 mil células podem ser estudadas por segundo. Assim, as mensurações obtidas a partir do exame têm uma alta precisão estatística e podem ser produzidas rapidamente. Não obstante, um pré-requisito para a leitura do *laser*, em fluxo, é a suspensão de células isoladas. Dessa forma, no estudo de tumores sólidos, um dos passos mais importantes será a desagregação das células tumorais⁽¹⁶⁾.

Para a realização da citometria de fluxo, utiliza-se material coletado do próprio tumor. Inicialmente, utilizou-se material preparado a partir de tecido tumoral fresco, congelado em nitrogênio líquido^(3, 8). A seguir, uma série de estudos mostrou que era factível a utilização de material arquivado em parafina, o que facilitaria o estudo de sobrevivida de pacientes portadores de câncer, uma vez que seria possível examinar peças ressecadas há anos^(6, 10).

Posteriormente, foram iniciadas as tentativas de se estabelecer o uso da citometria de fluxo a partir do emprego de aspirados provenientes de PAAF. Após a tentativa com vários métodos, alguns estudos comparativos entre a utilização de material incluído em parafina e os aspirados provenientes de PAAF mostraram uma boa cor-

relação e concluíram que os resultados obtidos pela citometria de fluxo, utilizando-se aspirados da PAAF, poderiam ser confiáveis tanto para verificação da ploidia quanto para a mensuração da fase S^(11, 12).

Assim, o objetivo deste estudo foi comparar o coeficiente de variação, o índice de DNA, a porcentagem de células na fase S e a porcentagem de células aneuplóides, detectados através de aspirados provenientes da PAAF, em tumores *ex vivo*, com aqueles gerados das peças cirúrgicas emblocadas em parafina.

Sujeitos e métodos

Foram utilizadas para esse estudo 44 peças mamárias frescas (recém-ressecadas) contendo tumor sólido de mama. As peças foram obtidas logo após sua ressecção. Foram excluídas as peças de pacientes que estivessem utilizando terapia de reposição hormonal, ou endocrinoterapia e/ou quimioterapia para o câncer de mama em um período inferior a três meses da data de realização de ressecção da lesão.

Todas as peças, assim que ressecadas, eram submetidas à PAAF pelos dois métodos: dispositivo de autovácuo e pistola, sempre por um mesmo punçador, totalizando 88 punções. Para saber qual o dispositivo a ser utilizado em primeiro lugar, utilizou-se sistema de sorteio prévio, com o intuito de diminuir a chance de erros ou de artefatos que pudessem ser causados pela punção *ex vivo*.

Após as punções, a peça cirúrgica era processada rotineiramente para o diagnóstico da neoplasia mamária e para o estudo dos fatores prognósticos, da maneira convencional, ou seja, cortada adequadamente, fixada em formol, emblocada em parafina, cortada por micrótomo, e as lâminas, coradas por hematoxilina e eosina para estudo microscópico. As características das peças puncionadas que fizeram parte do estudo podem ser vistas na **Tabela 1**, sendo que 39 casos (88,5%) corresponderam a tumores malignos e cinco peças continham lesões benignas. Os tipos pouco frequentes de tumores malignos corresponderam a um caso de carcinoma cribriforme, um de carcinoma tubular e um de carcinoma mucóide. Em relação aos tumores benignos, houve um caso de hamartoma, um fibroadenoma e um lipoma.

Punção aspirativa por agulha fina

A punção foi realizada diretamente sobre o tumor, com a mão não-dominante fixando a peça enquanto a mão dominante manipula o dispositivo. Na punção pelo autovácuo, a mola era comprimida entre o êmbolo e a seringa, até que a ponta da agulha tivesse traspassado a pele. Após a penetração da agulha, a mola era aliviada retirando-se os dedos, permitindo que ela desenvolvesse uma pressão negativa constante no interior da seringa. Segurando-se gentilmente a seringa, foram feitos movimentos de vaivém em leque, objetivando várias áreas do tumor⁽⁹⁾.

A punção com a pistola de Cameco era feita com a retração do êmbolo da seringa, pelo tracionamento da pistola, provocando uma pressão negativa no interior da seringa, tentando-se manter uma aspiração tão constante quanto possível. Simultaneamente, eram realizados movimentos de vaivém em leque, de tal sorte que a agulha pudesse penetrar em vários pontos da área tumoral⁽¹⁷⁾.

Para cada caso foram utilizados 20 passes pela lesão. Assim que era interrompida a punção, a agulha era desconectada da seringa, de forma que fosse desfeita a pressão negativa no interior da seringa, evitando que o material colhido e acomodado no interior da agulha fosse sugado para o interior da seringa. Só então a agulha era retirada do tumor, e o material coletado era imediatamente preparado para fixação.

Fixação dos aspirados

Após a punção da lesão, o aspirado coletado no interior da agulha era expelido por propulsão do êmbolo da seringa dentro de pequenos tubos de silicone do tipo NUNC, contendo 200ml de citrato tampão. Com o intuito de evitar o agregamento celular, todo o material no interior dos tubos, contendo as células, era passado várias vezes por dentro de uma agulha bastante fina (25G), também com a intenção de desfazer pequenos aglomerados celulares.

A seguir, 1ml de etanol frio a 70% era adicionado vagarosamente enquanto o tubo era agitado manualmente em movimentos circulares, evitando a formação de grumos celulares. Todos os aspirados já fixados eram guardados sob a temperatura de 4°C até sua utilização na citometria de fluxo.

Preparo dos aspirados e coloração do DNA

Inicialmente, alíquotas de 4×10^5 células eram colocadas em tubos para centrifugação contendo *medium* ou PBS. Cada espécime era centrifugado a 250g durante 10 minutos à temperatura de 4°C. Após, o sobrenadante era removido e nova suspensão era feita com 2ml de PBS, seguida de nova centrifugação. Cada nova suspensão era passada duas vezes por finas agulhas de 25G, de forma que fosse diminuída a formação de agregados celulares. Posteriormente, eram adicionados 6,6ml de etanol frio a 70%, ao mesmo tempo em que se agitava a solução. Este material era então fixado por 30 minutos à temperatura de 4°C.

Na seqüência era realizada nova centrifugação para remover o etanol e as células eram lavadas em PBS. Para finalizar, as células em suspensão eram coradas adicionando-se 250mg de iodine protídeo (PI), 1mg/ml de RNase e 1% de triton X-100. A concentração final nas células em suspensão deveria ser de PI: 50mg/ml; RNase: 200mg/ml; triton X-100: 0,2%. As suspensões eram,

Tabela 1 – Característica das peças e dos tumores puncionados

	<i>n</i>	%
Tipo de peça		
Mastectomia	13	30
Tumorectomia ampla	31	70
Tamanho do tumor		
11 a 20mm	21	48
21 a 30mm	10	23
31 a 40mm	9	20
41mm ou mais	4	9
Tipo do tumor		
Ca ductal invasor	29	66
Ca lobular invasor	5	11
Outros Ca invasores	3	7
Ca ductal <i>in situ</i>	2	4,5
Tumores benignos	3	7
AFBM	2	4,5
Total	44	100

então, bem agitadas e deixadas por 30 minutos à temperatura ambiente, protegidas da luz para que pudessem atingir a coloração adequada.

Desparafinização do material histológico arquivado em parafina

Para a realização da desparafinização, utilizou-se a técnica padrão previamente estabelecida⁽⁶⁾, de acordo com os passos a seguir. Inicialmente era separado um fragmento de cada tumor, de 50mm, sendo colocado isoladamente em um pequeno cassete de biópsia, com poros de 300mm, com identificação a grafite. Em seguida, até 12 cassetes eram colocados em um recipiente para lavagem mecânica dos espécimes em máquina apropriada de processamento tecidual (Histokinette), sendo que os espécimes eram agitados por 15 minutos, seguindo o programa:

- xileno – três trocas;
- álcool a 100% – duas vezes;
- álcool a 90% – duas vezes;
- álcool a 70% – duas vezes;
- álcool a 50% – duas vezes.

Este processo era realizado durante a noite (durando 2h45min). Posteriormente os cassetes eram lavados exaustivamente, sendo submersos por dez minutos em água destilada, que era trocada duas vezes. Na seqüência, permitia-se o escoamento da água, seguido da abertura de cada cassete e, utilizando-se uma pinça delicada, o tecido desparafinado era transferido para um tubo universal contendo solução de pepsina (0,5% de pepsina em 0,9% de solução salina, com pH ajustado para 1,5 usando-se 2M HCL). Os tubos universais eram então levados ao banho-maria a 37°C durante 30 minutos. A seguir eles eram centrifugados usando-se 2.000rpm por três minutos à temperatura ambiente. A partir daí o sobrenadante era removido com a utilização de uma pipeta de Pasteur. Novas suspensões eram feitas com os fragmentos tissulares e liberação nuclear em 2ml de PBS, agitando-os vigorosamente com o auxílio de um misturador. Por fim a suspensão era filtrada através de um filtro de náilon com poros de 35mm e ajustada à concentração de núcleos, conforme desejado.

Realização da citometria de fluxo

Para a realização da citometria de fluxo foi utilizado um aparelho Becton Dickinson FACScan, sendo que para a produção de cada histograma, 10 mil células foram analisadas pelo aparelho.

Imediatamente antes da leitura dos aspirados, já previamente preparados e com a adequada coloração do DNA, cada suspensão era passada por uma agulha de 25G, no sentido de reduzir os aglomerados de células.

Para o material submetido ao processo de desparafinização, a coloração do DNA foi realizada também pela utilização do iodine protídeo (PI), de forma que feixes de 488nm de *laser* ion-argônico pudessem ler os DNA em suspensão.

Análise do histograma de DNA

Para a análise dos dados gerados no presente estudo foram selecionadas quatro formas, a saber: coeficiente de

variação, índice de DNA, estimativa da porcentagem de células na fase S e porcentagem de aneuploidia.

Cálculo do coeficiente de variação (CV)

O coeficiente de variação, geralmente representado pelo pico G_1 do DNA diplóide, é uma maneira bastante adequada de representar a qualidade dos dados do DNA. O CV foi calculado de acordo com a equação abaixo, com base no fato de o pico do G_1 poder ser representado por uma distribuição normal: $CV = W/(M \times 2,35)$. Onde: W representa toda a extensão do pico de G_1 na metade máxima da altura e M, o número do canal do pico de G_1 .

Cálculo do índice de DNA

Os princípios básicos pelos quais a aneuploidia do DNA é reconhecida e que se usam para o cálculo do índice de DNA são utilizados internacionalmente⁽¹⁶⁾. Em histogramas que exibem dois ou mais picos de G_1 (**Figura 1**), tanto o pico do índice de DNA quanto a aneuploidia do DNA são calculados com referência na posição do pico G_1 de células diplóides. Por exemplo, na Figura 1, o tumor com o pico de G_1 tem duas vezes a quantidade de DNA se comparado com o pico de G_1 de células com DNA diplóide (**Figura 2**) e, assim, tem o índice de DNA (DI) de 2. O índice de DNA de 1,5 pode significar um pico de DNA aneuplóide com 50% a mais de DNA que o normal. A aneuploidia do DNA só pode ser reconhecida nas peças quando dois ou mais picos de G_1 são evidentes. Para os espécimes de tecido fresco, em que os dois picos estão próximos, o DNA padrão pode ser usado para confirmar qual dos picos G_1 é diplóide. Se apenas células com DNA diplóide estão presentes, o DI é descrito como sendo de 1.

Cálculo da fase de síntese celular (fase S)

Para estimativa da fração da fase S foram utilizados o método de Baisch, Göhde, Linden para os histogramas com DNA diplóides e uma modificação deste método para os histogramas com DNA aneuplóides. Em resumo, isto envolve a colocação dos canais de pico de G_1 e G_2 em um retângulo (Figura 1). A altura do retângulo é determinada olhando-se os números de células nos dez canais centrais da região da fase S e usando-se isto para calcular o número médio de células por canal. Para histogramas com DNA aneuplóide, a porcentagem de células aneuplóides na fase S pôde ser estimada de uma maneira semelhante, desde que a altura do retângulo (Figura 2) fosse calculada usando-se uma parte do histograma não-sobreposto à distribuição do DNA diplóide⁽¹⁾.

Porcentagem de células aneuplóides

Foram considerados os valores percentuais das células com histogramas característicos de aneuploidia, em relação ao total dos demais histogramas encontrados pelos diversos canais da citometria de fluxo.

Análise estatística

As médias do coeficiente de variação, do índice de DNA, da porcentagem de células na fase S e da porcentagem de

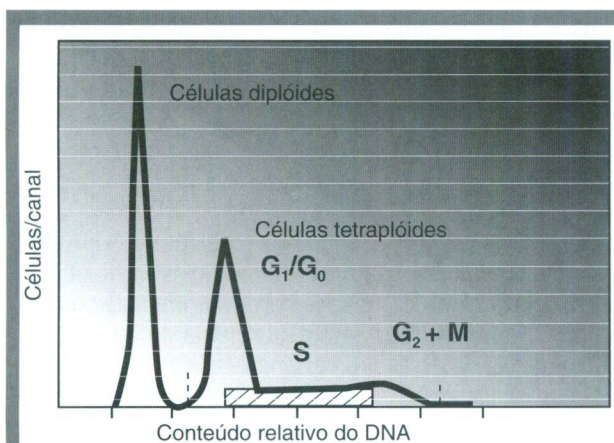


Figura 1: Histograma do DNA de um tumor tetraplóide no qual o pico de G_1 tem duas vezes a quantidade normal de DNA ($DI = 2$)

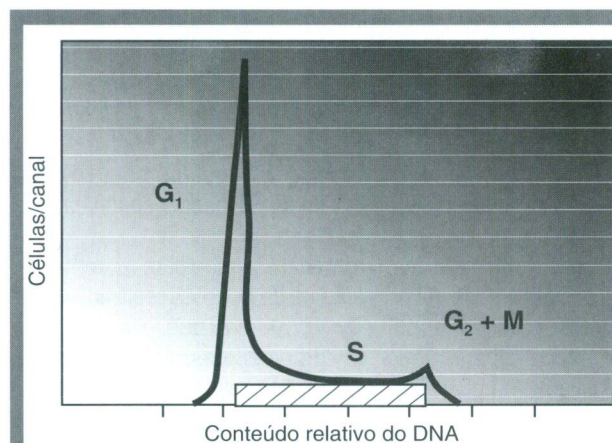


Figura 2: Histograma do DNA de um tumor diplóide. A fase S foi calculada encaixando-se um retângulo para representar a fase S (parte hachurada)

células aneuplóides foram comparadas entre os grupos de aspirados citológicos com os achados produzidos pela citometria para o material obtido com a desparafinização das peças histológicas, através do teste t de Student para amostras pareadas. Estabeleceu-se o nível de significância em 5%.

Resultados

Para o coeficiente de variação (CV) observou-se que a média foi de 6,05 ($\pm 1,6$ com variação de 3,2 a 9,3) para os aspirados da PAAF e de 6,96 ($\pm 2,13$ com variação de 3,9 a 11) para os da peça cirúrgica.

Em relação ao índice de DNA a média para o material obtido com os aspirados citológicos foi de 1,6 ($\pm 0,5$ com variação de 1 a 2,5) e de 1,49 ($\pm 0,42$ com variação de 1 a 2) para os provenientes da peça cirúrgica.

Na análise da porcentagem de células na fase S observou-se uma média de 7,2 ($\pm 6,34$ com variação de 1,1 a 16,7) e de 5,85 ($\pm 4,73$ com variação de 0 a 14) para o material produzido da peça cirúrgica.

Quanto à porcentagem de células aneuplóides a média produzida pelos aspirados do dispositivo de autovácuo foi de 38,2 ($\pm 24,7$ com variação de 6 a 83), e para a

peça cirúrgica, a média foi de 29,8 (± 20 com variação de 6 a 75). Usando o teste t pareado, comparando as médias das variáveis estudadas pela citometria de fluxo, de acordo com o material utilizado, observamos uma diferença significativa entre as médias do coeficiente de variação (Tabela 2).

Discussão

A citometria de fluxo, por mais de uma década, tem sido reconhecida como um poderoso método no estudo do prognóstico do câncer de mama. Com a utilização de tecido arquivado em parafina, ou mesmo de fragmentos congelados, vários estudos mostram que tanto o estudo do DNA quanto a proliferação celular (fase S) correlacionam-se independentemente com o comportamento dos carcinomas mamários^(3, 4, 15).

Há de se ressaltar que houve uma diferença significativa observada nas médias do coeficiente de variação entre os aspirados de PAAF e o grupo de peças cirúrgicas. A menor média de CV para os aspirados pode indicar que esse material seja ainda melhor para a obtenção dos histogramas que aquele proveniente de peças cirúrgicas arquivadas em para-

Tabela 2 – Análise das médias das variáveis estudadas pela citometria de fluxo comparando-se os aspirados da PAAF com a peça cirúrgica

Variável	Material (A)	Aspirados de PAAF	Peça cirúrgica	valor de p
		X (DP)	X (DP)	Teste t pareado
CV		6,05 (1,6)	6,96 (2,13)	0,05
Índice de DNA		1,6 (0,5)	1,49 (0,4)	0,1
Fase S		7,2 (6,34)	5,85 (4,73)	0,2
% aneuploidia		38,2 (24,7)	29,8 (20)	0,4

final. Histogramas mostrando alta qualidade do DNA costumam ter um baixo CV e um pico de G_1 aproximadamente muito perto da distribuição normal. Isto permite o julgamento da qualidade dos dados apresentados.

