

ISSN 0140-8058
volume 13
número 3
jul-ago-set/2003

Revista Brasileira de

MASTOLOGIA

1 2 3 4 2003



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

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

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

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

Bula resumida do produto encontra-se no corpo desta edição.

MASTOLOGIA

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

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

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

volume 13

número 3

jul • ago • set/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 3
jul • ago • set/2003

107 Sociedade Brasileira de Mastologia
Editorial | Ezio Novais Dias

109 Estudo brasileiro pode abrir novas perspectivas
para quimioprevenção do carcinoma de mama
Editorial | Luis Henrique Gebrim

111 Associação de gencitabina e cisplatina no resgate de pacientes
com câncer de mama metastático após uso de antracíclico
Artigo Original | Geraldo Silva Queiroz
Ruffo de Freitas Júnior
Luiz Fernando Jubé Ribeiro
Marco Aurélio Costa-Silva
*Association of gemcitabine and cisplatin for metastatic
breast cancer after use of anthracyclines*

115 Câncer de mama em homens: estudo de 13 casos
Artigo Original | Rossano Robério Fernandes Araújo
Antônio Simão dos Santos Figueira Filho
Laura O. Costa
Ana Leide Guerra dos Santos
Elísio Brito Galvão
Libelina Motta Simplicio
Male breast cancer: a study of 13 cases

123 Detecção de micrometástases na medula óssea de pacientes com
câncer inicial: correlação com o estadiamento pós-cirúrgico (pTNM),
idade e grau histológico
Artigo Original | Tereza Sollero Claudio-da-silva
Rosane Bizon
Maria Helena Nicola
Radovan Borojevic
Maurício Magalhães Costa
*Detection of bone marrow micrometastases in patients with primary
breast cancer: correlations with pTNM stage, age and histological grade*

127 Um estudo da expressão de marcadores imunoistoquímicos
(receptor de estrogênio, P53 E HER-2) e fatores anatomoclinicos
de câncer de mama em pacientes axila-negativas
Artigo Original | Gilberto Uemura
Laurival A. De Luca
José Ricardo P. Rodrigues
Heloísa M. Vespoli
Lídia Raquel de Carvalho
Paulo Trainan
*Node negative breast cancer: evaluation of prognostic
factors and immunohistochemical markers (estrogen
receptor, P53 and HER-2)*

133 Novas perspectivas minimamente invasivas no tratamento cirúrgico do
câncer de mama
Artigo de Revisão | Marcos Desidério Ricci
Marianne Pinotti
Arlícia Helena Galvão Giribela
José Aristodemo Pinotti
*New minimally invasive perspectives in the surgical treatment
of the breast cancer*

Uma oportunidade para viver

Herceptin (Trastuzumab), combinado à quimioterapia em primeira linha do tratamento do câncer de mama metastático, proporciona um aumento sem precedentes na sobrevivência das pacientes HER2-positivo, sem comprometer a sua qualidade de vida.¹



1. Smith I E. Efficacy and safety of Herceptin in women with metastatic breast cancer: results from pivotal clinical studies. *Anti-Cancer Drugs* 2001; 12 (suppl 4):S3-S10.
 2. Bell R. What Can We Learn from Herceptin Trials in Metastatic Breast Cancer? *Oncology* 2002; 63 (suppl 1):39-46

USO ADULTO. Apresentação: Frasco multidoso - 440 mg. **Composição:** Trastuzumab. **Indicações:** Câncer de mama metastático que superexpresse HER2. **Contra-indicações:** Hipersensibilidade. **Precauções e advertências:** Descontinuar em reações infusionais graves, tratar e monitorar. Cautela na falência cardíaca: monitorar. **Gravidez:** avaliar custo/benefício. **Lactação:** uso não recomendado. **Reações adversas:** Dor abdominal, nas costas, no pescoço e torácica, astenia, calafrios, febre, síndrome gripal, cefaléia, infecção; náusea, vômitos, tremores, tontura, erupção cutânea; reações anafilatóides; casos isolados; insuficiência cardíaca; toxicidade hematológica e hepática; infrequente. Diarréia; taquicardia; desidratação, edema, hipocalcemia; artralgia;

hipertonia, insônia; exacerbação da tosse, dispnéia, epistaxe, faringite, rinite, sinusite; acne, *Herpes simplex*, erupção cutânea. **Posologia: Ataque:** 4 mg/kg EV por 90 minutos. Interromper para controlar os sintomas (associados à infusão) e esta pode ser retomada quando houver resolução dos sintomas. **Doses subsequentes:** 2 mg/kg EV por 30 minutos, semanalmente. Uma vez preparada a diluição, deve-se proceder imediatamente a infusão. Caso tenha sido diluída assepticamente, pode ser armazenada durante 24 horas sob refrigeração de 2°C a 8°C. Recomenda-se o uso até a progressão da doença. Não utilizar SG 5% para diluição e não misturar com outras drogas. **Testar HER2 antes de administrar.**

Venda sob prescrição médica. A persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.

Registro MS: 1.0100.0552

Informações adicionais disponíveis à classe médica mediante solicitação a Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. - Av. Engenheiro Billings, 1729 Jaguaré - CEP 05321-900 - São Paulo - SP - Brasil.

Herceptin Trastuzumab

Avaliar de maneira acurada todas as pacientes com câncer de mama quanto ao status do HER2 é essencial para identificar aquelas que poderão se beneficiar do Herceptin (Trastuzumab).²



TAXOTERE® (docetaxel) Informações resumidas do Produto

Apresentações: Embalagens com 1 frasco-ampola de 0,5 ml a 20 mg ou 2,0 ml a 80mg (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. Câncer de cabeça e pescoço: TAXOTERE® (docetaxel) é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço localmente avançado não ressecável (estágio III ou IV) que estejam em bom estado de saúde. **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 16mg/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 gastrintestinais:** 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 além de raros casos de distúrbios visuais transitórios (*flashes*, feixes de luz e escotomas), ocorrendo tipicamente durante a infusão do medicamento e em associação com reações de hipersensibilidade. **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 cumulativas 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 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 toxicidade não-hematológica séria, a dose de 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: 05/05/2003



Ezio Novais Dias
Presidente da SBM

Sociedade Brasileira de Mastologia

Quando assumimos a Sociedade Brasileira de Mastologia, em 1º de janeiro de 2002, tínhamos à nossa frente um grande desafio: dar continuidade ao trabalho competente e frutífero realizado pela diretoria que nos antecedeu, sob o comando do prof. Alfredo Barros, assim como das diretorias anteriores a esta. A SBM havia experimentado um magnífico crescimento nos anos anteriores, que a firmou como sociedade médica e deu à mastologia o seu devido valor.

Iniciamos já enfrentando uma *turbulência*: a nova reclassificação das especialidades médicas no Brasil, trabalho conjunto da AMB, do CFM e da CNRM (Comissão Nacional de Residência Médica), ameaçava retirar da mastologia o *status* de especialidade que havia sido conquistado em 1978 junto à AMB, graças aos esforços do saudoso prof. João Sampaio Góes Júnior, de Hiram Silveira Lucas, entre outros, e, em 1991, junto ao CFM, desta vez graças à dedicação dos ex-presidentes José Antonio Ribeiro Filho e Antonio Figueira Filho. Na verdade, a tentativa de *rebaixar* a mastologia havia começado alguns anos antes. Mas o trabalho diligente e corajoso dos dois presidentes que nos antecederam – Henrique Salvador e Alfredo Barros – fez com que a comissão mista, formada pelas três entidades citadas, reconhecesse, de forma definitiva, a mastologia como uma das 52 especialidades médicas no país em 13 de março de 2003, já no curso da nossa gestão. Apesar da nossa participação na *batalha* final, é preciso reconhecer que o mérito da importante conquista é dos citados ex-presidentes.

Junto com o reconhecimento da mastologia como especialidade veio a realização de um antigo sonho: o reconhecimento da residência em mastologia pelo Ministério da Educação, que entra em vigor no próximo ano.

Passada a turbulência e em clima de comemoração pelas conquistas alcançadas, passamos a trabalhar de forma árdua sempre com o mesmo objetivo: o crescimento da mastologia e da SBM.

Renovamos o *layout* das nossas revistas (*RBM* e *Mastologia News*), mantendo a excelente qualidade editorial que já vinha sendo mostrada. Procuramos regularizar a periodicidade das edições, tornando a distribuição mais pontual. Ainda não alcançamos o ideal, em função das sérias dificuldades decorrentes do momento econômico delicado que o Brasil atravessa.