Outros autores, estudando aspirados de PAAF para uso na citometria de fluxo, também conseguiram bons resultados e salientaram a possibilidade do seu uso na prática clínica^(7, 11-13, 19).

Deve-se notar que o material aspirado para a citometria, na presente série, foi proveniente de punções realizadas após a ressecção do tumor (*ex vitro*), em que o número de hemácias é bem menor se comparado às punções quando realizadas na paciente (*in vivo*). Ratificando a boa qualidade do material obtido através de aspirados, Klemi e Joensuu fizeram uma comparação direta entre os aspirados e a peça cirúrgica arquivada em parafina. Eles observaram (*in vivo*) que o coeficiente de variação do material proveniente das punções foi menor que os obtidos com a suspensão desparafinizada⁽¹¹⁾.

Na última década, novas perspectivas têm surgido para os aspirados da PAAF. Assim, Bozzetti *et al.* (1997), após estudarem a associação da dosagem do KI-67 com a fração de células na fase S, utilizando aspirados de PAAF, passaram a recomendar que esta associação fosse utiliza-

da na abordagem pré-operatória de pacientes que serão submetidas a quimioterapia neo-adjuvante⁽⁵⁾. A realização de punções seriadas durante a quimioterapia neo-adjuvante, com o intuito de verificar o comportamento tumoral através da cinética celular e conseqüente monitorização de resposta, também já foi aventada por alguns pesquisadores^(12, 19).

Em outro trabalho, conduzido no Instituto Curie (Paris), os autores observaram que o mesmo aspirado utilizado para determinação dos receptores por imunistoquímica pode ser aproveitado para a citometria de fluxo⁽²⁰⁾. Na Universidade de São Paulo, Pestana *et al.* (1991) observaram a possibilidade de se utilizar o mesmo esfregaço para determinação de receptores de estrogênio e da ploidia nos carcinomas ductais⁽¹⁸⁾.

Conclusão

Os aspirados da PAAF são bastante confiáveis para a realização da citometria de fluxo, apresentando um coeficiente de variação menor que o da peça cirúrgica, mostrando que pode ser ainda melhor para a análise que um fragmento histológico desparafinado.

Referências bibliográficas

1. BAISCH H, GÖHDE W, LINDEN WA. Analysis of PCP-data to determine the fraction of cells in the various phases of cell cycle. *Radiat Environ Biophys* 1975; 12: 31-9.
2. BARBOSA EM. Análise da DNA ploidia e porcentagem de células em fase S, determinada por citometria de fluxo e de outras variáveis prognósticas em carcinomas primários de mama. São Paulo: 1995. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina/Universidade de São Paulo.
3. BARBOSA EM. Análise da porcentagem da DNA ploidia e de células em fase S, determinada por citometria de fluxo e por outras variáveis prognósticas em carcinomas primários da mama. *Rev Bras Cancerol* 1998; 44: 25-34.
4. BERGERS E, VAN DIEST PJ, BAAK JPA. Cell cycle analysis of 932 flow cytometry DNA histograms of fresh frozen breast carcinoma material. Correlations between flow cytometry, clinical, and pathologic variables. *Cancer* 1996; 77: 2258-66.
5. BOZZETTI C, NIZZOLI R, CAMISA R *et al.* Comparison between Ki-67 index and S-phase fraction on fine-needle aspiration samples from breast carcinoma. *Cancer Cytopathol* 1997; 81: 287-92.
6. CAMPLEJOHN RS, MACARTNEY JC, MORRIS RW. Measurement of S-phase fractions in lymphoid tissue comparing fresh versus paraffin-embedded tissue and 4' 6' -diamidino-2 phenylindole dihydrochloride versus propidium iodide staining. *Cytometry* 1989; 10: 410-6.
7. DAVEY DD, BANKS ER, JENNINGS D, POWELL DE. Comparison of nuclear grade and DNA cytometry in breast carcinoma aspirates to histologic grade in excised cancers. *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 708-13.
8. EWERS SB, ATTEWELL R, BALDETORP B, BORG A, LANGSTROM E, KILLANDER D. Prognostic potential of flow cytometric S-phase and ploidy prospectively determined in primary breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat* 1991; 20: 93-108.
9. FREITAS Jr. R, GIRALDO PC, RETTORI O, VIEIRA-MATOS AN, TAMBASCIA JK. Fine needle aspiration biopsy of solid tumors by auto-vacuum system: a study in rats. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18: 605-7.
10. HEDLEY DW, FRIEDLANDER ML, TAYLOR IW, RUGG C, MUSGROVE EA. DNA flow cytometry of paraffin-embedded tissue. *Cytometry* 1984; 5: 660-1.
11. KLEMI PJ, JOENSUU H. Comparison of DNA ploidy in routine fine needle aspiration biopsy samples and paraffin-embedded tissue samples. *Anal Quant Cytol Histol* 1988; 10: 195-9.
12. LEVACK PA, MULLEN P, ANDERSON TJ, MILLER WR, FORREST APM. DNA analysis of breast tumour fine needle aspirates using flow cytometry. *Br J Cancer* 1987; 56: 643-6.
13. MARTELLI G, DAIDONE MG, MASTORE M *et al.* Combined analysis of ploidy and cell kinetics on fine-needle aspirates from breast tumors. *Cancer* 1993; 71: 2522-7.
14. MELAMED MR, LINDMO T, MENDELSON ML. *Flow cytometry & sorting*. 2ª ed. New York: Wiley-Liss. 1990.
15. O'REILLY SM, CAMPLEJOHN RS, BARNES DM. DNA index, s-phase fraction, histological grade and prognosis in breast cancer. *Br. J. Cancer* 1990; 61: 671-4.
16. ORMEROD MG. *Flow cytometry*. Oxford: Bios. 1994.
17. PAULINELLI RR, FREITAS Jr. R, MOREIRA MAR. Punção por agulha fina no diagnóstico de nódulos mamários palpáveis: descrição das diferentes técnicas e sua importância. *Rev Bras Mastol* 1998; 8: 157-63.
18. PESTANA CB, DONOZO N, PINTO AJ, ALMEIDA PCC, MACHADO-SANTELLI GM. Sequential determination of immunocytochemical estrogen receptor and nuclear DNA content in fine needle biopsies from breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 1991; 19: 39-46.
19. SPYRATOS F, BRIFFOD M, TULIANA-HULIN M *et al.* Sequential cytopunctures during preoperative chemotherapy for primary breast carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 470-5.
20. VIELH P, MAGDELENAT H, MOSSERI V, REMVIKOSY, BONITOL. Immunocytochemical determination of estrogen and progesterone receptors on 50 fine-needle samples of breast cancer: a prospective study including biochemical correlation and DNA flow cytometric. *Am J Clin Pathol* 1992; 97: 254-61.

Endereço para correspondência

Ruffo de Freitas Júnior
Av. T-4 835/901 - Setor Bueno
CEP 74230-030 - Goiânia-GO
Tel: (62) 243-7244
e-mail: ruffo@medicina.ufg.br

Tratamento cirúrgico do câncer de mama: experiência de 27 anos do Hospital Erasto Gaertner

Surgical treatment of breast cancer: 27-years experience of Erasto Gaertner Hospital

Sérgio Bruno Bonatto Hatscbach
José Clemente Linhares
João Antônio Guerreiro
Luis César Bredt
Leandro Carvalho Ribeiro
Rafael de Almeida Tirapelle
Leo Fernando Ditzel Filho
Elcio Kupka
Rodrigo Emygdio do Nascimento

Resumo

O último século foi de extraordinária evolução na apresentação clínica, no entendimento biológico e no manejo do câncer de mama. Estudos clínicos randomizados demonstraram claramente que procedimentos cirúrgicos menos radicais são tão efetivos como aqueles desenvolvidos na virada do século, como a mastectomia radical. Este estudo foi realizado com o objetivo de demonstrar a evolução do tratamento cirúrgico do câncer de mama na instituição no que se refere à radicalidade cirúrgica. Através da correlação da modalidade cirúrgica e do período que este tratamento foi realizado com o estágio clínico da doença, relatando também os índices de recidiva local, foi possível caracterizar três décadas distintas no que se refere à radicalidade cirúrgica do tratamento do câncer de mama no Hospital Erasto Gaertner.

Abstract

The last century was a period of extraordinary evolution in understanding breast cancer biological behavior and treatment. Randomized trials have clearly demonstrated that conservative surgical procedures are equally effective as those procedures developed one century ago, as radical mastectomy. This trial was set up in order to demonstrate the evolution of the breast cancer surgical treatment at Erasto Gaertner Hospital. Correlating the surgical procedure and the period when it was done with the lesion TNM staging, and also reporting the local recurrences data, it was possible to demonstrate three distinct decades concerning the radicality in surgical treatment of breast cancer at Erasto Gaertner Hospital.

Unitermos

Cirurgia
Mama
Tratamento

Key words

Surgery
Breast
Treatment

Introdução

Um século atrás, William Halsted publicou seu primeiro trabalho sobre a mastectomia radical para o controle do câncer de mama⁽¹²⁾. Naquela época a típica apresentação do câncer de mama era o que nós classificamos hoje como doença localmente avançada: os pacientes de Halsted possuíam tumores grandes, *bulky* e geralmente ulcerados.

Uma revisão posterior demonstrou que a recorrência local foi dramaticamente reduzida pela mastectomia de Halsted, mas a curvas de cura a longo prazo não se modificaram⁽¹⁵⁾. Por isso, devido às melhores taxas de controle local, este procedimento cirúrgico rapidamente se tornou *standard*.

À medida que os médicos desenvolveram o conceito do diagnóstico precoce, as curvas de sobrevida melhoraram; contudo estas melhorias se estabilizaram em 1920 e 1930, trazendo frustração aos cirurgiões da época. Os cirurgiões acreditavam que a falha do tratamento a longo prazo significava que o tumor não havia sido completamente ressecado. Conseqüentemente, procedimentos como a mastectomia radical estendida e a mastectomia super-radical foram se tornando evidentes, com o objetivo de aumentar a abrangência da ressecção cirúrgica; e, quando a radioterapia se tornou possível na prática clínica, esta foi adicionada como terapia adjuvante, mas nenhuma destas medidas foi acompanhada de melhora nas curvas de cura.

Em experimentos de laboratório em 1950, Fisher demonstrou as comunicações venolinfáticas existentes

Aceito para publicação em outubro de 2002.

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

na mama, demonstrando que as partículas injetadas na circulação linfática rapidamente surgiam na rede venosa^(7,8). Estes experimentos levaram à reconsideração do papel do linfonodo como um filtro, e surgiu a possibilidade de uma doença sistêmica já estar estabelecida muito antes que o diagnóstico clínico fosse feito. A hipótese de Fisher indicava que as variações no tratamento local e regional não influenciavam a cura a longo prazo. A conclusão é que uma terapia sistêmica seria necessária, levando então aos estudos clínicos de terapia sistêmica adjuvante.

A doença à distância não existe em função do método cirúrgico. Estudos randomizados confirmaram que a doença à distância requer um tratamento distinto: quimioterapia. A real questão cirúrgica sobre o tratamento local se refere a quanto tecido deve ser ressecado para prevenir a recorrência local. Esta decisão deve ser feita não se seguindo os sentidos intuitivos, mas usando-se as informações de estudos científicos.

Este estudo foi realizado com o objetivo de demonstrar a evolução do tratamento cirúrgico de câncer de mama na instituição no que se refere à radicalidade cirúrgica, avaliando também as taxas de recidiva locorregional nas modalidades de tratamento.

Materiais e métodos

Foram avaliados retrospectivamente os prontuários de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de câncer de mama (mastectomia radical, mastectomia radical modificada ou quadrantectomia + esvaziamento axilar) na instituição, no período de abril de 1973 a dezembro de 1999, sendo revistos parâmetros clínicos e de tratamento, conforme protocolo direcionado. As informações foram coletadas a partir da análise dos prontuários obtidos junto ao Serviço de Arquivo Médico (Same) do Hospital Erasto Gaertner.

O protocolo consiste em dados de caráter demográfico (sexo, idade), estágio clínico inicial da doença (TNM), modalidade cirúrgica empregada, data do procedimento cirúrgico, ocorrência de recidiva local ou à distância e condições clínicas do paciente na última revisão (assintomático, óbito relacionado à doença, óbito por outras causas, vivo com doença à distância, vivo com doença local). Foram excluídos os prontuários de pacientes cujas informações pertinentes aos objetivos deste estudo não foram detalhadas adequadamente ou que apresentaram perda do seguimento na evolução.

A população de pacientes submetida a quadrantectomia + esvaziamento axilar obrigatoriamente recebeu complementação pós-operatória com radioterapia externa na mama inteira em campos tangenciais opostos associada a um reforço em leito tumoral, este sob a forma de radioterapia externa ou braquiterapia com implante de irídio 192. A dose de 45Gy a 50Gy tipicamente utilizada na mama inteira foi fracionada em 1,8Gy a 2Gy.

No caso de margens positivas após o tratamento cirúrgico, a reexcisão foi o procedimento de rotina utilizado nestes pacientes, conforme protocolo do Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Erasto Gaertner.

O período mínimo de seguimento dos pacientes foi de dois anos, correspondendo àqueles pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico no período de dezembro de 1999.

As informações obtidas junto à análise dos prontuários foram processadas com o auxílio do *software* SPSS-PC 4.01, sob a supervisão do Serviço de Estatística da instituição.

Resultados

Na análise do total de prontuários, 77% eram elegíveis, correspondendo a 2.144 pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico do câncer de mama no período de abril de 1973 a dezembro de 1999, com média de idade de 45,3 anos (**Figura 1**).

Do período de 1973 a 1980 foram realizadas 315 cirurgias, com a mastectomia radical (Halsted) correspondendo a 100% dos procedimentos realizados; de 1981 a 1990 foram realizados 587 procedimentos, sendo 31% mastectomia radical, 60% mastectomia radical modificada e 9% quadrantectomia + esvaziamento axilar, e no período de 1991 a 1999 foram realizados 1.242 procedimentos, sendo 2% mastectomia radical, 76% mastectomia radical e 22% quadrantectomia + esvaziamento axilar (**Figura 2**).

Estadiamento clínico (TNM)

A distribuição de acordo com o estágio clínico (TNM) em cada modalidade cirúrgica está ilustrada na **Tabela 1**.

Recidiva locorregional

As taxas de recidiva locorregional de acordo com os estágios clínicos (TNM) estão ilustradas na **Tabela 2**.

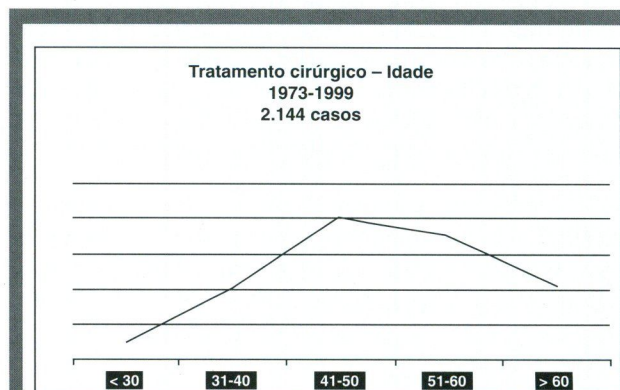


Figura 1: Média de idade dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico do câncer de mama, de 1973 a 1999, no Hospital Erasto Gaertner

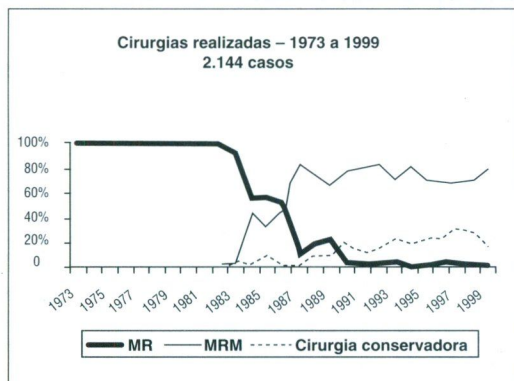


Figura 2: Total de cirurgias realizadas de 1973 a 1999 (MR = mastectomia radical, MRM = mastectomia radical modificada)

Discussão

Poucos estudos de tratamento conservador do câncer de mama foram publicados nos anos 1950 e 1960. Embora os resultados fossem similares àqueles obtidos com a cirurgia radical, a comunidade cirúrgica foi relutante em aceitar estes resultados devido à natureza retrospectiva e seletiva dos resultados. Após este período, seis estudos randomizados foram realizados e confirmaram que a cirurgia radical e o tratamento conservador tinham benefícios terapêuticos equivalentes^(5, 10, 11, 16-18), demonstrando claramente que procedimentos cirúrgicos menos radicais são tão efetivos como aqueles desenvolvidos na virada do século, como a mastectomia radical. De uma maneira geral o estabelecimento da quadrantecto-

mia e da radioterapia mamária como o tratamento de escolha para o câncer operável de mama acarretou uma significativa melhora da qualidade de vida, reduzindo o impacto psicossocial da doença.