Realizamos a III Semana Nacional de Incentivo à Saúde das Mamas, que repetiu o sucesso dos anos anteriores. Trouxemos de volta a atriz Cássia Kiss, figura há muito ligada à nossa causa, para estrelar a campanha em 2002, juntamente com o ator Herson Capri. A IV Semana Nacional de Incentivo à Saúde das Mamas já está sendo preparada e ocorrerá de 29 de setembro a 5 de outubro.

A Escola Brasileira de Mastologia continuou cumprindo o seu papel: foram promovidos e realizados 25 eventos científicos neste período, em várias cidades brasileiras, mantendo o nosso ritmo acelerado de educação continuada. Este ano a EBM promove

o seu evento de nº 100. A EBM realizou também dois cursos para mastologistas brasileiros no exterior, sendo um no Instituto Europeu de Oncologia, em Milão, a exemplo dos anos anteriores, e outro, inédito, no Memorial Hospital de Nova York, ambos com enorme sucesso.

Neste período a SBM esteve presente, prestando o seu apoio, em inúmeros eventos científicos no Brasil e no exterior.

A SBM esteve também envolvida com a promoção e a organização do XII Congresso Latino-Americano de Mastologia, que será realizado em Salvador. Durante este evento, estaremos lançando três novidades: 1) o selo de qualidade da Sociedade Brasileira de Mastologia, cujo primeiro produto é o livro *Saúde e Beleza dos Seios: Mais de Cem Respostas para Suas Perguntas*, de autoria de Maurício Magalhães Costa, editor-chefe da RBM; 2) o novo *site* da SBM, totalmente reformulado, mais interativo, e que traz como uma das principais novidades a *Revista Brasileira de Mastologia on-line*; 3) a oferta de *e-mail* gratuito para todos os sócios quites da SBM. A partir de agora, bastando se cadastrar, o sócio poderá ter um endereço de *e-mail* grátis: sócio(nome)@sbmastologia.com.br.

Estas são as ações mais importantes deste período de ano e meio. O que podemos prometer é continuar trabalhando da mesma forma dedicada como temos feito até aqui. E que este trabalho possa dar os frutos que todos nós esperamos.

Estudo brasileiro pode abrir novas perspectivas para quimioprevenção do carcinoma de mama

O tamoxifeno vem sendo utilizado há mais de 30 anos na terapêutica paliativa e adjuvante do carcinoma de mama. Cuzick e Baum (1985) foram os primeiros autores a referir menor incidência do câncer na mama contralateral em usuárias de tamoxifeno. Em estudo metanalítico, o EBCTCG (1992) observou diminuição na incidência de recidiva local e morte nas pacientes que utilizaram tamoxifeno, de 47% e 26%, respectivamente. A redução de câncer na mama contralateral foi de 13%, 26% e 47%, respectivamente, entre as que receberam a droga durante um, dois e cinco anos. Inúmeros pesquisadores comprovaram o fato e passaram a advogar o uso desta medicação como agente quimioprolático a ser prescrito às mulheres saudáveis, porém com alto risco para a doença.

Em 1998, o Food and Drug Administration (FDA) aprovou a utilização do tamoxifeno para a redução da incidência do câncer de mama em mulheres com alto risco para a doença. Esta resolução foi baseada nos resultados do estudo americano denominado National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study (NSABP P-1), que foi publicado em setembro de 1998, sendo considerado, entre os três trabalhos multicêntricos que compararam os efeitos profiláticos do tamoxifeno com os do placebo, o mais completo e com maior poder para detectar pequenas diferenças entre os grupos estudados.

Este trabalho, prospectivo e aleatorizado, iniciou-se em 1992 com a finalidade de comparar grupos de mulheres consideradas de risco elevado para a doença, que receberam placebo ou tamoxifeno na dose de 20mg/dia durante cinco anos. O projeto envolveu 13.388 mulheres com idade igual ou superior a 35 anos, sendo aquelas com idade entre 35 e 59 anos de risco preditivo de câncer de mama (em cinco anos) igual ou superior a 1,66%, segundo o modelo de Gail. O tamoxifeno reduziu o risco de câncer invasivo em 49%. A diminuição do risco ocorreu em todas as faixas etárias e foi de 44% em mulheres com 49 anos ou menos, 51% naquelas com idade entre 50 e 59 anos e 55% nas mulheres com 60 anos ou mais. A droga também reduziu o risco de câncer não-invasivo (DCIS e LCIS) em 50%. Particularmente, foi importante a observação de que o tamoxifeno reduziu em 69% a incidência de câncer invasivo com receptores de estrogênio (RE) positivos, entretanto não houve diferença na incidência do câncer invasivo com RE negativo entre os grupos placebo e tamoxifeno. O estudo permitiu concluir que certas mulheres deveriam utilizar o tamoxifeno para reduzir o risco de câncer de mama.

Na Itália, estudo de prevenção com tamoxifeno (Italian Tamoxifen Prevention Study) realizado entre 1992 e 1997 não confirmou os achados do NSABP. Os autores recrutaram 5.408 mulheres histerectomizadas, sendo 48% destas com ooforectomia bilateral, as quais foram randomizadas para usar placebo ou tamoxifeno (20mg/dia) durante cinco anos. O projeto permitiu incluir mulheres que recebiam terapêutica de reposição hormonal (estrogênios), e 14% delas a receberam durante a pesquisa. Por tratar-se de



Luiz Henrique Gebrim
Professor livre-docente e chefe
da Disciplina de Oncologia Pélvica
e Mastologia da Universidade
Federal de São Paulo

mulheres com baixo risco para o câncer de mama e que apresentavam outros fatores que poderiam interferir nos resultados, tais como a ooforectomia e o uso de estrogênios, não foi possível observar benefícios.

Um terceiro estudo foi realizado na Inglaterra (Royal Marsden Hospital Tamoxifen Chemoprevention Trial), no período de 1986 e 1996, onde 2.471 mulheres com idade entre 30 e 70 anos e forte história familiar de câncer de mama foram recrutadas, randomizadas e receberam placebo ou tamoxifeno na dose de 20mg/dia durante oito anos. A TRH durante a pesquisa foi permitida e, ao término desta, 1.030 mulheres (42%) haviam utilizado esteróides. A incidência de câncer de mama, após seguimento médio de 54,6 meses, foi semelhante entre os grupos estudados. Os autores estimaram que aproximadamente 36% de todas as participantes e 60% daquelas que desenvolveram câncer de mama teriam um risco superior a 80% de apresentar alguma mutação genética, tal como a dos genes BRCA 1 ou BRCA 2, e talvez o tamoxifeno não fosse capaz de prevenir a doença em mulheres com estas mutações.

Uma questão ainda polêmica é se realmente a droga atua na carcinogênese ou sobre focos de carcinoma subclínico preexistente, uma vez que as pacientes estudadas apresentavam faixa etária próxima de 50 anos. Se considerarmos que a carcinogênese mamária é longa e se inicia logo após a adolescência, estamos de acordo com Osbone (1999) em que na verdade poderemos estar tratando doença pré-clínica em vez de fazer prevenção. Além disso, são escassos os estudos sobre os efeitos do fármaco em mulheres na pré-menopausa.

Estamos estudando os efeitos do tamoxifeno em tecido não-neoplásico há mais de dez anos em mulheres na pré-menopausa, e em publicações internacionais pudemos demonstrar que a droga diminui significativamente a proliferação celular, acarretando uma atrofia do lóbulo após apenas 14 dias de uso, com conseqüente alívio da dor e edema pré-menstruais.

Como não existiam estudos mostrando a dose mínima que pudesse trazer os mesmos benefícios a um custo menor e com menos efeitos colaterais, iniciamos um estudo randomizado com placebo, 5, 10 e 20mg/dia, durante 50 dias em mulheres com fibroadenoma.

Houve semelhante redução de todos os biomarcadores estudados (receptores de estrogênio e progesterona, índice mitótico, apoptose e antígeno de proliferação Ki-67) com 5, 10 e 20mg/dia. Este estudo foi inteiramente idealizado e feito no Brasil e recentemente foi publicado no *European Journal of Cancer* (2003, 39: 891-8) tendo como autores Gebrim, Rodrigues de Lima, Facina, Chein, Tanaka, Shida, Dardes e o dr. Craig Jordan, principal pesquisador da droga no mundo.

O ineditismo e a qualidade do trabalho brasileiro foram comentados em uma página pela agência Reuters Health em Nova York, em julho, e juntamente com um outro, italiano, de Decensi e Veronesi, em câncer de mama tratado com 1 e 20mg de tamoxifeno/dia, publicado na revista do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos, vem sendo apontado como evidência básica para estudos clínicos de quimioprevenção com baixas doses de tamoxifeno (provavelmente 10mg/dia) a serem iniciados em todo mundo.

O reconhecimento externo de um estudo brasileiro mostra que temos condições de criar e implementar idéias originais em nossos centros de pesquisas, e não mais copiar ou reproduzir estudos já feitos, pois só assim contribuiremos para tornar-nos um país de primeiro mundo.

Associação de gencitabina e cisplatina no resgate de pacientes com câncer de mama metastático após uso de antracíclico

Geraldo Silva Queiroz
Ruffo de Freitas Júnior
Luiz Fernando Jubé Ribeiro
Marco Aurélio Costa-Silva

Association of gemcitabine and cisplatin for metastatic breast cancer after use of anthracyclines

Resumo

Objetivo: Avaliar a resposta, o tempo para progressão da doença e a toxicidade da associação de gencitabina e cisplatina em pacientes com câncer de mama metastático previamente tratadas com antracíclicos. Material e métodos: Foram incluídas 25 pacientes com idade média de 48 anos, apresentando metástases clínica e/ou radiologicamente mensuráveis. A quimioterapia incluiu gencitabina 750mg/m² e cisplatina 30mg/m², no primeiro e oitavo dias, a cada 21 dias. Resultados: Foram realizados 5,2 ciclos em média. Houve resposta completa em quatro casos (16%), parcial em nove (36%), estável em quatro (16%) e progressão em oito pacientes (32%). O tempo para progressão de doença foi, em média, de 32 semanas (variando de 12 a 96), com mediana de 24 semanas. Houve leucopenia de grau I em 40% das pacientes e de grau II em 20%. A toxicidade gastrointestinal de grau I ocorreu em 48% dos casos; a de grau II, em 4%; e as de graus III e IV, em 12%. Conclusão: A associação de gencitabina e cisplatina propiciou uma boa taxa de resposta, associada à baixa toxicidade. Assim, o esquema apresentado passa a ser uma boa opção no resgate da paciente com câncer de mama metastático.

Abstract

Aim: To evaluate the response rate, time to progression and toxicity of the association of gemcitabine and cisplatin for metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines. Patients and methods: Twenty-five patients were included presenting metastases clinically and/or radiologically measurable. The chemotherapy regimen included gemcitabine 750mg/m² and cisplatin 30mg/m², D1 and D8, every 21 days. Results: A mean of 5.2 cycles was performed. There was complete response in four cases (16%), partial in nine (36%), stable in four (16%) and progression in eight (32%). The mean and the median time to progression were 32 and 24 weeks, respectively. There was 60% of GI/II hematological toxicity. Grade I gastrointestinal toxicity occurred in 48% of the cases, grade II in 4% and grades III/IV in 12%. Conclusion: The association between gemcitabine and cisplatin showed a good response rate and was well tolerated. Therefore, this regimen should be considered as a good option for the patients with metastatic breast cancer who failed to anthracyclines.

Unitermos

Câncer de mama
Quimioterapia
Gencitabina
Resposta
Toxicidade

Key words

Breast cancer
Chemotherapy
Gemcitabine
Response
Toxicity

Aceito para publicação em setembro de 2002.

Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Aratú Jorge, da Associação de Combate ao Câncer de Goiás.
Trabalho apresentado no 3º Fórum Nacional de Pesquisa em Mastologia, no Rio de Janeiro.

Introdução

A gencitabina é um nucleosídeo pirimidínico, antimetabólico, que tem sido estudado em vários tipos de tumores sólidos, e seu uso no câncer de mama, tanto como agente único quanto em combinações com outros agentes quimioterápicos, tem sido documentado em estudos de fases I, II e III. Com base nestes estudos que avaliaram informações de segurança e eficácia, a gencitabina passou a fazer parte do arsenal terapêutico no câncer de mama metastático⁽²⁾.

As metástases do câncer de mama têm uma alta taxa de resposta aos quimioterápicos, o que leva a um aumento tanto da sobrevida quanto da qualidade de vida das pacientes, com isso estimulando o seu tratamento⁽⁴⁾. Os agentes mais eficazes como agentes únicos são o docetaxel, a doxorubicina, a epirrubina, o paclitaxel e o vinorelbine. Estes agentes podem apresentar, isoladamente, taxas de resposta acima de 50%⁽⁴⁾.

Já a associação de drogas pode levar a taxas de respostas (completa e parcial) entre 50% e 80%⁽⁵⁾. Porém a sobrevida, em média, aumenta de 15 a 33 meses e a meta principal no tratamento é o controle de sintomas paliativamente⁽⁴⁾. Novos agentes com atividade para câncer de mama têm sido testados com intenção de aumentar não só a resposta mas também a sobrevida⁽⁶⁾. Dentro destes agentes, a gencitabina, como agente único, mostrou atividade em diversos tumores sólidos com toxicidade moderada, não apresentando acúmulo de toxicidade com uso de outros agentes quimioterápicos. Devido a estas características, a gencitabina tem sido usada como agente único ou combinado^(1, 3, 6-8).

No Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Araújo Jorge da ACCG, após a tentativa de outros esquemas de resgate no câncer de mama metastático, que apresentavam considerável morbidade e conseqüente redução da qualidade de vida, passamos a utilizar a associação da gencitabina com a cisplatina desde 2001.

Assim, a proposição deste trabalho foi mostrar os resultados iniciais obtidos com a utilização da associação de gencitabina com a cisplatina no resgate do câncer de mama metastático resistente aos antracíclicos.

Material e métodos

Foram incluídas nesse estudo 25 pacientes do sexo feminino portadoras de câncer de mama metastático que já haviam usado quimioterapia previamente, incluindo antracíclico, quer na adjuvância, quer como primeira linha de resgate. As lesões deveriam ser clínica ou radiologicamente demonstráveis e, se possível, mensuráveis. A paciente deveria apresentar um *performance status* até 3 (Zubrod), com adequada função renal e hepática, além

da taxa de neutrófilos superior a 1.000, plaquetas acima de 100 mil e hematócrito e/ou hemoglobina dentro do limite da normalidade. As pacientes poderiam ter realizado radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia até duas semanas antes do início do tratamento.

O esquema utilizado foi a associação de gencitabina 750mg/m² e cisplatina 30mg/m², ambos administrados no primeiro e oitavo dias. Os ciclos foram realizados a cada 21 dias até a regressão total das lesões ou progressão da doença. Após a resistência ao regime em questão, as pacientes passaram a receber outros esquemas terapêuticos de acordo com a orientação do serviço.

Foram analisados os seguintes dados: idade da paciente, sítio(s) de metástase, anemia, neutropenia, plaquetopenia, náuseas e vômitos, taxa de resposta e intervalo para progressão da doença.

Resultados

A média de idade das 25 pacientes incluídas foi de 48 anos (DP \pm 10,3), sendo que todas já haviam sido tratadas previamente com esquemas baseados em antracíclicos (doxorubicina). Os demais tratamentos são mostrados na **Tabela 1**.

Em relação à doença em atividade por ocasião da entrada no estudo, 18 pacientes (72%) apresentavam doença em apenas um sítio; seis pacientes, em dois sítios (24%) e uma paciente apresentava três sítios de metástases. Os locais de metástases encontrados foram ossos em nove casos (36%), pulmão em oito casos (32%), linfonodos em cinco casos (20%), fígado em quatro casos (16%) e outros sítios em três casos (12%).

O esquema estudado foi bem tolerado, não havendo casos de toxicidade hematológica GIII e IV, e em apenas três casos (12%) houve náuseas e vômitos GIII/IV, conforme mostrado na **Tabela 2**. Em nenhuma das pacientes ocorreu alopecia acentuada ou outros efeitos adversos.

O número de ciclos de quimioterapia a que as pacientes foram submetidas variou de dois a seis, com média de 5,2 ciclos, e o tempo médio para progressão foi de 32 semanas, variando entre 12 e 96 semanas, com mediana de 24 semanas. Houve uma boa taxa de resposta com o esquema utilizado, apresentando resposta objetiva em 52% (13) dos casos, conforme demonstrado na **Tabela 3**.

Discussão

Dois pontos devem ser ressaltados no presente estudo. O primeiro é a taxa de resposta objetiva observada de 52%, sendo que, desta, 16% foram de respostas completas. Considerando que todas as pacientes já haviam recebido quimioterapia prévia com esquemas baseados em antracíclicos, a resposta objetiva foi bastante efetiva. Esses resultados estão concordantes com outros estudos

Tabela 1 – Tratamentos realizados pelas pacientes antes da entrada no estudo*

Tipo de tratamento	<i>n</i>	%	
Cirurgia prévia:	mastectomia	18	72
	quadrantectomia	4	16
	sem cirurgia	3	12
Radioterapia prévia	21	84	
Hormonoterapia prévia	5	20	

*Todas as pacientes haviam usado quimioterapia com antracíclicos previamente.