Na decisão do tratamento locorregional adequado, uma preocupação presente é se uma eventual recidiva local após o tratamento conservador irá resultar em disseminação tumoral e metástases à distância, que poderiam ser evitadas com a mastectomia primária⁽¹³⁾. Existem consideráveis evidências de que este não é o caso. Os resultados do protocolo B-06 demonstraram que, embora as pacientes com recidiva locorregional tenham sido mais propensas a apresentarem doença sistêmica, não houve diferenças na evolução entre as pacientes mastectomizadas e as submetidas a tratamento conservador⁽⁶⁾. Portanto a recidiva locorregional é um indicador da doença à distância, mas não uma causa desta, pois, a despeito do aumento da recidiva local, não houve aumento da frequência de metástases à distância no grupo tratado com terapia conservadora da mama.

Estes aspectos do controle locorregional são confirmados pelo protocolo B-04, onde a presença de linfonodos não-tratados não fez diferença na sobrevida das pacientes, mesmo que 20% destas tenham apresentado linfonodos clinicamente evidentes no seguimento, necessitando de esvaziamento axilar tardio⁽⁹⁾.

De uma maneira geral, no câncer de mama sistêmico as variações na terapia locorregional não parecem ter qualquer efeito na sobrevida.

Um aspecto importante no tratamento local é a obtenção de margens cirúrgicas livres. Muitos estudos demonstraram que a presença de margens positivas

Tabela 1 – Estadiamento clínico (TNM) de acordo com a modalidade cirúrgica

	EC I	EC II	EC III	EC IV	Não-estadiável
MR (615)	4%	30%	41%	12%	13%
MRM (1.219)	9%	55%	30%	1%	5%
Quadrantectomia + linfadenectomia (310)	59%	40%	-	-	1%

MR = mastectomia radical; MRM = mastectomia radical modificada.

Tabela 2 – Recidiva locorregional de acordo com o estágio clínico (TNM) e a modalidade cirúrgica

	EC I	EC II	EC III
MR	5,6%	6,4%	10%
MRM	5,4%	6,8%	8,5%
Quadrantectomia + linfadenectomia	5,8%	6,5%	-

MR = mastectomia radical; MRM = mastectomia radical modificada.

Tabela 3 – Taxas de recidiva locorregional em seis grandes estudos realizados nas décadas de 1970 e 1980

Estudo	Data	Número de pacientes	Estádio clínico	Recidiva local	
				Mastectomia	Tratamento conservador
Institut Gustave-Roussy ⁽³⁾	1972-1979	179	I-II (≤ 2cm)	18	13
Istituto Nazionale ⁽¹⁸⁾	1973-1980	701	I-II (≤ 2cm)	7	11
NSABP-06 ^(6, 9, 10)	1976-1984	1.406	I-II (≤ 4cm)	ND	10
National Cancer Institute ⁽¹⁴⁾	1979-1989	237	I-II (≤ 5cm)	10	5
EORTC ⁽¹¹⁾	1980-1986	903	I-II (≤ 5cm)	8	10
DBCG ⁽⁴⁾	1983-1989	905	I-III (T1-4)	ND	2,4

têm impacto sobre a taxa de recidiva local, ressaltando a necessidade de margens microscópicas negativas^(1, 2), embora mesmo com margens positivas a maioria destas pacientes não vá apresentar recidiva local, com 90% dos pacientes permanecendo livre de doença local quando estas margens são focalmente positivas⁽³⁾.

De acordo com os estádios clínicos (TNM), as taxas de recidiva locorregional em nosso estudo foram:

- no grupo submetido a mastectomia radical: EC I = 5,6%, EC II = 6,5% e EC III = 10%;
- no grupo submetido a mastectomia radical modificada: EC I = 5,4%, EC II = 6,3% e EC III = 8,5%;
- no grupo submetido a tratamento conservador: EC I = 5,8% e EC II = 6,7%. A **Tabela 3** demonstra as taxas de recidiva local dos seis principais estudos realizados nas décadas de 1970 e 1980 comparando as modalidades de tratamento radical e conservadora do câncer de mama.

A análise das informações deste estudo nos permite caracterizar três décadas distintas no que se refere à cirurgia do câncer de mama no Hospital Erasto Gaertner. Inicialmente, no período de 1973 a 1980, a mastectomia radical representou a única modalidade cirúrgica realizada, constituindo a totalidade de procedimentos realizados; já no período de 1981 a 1990 a mastectomia radical modificada correspondeu a 60% das cirurgias, sendo que a implantação da quadrantectomia com esvaziamento axilar se iniciou neste período (9% dos procedimentos). A partir de 1991 até 1999 ocorreu um aumento progressivo do número de procedimentos conservadores, correspondendo a 22% das cirurgias realizadas neste período. Estes dados representam a evolução do tratamento cirúrgico no que se refere à radicalidade cirúrgica, refletindo os avanços obtidos neste período na abordagem e na terapêutica do câncer de mama.

Referências bibliográficas

1. ABNER A, GELMAN R, CONNOLLY *et al.* The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994; 74: 1746-51.
2. ANSCHER MS, JONES P, PROSNITZ LR *et al.* Local failure and margin status in early-stage breast carcinoma treated with conservation surgery and radiation therapy. *Ann Surg* 1993; 218: 22-8.
3. ARRIAGADA R, LÉ MG, ROCHARD F *et al.* Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy breast cancer Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1558.
4. BLICHERT-TOFT M, ROSE C, ANDERSEN JA *et al.*: Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. *Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11: 19.
5. CALLE R, VILOQ JR, ZAFRANI B *et al.* Local control and survival of breast cancer treated by limited surgery followed by irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 873-8.
6. FISHER B, BAUER M, MARGOLESE R *et al.* Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985; 312: 665-73.
7. FISHER B, FISHER ER. Barrier function of lymph nodes to tumor cells and erythrocytes. *Cancer* 1967; 20: 1913.
8. FISHER B, FISHER ER. Transmigration of lymph nodes by tumor cells. *Science* 1966; 152: 1397-8.
9. FISHER B, REDMOND C, FISHER ER *et al.* Ten-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985; 312: 674-81.
10. FISHER B, REDMOND C, POISSON R *et al.* Eight-year results of a

- randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 320: 822-8.
11. FOWBLE BL, SOLIN LJ, SCHULTZ DJ, GOODMAN RL. Ten-year results of conservative surgery and irradiation for stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 269-77.
 12. HALSTED WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1907; 56: 1-19.
 13. HELLMAN S. The natural history of small breast cancers: The David A. Karnovsky Memorial Lecture. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2229-34.
 14. JACOBSON JA, DANFORTH DN, COWAN KH *et al*. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 907.
 15. LEWIS D, RIENHOFF WF. A study of results of operations for cure of cancer of the breast: John Hopkins Hospital 1889-1931. *Ann Surg* 1932; 95: 336-400.
 16. LICHTER AS, LIPPMAN ME, DANFORTH DN *et al*. Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1992; 10: 976-83.
 17. VAN DONGEN JA, FENTIMEN IS. Randomized clinical trials to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 Trial. *Monogr Natl Cancer Inst* 1992; 11: 15-8.
 18. VERONESI U, BANFI A, SALVADORI B *et al*. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term result of a randomized trial. *Eur J Cancer* 1990; 26: 668-70.

Endereço para correspondência

Sérgio Bruno B. Hatscbach
Serviço de Ginecologia e Mama
Hospital Erasto Gaertner
Rua Dr. Ovande do Amaral 201 - Curitiba-PR
Tel.: (41) 361-5000

Abertas as inscrições para Título de Especialista em Mastologia 2003

Início das inscrições 05/05

Recebimento das inscrições (ficha, *curriculum*, cheque) até 18/07

Prova escrita 25/10

Prova oral 26/11

Locais da prova escrita São Paulo • Rio de Janeiro • Porto Alegre

• Salvador • Belo Horizonte

Local da prova oral São Paulo

Informações e inscrições

Sede Nacional da Sociedade Brasileira de Mastologia

Praça Floriano, 55/801 – Centro

CEP 20031-050 – Rio de Janeiro-RJ

Tels.: (21) 2220-7711/7111

Fax: (21) 2524-6227

e-mail: secretaria@sbmastologia.com.br

Instruções e modelo para *curriculum vitae* estão disponíveis
na *home page* da SBM: www.sbmastologia.com.br

Taxas de inscrição

R\$ 250,00

Sócio da SBM (quite 2003)

R\$ 550,00

Não-sócio da SBM

PCNA como fator prognóstico do câncer de mama em estágio clínico II

PCNA as prognostic factor of breast cancer clinical stage II

Olavo Pedroso Cezar Junior
Gustavo Antonio de Souza
Marcelo Alvarenga

Resumo

O objetivo deste trabalho foi estudar o fator de proliferação celular (PCNA) de mulheres com carcinoma de mama estágio clínico II e correlacioná-lo com a evolução da paciente. Foi realizado um estudo retrospectivo com 74 mulheres do Ambulatório de Mastologia do Hospital de Ensino São Francisco, da Universidade São Francisco, de Bragança Paulista. Estas mulheres foram tratadas com cirurgia, e as que apresentaram comprometimento axilar receberam terapia adjuvante com quimioterapia, radioterapia e hormonoterapia. O seguimento médio foi de 68,7 meses e a idade média, de 53,1 anos (variando de 30 a 82 anos). Quanto à sobrevida total e à sobrevida livre de doença, não houve diferença significativa. Com este resultado, concluímos que o PCNA não foi considerado fator prognóstico, em nossos casos, para pacientes com câncer de mama estágio clínico II.

Abstract

The purpose of this work was to study the proliferating cell nuclear antigen (PCNA) of women with breast cancer clinical stage II and correlate it with the patient's evolution. A retrospective study of 74 women from the mastology clinic at the São Francisco University Hospital in Bragança Paulista was carried out. These women were treated with surgery, and those who presented axillary lymphonodal involvement received adjuvant therapy with chemotherapy, radiotherapy and hormonotherapy. The average follow-up was 68.7 months and the average age was 53.1 years (range: 30-82 years old). Regarding the overall survival and disease-free survival there was no significant difference from these results. We concluded that the PCNA should not be considered a prognostic factor, in our cases, for patients with breast cancer clinical stage II.

Introdução

Atualmente o câncer de mama é um problema de saúde pública no Brasil⁽⁹⁾. Sua incidência aumenta lenta e progressivamente, atingindo, inclusive, as mulheres jovens. Para o ano de 2001 está prevista a ocorrência de cerca de 305.330 casos novos de câncer, com 117.550 óbitos. Destes, 154.880 no sexo feminino, dos quais 31.590 deverão ser de mama (36,4/100 mil mulheres), com 8.670 óbitos. No estado de São Paulo a incidência desta patologia é de 60,3/100 mil mulheres, sendo esperados 11.440 novos diagnósticos e 2.800 óbitos. Com estes números

constata-se que o carcinoma de mama é a principal causa de morte por neoplasia no sexo feminino, tanto no estado de São Paulo como no restante do Brasil⁽¹⁵⁾.

Vários fatores impedem seu diagnóstico precoce: a estrutura anatômica da mama, o pudor exagerado das mulheres mais idosas e o desconhecimento e o temor a respeito do assunto. Por tratar-se de doença com alto poder de metastatização, um número significativo de pacientes morre antes dos cinco anos de evolução, após o tratamento primário. É doença de evolução pouco previsível. Sua história natural e seu prognóstico variam muito e tumores muito pequenos (milimétricos) podem apresentar alto potencial metastático^(17, 18).

Unitermos

Imunoistoquímica
Câncer de mama
PCNA
Fator prognóstico

Key words

Immunohistochemistry
Breast cancer
PCNA
Prognostic factor

Aceito para publicação em novembro de 2002.

Universidade Estadual de Campinas. Estudo avaliado e aprovado pela Comissão de Pesquisa do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp e pelo Comitê de Ética da Universidade São Francisco, sendo cumpridos os termos da Resolução 196 do Conselho Nacional de Saúde.

Alguns fatores interferem na evolução do carcinoma, como, por exemplo: idade da paciente, volume tumoral, propagação às estruturas adjacentes (principalmente linfonodos), tipo histológico e receptor hormonal, fatores estes que permitem ao médico antever a possível evolução da doença e propor terapia adjuvante.

Os fatores prognósticos são os dados clínicos, anatomopatológicos e as características biológicas da paciente e seu tumor. Eles irão prever a evolução da doença, como, por exemplo, a probabilidade da recidiva local ou sobrevida da paciente quando não-tratada. Na prática, significa ausência de tratamento adjuvante adicional após a cirurgia inicial^(3, 20).

Deve-se, no entanto, conhecer novos fatores prognósticos para diminuir a propagação da doença através do tratamento sistêmico adjuvante, intervindo previamente, permitindo, assim, maior sobrevida sem doença⁽²¹⁾.

O carcinoma apresenta uma interação individualizada com a paciente e com o potencial de malignidade. Houve, nas últimas décadas, grande avanço nos métodos terapêuticos da neoplasia mamária, embora ela não tenha evolução igual para todas as mulheres. O estudo dos fatores prognósticos irá orientar na individualização da terapêutica a ser instituída em cada caso^(25, 26).

Os fatores prognósticos e preditivos são úteis nas seguintes situações:

- identificação da paciente cujo prognóstico é bom e para quem, após o tratamento cirúrgico inicial, a terapia adjuvante não trará maiores benefícios;
- identificação da paciente cujo prognóstico é ruim, onde tratamento mais agressivo se faz necessário;
- identificação das pacientes que são resistentes ou responsivas a determinadas formas de terapia⁽⁵⁾.

A fim de enquadrar as pacientes deste estudo em uma das situações acima descritas, serão estudados alguns fatores por elas apresentados, para individualizá-las na condição de risco para má evolução da doença e, assim, poder intervir preventivamente.

Portanto o fator prognóstico a ser estudado, por sua importância e pela fácil realização de seu estudo^(14, 22), será o fator de proliferação celular (PCNA).

A medida do tempo de duplicação tumoral mostra a agressividade do tumor e é diretamente proporcional à sobrevida da paciente. Gershon-Cohen, Berger e Klickstein (1963) descreveram pela primeira vez o tempo de duplicação dos tumores mamários. Este tempo variou de 23 a 209 dias. Mas como existem mulheres com tumores grandes e longa sobrevida, Denoix (1970) enfatizou que importante é o tempo que o tumor leva para chegar a determinado tamanho, e não o tempo e o tamanho isoladamente.

O PCNA é uma proteína DNA-polimerase, de 36kDa, que está presente nas células quando da replicação ou síntese de DNA. Aparece no núcleo na fase G1 tardia, aumenta durante a fase S e diminui na G2 e M, estando, portanto, correlacionada à proliferação celular^(7, 17, 19, 27).

Para sua coloração utiliza-se um anticorpo monoclonal, o PC 10, que reconhece o epitopo do PCNA humano^(1, 4, 7, 24, 27).

Tahan *et al.*⁽²⁷⁾ e Haerslev e Jacobsen⁽¹³⁾ relataram estar o alto índice de PCNA relacionado à piora na sobrevida e

ao curto período livre de doença, em comparação com o baixo índice, e esta diferença foi estatisticamente significativa. Relataram também que esta diferença só foi encontrada após cinco anos de seguimento. Outros autores⁽¹¹⁾ não chegaram à mesma conclusão, porém o seguimento foi de quatro anos. Cummings *et al.*⁽⁷⁾ estudaram 68 mulheres, com seguimento de cinco anos, e não encontraram resultado significativo quando avaliaram PCNA e sobrevida total, sobrevida livre de doença, comprometimento axilar, grau histológico e tamanho tumoral. Concluíram que o PCNA não deve ser usado ainda como marcador tumoral para câncer de mama.

Altos índices de PCNA relacionados com a pior sobrevida em mulheres com axila negativa e sem significância em mulheres com axila positiva foram encontrados por Schönborn *et al.*⁽²³⁾

Sheen-Chen *et al.*⁽²⁴⁾ chegaram à conclusão de que o PCNA era bom fator prognóstico para câncer de mama em mulheres com axila positiva. No entanto Agarwal *et al.*⁽¹⁾ não encontraram relação entre PCNA e comprometimento axilar.

Mulheres com axila negativa sem terapia adjuvante após cirurgia foram estudadas por Bianchi *et al.*⁽⁴⁾, que concluíram ser o PCNA um bom método prognóstico, mas que deve ser associado a outro fator e não deve ser utilizado sozinho.

A avaliação da possível resposta das pacientes ao câncer de mama é importante para se planejar o tratamento ideal. Um só fator prognóstico não pode determinar todo o *status* da paciente; o médico deve considerar todos os fatores⁽²⁴⁾. Neste trabalho serão estudados alguns deles, na esperança de encontrar os que possam ajudar na decisão do tratamento.

Muitas decisões terapêuticas adjuvantes são tomadas tendo-se em vista o estadiamento clínico (tamanho tumoral e envolvimento axilar). No entanto aproximadamente 30% das mulheres cujo tumor não apresenta comprometimento axilar dentro dos primeiros cinco anos de seguimento irão apresentar recorrência da doença. Com base nisso, é imperativo haver outros fatores prognósticos que orientem para a realização de uma terapia adjuvante nessas mulheres e, assim, evitar tais recidivas.

O estágio clínico II foi estudado por ser encontrado com mais frequência no Serviço de Mastologia do Hospital Universitário São Francisco e em outros serviços de atendimento a tumores.

A maior incidência do câncer de mama em nosso meio se apresenta no estágio clínico II e, como apresenta uma evolução diferente para pacientes em um mesmo estágio, serão estudados os fatores já relatados, para compará-los com a evolução das pacientes, analisando, deste modo, sua influência no decorrer do tempo, sua interação com a patologia, verificando se interferem na sobrevida total e na sobrevida livre de doença. Assim, será possível identificar qual paciente irá se beneficiar com um tratamento mais agressivo, e o mesmo poderá ser feito precocemente, evitando, assim, uma recidiva da doença.

Objetivo

Avaliar a relação entre o fator prognóstico imunoistoquímico PCNA e a evolução clínica das pacientes portadoras de carcinoma ductal de mama estágio clínico II.

Sujeitos e métodos

Foram avaliadas, retrospectivamente, 74 pacientes portadoras de câncer de mama estágio clínico II com tipo histológico de carcinoma ductal invasivo sem outras especificações, diagnosticadas e tratadas no período de janeiro de 1984 a fevereiro de 1998, oriundas do Serviço de Mastologia do Hospital Universitário São Francisco, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de São Francisco, de Bragança Paulista.

Em dezembro de 2000, quando foi encerrada a coleta de dados, as pacientes estavam nas seguintes condições:

- 29 vivas sem doença (39,2%);
- 8 vivas com doença (10,8%);
- 22 óbitos (29,7%);
- perda de seguimento em 15 casos (20,3%).

A sobrevida foi avaliada em meses. Para as que faleceram, foi contado o tempo decorrido da cirurgia até o momento da morte. Para as vivas, com ou sem doença, o dado foi censurado em dezembro de 2000. Para as que apresentaram perda de seguimento, a censura foi a data da última consulta.

As pacientes foram avaliadas segundo a presença de PCNA. Este exame foi realizado no Laboratório de Patologia Experimental da Unicamp. O estudo foi efetuado em blocos de parafina, do qual foram retirados cortes de espessura de 4µm a 6µm, montados em lâminas de vidro e corados seguindo a técnica de imunoperoxidase.

Para o PCNA utilizou-se anticorpo monoclonal, clone PC10, M879 Dako, na diluição de 1:150 (marcador nuclear). Classificado em + quando apresenta até 25% de positividade, ++ de 26% a 50%, +++ de 51% a 75% e ++++ de 76% a 100%⁽¹⁰⁾.

Crítérios de seleção e exclusão de pacientes

As pacientes selecionadas foram as portadoras de câncer de mama estágio clínico II, diagnosticadas

histologicamente e estadiadas segundo classificação internacional da União Internacional Contra o Câncer (UICC)⁽²⁸⁾. Os demais estadiamentos foram excluídos.

Desenho do estudo

O estudo foi descritivo, observacional e retrospectivo.

Variáveis

Fator de proliferação celular (PCNA). Dividido em quatro categorias: + até 25%, ++ de 26% a 50%, +++ de 51% a 75% e ++++ de 76% a 100% de positividade. Este fator foi avaliado seguindo-se a técnica de imunoperoxidase nos blocos de parafina dos tumores das mulheres tratadas de câncer de mama estágio clínico II estudadas neste trabalho.

Análise estatística

O teste exato de Fisher e o teste qui-quadrado, quando adequados, foram utilizados para experimentar a associação entre as variáveis independentes e a associação de cada variável independente com o evento óbito ou recidiva⁽²⁾.

As curvas de sobrevida, estimadas pelo método de Kaplan-Meier (KM), foram utilizadas para descrever as proporções acumuladas de óbitos (sobrevida total) e de recidivas (sobrevida livre de doença), conforme o tempo de acompanhamento das pacientes. Estas curvas foram construídas em algumas situações distintas, conforme categorizações das variáveis independentes, e posteriormente comparadas através do teste de Wilcoxon⁽⁶⁾.

Em todos os testes estatísticos de hipóteses considerados neste trabalho obtiveram-se como significantes os resultados associados a um p com valor menor que 5%.

Resultados

O tempo de seguimento médio das mulheres desde o tratamento inicial (cirurgia) até o evento – óbito, perda de seguimento ou censura por interrupção do tempo para análise do estudo (dezembro 2000) – foi de 68,7 meses (variando de oito a 196 meses). O período livre de doença foi de 58,1 meses (variando de três a 196 meses). Na **Tabela 1** pode-se observar a distribuição destas mulheres, e, na **Tabela 2**, a distribuição das mulheres segundo o índice de proliferação celular.

Tabela 1 – Tempo de evolução das mulheres segundo sobrevida e período livre de doença

	Sobrevida (em meses)	PLD (em meses)
Vivas sem doença ($n = 29$)	86,9	-
Vivas com doença ($n = 8$)	81,7	40,5
Óbito ($n = 22$)	57,5	41,3
Perda de seguimento ($n = 15$)	42,9	36,3

PLD = período livre de doença.

Tabela 2 – Distribuição das mulheres segundo o índice de proliferação celular

PCNA	n	%
+	4	5,4
++	20	27
+++	40	54,1
++++	10	13,5
Total	74	100

A **Tabela 3** mostra que existe significância entre grau de diferenciação tumoral e PCNA (quanto mais diferenciado o tumor, menor a positividade para o PCNA).

O PCNA não mostrou ser significativo para a sobrevida total e a sobrevida livre de doença (**Figuras 1 e 2**).

Discussão

O câncer de mama é uma doença crônica, de evolução imprevisível, variando muito seu comportamento entre as mulheres, mesmo quando pareadas segundo parâmetros clínicos de maior importância.

Algumas vezes tumores grandes evoluem bem, ao passo que tumores milimétricos podem evoluir

rapidamente, com óbito precoce. O seu controle pode ser hormônio e/ou quimioterápico, porém a grande maioria das mulheres portadoras de câncer de mama irá, provavelmente, morrer em decorrência da evolução desta patologia.

O prognóstico destas mulheres tem sido determinado por alguns aspectos patológicos bem estabelecidos, como grau de diferenciação tumoral, tamanho do tumor e envolvimento axilar. O mais confiável deles, isoladamente, é o comprometimento linfonodal. As pacientes com axila negativa têm um baixo risco de recorrência da doença; entretanto, aproximadamente 30% delas, após aparente cura cirúrgica, irão apresentar doença em evolução. A quimioterapia adjuvante pode reduzir consideravelmente este risco; no entanto não é um tratamento inócuo. Tendo isto como certo, procura-se identificar alguns fatores que possam indicar quem irá se beneficiar com o tratamento preventivo (adjuvante).

Recentemente muitos outros parâmetros moleculares têm sido estudados como fatores prognósticos, incluindo genes oncosuppressores e proto-oncogenes.

Neste trabalho procuramos avaliar um parâmetro cujo valor prognóstico e preditivo é ainda conflitante, o PCNA.

Houve uma relação significativa de tumores PCNA baixo (+/++) com GI, sendo o mesmo encontrado por Kesari *et al.*⁽¹⁷⁾ e Kesari *et al.*⁽¹⁸⁾.

TAHAN *et al.*⁽²⁷⁾, Haerslev e Jacobsen⁽¹³⁾ e Kesari *et al.*⁽¹⁷⁾ relacionaram o PCNA elevado com pior sobrevida total e curta sobrevida livre de doença. Cummings *et al.*⁽⁷⁾ não o relacionaram com sobrevida total e sobrevida

Tabela 3 – Correlação entre PCNA e as diversas variáveis

Variáveis	PCNA				p
	+/++		+++ /++++		
	n	%	n	%	
Menopausa					
Sim	13	54,2	32	64	0,45*
Não	11	45,8	18	36	
Grau de diferenciação tumoral					
I	8	33,3	2	4	< 0,01*
II	14	58,4	33	66	
III	2	8,3	15	30	
Axila					
0	8	33,3	20	40	0,93*
1 a 3	7	29,2	13	26	
4 a 9	6	25	10	20	
10 ou +	3	12,5	7	14	
Total	24	100	50	100	

*Teste qui-quadrado; **teste exato de Fisher.

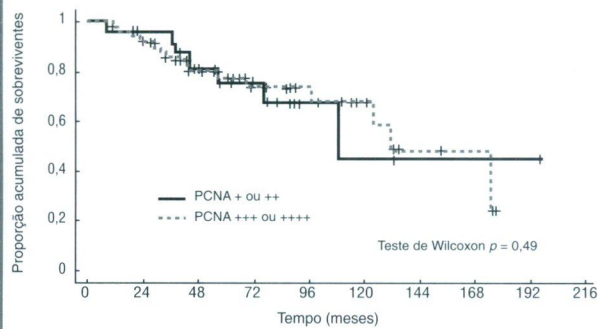


Figura 1: Taxa de sobrevida total segundo a expressão do PCNA

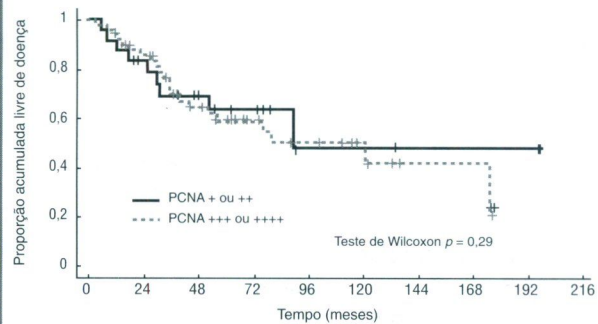


Figura 2: Taxa de sobrevida livre de doença segundo a expressão do PCNA

livre de doença e concluíram que não deve ser usado como marcador tumoral para câncer de mama.

Bianchi *et al.*⁽⁴⁾ afirmaram que o PCNA tem valor prognóstico para pacientes axilo-negativas, mas não o suficiente para ser utilizado na prática como único fator.

Cummings *et al.*⁽⁷⁾, Haerslev e Jacobsen⁽¹³⁾, Kemp⁽¹⁶⁾, Schönborn *et al.*⁽²³⁾ e Agarwal *et al.*⁽¹⁾ concluíram em seus trabalhos que o PCNA é encontrado com níveis elevados (maior de 50%) nos tumores pouco diferenciados (GIII), distinguindo um grupo de mulheres de alto risco, sendo isto mais importante nas pacientes axilo-negativas, demonstrando ser, portanto, um bom fator prognóstico para axila negativa.

Sheen-Chen *et al.*⁽²⁴⁾ chegaram à conclusão de que o PCNA é um bom fator prognóstico para câncer de mama axilo-positivo, enquanto Cummings *et al.*⁽⁷⁾ e Agarwal *et al.*⁽¹⁾ não encontraram relação entre PCNA e o comprometimento axilar, o mesmo ocorrendo aqui.

As curvas de KM para sobrevida total e sobrevida livre de doença foram não-significativas, não concordando com os resultados de Tahan *et al.*⁽²⁷⁾, Haerslev e Jacobsen⁽¹³⁾ e Schönborn⁽²³⁾.

As mulheres deste estudo, com PCNA elevado, acima de 50% (+++/++++), receberam tratamento complementar em 68% dos casos.

Lampe *et al.* (1998) não encontraram relação entre recorrência da doença e PCNA, não considerando este um fator prognóstico para câncer de mama.

Em nosso estudo o tratamento complementar rádio e/ou quimioterápico foi indicado com base somente na avaliação histológica da axila, não tendo sido nenhum outro fator levado em consideração.

Conclusões

O PCNA não foi considerado fator prognóstico para carcinoma de mama estágio clínico II nas mulheres deste estudo.

O PCNA não mostrou diferença quanto à sobrevida total e à sobrevida livre de doença. Foi significativo para o grau do tumor (GI e PCNA baixo, GIII e PCNA elevado).

Referências bibliográficas

1. AGARWAL S, JAIN R, RUSIA U, GUPTA, RL. Proliferating cell nuclear antigen immunostaining in breast carcinoma and its relationship to clinical and pathological variables. *Indian J Pathol Microbiol* 1997; 40: 11-6.
2. AGRESTI A. Categorical data analysis. New York: Editora John Wiley. 1990; 576.
3. ALLRED DG, HARVEY JM, BERARDO M, CLARK GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998; 11: 155-68.
4. BIANCHI S, PAGLIERANI M, ZAMPI G *et al.* Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen in lymph node negative breast cancer patients. *Cancer* 1993; 72: 120-5.
5. CLARK GM. Do we really need prognostic factors for breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 1994; 30: 117-26.
6. COLLETT D. Modelling survival data in medical research. Editora Chapman & Hall. 1994; 384.
7. CUMMINGS MC, FURNIVAL CM, PARSONS PG, TOWNSEND E. PCNA immunostaining in breast cancer. *Aust N Z J Surg* 1993; 63: 630-6.
8. DENOIX P. New trends in the diagnosis and treatment of cancer. *Rer Inst Nac Cancerol* 1970; 22: 674-80.
9. GADELHA MIP, SALTZ E, REZENDE MCR, PINHEIRO LR. Câncer: um problema de saúde pública no Brasil. *JBM* 1992; 63: 38-45.
10. GARCIA RL, COLTRERA MD, GOWN AM. Analysis of proliferative grade using anti PCNA/cyclin monoclonal antibodies in fixed, embedded tissues. *Am J Pathol* 1989; 134: 733-9.
11. GASPARINI S, MELI S, POZZA S, CAZZAVILLAN S, BELIACQUA P. PC-10 antibody to proliferating cell nuclear antigen (PCNA) is not related to prognosis in human breast carcinomas. *Growth Reg* 1992; 2: 145-50.
12. GERSHON-COHEN J, BERGER SM, KLICKSTEIN HS. Roentgenography of breast cancer moderating concept of "biologic predeterminism". *Cancer* 1963; 16: 961-4.
13. HAERSLEV TH, JACOBSEN GK. Proliferating cell nuclear antigen in breast carcinomas: an immunohistochemical study with correlation to histopathological features

- and prognostic factors. *Virchows Archiv* 1994; 424: 39-46.
14. HERCHENHORN D, REZENDE LM, THULER LC, MAIA RC, MEDINA M, COSTA MDC. Quimioterapia neo-adjuvante em câncer de mama localmente avançado: análise imunoistoquímica é preditiva da resposta à quimioterapia. *Rev Bras Cancerol* 2000; 46: 163-71.
 15. INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER. Ministério da Saúde. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. [2001 julho 25]. Disponível em: <<http://www.inca.org.br>>.
 16. KEMP C. Valor prognóstico do antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA/ciclina) em pacientes com câncer de mama (T2 N0,1 M0). São Paulo: 1995. Tese de Doutorado, Unifesp/EPM.
 17. KESARI AL, CHELLAM VG, NAIR PP *et al.* Tumor proliferative fraction in infiltrating duct carcinoma. *Gen Diagn Pathol* 1997; 143: 219-24.
 18. KESARI AL, CHELLAM VG, NAIR PP *et al.* p53 tumor suppressor protein and tissue proliferative fraction in infiltrating duct carcinoma. *J Surg Oncol* 1997; 65: 159-63.
 19. MATHEWS MB, BERNSTEIN RM, FRANZA Jr BR, GARRELS JI. Identity of the proliferating cell nuclear antigen and cyclin. *Nature* 1984; 309: 374-6.
 20. PUGLISI F, DI LORETO C, BELTRAMI CA. Fattori prognostico-predittivi e scelte terapeutiche nel carcinoma invasivo della mammella. *Ann Ital Chir* 1999; 3: 335-41.
 21. SANTINHO MJ, SOUZA AZ, FARIA RM, SALVATORE CA. Aspectos imunoistológicos e prognósticos do carcinoma da mama. *Ginecol Obstet Bras* 1982; 5: 307-25.
 22. SCHMITT FC. Marcadores prognósticos em carcinoma mamário. In: Alves VAF, Bacchi CE, Vassalo J. (eds.). *Manual de imunoistoquímica. Sociedade Brasileira de Patologia*; 1999; 30-46.
 23. SCHÖNBORN I, ZSCHIESCHE W, MINGUILLON C. *et al.* Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen and c-erbB-2 compared with conventional histopathological factors in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995; 121: 115-22.
 24. SHEEN-CHEN SM, ENG HL, CHOU FF, CHEN WJ. The prognostic significance of Proliferating Cell Nuclear Antigen in patients with lymph node positive breast cancer. *Arch Surg* 1997; 132: 264-7.
 25. SILVA HMS, COELHO Jr JL. Fatores aplicações clínicas. *J Bras Ginec* 1987; 97: 371-4.
 26. SILVA HMS, COELHO Jr JL, VIANNA LL *et al.* Fatores prognósticos: estudo em 90 casos de câncer de mama. *J Bras Ginec* 1991; 101: 109-13.
 27. TAHAN SR, NEUBERG DS, DIEFFENBACH A, YACCOUB L. Prediction of early relapse and shortened survival in patients with breast cancer by proliferating cell nuclear antigen score. *Cancer* 1993; 71: 3552-9.
 28. UICC - UNIÃO INTERNACIONAL CONTRA O CâNCER. *TNM Classification of malignant tumors*. 4 ed., Springer Verlag. 1987.