Tabela 2 – Efeitos colaterais observados nas pacientes

Evento	Grau	<i>n</i>	%
Leucopenia	I	10	40
	II	5	20
Plaquetas	I	6	24
	II	1	4
Hemoglobina	I	10	40
	II	2	8
Náuseas e vômitos	I	12	48
	II	1	14
	III	1	4
	IV	2	8

Tabela 3 – Taxa de resposta da neoplasia em relação à quimioterapia

Resposta	<i>n</i>	%
Completa	4	16*
Parcial	9	36*
Estável	4	16
Progressão	8	32

*Resposta objetiva (completa + parcial) = 52%.

previamente publicados, que mostram taxas de resposta objetiva variando de 39% a 50%^(3, 6, 8, 9).

O segundo aspecto que deve ser considerado foi a baixa toxicidade causada com o regime apresentado. Deve ser observado que a mielossupressão foi bastante discreta, não havendo efeitos graus III e IV. Isso permitiu que

todas as pacientes pudessem seguir com o esquema proposto, sem a necessidade de interrupção ou de postergação da quimioterapia. Apesar de termos observado náuseas e vômitos graus III ou IV em 12% dos casos, esse efeito adverso pode ser bem controlado com antieméticos, também sem a necessidade de interrupção da terapia.

Em estudo pioneiro, utilizando baixa dosagem de gencitabina, Nagourney *et al.* conduziram um trabalho observando o sinergismo da combinação de gencitabina e cisplatina *in vitro* no câncer de mama, usando doses de gencitabina entre 600mg/m² e 750mg/m² e cisplatina 30mg/m² nos dias 1 e 8, a cada 21 dias. Eles obtiveram uma taxa de resposta objetiva em 50% das pacientes e as demais permaneceram com doença estável. Nesse estudo, os graus de toxicidade III e IV, incluindo leucopenia, foram de 13%; neutropenia, de 10%; trombocitopenia, de 31%; e anemia, de 4%⁽⁶⁾.

Em outro estudo com essa mesma combinação, Chaudhry *et al.* obtiveram uma taxa de resposta de 39% e toxicidade grau IV de neutropenia de 9%. Eles reportaram trombocitopenia em 11,8% das pacientes e náuseas e vômitos em 4,5%⁽³⁾. Já Burch *et al.* encontraram 29% de resposta, com neutropenia grau III em 38%

dos casos e grau IV em 43% das pacientes, além de trombocitopenia graus III e IV de 24% e 38%, respectivamente⁽¹⁾.

Os resultados avaliados pelo Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Araújo Jorge da ACCG, com o esquema de gencitabina e cisplatina no câncer de mama metastático após uso de antracíclicos, permitiu-nos observar que a associação utilizada apresenta baixa taxa de efeitos adversos, não havendo necessidade de interrupção ou postergação de quimioterapia. A taxa de resposta foi satisfatória e comparável a outros esquemas terapêuticos utilizados para doença metastática.

Assim, concluímos que a associação de gencitabina e cisplatina apresenta boa segurança e eficácia no tratamento de resgate do câncer de mama metastático, sendo uma ótima opção terapêutica sempre que houver falha em relação aos antracíclicos.

Referências bibliográficas

1. BURCH PA, MAILLIARD JA, HILLMAN DW *et al.* Phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with metastatic breast cancer (MBC) and failure on prior chemotherapy: a North Central Cancer Treatment Group Trial. *Breast Cancer Res Treat* 2000, 64: 81.
2. CARMICHAEL J, POSSINGER K, PHILLIP P *et al.* Advanced breast cancer: a phase II trial with gemcitabine. *J Clin Oncol* 1995, 13: 2731-6.
3. CHAUDHRY S, ABDEL-RAHMAN H, PATIL R *et al.* Prospective phase II study of weekly cisplatin-gemcitabine in refractory metastatic breast cancer (RM-BC). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2000, 19: A430.
4. ELLIS MJ, HAYES DF, LIPPMAN ME. Treatment of metastatic breast cancer. *In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Diseases of the breast*, 2. ed. Philadelphia: Lippincott. 2000: 749-97.
5. LOESCH D, ROBERT N, ASMAR L *et al.* Phase II multicenter trial of a week paclitaxel and carboplatin regimen in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2002, 20: 3857-64.
6. NAGOURNEY RA, LINK JS, BLITZER J *et al.* Gemcitabine plus cisplatin repeating doublet therapy in previously treated, relapsed breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2000, 18: 2245-9.
7. NAGOURNEY RA. Gemcitabine plus cisplatin in breast cancer. *Oncology* 2001; 15 (suppl): 28-33.
8. SANAL SM, GOKMEN E, KARABULUT B, SEZGIN C. Gemcitabine and vinorelbine combination in patients with metastatic breast cancer. *Breast J* 2002; 8: 171-6.
9. STEMLER J, BISCHOFF J, UNTCH M *et al.* Gemcitabine and cisplatin in heavily pretreated metastatic breast cancer (MBC). *Onkologie* 2000; 23 (suppl 7): 60.

Endereço para correspondência

Geraldo Silva Queiroz
Rua 239 181 – Setor Universitário
Goiânia-GO
Tel.: (62) 243-7244

Câncer de mama em homens: estudo de 13 casos

Male breast cancer: a study of 13 cases

Rossano Robério Fernandes
Araújo
Antônio Simão dos Santos
Figueira Filho
Laura O. Costa
Ana Leide Guerra dos Santos
Elísio Brito Galvão
Libelina Motta Símplicio

Resumo

Os autores realizaram um levantamento estatístico sobre a incidência do câncer de mama masculino no período de agosto de 1989 a julho de 2002 no Hospital Universitário Oswaldo Cruz e no Instituto de Mama do Recife, Recife-PE. Foram analisados 430 pacientes, sendo 13 com câncer de mama. A idade média foi de 65 anos, sendo que a maioria dos casos se encontrava no estágio II. O tratamento administrado foi, em linhas gerais, cirurgia, quimioterapia, radioterapia e hormonoterapia, tal como para o câncer da mama feminina, com bons resultados. Neste trabalho vê-se a necessidade de sempre investigar a possibilidade de câncer nas lesões de mama masculina, a fim de se conseguir um diagnóstico mais precoce.

Abstract

The authors have done a review of cases of male breast cancer from August 1989 to July 2002 at Hospital Universitário Oswaldo Cruz and Instituto de Mama do Recife, Recife-PE. There were 430 male patients analyzed, 13 of them with breast cancer. The average age was 65 years and most patients were on stage II. The treatment was, in general, surgery, chemotherapy, radiotherapy and hormone therapy, as used for female breast cancer, obtaining good results. This study shows how important it is to search breast cancer in all male breast diseases, in order to reach earlier diagnoses.

Unitermos

Câncer de mama
Câncer de mama em homens
Câncer de mama masculina

Key words

Breast cancer
Breast cancer in men
Male breast cancer

Introdução

O câncer de mama é uma doença muito comum, sendo, no Brasil, o segundo tumor maligno mais freqüente na mulher. No homem, entretanto, este tumor é de ocorrência rara, representando cerca de 1% de todos os casos de câncer de mama e de 0,17% a 1% do total de cânceres do sexo masculino^(1, 2) e 0,1% dos óbitos por câncer⁽¹⁾.

A média etária dos pacientes à época do diagnóstico do câncer de mama foi de 60 anos, seis a 11 anos mais tarde que em mulheres⁽¹⁻³⁾. Apenas 7% das neoplasias mamárias em homens ocorrem antes dos 40 anos.

A etiologia dos tumores malignos da mama masculina, assim como das demais neoplasias malignas, ainda é desconhecida. No entanto alguns fatores etiológicos estudados parecem aumentar o risco em homens, tais como estrogênoterapia, trauma mamário, história familiar, exposição a radiações ionizantes, síndrome de Klinefelter, esquistossomose mansônica, trabalho em altas temperaturas, além do manuseio de resinas, óleos e solventes^(1, 2, 4-8).

Alguns estudos associam o câncer de mama no homem às anormalidades testiculares, entre elas a orquite^(1, 5, 6, 7). Os raros casos de câncer mamário diagnosticados em indivíduos submetidos a estrogênoterapia por neoplasia maligna da próstata foram metastáticos⁽⁷⁾.

Aceito para publicação em setembro de 2002.

Hospital Universitário Oswaldo Cruz.

Alguns autores^(4, 9, 10) encontraram, em estudos distintos, associação entre câncer de mama masculino e trauma. Outros autores^(1, 6) foram de opinião que o trauma representa apenas o fator desencadeante da neoplasia preexistente.

Olsson e Ranstam⁽⁷⁾ e Johnson *et al.*⁽²⁾ sugeriram haver risco aumentado da doença entre homens com história familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau.

Os portadores da síndrome de Klinefelter, patologia caracterizada por ginecomastia, hipoplasia testicular e azoospermia, apresentam um risco de câncer mamário 20 vezes maior que os homens não-portadores e cinco vezes menor que as mulheres^(2, 4, 8).

A esquistossomose também é descrita como fator etiológico. Tem alta incidência no Egito, onde o câncer de mama no homem é mais comum. El Gazayerli *et al.*⁽¹¹⁾ levantaram a hipótese de que esta incidência elevada poderia ser secundária a um hiperestrogenismo, devido à não-metabolização deste hormônio, conseqüente à fibrose hepática causada pela esquistossomose⁽¹⁾.

Na intenção de avaliar a influência dos fatores ocupacionais para câncer de mama, Mabuchi *et al.*⁽¹²⁾ chamaram a atenção para homens que trabalhavam em altas temperaturas, e McLanghlin *et al.*⁽¹³⁾, na Suécia, observaram maior incidência entre homens empregados na indústria de impressão de jornais, que lidavam com tintas, resinas, óleos e solventes. Estes dados indicaram que os fatores ocupacionais merecem estudos adicionais.

O diagnóstico clínico do câncer de mama nos homens tem sofrido incremento nos últimos anos em virtude de uma maior preocupação da comunidade médica em divulgar a real incidência desta neoplasia no sexo masculino. Embora, ainda em comparação com o câncer de mama feminino, ocupe um percentual menor de incidência, numa razão homem/mulher de aproximadamente 1:1.000, os homens têm procurado os especialistas numa proporção maior e, por conseguinte, as mamas masculinas têm sido mais examinadas e um maior número de sinais clínicos encontrados⁽⁴⁾.

A duração dos sintomas prévios na apresentação clínica da neoplasia vem declinando. Em virtude do fato de antes as mamas masculinas quase nunca terem sido examinadas, o diagnóstico era retardado, com um intervalo de aproximadamente 12 meses, desde o início dos sintomas até os achados de comprovação da doença⁽⁵⁾. Estudos mais antigos evidenciaram o diagnóstico em torno de 14 a 21 meses^(14, 15), enquanto relatos mais recentes apontam uma média de oito meses⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Devido à reduzida incidência do câncer de mama em homens, a literatura é carente em dados que reforcem as evidências científicas, para que se definam protocolos e normas de conduta individualizadas para a abordagem do câncer de mama masculino. Em função disso, o objetivo deste trabalho foi avaliar, em uma série de 13 casos, os aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos de maior relevância do câncer de mama em homens, para contribuir com o estudo desta rara neoplasia.

Método

Foi realizado um estudo descritivo, do tipo relato de casos, no qual foram avaliados 430 pacientes do sexo masculino atendidos com queixas mamárias nos serviços de mastologia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (Huoc) e do Instituto de Mama do Recife (IMR), no período de agosto de 1989 a julho de 2002, tendo sido diagnosticados 13 casos de câncer de mama, sujeitos da presente pesquisa.

Os 13 pacientes com câncer de mama foram tratados pela equipe de mastologia do Huoc e do IMR, de acordo com a normatização das referidas instituições. Foram avaliados quanto a faixa etária, cor, queixa principal, tempo decorrido entre descoberta da doença e procura ao médico, estadiamento clínico/cirúrgico de acordo com a classificação de TNM e PTNM⁽¹⁹⁾, tipo histológico, tratamento e sobrevida após tratamento.

Os dados foram obtidos retrospectivamente, a partir dos prontuários médicos dos pacientes arquivados no Setor de Arquivo Médico e Estatístico (Same) das referidas instituições, coletados em protocolo previamente elaborado e armazenados em banco de dados criado especificamente para este fim através do programa EPI-Info versão 6.04d, de janeiro de 2001, do Centers for Disease Control and Prevention⁽²⁰⁾. Os resultados foram organizados em forma de tabelas e, para a análise, utilizaram-se distribuição percentual, média e desvio padrão.

Resultados

Entre os 430 homens investigados, com idades variando entre dez e 95 anos, houve maior incidência de doenças mamárias na faixa de dez a 20 anos (40%) (**Tabela 1**).

Os principais sintomas ou doenças encontrados nos 430 homens estão apresentados na **Tabela 2**. A ginecomastia foi a principal patologia mamária apresentada pelos homens (67%), seguida pelo sintoma de mastalgia (7,7%) ou adenomas (10,7%), ficando o câncer mamário em quarto lugar, representado por 3% dos casos.

Avaliando isoladamente o câncer mamário, observou-se a ocorrência em homens a partir de 40 anos de idade, com predomínio entre 50 e 70 anos (61,3%) (**Tabela 3**).

Em relação à raça, nove (69,2%) homens portadores de câncer mamário eram brancos e quatro (30,8%), não-brancos.

As principais queixas referidas pelos pacientes portadores de câncer de mama foram a presença de nódulo indolor (61,5%) e doloroso (23,1%), a alteração na pele (7,7%) e mastalgia (7,7%) (**Tabela 4**).

O tempo decorrido desde a descoberta do nódulo até a procura pelo médico variou de um mês a dois anos, sendo que 53,9% dos pacientes procuraram o serviço após os primeiros três meses (**Tabela 5**).

Tabela 1 – Distribuição das faixas etárias dos 430 homens atendidos nos serviços de mastologia do Huoc e do IMR, no Recife, de agosto de 1989 a julho de 2002

Faixa etária (anos)	Freqüência	Percentual
10-20	172	40
21-30	84	19,5
31-40	65	15,1
41-50	27	6,3
51-60	33	7,7
61-70	20	4,6
71-80	16	3,7
81-90	8	1,9
> 90	5	1,2
Total	430	100

Tabela 3 – Distribuição etária dos 13 homens com câncer de mama atendidos nos serviços de mastologia do Huoc e do IMR, no Recife, de agosto de 1989 a julho de 2002

Faixa etária (anos)	Freqüência	Percentual
41-50	2	15,4
51-60	3	23,1
61-70	5	38,4
71-80	2	15,4
81-90	1	7,7
Total	13	100

Tabela 2 – Distribuição de doenças mamárias diagnosticadas ou sintomas de 430 homens atendidos nos serviços de mastologia do Huoc e do IMR, no Recife, de agosto de 1989 a julho de 2002

Doença ou sintoma	Número de casos	Percentual
Ginecomastia	288	67
Adenoma	46	10,7
Mastalgia	33	7,7
Câncer	13	3
Trauma	11	2,6
Cisto	6	1,4
Lipoma	6	1,4
Úlcera de pele	4	0,9
Mastite	4	0,9
Doença fibrocística	4	0,9
Cisto sebáceo	4	0,9
Fístula	3	0,7
<i>Nevus</i>	3	0,7
Hipertrofia areolar	3	0,7
Lipoma axilar	2	0,5
Total	430	100

Tabela 4 – Distribuição das queixas principais dos 13 homens com câncer de mama atendidos nos serviços de mastologia do Huoc e do IMR, no Recife, de agosto de 1989 a julho de 2002

Queixa principal	Número de casos	Percentual
Nódulo indolor	8	61,5
Nódulo doloroso	3	23,1
Alteração na pele	1	7,7
Dor mamária	1	7,7
Total	13	100

Tabela 5 – Distribuição do tempo decorrido entre a descoberta do nódulo e a procura do médico pelos 13 homens com câncer de mama atendidos nos serviços de mastologia do Huoc e do IMR, no Recife, de agosto de 1989 a julho de 2002

Tempo decorrido	Número de casos	Percentual
1 mês	1	7,7
2 meses	3	23,1
3 meses	3	23,1
4 meses	2	15,4
5 meses	1	7,7
11 meses	1	7,7
2 anos	2	15,4
Total	13	100

Os métodos complementares utilizados para o diagnóstico foram principalmente os de imagem: a mamografia empregada em cinco pacientes (38,5%) e a ultrasonografia em quatro (30,8%). Quatro pacientes (30,8%) foram submetidos exclusivamente a biópsia diagnóstica.

O câncer de mama foi diagnosticado principalmente no estágio II (69,2%), sendo IIA em 30,8% e IIB em 38,5% (**Tabela 6**).

Tabela 6 – Distribuição dos estadiamentos clínicos dos 13 homens com câncer de mama atendidos nos serviços de mastologia do Huoc e do IMR, no Recife, de agosto de 1989 a julho de 2002

Estadiamento clínico	Número de casos	Percentual
I	1	7,7
IIA	4	30,8
IIB	5	38,4
IIIB	2	15,4
IV	1	7,7
Total	13	100

O tipo histológico encontrado com mais frequência foi o carcinoma ductal infiltrante em 84,6% dos casos. Houve um caso de carcinoma papilífero e um caso de carcinoma mucinoso, correspondendo, cada um, a 7,7% dos pacientes analisados.