Endereço para correspondência

Olavo Pedroso Cezar Junior
Rua Aquidaban 568
CEP 12914-270 - Bragança Paulista-SP
Tel.: (11) 4033-2287
e-mail: opcj@dglnet.com.br

Características clínicas e psicológicas em mulheres portadoras de mastalgia cíclica tratadas com os ácidos gamalinolênico e linoléico

Ana Leide Guerra dos Santos¹
 Aurélio Molina da Costa²
 Antônio Simão dos Santos
 Figueira Filho²
 Rossano Robério Fernandes
 Araújo¹

Clinical and psychological characteristics of women with moderate to severe mastalgia treated with gamma linolenic and linoleic acids

Resumo

Para avaliar a resposta da mastalgia cíclica moderada a severa à terapêutica com ácidos gamalinolênico e linoléico (AGEs), foi realizado estudo do tipo ensaio clínico não-aleatório, envolvendo 30 pacientes atendidas no Ambulatório de Mastologia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, no período de fevereiro de 2001 a julho de 2002. As pacientes receberam orientação verbal e iniciaram tratamento com AGEs por três meses. Os graus de resposta terapêutica do Cardiff Breast Score foram determinados através da avaliação da dor mamária pela escala visual analógica (EVA). Ao final do tratamento, 22 (73,3%) pacientes foram responsivas e oito (26,7%) não-responsivas. As mulheres com idade > 29 anos, tempo de mastalgia < 5 anos, menarca < 13 anos, ausência de nuliparidade, idade ao primeiro parto > 22 anos, tempo de lactação = 6 meses, referência de não ser a primeira consulta ao mastologista, percepção de irritação, depressão ou estresse devido à mastalgia, mais frequentemente tiveram redução completa ou parcial da mastalgia cíclica, embora sem associação estatística com a resposta terapêutica. Concluiu-se que fatores clínicos e psicológicos pareceram influenciar a resposta terapêutica, assim como o composto de AGEs pareceu ser efetivo na dor mamária cíclica, constituindo-se numa boa opção como droga de primeira linha.

Abstract

To evaluate response of moderate to severe cyclic mastalgia to treatment with gamma linolenic and linoleic acids (EFA), using Cardiff Breast Score (CBS), within a non randomized clinical trial, an analysis was made of 30 patients, seen at the Mastology Outpatient Clinic of Oswaldo Cruz University Hospital from February, 2001 to July, 2002. Patients received verbal advice and began treatment with EFA for three months. CBS degrees of response to treatment were determined according to mastalgia evaluation by analog visual scale (AVS). At the end of treatment, 22 (73.3%) patients were responsive and 8 (26.7%) proved unresponsive. Although there was no statistical association, it was found that women over the age of 29, with mastalgia of less than six years' duration, menarche before 13, non-nulliparous, first parturition over the age of 22 and up to six months' lactation; patients who stated it was not their first visit to the mastologist as those who regarded themselves as irritated, depressed or stressed because of mastalgia, most frequently experienced a complete or partial reduction in pain after treatment. The conclusion was that EFA appeared to be effective in cyclic breast pain and to be a good choice as a first-line drug.

Unitermos

Mastalgia cíclica
 Ácidos graxos poliinsaturados
 Terapêutica

Key words

Cyclic mastalgia
 Polyunsaturated acids
 Therapy

Aceito para publicação em novembro de 2002.

¹Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco.

²Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco.

Introdução

Mastalgia cíclica é a dor de origem mamária que ocorre na menarca; inicia-se na fase lútea, desaparece com a menstruação e se repete a intervalos mais ou menos regulares⁽²¹⁾, embora possa durar todo o ciclo menstrual e ter reforço no período pré-menstrual⁽⁷⁾.

A dor mamária cíclica é queixa freqüente entre as mulheres que buscam atendimento especializado. O grau de severidade pode ser tão intenso que interfere nas atividades cotidianas; pode causar sofrimento psicológico e prejuízo à vida social⁽¹⁾, acarretando obstáculos à atividade física, sexual e até insônia⁽¹²⁾. Outras características referidas pelas mulheres com mastalgia cíclica são as sensações de peso e aumento de sensibilidade ao toque das mamas, quando o desconforto é acentuado^(5, 20).

Considerando-se as intensidades da dor, leve, moderada ou severa, a prevalência da mastalgia varia de 40% a 80%, segundo vários trabalhos da literatura médica^(2, 4, 5, 7, 9, 27, 28).

A mastodinia não é localizada^(5, 7, 20), geralmente é mais intensa nos quadrantes superiores externos das mamas, bilateral ou unilateralmente. Irradia-se para a axila e para a superfície interna do braço, freqüentemente está associada a espessamento ou a nodularidades difusas, cujo grau não está relacionado de forma mensurável à extensão e à intensidade da dor⁽¹³⁾.

Embora sua etiologia não esteja bem esclarecida, tem caráter hormonodependente devido ao sincronismo com o ciclo menstrual e à melhora com a supressão hormonal, causada por terapêutica medicamentosa, cirurgias como a ooforectomia, ou menopausa^(5, 7).

O fator emocional e o metabólico parecem atuar como agravantes do sintoma doloroso⁽⁴⁾. A mama pode ser um órgão de choque dos distúrbios emocionais em algumas mulheres submetidas a forte pressão emocional, que referem dor mamária intensa ou até mesmo incapacitante, da mesma forma que essas mulheres podem apresentar distúrbios gastrintestinais, menstruais⁽²⁷⁾ ou transtorno disfórico pré-menstrual⁽¹²⁾. Também a ansiedade gerada pela cancerofobia é um fator que aumenta a intensidade da dor⁽²⁵⁾.

O perfil lipídico de mulheres com mastalgia e cistos mamários freqüentemente é alterado, ocorrendo elevação dos ácidos graxos saturados e redução das gorduras poliinsaturadas, fato verificado por Gateley *et al.*⁽¹⁶⁾. Outro estudo do tipo caso-controle, publicado por Sharma *et al.*⁽²⁶⁾, concluiu que a mastalgia cíclica pode resultar em aberração do metabolismo lipídico.

Após caracterização da dor mamária como cíclica, através da anamnese e do exame físico, utiliza-se a propedêutica adequada, associada à ultra-sonografia ou à mamografia, para afastar patologias mamárias ou câncer subclínico. Segue-se a avaliação subjetiva da dor, podendo ser empregada a escala visual analógica de dor (EVA)^(5, 13).

A terapêutica para a mastalgia cíclica deve incluir a tranquilização, as medidas gerais para redução da dor e,

nos casos não-responsivos a essas medidas, tratamento medicamentoso.

A tranquilização consiste em explicar à mulher com mastodinia, de forma exaustiva, que a dor representa um exagero de um processo fisiológico, de forma a convencê-la de que se trata de uma entidade clínica, de natureza benigna e não-neoplásica⁽⁷⁾. Esta primeira conduta provavelmente atua restabelecendo o equilíbrio emocional, controlando a ansiedade e as oscilações do humor, permitindo que seu sintoma se torne suportável, melhorando sua qualidade de vida⁽⁴⁾. As medidas gerais consistem na correção de hábitos alimentares inadequados⁽⁴⁾, na restrição de alimentos que contenham xantina ou metilxantina, assim como gorduras saturadas e sal e no uso do sutiã adequado⁽⁵⁾, que melhoram a sintomatologia dolorosa^(5, 18).

O tratamento medicamentoso é indicado no caso de mastalgia moderada a severa, que interfira nas atividades cotidianas da mulher, tais como sono, vida sexual, atividades físicas ou profissionais^(2, 3). Na ausência de resposta à orientação verbal associada às medidas gerais, a escola de Cardiff e alguns autores preconizam, como terapêutica de primeira linha, os ácidos graxos essenciais poliinsaturados (AGEs)^(4, 14, 20). A prescrição destes ácidos é considerada eficiente na maioria das pacientes^(3, 8, 13, 14, 20).

A terapêutica com ácidos graxos essenciais surgiu com base na suposição de que a mastalgia ocorria devido a anormalidades na síntese de prostaglandinas, por deficiência destes ácidos, secundária à ingestão inadequada, o que motivou os pesquisadores britânicos a testar o óleo de prímula⁽²⁰⁾.

A relação aumentada entre ácidos graxos saturados/insaturados acarreta uma condição de hipersensibilidade hormonal mamária aos estrógenos e à prolactina, provavelmente pela dificuldade de síntese de prostaglandina E1, que modula a ação destes hormônios⁽⁷⁾. Os AGEs, gamalinolênico e linoléico, não são sintetizados pelo organismo humano. Ingeridos na dieta, são convertidos em ácido diomogamalinolênico e ácido araquidônico, que são os precursores das prostaglandinas (**Figura 1**).

Ader *et al.*⁽²⁾, ao analisarem a interferência dos fatores comportamentais e relacionados à saúde sobre a dor mamária cíclica, identificaram que tabagismo, consumo de cafeína e principalmente estresse percebido se associaram à mastalgia. Concluíram que são necessários estudos prospectivos para determinar os fatores biopsicossociais contribuintes para dor mamária, por não terem sido referidos em pesquisas anteriores.

A constatação da escassez de estudos abordando os aspectos psicossociais e reprodutivos das mulheres com mastalgia cíclica, exceção feita à escola de Cardiff, que, por esse motivo, se tornou referência mundial no tema de dor mamária, mostra a necessidade de novos trabalhos, para que tais conhecimentos facilitem o tratamento dessas pacientes, dados sua complexidade e os múltiplos fatores envolvidos (hormonal, metabólico e psicológico).

Objetivo

O objetivo dessa pesquisa foi avaliar a resposta de mastalgia cíclica, moderada a severa, à terapêutica com o uso dos ácidos gamalinolênico e linolênico, utilizando a escala de Cardiff (Cardiff Breast Score - CBS)⁽²⁰⁾, considerando os fatores idade, paridade, menarca, idade ao primeiro parto, tempo de lactação e de mastalgia, assim como os fatores psicológicos, representados pela percepção pessoal de irritabilidade, depressão e estresse e pelo medo de câncer mamário desencadeado pela dor.

Pacientes e métodos

Através de estudo do tipo ensaio clínico não-aleatório, foram analisadas 30 pacientes com queixa de mastalgia cíclica moderada a severa, atendidas no Ambulatório de Mastologia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, por procura espontânea ou referenciadas ao serviço, no período de fevereiro de 2001 a julho de 2002, tratadas com medicamento composto por ácidos graxos poliinsaturados, todas com ciclos menstruais regulares, sem uso de contraceptivos orais ou injetáveis há mais de três meses do ingresso na pesquisa, com mastalgia avaliada como pontuação igual ou superior a cinco na primeira consulta através da escala visual analógica (EVA) (Figura 2).

As variáveis estudadas foram idade, tempo de mastalgia, menarca, paridade, idade ao primeiro parto, tempo de lactação, fatores psicossociais e resposta terapêutica aos AGEs.

As variáveis psicossociais foram: demora de busca de tratamento, considerada a percepção de ter adiado a busca do atendimento para a mastalgia; consulta ao mastologista; medo de câncer, considerando a informação dada pela paciente de que retardara a busca de atendimento médico por cancerofobia e por ter pensado que o sintoma poderia ser indicativo de câncer de mama.

Após avaliação inicial da intensidade da dor através da EVA, todas as pacientes receberam orientação verbal quanto à dieta e ao uso de sutiã adequado e iniciaram o tratamento medicamentoso com composto de AGEs, uma cápsula via oral/dia por três meses. Ao final do trata-

mento, cada paciente reavaliou sua intensidade de dor através da EVA.

Ao término de três meses, a variação das intensidades da dor, inicial e final, foi classificada pelo Cardiff Breast Score (CBS) em dois grupos segundo grau de resposta terapêutica (Quadro).

Os dados foram organizados e analisados através do uso do programa EPI-INFO versão 6.04d, de 14 de janeiro de 2001, do Centers for Disease Control and Prevention da Organização Mundial de Saúde⁽²⁹⁾. Para

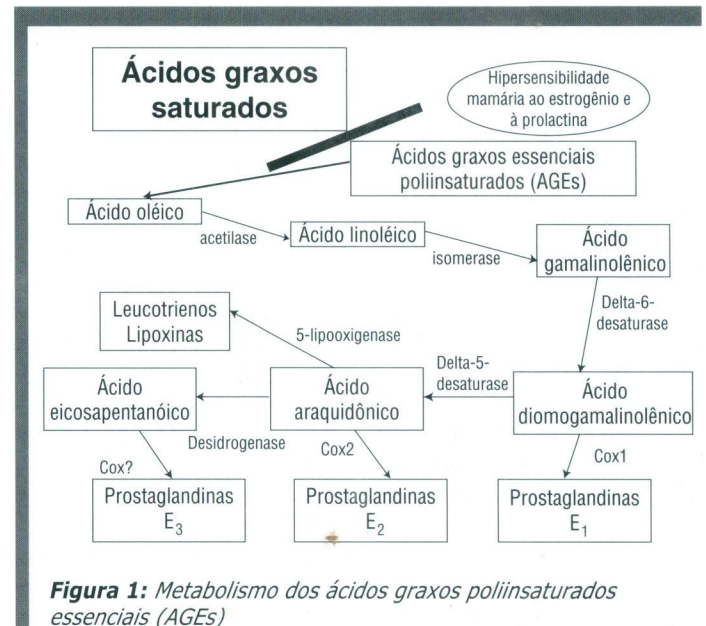


Figura 1: Metabolismo dos ácidos graxos poliinsaturados essenciais (AGEs)

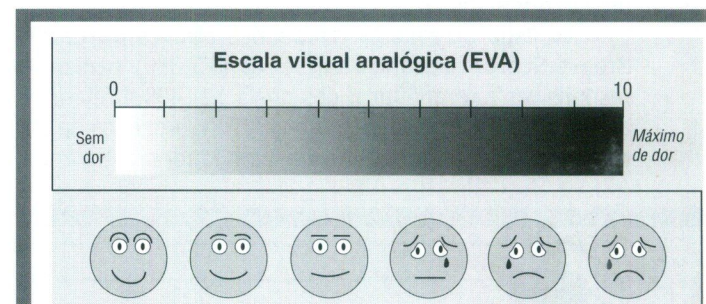


Figura 2: Escala visual analógica (EVA) de dor, graduada de zero a 10

Quadro - Classificação dos graus de resposta terapêutica aos AGEs pelo Cardiff Breast Score (CBS)³³

CBS	Grau	Resposta	Mastalgia
Responsivo	I	Excelente	Ausente
	II	Boa	Residual tolerável
Não-responsivo	III	Pobre	Residual considerável
	IV	Ausente	Inalterada

análise estatística foram utilizados distribuição de frequências, percentuais, medidas descritivas e teste de Fisher, ao nível de significância de 0,05.

Os aspectos éticos foram obedecidos, seguindo-se as recomendações da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde⁽⁶⁾, tendo a realização da pesquisa sido autorizada pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Oswaldo Cruz.

Resultados

As pacientes, com idades variando entre 14 e 50 anos (média $31,4 \pm 9,6$ anos, moda e mediana iguais a 30 anos), informaram menarca entre 9 e 16 anos de idade, com média igual a $12,8 \pm 1,7$ anos.

A idade média de início da mastalgia cíclica foi $25,7 \pm 9,7$ anos, variando entre 12 e 42 anos. Em 22 (73,3%) mulheres a primeira queixa ocorreu antes dos 35 anos e em oito (26,7%), após essa idade. O tempo de mastalgia cíclica variou entre cinco meses e 15 anos, sendo a mediana igual a quatro anos e meio (Figura 3).

Em relação às variáveis psicossociais, quando questionadas quanto aos aspectos de busca de atendimento médico para mastalgia cíclica, 16 (53,3%) mulheres afirmaram ser sua primeira consulta, apesar de 63,3% da amostra terem idades superiores a 28 anos; 56,7% (17 pacientes) referiram ter demorado a procurar mastologista; 56,7% (17 pacientes) relataram ter pensado que a mastalgia poderia ser câncer; 3,3% (uma paciente) informaram ter retardado a consulta médica por medo do diagnóstico ser câncer e 50% (15 pacientes) julgaram-se irritadas, deprimidas ou estressadas devido à mastalgia.

Avaliada a resposta terapêutica através do Cardiff Breast Score, identificaram-se 22 (73,3%) pacientes responsivas à terapêutica, das quais 12 (40%) referiram ausência completa da dor e dez (33,3%), presença de dor residual que não interferia nas atividades cotidianas.