Os linfonodos axilares se mostraram comprometidos em 63,6% dos casos e livres em 36,4%, excluídos dois pacientes não-submetidos a esvaziamento axilar.

A distribuição dos pacientes de acordo com o tratamento instituído pode ser vista na **Tabela 7**, onde se observa que 100% dos pacientes foram submetidos a radioterapia e 84,6%, a mastectomia. Entre os dois pacientes que não se submeteram a mastectomia, um o fez por vontade própria e o outro, por falta de condições cirúrgicas em virtude da idade avançada.

Quanto à quimioterapia, cinco pacientes (38,4%) foram tratados com FAC, dois (15,4%) com CMF e um (7,7%) com esquema misto. A hormonoterapia foi indicada a seis pacientes (46,2%), sendo que um deles realizou apenas radioterapia associada a hormonoterapia com bons resultados. A tumorectomia associada à radioterapia foi realizada em um (7,7%) paciente.

Analisando a sobrevida após o tratamento, 50% dos pacientes já tinham sobrevida de cinco anos ou mais, três haviam sido diagnosticados há menos de cinco anos e um paciente faleceu por outras causas.

Tabela 7 – Distribuição do câncer mamário conforme o tratamento instituído para os 13 homens atendidos nos serviços de mastologia do Huoc e do IMR, no Recife, de agosto de 1989 a julho de 2002

Paciente	Mastectomia	Radioterapia	Quimioterapia	Hormonoterapia	Tumorectomia
1	X	X	FAC	-	-
2	X	X	FAC	-	-
3	X	X	FAC + CMF	Novald	-
4	X	X	FAC	-	-
5	X	X	-	X (papilífero)	-
6	X	X	-	-	-
7	X	X	-	-	-
8	-	X	-	-	X
9	X	X	CMF	-	-
10	-	X	-	X	-
11	X	X	FAC	X	-
12	X	X	FAC	X	-
13	X	X	CMF	X	-

Discussão

A prevalência de ginecomastia nos pacientes atendidos no Huoc e no IMR se assemelhou à referida na literatura mundial, na qual esta é a patologia mamária mais freqüente no homem⁽¹⁾. Vale relatar, no entanto, que alguns trabalhos^(4, 21) mostraram que em lâminas ditas de ginecomastia, após uma acurada revisão, foram diagnosticadas mamas gordurosas.

A incidência do câncer de mama em homem é muito baixa⁽¹⁾. A incidência de 3% de câncer de mama no homem, encontrada neste trabalho, pode corresponder a um dado distorcido, pois os casos de câncer foram diagnosticados em meio a uma população de homens com queixas mamárias e que, por isso, procuraram o serviço, não representando a população geral. Além disso, sendo o Huoc um serviço de referência para câncer no estado de Pernambuco, diferentes centros médicos encaminham os casos suspeitos diretamente para o Centro de Oncologia deste hospital, o que gerou um viés que pode ter comprometido a real incidência do câncer de mama masculino.

A faixa etária dos pacientes estudados pode ser considerada tardia quando comparada à encontrada nas mulheres, cujo perfil epidemiológico se modificou nos últimos dez anos⁽⁵⁾.

Os autores^(1, 4, 5) referem que a queixa principal de 80% a 90% dos homens com câncer de mama é a presença de uma massa indolor embaixo da aréola, mas 2% a 4% dos pacientes relatam tumoração dolorosa. Outros sintomas ou sinais, como anormalidade na aréola (20%) ou secreção mamilar (14%), podem estar presentes, bem como sinais de doença localmente avançados são freqüentemente encontrados.

Aproximadamente 75% dos homens com secreção papilar sanguinolenta são portadores de carcinoma de mama, daí a descarga hemática ser muito mais indicativa de neoplasia maligna no homem do que na mulher⁽¹⁶⁾.

O diagnóstico clínico de metástase axilar varia em torno de 40% a 55% dos pacientes no momento da apresentação, embora a acurácia da avaliação axilar ainda seja pobre, com valores falsos positivos de 8% a 50% e falsos negativos de 18% a 40%. A linfadenopatia supraclavicular pode ser encontrada nos estádios clínicos avançados⁽⁵⁾.

As queixas principais, nos casos estudados, foram condizentes com as da literatura consultada.

Giordano *et al.*⁽⁴⁾ e Basegio *et al.*⁽⁵⁾ alertaram para o fato de que o retardo no diagnóstico de câncer de mama masculino da ordem de 12 meses, desde os primeiros sintomas até o diagnóstico, devido ao fato de as mamas masculinas quase nunca serem examinadas clinicamente, pode contribuir para um pior prognóstico na evolução da doença.

Embora este período tenha sido muito menor no presente estudo, corroborando os dados de Digenis *et al.*⁽¹⁷⁾ e Sandler *et al.*⁽¹⁸⁾, a demora na procura médica possivelmente contribuiu para o estadiamento avançado da doença, já que, à época do diagnóstico, 84,6% dos pacientes se encontravam com tumores no estágio II ou III, cujo tamanho ultrapassava 5cm na época da cirurgia.

A mamografia, embora de grande importância, ainda tem uma utilidade diagnóstica limitada no câncer de mama masculino, pela própria condição anatômica da mama do homem, que não permite muitas vezes um campo de imagem preciso^(4, 22).

Os achados radiológicos primários no câncer de mama no homem são uma massa bem definida, excêntrica em relação ao mamilo, com margens espiculadas, na qual microcalcificações são encontradas em menor freqüência. Sinais radiológicos secundários de malignidade, como distorções arquiteturais, retrações do mamilo e da pele, bem como aumento dos linfonodos axilares de aspecto denso, podem ser encontrados na mamografia. Os raros carcinomas ductais *in situ* podem se apresentar como depósitos de microcalcificações à mamografia, mas devem ser diferenciados das calcificações de pele, que são de ocorrência comum nos homens⁽²³⁾. Estes achados mamográficos são diferentes dos encontrados na ginecomastia, a qual se apresenta à mamografia por uma área triangular ou circular de aumento de densidade, freqüentemente com margens definidas, posicionada simetricamente na região retroareolar^(4, 16).

A ultra-sonografia (USG) representa uma estratégia complementar ao exame mamográfico. As neoplasias malignas da mama masculina produzem lesões hipoecogênicas que, como na mulher, refletem o tamanho e a composição do tumor⁽²³⁾.

O diagnóstico definitivo é realizado por biópsia com comprovação histopatológica. Nos casos de tumores grandes, a *core biopsy* é bem indicada e a biópsia excisional, para os tumores menores. A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) ainda é limitada como exame citológico para o diagnóstico de câncer de mama em homens⁽²¹⁾.

A imunoistoquímica auxilia na avaliação preditiva à resposta ao tamoxifeno nos casos de receptores estrogênicos e progesterogênicos positivos^(4, 5). Os receptores de estrógeno e progesterona estão mais presentes nos homens do que nas mulheres, com prevalência de 83%⁽¹⁶⁾ em uma série de casos e de 86% para homens e 76% para mulheres em outra⁽²⁴⁾.

Avaliações retrospectivas da expressão do gene supressor P₅₃ e do oncogene Her2-neu em 46 homens com neoplasias mamárias concluíram que o papel prognóstico do Her2-neu foi evidente nos pacientes com axila positiva, sem correlação com a expressão do P₅₃, especialmente em tumores localmente avançados⁽²⁵⁾.

Conforme recomendado, a mamografia e a ultra-sonografia foram os métodos de imagem mais utilizados na investigação diagnóstica do presente estudo. Quatro pacientes (30,8%) não realizaram os exames de imagem como diagnóstico, uma vez que seus sinais clínicos dispensaram tais exames, colocando a biópsia como abordagem diagnóstica inicial e definitiva.

O tratamento conservador do câncer de mama no homem não está indicado, em virtude das diferenças anatômicas entre homens e mulheres. Assim sendo, a mastectomia radical modificada é o tratamento cirúrgico de escolha, sendo a linfadenectomia axilar obrigatória^(5, 26, 27), devido ao elevado percentual de metástase axilar. Quan-

to ao carcinoma ductal *in situ* no homem, o tratamento proposto é a mastectomia total sem tratamento complementar⁽⁵⁾.

A quimioterapia está indicada a todos os pacientes com comprometimento dos linfonodos axilares, sendo utilizados os esquemas nas mesmas dosagens preconizadas para o sexo feminino^(5,26-28).

Dos tratamentos sistêmicos realizados, a quimioterapia contendo esquemas com antraciclinas (adriplastina - FAC) foi prescrita para 38,4%. Este esquema é indicado como escolha quimioterápica aos pacientes jovens, com comprometimento dos linfonodos axilares, e a pacientes selecionados com linfonodos negativos, porém julgados serem de alto risco para maior recorrência. Os esquemas com doxorubicina parecem ser mais efetivos que os regimes com CMF⁽²⁹⁾.

Um paciente realizou esquema misto, permutando FAC por CMF, porque apresentou diminuição na fração de ejeção cardíaca, contra-indicando o uso de adriplastina.

A radioterapia adjuvante tem a mesma indicação que na mulher, isto é, diminuir os riscos de recidiva local no plastrão. Em virtude da grande maioria dos tumores ser da área central, respeitando as devidas contra-indicações, realiza-se radioterapia na cadeia de linfonodos de mama interna. No entanto, em pacientes cardiopatas, a radioterapia de mama interna deve ser cuidadosamente avaliada quanto à relação risco/benefício, já que este campo direto coincide com a área cardíaca. Nestes casos, procura-se desviar o campo direto para tangenciar o plastrão mamário^(1, 5, 7, 22, 26).

Em relação ao tratamento instituído, 100% dos pacientes foram submetidos a radioterapia, já que a grande maioria se encontrava em estádios clínicos indicadores de realização de radioterapia e, para o único paciente submetido a tumorectomia, a radioterapia foi o único tratamento complementar. A mastectomia foi realizada na maioria dos casos (84,6%).

A hormonoterapia, nos casos de positividade dos receptores, tem propiciado importantes taxas de sobrevida livre da doença e de sobrevida global, configurando-se como importante escolha no tratamento da doença avançada⁽⁴⁾.

A hormonoterapia com tamoxifeno 20mg/dia foi indicada a seis pacientes, que tiveram confirmação pela imunistoquímica de positividade dos receptores de estrógeno e progesterona.

Cutuli *et al.*⁽²⁶⁾ demonstraram que 85% dos casos de câncer de mama masculino são receptores positivos de estrogênio, o que faz crer que o tamoxifeno esteja indicado como hormonoterapia adjuvante. A buserelina, análogo do LH-RH, representa uma alternativa para reduzir a função testicular, embora possam ocorrer efeitos colaterais, como fogachos, ganho de peso, perda da libido e impotência sexual⁽⁵⁾.

O comportamento metastático do câncer de mama em homens é semelhante ao das mulheres no que se refere ao acometimento de sítios metastáticos (pleura, pulmões, ossos, fígado, cérebro e linfonodos)⁽⁴⁾.

O tratamento sistêmico, envolvendo quimioterapia e hormonoterapia, é considerado de primeira e segunda linhas no tratamento de metástase de câncer de mama do homem, seguindo o uso de protocolos quimioterápicos envolvendo taxanos (docetaxel e paclitaxel), vinorelbina, gencitabina e capecitabina em regimes de mono ou poliquimioterapia, de acordo a evolução da doença e as taxas de resposta clínica e tumoral. Os índices de resposta global são em torno de 30% a 40%, podendo ser superiores a 50% em pacientes com doença menos avançada^(4, 18, 30).

Estudos de observação na utilização de anticorpos monoclonais (herceptin) em pacientes com câncer de mama masculino, que expressam ou amplificam o oncogene Her2-neu, bem como a utilização de terapia hormonal envolvendo inibidores e ativadores da aromatase, estão em andamento⁽⁴⁾.

Os elevados índices de receptores de estrógeno e progesterona positivos encontrados nos tumores de mama masculina aumentam a probabilidade de resposta ao tamoxifeno e a moduladores seletivos dos receptores estrogênicos em geral^(1, 5, 25). A incorporação de Serms/tamoxifeno no protocolo de tratamento dos homens com câncer de mama das instituições estudadas e a pesquisa de positividade dos receptores de estrógeno e progesterona ocorreram a partir de 1995. Este fato justificou a não-realização de tamoxifeno em sete pacientes diagnosticados antes deste período.

O carcinoma ductal infiltrante em homens, tal como em mulheres, representa cerca de 80% a 85% dos casos⁽¹⁾. Em nosso estudo, este foi o tipo histológico mais encontrado, concordando com a literatura médica^(1, 4). Como era esperado, devido à raridade no sexo masculino, não houve caso de carcinoma lobular no presente estudo.

Em virtude da pequena casuística, os resultados terapêuticos e o prognóstico do câncer de mama masculino foram de difícil avaliação, contudo os estudos mostram sobrevida de cinco a dez anos após tratamento, aproximadamente de 60%^(1, 4, 5).

Conclusão

Os dados do presente estudo sugeriram que há necessidade do exame clínico sistemático da mama masculina para diagnóstico precoce do câncer, assim como em outras neoplasias malignas. Isto contribui imensamente para a cura nos casos iniciais, aumento de intervalo livre de doença e sobrevida global, já que o prognóstico declina com o tamanho do tumor e com o crescimento da probabilidade de metástase axilares e à distância⁽⁴⁾.

Devido à raridade dessa patologia, o tratamento segue a abordagem feminina, pois não há ainda uma base científica firmada para se estabelecer protocolo de tratamento individualizado para os homens. Desta forma, o tratamento preconizado em nosso serviço parece ser adequado, sendo o mesmo utilizado para o câncer de mama na mulher.

Referências bibliográficas

- DIAS EN, FONSECA MCA, AZARO MGA. Câncer de mama no homem. *In*: DIAS EN, CALEFFI M, SILVA HMS, FIGUEIRA FILHO ASS. Mastologia atual. Rio de Janeiro: Revinter. 1994; cap 36, p. 343-9.
- JOHSON HC, PAN S, MAO Y. Risk factors for male breast cancer in Canada, 1994-1998. *Eur J Cancer Prev Jun 2002*; 11(3): 253-63.
- MEGUERDITCHIAN AN, FALADEAU M, MARTIN G. Male breast carcinoma. *Can J Surg Aug 2002*; 45(4): 296-302.
- GIORDANO SH, BUZDAR AU, HORTOBAGYI GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med.* 2002. 137(8): 678-87.
- BASEGIO DL, TESSER AP, PORTELA SN. Câncer de mama no homem. *In*: BASEGIO DL. Câncer de mama. 1999; cap. 36, p. 307-16.
- LENFANT-PEJOVIC MH, MLIKA-CABANNE N, BOUCHARDY C, AUQUIER A. Risk factors for male breast cancer: a franco-swiss case-control study. *Apr 1990*; 45(4): 661-5.
- OLSSON H, RANSTAM J. Head trauma and exposure to prolactin-elevating drugs as risk factors for male breast cancer. *J Natl Cancer Inst 1998*; 80(9): 679-83.
- EVANS DB, ERICHLow RN. Carcinoma of the male breast and Klinefelter syndrome: is there no association? *Cancer 1987*; 37: 246-57.
- RIGBY JE, MORRIS JA, LAVELLE J, STEWART M, GATRELL AC. Can physical trauma cause breast cancer? *Eur J Cancer Prev 2002*; 11(3): 307-11.
- VAN NETTEN JP, MOGENTALE T, SMITH MJ, FLETCHER C, COY P. Physical trauma and breast cancer. *Lancet 1994*; 343(8903): 978-9.
- EL-GAZAYERLI M, KHALIL HA, ABDEL AZIZ A, RIAD W, EL-ZAWAHRY MM. Cancer of the alimentary tract in Egyptians. *Natl Cancer Inst Monogr 1967*; 25: 7-15.
- MABUCHI K, BROSS DS, KESSLER JJ. Risk factors for male breast cancer. *J Natl Cancer Inst 1995*; 74: 371.
- MC LANGHLIN JK, MAUKER HSR, BLOT W JR *et al.* Occupation risks for male breast cancer in Sweden. *Br J Indust Med 1988*; 45: 275-6.
- HODSON GR, URDANETA LF, AL-JURF AS *et al.* Male breast carcinoma. *Am Surg 1985*; 51: 47-9.
- SCHEIKE O. Male breast cancer: 5 clinical manifestations in 257 cases in Denmark. *Br J Cancer 1973*; 28: 552-61.
- BORGEN PI, WONG GY, VLAMIS V *et al.* Current management of male breast cancer. A review of 104 cases. *Ann Surg 1992*; 215: 451-59.
- DIGENIS AG, ROSS CB, MORRISON JG *et al.* Carcinoma of the male breast: a review of 41 cases. *South Med J 1990*; 83: 1162-7.
- SANDLER B, CARMAN C, PERRY RR. Cancer of the male breast. *Am Surg 1994*; 60: 816-20.
- STRNAD P. The 5th edition of the TNM classification - malign tumors of the breast. *Geska Gynekol 1999*; 64(1): 54-7.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. CDC - Centers for Disease Control & Prevention - Epi-Info versão 6.04d. Jan. 2001.
- GIPTA RK, NORAM S, SIMPSON J. The role of fine needle aspiration cytology (FNAC) in the diagnosis of breast masses in males. *Eur J Oncol 1998*; 13: 317-20.
- SILVA OE, ZURRIDA S. Câncer de mama: um guia para médicos. São Paulo: Atlântica. 2000, p. 246-8.
- ROSEN PP. Breast Pathology. Lippincott-Raven: Philadelphia. 1996, cap. 18, p. 497-509.
- MARIMOTO T, KAMAKI K, YAMAKAWA T *et al.* Cancer of the male breast. *J Surg Oncol 1990*; 44: 18-84.
- MOURÃO NETTO M. Câncer de mama no homem. *In*: BARROS ACS D, SILVA HNS, DIAS EM, NAZARIO ACP, FIGUEIRA FILHO ASS. Mastologia: condutas. Rio de Janeiro: Revinter. 1999, cap. 36, p. 182-5.
- CUTULI B, LACROSE M, DILHUYDY JM, VELTEN M *et al.* Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. *Eur J Cancer 1995*; 31A(12): 1960-4.
- YILDIRIM E, BERBEROGLU U. Male breast cancer: a 22-year experience. *Eur J Surg Oncol 1998*; 24(6): 548-52.
- PATEL KZ 2ND, BUZDAR AU, HORTOBAGYI GN. Role of adjuvant chemotherapy in male breast cancer. *Cancer Oct 1989*; 64(8): 1583-5.
- NABHOLTZ JM, REESE DM, LINDSAY MA, RIVA A. Docetaxel in the treatment of breast cancer: An update on recent studies. *Semin Oncol 2002*; 29(3 Supplement 12): 28-34.
- BEZWODA WR, HESDOFLER C, DANSEY R *et al.* Breast cancer in men: clinical features, hormon receptor status and response to therapy. *Cancer 1987*; 60: 1337-40.