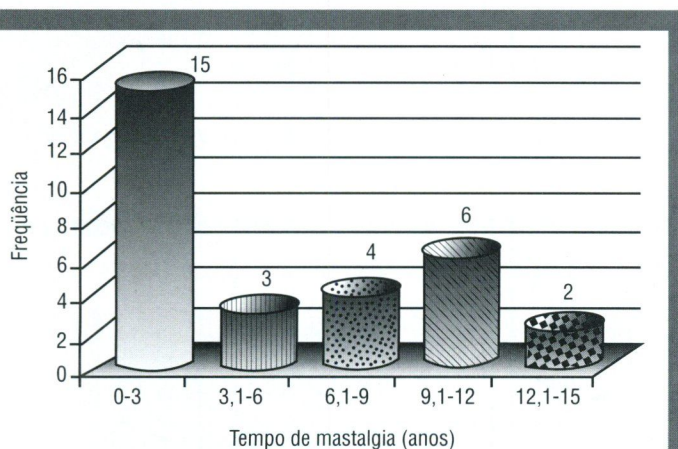


Figura 3: Distribuição do tempo de mastalgia de 30 pacientes com mastalgia cíclica, moderada ou severa, tratadas com ácidos gamalinolênico e linoléico (Hospital Universitário Oswaldo Cruz - fevereiro 2001/julho 2002)

Entre as oito (26,7%) pacientes não-responsivas, três (10%) relataram discreta melhora, enquanto que para cinco (16,7%) não houve alteração da mastalgia (Figura 4).

Na Tabela 1 estão expressas as variáveis demográficas e reprodutivas segundo responsividade à terapêutica instituída à base de AGEs.

Embora não tenha havido associação estatística entre idade, menarca, idade ao primeiro parto, tempo de lactação, paridade, tempo de dor e responsividade à terapêutica, verificou-se que as mulheres com idade superior a 29 anos (82,4%), tempo de mastalgia inferior a seis anos (75%), menarca anterior aos 13 anos de idade (85,7%), ausência de nuliparidade (86,7%), idade ao primeiro parto acima de 22 anos (75%) e tempo de lactação até seis meses (81,8%) mais frequentemente tiveram redução completa ou parcial da mastalgia cíclica após tratamento medicamentoso.

Na Tabela 2 apresentam-se os resultados da associação entre variáveis psicossociais e responsividade à terapêutica, avaliada pelo CBS das 30 pacientes estudadas.

Não houve diferença estatisticamente significativa na associação entre qualquer dos fatores psicossociais estudados e a resposta terapêutica; todavia se identificou maior percentual de redução ou desaparecimento da mastalgia nas pacientes que referiram não ser sua primeira consulta ao mastologista (85,7%), assim como aquelas que se julgaram irritadas, deprimidas ou estressadas devido à mastalgia (73,3%).

Discussão

Quanto à idade das pacientes com mastalgia cíclica, os dados do presente estudo se assemelharam aos de Preece *et al.*⁽²³⁾, que analisaram 232 pacientes

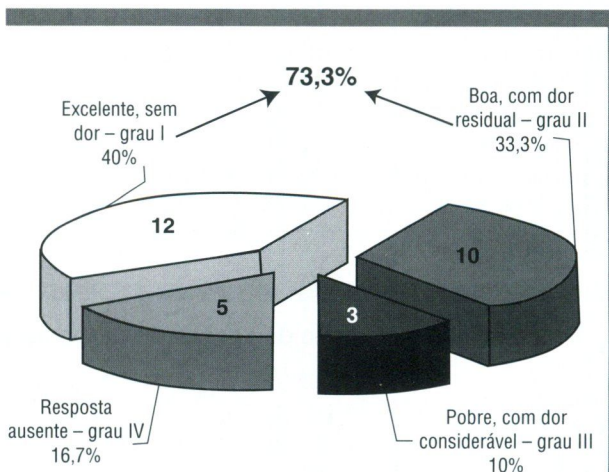


Figura 4: Distribuição das respostas terapêuticas avaliadas segundo o Cardiff Breast Score das 30 pacientes com mastalgia cíclica, moderada ou severa, tratadas com ácidos gamalinolênico e linoléico (Hospital Universitário Oswaldo Cruz - fevereiro 2001/julho 2002)

com mastalgia, das quais 93 (40%) foram classificadas como cíclica, cuja idade média foi 34 anos, corroborada por Ecochard *et al.*⁽¹¹⁾, que, em estudo do tipo caso-controle incluindo 77 controles e 30 pacientes com mastalgia cíclica, identificaram idade média igual a 33 anos.

Em relação ao tempo de mastalgia, as pacientes da atual pesquisa tiveram-no inferior ao referido por Davies *et al.*⁽⁹⁾, que, em estudo retrospectivo, identificaram tempo mediano de persistência da dor igual a 12 anos em 57% das 120 mulheres com mastalgia cíclica severa e em 64% das 55 com mastalgia não-cíclica, tendo a mastalgia persistido por tempo mais longo, principalmente quando seu início ocorreu na segunda ou terceira décadas de vida, fase da menarca na qual a mastalgia cíclica ocorre mais frequentemente.

Esses dados permitem supor que pacientes com mastalgia cíclica, com início em idade jovem e menarca mais precoce devem experimentar tempo mais longo de sintomatologia dolorosa, uma vez que terão um número maior de ciclos ovulatórios e, portanto, maior exposição aos hormônios ovarianos.

A idade de início do sintoma de dor mamária do presente estudo se assemelhou ao referido por Menke *et al.*⁽²¹⁾, de que a mastalgia cíclica acomete mulheres da puberdade aos 35 anos de idade, porém pode ocorrer mais tardiamente, no climatério, e costuma cessar quando se instala a menopausa. Embora ocorra remissão espontânea durante a menarca, o curso natural mais comum é o crônico, com crises algícas intermitentes e duração de seis meses a um ano. No entanto Hughes *et al.*⁽²⁰⁾ afirmaram que, quando a mastalgia cíclica surge antes dos 20 anos de idade, tende a per-

Tabela 1 – Distribuição de idade, tempo de dor, menarca, paridade, idade ao primeiro parto e tempo de lactação de 30 pacientes com mastalgia cíclica, moderada ou severa, segundo responsividade ao tratamento com os ácidos gamalinolênico e linoléico (Hospital Universitário Oswaldo Cruz – fevereiro 2001/julho 2002)

Variáveis demográficas e reprodutivas	CBS terapêutico				Total	Teste estatístico
	Não-responsivo		Responsivo			
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
Idade (anos)						
12-29	4	30,8	9	69,2	13	$p_{\text{Fisher}} = 0,34$
30-51	3	17,6	14	82,4	17	
Tempo de dor (anos)						
0-5	4	25	12	75	16	$p_{\text{Fisher}} = 0,526$
6-15	4	28,6	10	71,4	14	
Menarca (anos)						
< 13	2	14,3	12	85,7	14	$p_{\text{Fisher}} = 0,256$
≥ 13	5	31,2	11	68,8	16	
Paridade						
Nulípara	5	33,3	10	66,7	15	$p_{\text{Fisher}} = 0,195$
Não-nulípara	2	13,3	13	86,7	15	
Idade ao primeiro parto						
17-22	2	33,3	4	66,7	6	$p_{\text{Fisher}} = 0,437$
23-31	2	25	6	75	8	
Tempo de lactação (meses)						
0-6	2	18,2	9	81,8	11	$p_{\text{Fisher}} = 0,547$
7-20	1	33,3	2	66,7	3	

Tabela 2 – Distribuição das variáveis psicossociais de 30 pacientes com mastalgia cíclica, moderada ou severa, segundo responsividade ao tratamento com os ácidos gamalinolênico e linoléico (Hospital Universitário Oswaldo Cruz – fevereiro 2001/julho 2002)

Variáveis psicossociais	CBS terapêutico				Total	p_{Fisher}
	Não-responsivo		Responsivo			
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
Procura de tratamento						
Demorou	4	23,5	13	76,5	17	0,66
Não demorou	3	23,1	10	76,9	13	
Consulta ao mastologista						
Primeira	5	31,2	11	68,8	16	0,256
Não era a primeira	2	14,3	12	85,7	14	
Percepção de irritabilidade, depressão ou estresse devido à mastalgia						
Sim	4	26,7	11	73,3	15	0,42
Não	5	33,3	10	66,7	15	
Medo de câncer						
Sim	4	26,7	11	73,3	15	0,5
Não	3	20	12	80	15	
Pensou que era câncer						
Sim	5	29,4	12	70,6	17	0,515
Não	3	23,1	10	76,9	13	

sistir por toda a vida reprodutiva, sugerindo ainda que as pacientes jovens podem requerer tratamento mais prolongado devido a recorrências mais frequentes.

Quanto aos fatores reprodutivos, não se observou influência estatisticamente significativa na resposta terapêutica nesse estudo. Gateley *et al.*⁽¹⁵⁾, num estudo caso-controle no qual compararam pacientes com mastalgia cíclica e não-cíclica severa a pacientes sem mastalgia, também identificaram poucas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos quanto aos fatores reprodutivos.

Os achados do presente estudo, quanto aos aspectos de busca do atendimento médico para mastalgia cíclica, diferiram de alguns autores^(3, 10, 25). Com relação à percepção de irritabilidade, depressão ou estresse desencadeados pela dor mamária, Downey *et al.*⁽¹⁰⁾, em estudo do tipo caso-controle, utilizando escalas psicométricas de ansiedade e depressão (ADH), constataram níveis elevados de depressão e ansiedade em mulheres com mastalgia aguda, quando comparadas às do grupo de controle. Ramirez *et al.*⁽²⁵⁾, comparando 33

(61,1%) mulheres com queixa de dor mamária severa a 21 (38,9%) com dor não-severa, concluíram que as mulheres com mastalgia severa apresentavam mais ansiedade, depressão e disfunção social que aquelas com dor não-severa e observaram que os níveis de ansiedade e de depressão entre mulheres com mastalgia severa eram semelhantes aos de 32 mulheres com câncer operável de mama na manhã de suas cirurgias.

Com relação à frequência com que pensamento ou medo de câncer de mama foram referidos pelas pacientes do atual estudo, os achados corroboraram a afirmação de Barros *et al.*⁽³⁾ de que é clássico que muitas mulheres que procuram o médico com dor mamária o fazem para superar o medo de câncer de mama.

A relação entre mastalgia cíclica e fatores psicossociais tem sido alvo de discussão desde o século XIX, embora avaliação de mulheres com dor mamária, através de teste rápido de seleção entre casos normais e psiquiátricos (Middlesex Hospital Questionnaire – MSQ), levasse alguns autores a concluir que a mastalgia não representa um problema psiconeurótico^(13, 20); no entanto as

emoções podem atuar como fatores agravantes, potencializando a sintomatologia dolorosa⁽⁴⁾.

A tranqüilização da paciente, feita através da orientação verbal, é reconhecida como a parte mais importante da assistência⁽²⁰⁾. Alguns estudos britânicos referem que em 85% das pacientes ocorre alívio ou desaparecimento da dor após a tranqüilização^(19, 24). Diversos autores^(4, 5, 18, 27) referem que a orientação dietética e o uso do sutiã adequado, associados à tranqüilização da paciente quanto ao medo de câncer, têm ação terapêutica na redução ou desaparecimento da mastalgia. No entanto, ao se considerar que todas as pacientes do presente estudo receberam as mesmas orientações, identificar respostas terapêuticas distintas ao uso da mesma droga sugere que a redução ou cura da dor mamária deve estar relacionada à ação medicamentosa, tal como comprovado por Cheung⁽⁸⁾, Figueira *et al.*⁽¹⁴⁾ e Gateley *et al.*⁽¹⁷⁾.

O resultado do presente estudo, em relação à maioria das pacientes ter referido persistência da mastalgia cíclica, apesar de não ser sua primeira consulta ao mastologista, pode se dever a diversos fatores. As orientações verbais anteriores podem ter estado ausentes ou não ter sido convenientemente transmitidas a ponto de atingir eficácia no fator emocional destas pacientes.

No que se refere à terapêutica medicamentosa, Preece *et al.*⁽²³⁾, Pye *et al.*⁽²⁴⁾ e Gateley *et al.*⁽¹⁶⁾, em estudos duplo-cegos, controlados, do tipo placebo, encontraram resposta terapêutica favorável com óleo de primula variando entre 44% e 59% de pacientes com mastalgia cíclica, portanto inferior aos 74,2% do presente trabalho.

No entanto Cheung⁽⁸⁾, em estudo prospectivo, referiu taxa de resposta terapêutica igual a 97%.

As características clínicas e psicológicas das mulheres com mastalgia têm grande importância na redução ou no desaparecimento da dor. O conhecimento dessas características, que são expressões de processos dinâmicos funcionais que ocorrem nas mamas da mulher durante sua vida, contribui para a avaliação e o manejo da dor, melhorando a qualidade de vida dessas mulheres, evitando-se assim terapêutica medicamentosa e a indicação desnecessária de biópsia, quando não existir uma condição patológica.

Conclusões

Considerada a resposta terapêutica aos ácidos poliinsaturados, identificou-se que mulheres mais jovens, com tempo de dor superior a seis anos, menarca a partir dos 13 anos de idade, nulíparas e tempo de lactação superior a seis meses foram mais freqüentemente não-responsivas, segundo o CBS.

Os resultados sugeriram a importância do conhecimento dos fatores clínicos e psicológicos no manejo da dor cíclica.

A resposta terapêutica encontrada em nosso estudo sugeriu que o composto de ácidos gamalinolênico e linoléico pode ser efetivo na dor mamária cíclica, constituindo uma boa opção como droga de primeira linha.

Referências bibliográficas

1. ADER DN, BROWNE MW. Prevalence and impact of cyclic mastalgia in a United States clinic sample. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(1): 126-32.
2. ADER DN, SOUTH-PAUL J, ADERA T, DEUSTER PA. Cyclical mastalgia: prevalence and associated health and behavioral factors. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2001; 22(2): 71-6.
3. BARROS ACS, MOTTOLA JJ, RUÍZ CA, PINOTTI JA. Tratamento da mastalgia com alterações funcionais benignas das mamas. *Revista do Centro de Referência de Saúde da Mulher* 1997; 2(2): 82-5.
4. BARROS ACS, NAZÁRIO ACP. Alterações funcionais benignas das mamas. *In: Barros ACS, Silva HMS, Dias E N, Nazário ACP, Figueira Filho ASS. Mastologia: condutas.* Rio de Janeiro: Revinter. 1999; 28-33.
5. BELIEU RM. Mastodinia. *In: Marchant DJ. Clínicas obstétricas e ginecológicas da América do Norte: tratamento atual das doenças da mama I: doença benigna.* Rio de Janeiro: Interlivros. 1994; 471-88.
6. BRASIL – CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução 196/96. Brasília: DOU 1996.
7. CATALIOTTI L, BIANCHI S, CIATTO S. Patologia mamária benigna. *In: Veronesi U, Luini A, Costa A, Andreoli C. Mastologia oncológica.* Rio de Janeiro: Medsi. 2002; 171-8.
8. CHEUNG KL. Management of cyclical mastalgia in oriental women; pioneer experience of using gamolenic acid (EFAMAST) in Asia. *J Surg* 1999; 69(7): 492-94.
9. DAVIES EL, GATELEY CA, MEIRS M, MANSEL RF. The long term course of mastalgia. *J Soc Med* 1998; 91(9): 462-4.
10. DOWNEY HM, DEADMAN JM, DAVIS C, LEINSTER SJ. Psychological characteristics of women with cyclical mastalgia. *Breast Dis* 1993; 6: 99.
11. ECOCHARD R, MARRET H, RABILLOUD M, BOEHRINGER H, MATHIEU C, GUERIN JF. Gonadotropin levels abnormalities in women with cyclic mastalgia. *Eur J Obstet Gynecol* 2001; 94(1): 92-6.
12. ENDICOTT J. History, evolution and diagnosis of pre-menstrual dysphoric in the obstetric, gynecologic and primary care practice. *J Clin Psychiatric* 2000; 61(suppl): 5-8.
13. FENTIMAN IS. Tratamento da dor mamária. *In: Herris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Doenças da mama.* 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi. 2002; 65-71.
14. FIGUEIRA ASS, ARAÚJO R, SANTOS ALG, RAMALHO EH, PETRILLI A. Uso do ácido gamalinolênico em pacientes portadoras de mastalgia. *Congresso Luso-Brasileiro de Mastologia.* III. Recife; 1996.
15. GATELEY CA, BUNDRED NJ, WEST RR, MANSEL RE. Reproductive factors associated with mastalgia. *Cancer Detect Prev* 1992; 16(1): 39-41.
16. GATELEY CA, MADDOX PR, PRITCHARD GA *et al.* Plasma fatty acid profile in benign disorders. *Br J Surg* 1992; 79: 407-9.
17. GATELEY CA, MEIRS M, MANSEL RE, HUGHES LE. Drug treatments for

- mastalgia: 17 years experience in the Cardiff mastalgia clinic. *J R Soc Med* 1992; 85(1): 12-5.
18. HADI MSAA. Sports Brassiere: is it a solution for mastalgia? *The Breast Journal* 2000; 6(6): 407-9.
 19. HOLLAND PA, GATELEY CA. Drug therapy of mastalgia. What are the options? *Drugs* 1994; 48(5): 709-16.
 20. HUGHES LE, MANSEL RE, WEBSTER DJT. Breast pain and nodularity. In: *Benign disorders and diseases of the breast concepts and clinical management*. 2nd ed. WB Saunders. 2000; 95-121.
 21. MENKE CH, BIAZÚS JV, CAVALHEIRO JA, RABIN EG. Alterações funcionais benignas da mama. In: Franco JM. *Mastologia, formação do especialista*. São Paulo: Atheneu. 1997; 77-85.
 22. PADDEN DL. Mastalgia: evaluation and management. *Fertil Steril* 2001; 75(4): 718-23.
 23. PREECE PE, HANSLIP JI, GILBERT L *et al*. Evening primrose oil (Efamol) for mastalgia. In: Horrobin DF. (ed.). *Clinical uses of essential fatty acids*. Montreal: Eden Press. 1982; 147-54.
 24. PYE JK, MANSEL RE, HUGHES LE. Clinical experience of drug treatments for mastalgia. *Lancet* 1985; 2(8451): 373-7.
 25. RAMIREZ AJ, JARRET SR, HAMED H, SMITH P, FENTIMAN IS. Psychosocial adjustment of women with mastalgia. *The Breast* 1995; 4: 48-51.
 26. SHARMA AK, MISHRA SK, SALILA M, RAMECH V, BAL S. Cyclical mastalgia: is it a manifestation of aberration in lipid metabolism? *Indian J Physiol Pharmacol* 1994; 38(4): 267-71.
 27. SILVA HMS. Alterações funcionais benignas da mama: como eu trato. *GO Atual* 1997; (8): 45-6.
 28. SOUBA WW. Tratamento das doenças benignas da mama. Avaliação e tratamento das doenças benignas da mama. In: Bland KI, Copeland III EM. *A mama: tratamento compreensivo das doenças benignas e malignas*. São Paulo: Manole. 1994; 816-20.
 29. WORLD HEALTH ORGANIZATION – Centers for Disease Control and Prevention. EPI-INFO 6.04d, 14/01/2001.

Endereço para correspondência

Ana Leide Guerra dos Santos
Rua Neusta Pierre 247 – Jardim Atlântico
CEP 53140-090 – Olinda-PE
Tel.: (81) 3432-4506
Fax: (81) 3231-1984
e-mail: analeidegs@uol.com.br

Receptores hormonais negativos em carcinoma de mama masculina: relato de caso

Negative receptors in male's breast cancer: case report

Thereza Christina Cypreste de
Miranda
Davison São Paulo Meirelles

Resumo

O câncer da mama masculina é raro (cerca de 0,17% dos casos de cânceres no homem). Acomete homens com 60 anos ou mais. Apresenta receptores estrogênicos e progestagênicos positivos em 80% dos casos, usando-se o tamoxifeno como adjuvante. Os autores relatam o caso de um homem branco, 64 anos, acometido de carcinoma ductal infiltrante de mama esquerda (mãe falecida por câncer de mama). Foi submetido a mastectomia à Patey. Laudo: grau histológico de Scarff, Bloom e Richardson II (arranjo tubular 3, avaliação nuclear 2 e índice de mitose 1), 23 linfonodos axilares (sete comprometidos por doença). Apresentou receptores estrogênicos e progestagênicos negativos (80% dos cânceres de mama masculina são positivos). Foi submetido a quatro ciclos de quimioterapia adjuvante com adriamicina e ciclofosfamida e, após isto, radioterapia com 5.000cGy com *boost* de 1.000cGy em cicatriz operatória. Até o momento, apresenta-se sob controle. O paciente deste relato enquadra-se nos 20% de homens que não são beneficiados pela hormonoterapia.

Abstract

The male's breast cancer is rare (0.17% of the men with cancer). It attacks men in their 60 years old or more. The authors report a case of a 64 years old man with left breast's infiltrate ductal carcinoma (mother died due to a left breast's infiltrate ductal carcinoma). He was submitted to a Patey's mastectomy. Award: Scarff, Bloom e Richardson's histological grade II (tubular arrangement 3, nuclear valuation 2 and mitosis index 1). Twenty three axilar linfonodes (7 attacked for disease). He presented estrogen and progesterone receptors negative (80% of male's breast cancer are positive). He was submitted for 6 adjuvant chemotherapy cycles with adriamicine and ciclofosfamide. After that he was submitted to radiotherapy with 5.000cGy and boost of 1.000cGy on surgery scar. At this moment the patient's under control.

Unitermos

Neoplasia
Mama masculina
Receptores hormonais

Key words

Male's breast cancer
Breast neoplasm
Hormonal receptors

Aceito para publicação em outubro de 2002.

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

Introdução

Os homens são responsáveis por menos de 1% de todos os casos de câncer de mama, com este tipo de câncer perfazendo 0,17% dos casos de cânceres masculinos. Habitualmente, ele ocorre em homens com mais de 60 anos, em uma média de idade dez anos maior do que na mulher. É bilateral em 2% dos casos. Fatores ambientais e genéticos estão envolvidos no desenvolvimento do câncer de mama no homem. A síndrome de Klinefelter sugere um risco aumentado de 3%. A ingestão de alimentos gordurosos e a obesidade, levando ao aumento da conversão periférica de testosterona em estrógenos, a alteração do metabolismo nas disfunções hepáticas (hepatite e alcoolismo) ou testiculares (após orquite) e o uso de estrogênios para tratamento de câncer de próstata, ou por transexuais, também são considerados fatores de risco, bem como hipertireoidismo, irradiação, trauma torácico e calor excessivo. A suscetibilidade familiar ao câncer de mama é compartilhada por homens e mulheres, porém a evidência masculina é fragmentária. História familiar de qualquer câncer está presente em 25% dos casos primários da mama masculina. O câncer da mama masculina é de origem ductal, sendo o lobular extremamente raro, tendo sido relatado associado a paciente com síndrome de Klinefelter. O carcinoma ductal infiltrante constitui 85% dos casos, seguido do intraductal e do papilífero, cada um com 5% dos casos. Carcinomas tubulares e colóides são incomuns, e sarcoma raramente é descrito. A doença de Paget ocorre e é semelhante à das mulheres. A maioria dos carcinomas da mama masculina é de grau histológico alto. Os estudos de receptores hormonais no câncer da mama masculina revelam um alto índice de receptores hormonais para estrogênio (em até 80% dos casos), independentemente da idade – ao contrário do sexo feminino, onde a positividade aumenta com a idade. Clinicamente, apresenta-se na forma de massa dura retroareolar, indolor à palpação em 70% a 90% dos casos. O diâmetro médio da massa é de 3cm a 3,5cm, podendo variar de 0,5cm a 12cm. A descarga papilar pode estar presente nas fases iniciais da doença, sendo geralmente sanguinolenta e mais raramente serosa. A erosão e a ulceração da papila podem ser os primeiros sintomas em casos de doença de Paget. A doença tem prevalência na mama esquerda. A duração dos sintomas varia, em média, de um a oito meses. A adenopatia axilar suspeita para metástases está clinicamente presente em 40% a 55% dos casos no momento do exame físico, sendo comprovada histologicamente em até 60% dos casos. O diagnóstico diferencial deve ser feito com ginecomastia (associada em 12% a 40% dos casos de câncer da mama masculina), abscesso subareolar, ectasia ductal, papiloma intraductal, necrose gordurosa (trauma), tumor filodes, lipoma, melanoma, linfoma, tuberculose mamária, sarcomas da parede torácica e metástases para a mama (cânceres de próstata, pulmão, es-

tômago e rim). A mamografia é de uso limitado no homem, pela dificuldade de se aplicar a técnica adequada. Em obesos com mamas grandes e em ginecomastia, a mamografia é um procedimento diagnóstico útil. As características radiológicas do tumor maligno no homem incluem uma massa bem definida excêntrica em relação ao mamilo, margens espiculadas e, menos frequentemente, microcalcificações. Estes achados contrastam com a ginecomastia, que é uma área arredondada ou triangular de maior densidade na maioria das vezes, com margens em formato de chamas, posicionada simetricamente na região retroareolar. Na vigência da tumoração, a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) ou a *core*-biópsia são procedimentos que permitem confirmação de diagnóstico, bem como, no caso da *core*, o conhecimento da linhagem tumoral e a dosagem de receptores hormonais, a fim de se programar melhor o esquema terapêutico. Nos casos clinicamente sem disseminação, o tamanho do tumor (estado T) e a presença ou a ausência de metástases histologicamente confirmadas nos linfonodos axilares (estado N) oferecem os indicadores mais importantes de prognóstico. A sobrevida de cinco anos em algumas séries é de 77% para linfonodos negativos *versus* 37,5% para pacientes com linfonodos positivos à histologia. O tamanho do tumor acima de 5cm e a ulceração de pele também estão associados a prognósticos sombrios. Como exames complementares indicam-se estudo radiológico dos campos pleuropulmonares, ecografia abdominal total, provas de função renal e exame hematológico. A cintilografia óssea só deve ser feita a partir do estágio II. O tratamento inicial depende do estadiamento clínico. O tratamento cirúrgico adequado à doença nos estádios clínicos I e II, e algumas vezes no III, é a mastectomia radical modificada. O índice de recidiva local descrito foi de 20% a 26% em algumas séries, possivelmente pela localização central do tumor e pela íntima proximidade do mesmo com o músculo e a parede torácica subjacentes. A radioterapia adjuvante tem como objetivo diminuir a taxa de recidivas locorregionais. Levando-se em conta a positividade dos receptores hormonais, o tratamento sistêmico inclui: hormonoterapia aditiva com tamoxifeno, na dose de 20mg diários, por um período de dois anos, com 48% de resposta; buserelina (análogo Gn RH-LH); flutamida (antiandrogênio). A hormonoterapia ablativa com orquidectomia, apresentando 55% de resposta, e a quimioterapia antilástica não são usadas tão frequentemente em virtude da resposta geralmente boa do câncer da mama masculina à manipulação hormonal. Foi descrito um índice de resposta global de 35% em tratados pelo esquema Cooper (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracil, vincristina e prednisona) ou combinações com doxorribina. Em média, 39% dos pacientes adequadamente tratados recidivam, e os sítios de metástase são os mesmos que no câncer feminino, ou seja, ossos, pulmão e linfonodos, podendo ser tratados por bloqueio hormonal com levodopa, acetato de ciproterona e acetato de medroxiprogesterona.

Apresentação do caso

Paciente branco, sexo masculino, 64 anos, procurou o ambulatório com queixa de tumoração retroareolar com evolução de dois meses (*sic*). História familiar: mãe falecida por câncer de mama esquerda. HPP: obesidade, diabetes de tipo II, hipertensão leve. Exame físico: tumoração em região retroareolar de mama esquerda medindo aproximadamente 5cm (**Figura 1**), dois linfonodos axilares palpáveis, aumentados de volume, dolorosos à palpação. A mamografia mostrou área de maior densidade, contornos mal definidos e espiculados, em região central da mama esquerda, com linfadenomegalia axilar. A ultrasonografia mostrou área hipocogênica, ecos internos heterogêneos, contornos mal definidos, sombra acústica posterior e vascularização periférica positiva ao *doppler* (**Figura 2**). Inventários ósseos, hepáticos e pulmonares foram negativos para doença secundária. O paciente foi submetido a *core*-biópsia e posterior mastectomia à Patey (**Figura 3**), com laudo anatomopatológico de carcinoma ductal infiltrante, grau histológico de Scarff, Bloom e Richardson II (arranjo tubular 3, avaliação nuclear 2 e índice de mitose 1). Foram isolados 23 linfonodos axilares, sendo sete comprometidos por doença. Fáscia muscular livre de doença. A dosagem de receptores estrogênicos e progesteragênicos mostrou-se negativa (80% dos cânceres da mama masculina são positivos). Tendo em vista a negatividade dos receptores, o paciente foi submetido a seis ciclos de quimioterapia adjuvante com adriamicina e ciclofosfamida e, após isto, radioterapia com 5.000cGy com *boost* de 1.000cGy em cicatriz operatória. Até o momento, o paciente apresenta-se sob controle.

Discussão

A incidência de câncer de mama em homens é rara, fato que limita o melhor conhecimento de sua etiologia e terapêutica. Os sinais iniciais com frequência

são mal interpretados pelo paciente, retardando diagnóstico e tratamento adequados. O tratamento dos homens tem sido essencialmente orientado pelo conhecimento ganho com o tratamento de mulheres, cujos números maiores permitem a realização de ensaios terapêuticos controlados. Os estudos de receptores hormonais no câncer da mama masculina revelam um alto índice de receptores hormonais para estrogênio em até 80% dos casos, independentemente da idade – ao contrário do sexo feminino, onde a positividade aumenta com a idade. O tratamento é a mastectomia radical modificada. A tendência atual no tratamento adjuvante do câncer de mama no homem é de se iniciar com tamoxifeno, deixando-se a quimioterapia, os progestínicos e os antiandrogênicos na segunda linha e a orquidectomia como terceira linha. O paciente em questão, por apresentar receptores de estrogênio e de progesterona negativos, está entre os 20% de homens que não se beneficiam com hormonoterapia adjuvante, tendo sido feita a opção pela quimioterapia adjuvante.



Figura 2: Doppler positivo

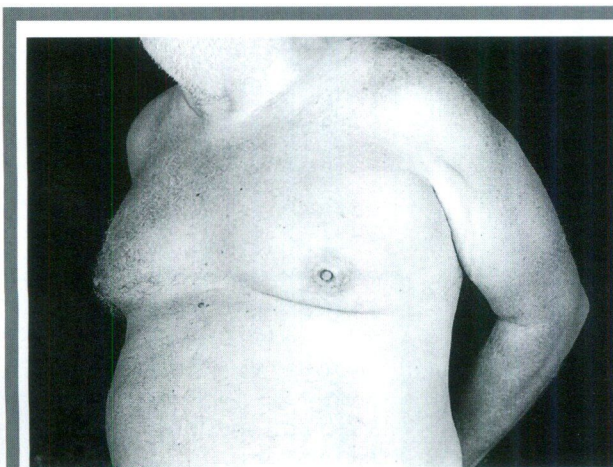


Figura 1: Pré-operatório



Figura 3: Pós-operatório

Referências bibliográficas

1. BARROS ACSD. Mastologia: condutas. São Paulo: Revinter. 1999.
2. BLAND KI, COPELAND EM. A mama: tratamento compreensivo das doenças benignas e malignas. São Paulo: Manole. 1994.
3. FRANCO JM. Mastologia: formação do especialista. Rio de Janeiro: Atheneu. 1997.
4. LOPEZ MJ. Clínicas cirúrgicas da América do Norte: problemas especiais no tratamento do câncer de mama. Vol. 2. Interlivros. 1996.
5. MENKE CH. Rotinas em mastologia, Porto Alegre: Artmed. 2000.

Endereço para correspondência

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

Mastite lúpica como diagnóstico diferencial do câncer de mama: relato de caso e revisão de literatura

Marcos Desidério Ricci
 Arícia Helena G. Giribela
 Marianne Pinotti
 Alfredo Carlos S. D. Barros
 José Aristodemo Pinotti

Lupus mastitis as differential diagnosis of breast cancer: case report and literature review

Resumo

O lúpus eritematoso é uma das mais freqüentes doenças do tecido conjuntivo. O acometimento pode ser desde unicamente cutâneo até sistêmico. Atinge preferencialmente as mulheres durante a idade reprodutiva. A mama necessita cuidado especial durante a evolução do lúpus, pois pode ser acometida por uma forma de mastite ou ter aumentada a incidência de câncer. Os autores relatam o caso de uma paciente com lúpus eritematoso com nódulo mamário bilateralmente, suspeitado pela mamografia bilateral, que revelou tratar-se de paniculite lúpica após *core biopsy* guiada por ultra-sonografia.

Unitermos

Lúpus
 Mama
 Câncer
 Mastite
 Diagnóstico

Abstract

The lupus erythematosus is one of the most frequent diseases of the conjunctive tissue. The attack can be only cutaneous or even systemic. It reaches women preferentially during the reproductive age. The breasts need special care during the evolution of the lupus, because they can be attacked by a mastitis form or to have increased cancer incidence. The authors tell a patient's case of lupus erythematosus with mammary nodule bilaterally, suspected by the bilateral mammography, that revealed to be lupus panniculitis after core biopsy guided by ultrasound.

Key words

Lupus
 Breast
 Cancer
 Mastitis
 Diagnosis

Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é doença inflamatória auto-imune que acomete mulheres entre 85% e 90% dos casos, tendo maior incidência entre 20 e 45 anos⁽³⁾. Muitas das manifestações clínicas são secundárias ao desequilíbrio imunológico, com produção de auto-anticorpos dirigidos contra antígenos nucleares, formando imunocomplexos em capilares e estruturas viscerais, ou antígenos de membrana nas células sanguíneas – hemácias, leucócitos e plaquetas –, determinando quadros de anemia a plaquetopenia⁽⁹⁾. As manifestações clínicas vão desde alterações exclusivamente

cutâneas até o acometimento de múltiplos órgãos. As lesões cutâneas crônicas apresentam-se na forma de lesões discóides eritematosas descamativas e pápulas, circundadas por halo escurecido. A resolução destas lesões produz cicatrizes atróficas e discromia.

Uma forma rara de acometimento cutâneo crônico do lúpus eritematoso é representada por lesões verrucosas ou nódulos subcutâneos. Denominado lúpus eritematoso profundo, ou paniculite lúpica, ocorre em 2% a 3% dos casos em largas séries de pacientes com lúpus eritematoso⁽²⁾. Tem sido descrito também em associação com síndrome de Sjögren, colite ulcerativa crônica, artrite reumatóide, tireoidite auto-imune e púrpura trombocitopênica^(6, 7).

Aceito para publicação em janeiro de 2003.

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

As lesões típicas do lúpus eritematoso profundo, ou paniculite lúpica, são formações nodulares que podem ser dolorosas e ulcerar. A localização típica envolve as extremidades, o tronco e a face. Localizações pouco usuais incluem olhos, parótidas e mamas^(5, 6). Estas lesões, ao acometerem as mamas, se apresentam na forma de mastite ou mastopatia lúpica.

De etiologia multifatorial, os fatores que poderiam estar envolvidos com o LES são estrógenos, radiação ultravioleta, medicamentos, estresse, viroses e genéticos.

A importância das mamas na paciente lúpica decorre das evidências existentes que relacionam o LES, bem como outras colagenoses, com um aumento na incidência de câncer e da ocorrência da mastite lúpica, que pode apresentar semelhanças clínicas e radiológicas com o carcinoma mamário.

As pacientes com lúpus, usuárias ou não de drogas imunossupressoras, têm um risco aumentado de desenvolver algumas neoplasias, particularmente o linfoma não-Hodgkin, leucemia e tumores sólidos^(12, 14). Entre os tumores sólidos, o câncer do colo uterino e de mama são os mais comuns daqueles associados ao LES⁽⁴⁾. Quando há uma associação entre doença auto-imune e câncer, a doença auto-imune pode preceder, coexistir ou ocorrer em seguida ao diagnóstico de malignidade⁽¹³⁾.

Apresentação do caso

A paciente M.A.M.S., de 46 anos, foi atendida no Núcleo de Resolução da Mastologia do Serviço de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, com queixa de nódulo mamário palpável bilateralmente. Ao exame clínico detectou-se um nódulo em mama esquerda na junção dos quadrantes superiores, de limites irregulares, endurecido, medindo cerca de 5cm. Na mama oposta identificou-se um nódulo com as mesmas características, medindo cerca de 4cm, retroareolar.

A paciente não referiu antecedente familiar positivo para câncer de mama. Na história clínica, tinha como antecedente o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico há 13 anos. Apresentava lesões cutâneas discóides, com bordos discretamente elevados, endurecidos, com atrofia central e hipocromia, localizadas nos braços e nos ombros. Na face havia placas eritematosas em vespertílio nas regiões malares e discreta alopecia.

O diagnóstico de LES tinha sido feito havia 13 anos, com base nos achados dermatológicos de eritema malar, fotossensibilidade facial, anemia hemolítica e fator antinuclear (FAN) positivo quantitativo de 1/400. Havia utilizado inicialmente difosfato de cloroquina na dose 250mg/dia e prednisona 40mg/dia, suspensos nos períodos de remissão.

No momento havia voltado a tomar, por recorrência da doença, a cloroquina e a prednisona na dose de 10mg/dia. Entre os exames séricos, apresentava um FAN de 1/150,

anticorpos anti-DNA nativo positivos e o hemograma com hemoglobina de 10,6g/dl, hematócrito de 33%, 2.900 leucócitos/mm³ e 255 mil plaquetas/mm³.

A mamografia bilateral revelava um nódulo de 45mm na mama esquerda, de contornos irregulares e microcalcificações pleomórficas agrupadas (**Figura 1**). Na mama direita havia um nódulo de radiodensidade mista na junção dos quadrantes superiores, de limites imprecisos, contornos irregulares, sem microcalcificações (**Figura 2**). Pela normalização de BI-RADS, a mamografia foi categorizada como V (cinco), ou seja, achado mamográfico altamente sugestivo de malignidade. A paciente portava uma mamografia de dois anos atrás que demonstrava um nódulo mamário esquerdo com características semelhantes às atuais. Na mama direita notava-se um esboço de nódulo, registrado como parênquima residual.

Realizamos a ultra-sonografia mamária, que evidenciou, na topografia dos nódulos palpáveis, áreas hiperecoides mal delimitadas com túbulos anecóides ectasiados em permeio e distorção da arquitetura habitual. Os túbulos, ou ductos ectasiados, se estendem desde a aréola, bilateralmente. Na mama esquerda havia microcalcificações agrupadas no nódulo e sombra acústica posterior. Os achados ecográficos não definiam um nódulo ecográfico, mas uma desestruturação arquitetural do parênquima.

A elucidação histológica foi feita por meio da *core biopsy* guiada por ultra-sonografia bilateralmente, com pistola de disparo e agulha 14G. Cinco fragmentos representativos foram obtidos de cada mama e enviados para estudo anatomopatológico de parafina. Os espécimes da mama esquerda foram radiografados para confirmar a presença das microcalcificações na amostra.

A ressonância magnética (RM) das mamas foi realizada cinco semanas depois de realizadas as biópsias de fragmento com agulha grossa. O exame de RM foi feito pelas técnicas de gradiente-eco em aquisição volumétrica pesada em T1 com supressão de gordura antes e após a injeção de contraste paramagnético endovenoso, com cortes de 2mm a 3mm de espessura. Na mama direita identificaram-se duas áreas de realce focal. Uma às 12 horas, mal definida e de baixa intensidade, medindo 29 x 21 x 21mm. A outra, na mama esquerda, caracterizou-se por uma área mal definida de realce focal heterogêneo e de baixa intensidade, situada na junção dos quadrantes superiores, medindo 41 x 26 x 26mm (**Figura 3**). A conclusão foi de áreas bilaterais de realces focais mal definidos.

O resultado anatomopatológico dos espécimes revelou uma mastite crônica perilobular com áreas de esteatonecrose bilateralmente, com presença de microcalcificações de padrão distrófico à esquerda.

A paciente foi então orientada a retornar semestralmente para avaliações clínica, mamográfica e ultra-sonográfica das mamas. Após 18 meses de seguimento houve uma redução dos diâmetros palpatórios dos nódulos, mas permaneceram inalteradas as características radiológicas das lesões.

Discussão

O lúpus eritematoso encontra-se relacionado, tanto na forma sistêmica como na cutânea, a uma maior incidência de câncer de mama, bem como ao desenvolvimento de uma patologia conhecida por mastopatia lúpica.

A incidência de neoplasias em pacientes com LES é variável. Os linfomas, entre as neoplasias hematopoiéticas, e a mama, entre os tumores sólidos, têm sido as mais freqüentes neoplasias reportadas em revisões de grandes séries^(1, 4, 7, 8, 11). Dupla *et al.*⁽⁴⁾ reportaram 5,2% de tumores malignos diagnosticados durante o seguimento de oito a cinco meses numa série de 96 pacientes com LES. Canoso e Cohen⁽¹⁾ reportaram 11,4 % numa série de 70 pacientes seguidas por seis a oito anos. Lewis *et al.*⁽⁷⁾ observaram 4% em 484 pacientes com LES após 20 anos de seguimento. Menon *et al.*⁽⁸⁾ descreveram 4,7% em 150 pacientes com LES seguidas por seis meses a 14 anos. Petterson *et al.*⁽¹¹⁾ reportaram 7,3 % em 205 pacientes. A variação na incidência das neoplasias pode decorrer da diferença do tempo de seguimento médio das pacientes ou da acurácia do diagnóstico de malignidade.



Figura 1: Microcalcificações pleomórficas em nódulo radiopaco de contornos irregulares de mama esquerda

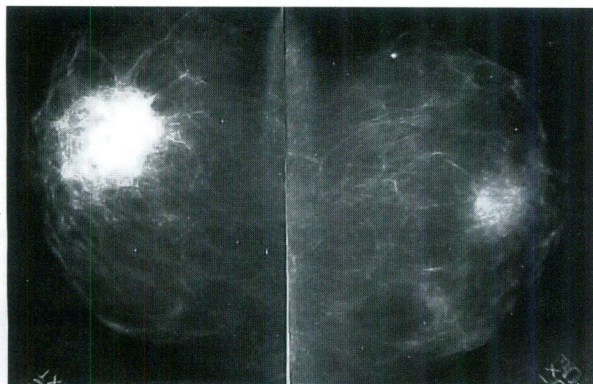


Figura 2: Nódulo de radiodensidade mista, retroareolar em mama direita e nódulo referido na mama esquerda

Entre 1985 e 1995, 616 mulheres com lúpus eritematoso sistêmico foram seguidas pelo Chicago Lupus Cohort, visando, entre outras coisas, a registrar as taxas de incidência de câncer⁽¹²⁾. O número de casos de câncer de mama foi de oito, enquanto que o esperado seria de 4,8; conferindo desta forma um risco relativo de 1,7 para estas pacientes. Quando apenas as mulheres caucasianas foram incluídas, o risco relativo passou para 2,9. Os autores crêem que o risco de câncer em mulheres com doença do tecido conjuntivo possa estar relacionado ao uso de drogas imunossupressoras⁽¹²⁾.

O diagnóstico da mastite lúpica pode ser sugerido pela presença de massa mamária em uma paciente com lúpus eritematoso cutâneo ou sistêmico. Na mamografia o diagnóstico de massa mamária pode ser interpretado como carcinoma. Focos de microcalcificações podem ser visibilizadas na derme e nos septos dos lóbulos de gordura, sendo descrito na literatura o encontro destas microcalcificações pleomórficas em pacientes portadoras de outras collagenoses como dermatomiosite, polimiosite e síndrome de Sjögren^(2, 5, 6, 10).

Harris e Wilkemann⁽⁵⁾ relataram, em 1978, dois casos de pacientes com paniculite lúpica e acometimento mamário. As pacientes tinham 36 e 70 anos na época do diagnóstico. Segundo os autores, a verificação histológica e a resposta às medidas terapêuticas podem resolver o problema diagnóstico da mamografia, que normalmente sugere uma lesão de linhagem neoplásica. Por outro lado, a biópsia incisional pode determinar um aumento da lesão e ulceração, uma vez que esta inflamação pode ser precipitada pela exposição a agentes físicos como trauma, calor, frio, e pelo uso de drogas como iodo. Na época do relato destes casos, a única forma de obtenção de tecido para elucidação diagnóstica destas lesões era através da biópsia cirúrgica⁽⁵⁾. No caso relatado neste artigo, a biópsia foi feita por meio de fragmentos colhidos por agulha grossa, o que hipoteticamente causaria um trauma menor.

Cernea *et al.*⁽²⁾ descrevem um caso em paciente de 33 anos, e Holland *et al.*⁽⁶⁾ descrevem dois casos de

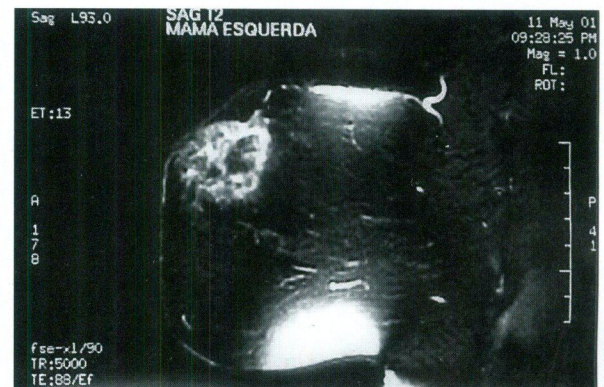


Figura 3: Realce em T1 do nódulo radiológico de mama esquerda após injeção do contraste

pacientes com 26 e 49 anos, cujo diagnóstico histológico foi feito por *core biopsy*.

Alguns autores têm descrito que o diagnóstico histológico da paniculite lúpica pode ser feito na ausência de sinais clínicos epidérmicos^(2, 5, 6). O padrão microscópico é bastante incomum, de forma que os achados histológicos seriam sugestivos de uma síndrome crônica inflamatória do tecido gorduroso com áreas de esteatonecrose, infiltração linfocítica, paniculite lobular, microcalcificações e vasculite linfocítica. A hialinização do tecido conjuntivo da derme e dos septos dos lóbulos de gordura também pode ser observada.

O acometimento inflamatório das mamas, em pacientes com doenças do colágeno, deve ser lembrado diante de nódulos ou lesões radiológicas suspeitas. Os autores descrevem um raro caso de paniculite lúpica de acometimento mamário. Descrevem os achados de ressonância magnética, ainda não descritos em nenhum outro artigo até o momento. Lembram da importância de o diagnóstico histológico ser feito da forma menos invasiva possível, por meio da *core biopsy*, minimizando o trauma do parênquima. Além disso relatam a incidência maior de câncer de mama em pacientes lúpicas, que devem por isso ter o rastreamento mamográfico feito de forma rigorosa.

Referências bibliográficas

1. CANOSO JJ, COHEN AS. Malignancy in a series of 70 patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum Dis* 1992; 51: 437-9.
2. CERNEA SS, KIHARA SM, SOTTO MN, VILELA MA. Lupus mastitis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29(2): 343-6.
3. DAVIDSON A, DIAMOND B. Advances in immunology: autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001; 345: 340-50.
4. DUPLA ML, KHAMASHTA M, GARCIA VP, URIOL PL, ORTEGA EV, AGUADA AG. Malignancy in systemic lupus erythematosus: a report of five cases in a series of 96 patients. *Lupus* 1993, 2: 377-80.
5. HARRIS RB, WINKELMANN RK. Lupus mastitis. *Arch Dermatol* 1978; 114: 410-2.
6. HOLLAND NW, MCKNIGHT K, CHALLA VR, AGUDELO CA. Lupus panniculitis (profundus) involving the breast: report of 2 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 1995; 22: 344-6.
7. LEWIS RB, CASTOR CW, KNISLEY RE, BOLE GG. Frequency of neoplasia in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1976, 19: 256-60.
8. MENON S, SNAITH ML, ISENBERG DA. The association of malignancy with SLE: an analysis of 150 patients under long-term review. *Lupus* 1993, 2: 177-81.
9. MILLS JA. Medical progress: systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1994; 330: 1871-9.
10. NYE PJ, PERRYMORE WD. Mammographic appearance of calcinosis in dermatomyositis. *Am J Radiol* 1995; 164(3): 765-6.
11. PETTERSON T, PUKKALA E, TEPPLO L, FRIMAN C. Increased risk of cancer in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 437-9.
12. RAMSEY-GOLDMAN R, MATTAI SA, SCHILLING E *et al*. Increased risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Investig Med* 1998; 46(5): 217-22.
13. SCHEWACH-MILLET M, SHPIRO D, ZIV R, TRAU H. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with breast carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 406-8.
14. SULKES A, NAPARSTEC Y. The infrequent association of systemic lupus erythematosus and solid tumors. *Cancer* 1991; 68(6): 1389-93.

Endereço para correspondência

Marcos Desidério Ricci
Rua Ministro Godoi 432 - Perdizes
CEP 05015-000 - São Paulo-SP
Tels: (11) 3887-4744/3862-6545
Fax: (11) 3872-0923
e-mail: desiderion@uol.com.br

XII CONGRESO LATINO AMERICANO DE MASTOLOGÍA

II SIMPOSIO DEL INSTITUTO EUROPEO DE ONCOLOGÍA
II ENCUENTRO DEL PROF. VERONESI *ALUMNI CLUB*
I FORO LATINO AMERICANO DE PESQUISA EN MASTOLOGÍA



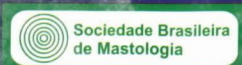
17 A 20 DE SEPTIEMBRE DE 2003
BAHIA OTHON PALACE HOTEL
SALVADOR - BAHIA - BRASIL

Secretaria Ejecutiva

eventus
System

Rua Oito de Dezembro, 547 Graça
40150-000 Salvador Bahia
Tel: (55 71) 264-3477 / Fax: (55 71) 264-0508
<http://www.eventussystem.com.br>
e-mail: informa@eventussystem.com.br

Realización



FEDERACION LATINOAMERICANA DE MASTOLOGIA

Compañía Aérea Oficial



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

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. Exemplos:

a) Artigo em periódico

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, devem-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 não

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**^{1,2,3,5}
-  **Restabelece o equilíbrio nos distúrbios neurovegetativos**^{1,2,5}
-  **Não causa dependência**^{4,5}
-  **Mantém a capacidade de concentração e não possui efeito residual ("hangover")**^{3,4,5}

*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.V. - 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 (didrovaltrato, valtrato e acevaltrato), estandardizados 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 retrosternal, 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 Farmacéutica 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 mundo¹.**

Referência:
1-IMS Health outubro/2002