Endereço para correspondência

Rossano Robério Fernandes Araújo
Rua Nicarágua 99 - Espinho
CEP 52020-190 - Recife-PE
Tel.: (81) 3413-1363

Cursos

II Curso Teórico-Prático de Atualização no Exterior



Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
Current Management of Breast Cancer

Nova York, EUA

Novembro de 2003

Informações pelos telefones:

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

Últimas vagas!!!



**SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE MASTOLOGIA**

Detecção de micrometástases na medula óssea de pacientes com câncer inicial: correlação com o estadiamento pós-cirúrgico (pTNM), idade e grau histológico

Tereza Sollero Claudio-da-Silva
Rosane Bizon
Maria Helena Nicola
Radovan Borojevic
Maurício Magalhães Costa

Detection of bone marrow micrometastases in patients with primary breast cancer: correlations with pTNM stage, age and histological grade

Resumo

A disseminação oculta de células tumorais é uma das maiores causas de recaída após o tratamento local, e a detecção de células epiteliais (micrometástases) na medula óssea de pacientes com câncer de mama pode ter implicações no prognóstico. O objetivo deste trabalho foi detectar micrometástases na medula óssea utilizando técnica de biologia molecular, a imunocitoquímica (ICC), e correlacioná-la com as características clínicas e patológicas apresentadas pelas pacientes selecionadas. O aspirado de medula óssea foi obtido de 37 pacientes portadoras de câncer de mama nos estádios clínicos I, II e IIIA, com indicação de tratamento cirúrgico. A punção da medula óssea foi realizada na crista íliaca ântero-superior, imediatamente antes do procedimento cirúrgico, e estocada em tubos tratados com heparina. Para análise da imunocitoquímica, utilizamos anticorpo monoclonal pancitoqueratina. Nossos resultados mostraram especificidade e sensibilidade para a técnica de ICC. Os casos positivos para micrometástases incluem 26,3% dos pacientes sem e 72,2% dos pacientes com linfonodos positivos. Concluímos que a presença de micrometástases na medula óssea foi estatisticamente significativa quanto ao grau histológico do tumor e quanto ao número de linfonodos axilares comprometidos. Nas pacientes com axilas livres, consideradas de baixo risco, a presença de micrometástases na medula óssea permite identificar um subgrupo de pacientes de risco.

Abstract

As the early occult dissemination of tumor cells is one of the major causes of relapse after local treatment, the detection of epithelial cells (micrometastases) in the bone marrow of breast cancer patients may have prognostic implications. The aim of this study was to detect micrometastases in bone marrow, using a molecular biological method, immunocytochemistry, and correlate them with prognosis and other clinical and pathological features on the selected patients. Bone marrow aspiration was obtained from 37 patients at stages I, II or IIIA, already with indication of surgery treatment. Bone marrow punch was performed in anterior iliac crest, immediately before the breast cancer operation, and stored in heparin-treated tubes. For the immunocytochemical analysis we used monoclonal antibody pancytokeratin. Our results show sensitivity and specificity for immunocytochemical techniques. The presence of micrometastases positive cases included 23.6% of the patients without and 72.2% of those with lymph node metastases. We concluded that the presence of micrometastases in bone marrow had a statistically significant correlation with the histologic grade of the tumor and with the number of lymph node metastases. The presence of micrometastases in bone marrow identifies patients with node negative disease who are at a risk for recurrence.

Aceito para publicação em janeiro de 2003.

Hospitais Universitários Moncorvo Filho e Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), e Banco de Células do Programa Avançado de Biologia Celular Aplicado à Medicina do HUCFF/UFRJ.

Unitermos

Câncer de mama
Estágio pós-cirúrgico
Medula óssea
Micrometástases

Key words

Breast cancer
Post-surgical stage
Bone marrow
Micrometastases

Introdução

A disseminação oculta de células tumorais é uma das maiores causas de recaída após o tratamento local, e a detecção de células epiteliais (micrometástases) na medula óssea de pacientes com câncer de mama pode ter importantes implicações no prognóstico^(1, 2).

A identificação das micrometástases na medula óssea por técnicas histológicas convencionais é baixa. No entanto podem ser identificadas por métodos de maior sensibilidade, como a técnica de biologia molecular, a imunocitoquímica (ICC)⁽³⁾. As micrometástases representam o tumor metastático com dimensões de ± 2 mm de diâmetro. As células carcinomatosas que migram para a medula óssea tornam-se temporariamente quiescentes, o que vem a ser comprovado pela baixa taxa de proliferação⁽⁴⁾. Neste estágio as micrometástases normalmente não são atingidas nem afetadas pela quimioterapia⁽⁵⁾. Acredita-se que mais tarde elas possam tornar-se proliferativas, estimular a angiogênese e iniciar o processo de formação do tumor metastático. As micrometástases na medula óssea apresentam características de tecido epitelial e podem, assim, ser distinguidas de células hematopoiéticas de origem mesenquimal⁽⁶⁾. Na falta de marcador específico de células de carcinoma de mama têm sido utilizados marcadores de células epiteliais normais, como as citoqueratinas (CK), que são proteínas que formam o citoesqueleto de células epiteliais^(7, 8). Recentemente, estudos clínicos têm demonstrado que a presença de células epiteliais neoplásicas (micrometástases) na medula óssea está associada à diminuição da sobrevivência de pacientes com câncer de mama⁽⁸⁾. Enquanto o envolvimento de linfonodos axilares historicamente tem sido o maior indicador para o estadiamento do câncer de mama, recentes estudos têm mostrado que a presença de micrometástases na medula óssea, associada ou não com metástases nos linfonodos axilares, pode ser indicador para disseminação à distância.

Método

Foram estudadas 37 pacientes atendidas nos Hospitais Universitários Clementino Fraga Filho e Moncorvo Filho, ambos da Universidade Federal do Rio de Janeiro. As pacientes eram portadoras de carcinoma de mama palpável, estádios clínicos I, II e IIIA, sem nenhum tratamento prévio de quimioterapia e/ou radioterapia, e foram operadas no período compreendido entre janeiro de 1999 e agosto de 2000. Todas as pacientes apresentavam-se saudáveis, sem sinais clínicos de progressão da doença no tempo de inclusão do estudo. O protocolo de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/Faculdade de Medicina/UFRJ. Após o consentimento informado, por escrito, foram selecionadas pacientes para estudo de micrometástases no aspirado de medula óssea. Todas as

37 pacientes foram submetidas a tratamento cirúrgico (mastectomia à Patey e/ou segmentectomia com linfadenectomia axilar), e a peça cirúrgica foi examinada para tumores e linfonodos. A punção da medula óssea foi realizada em centro cirúrgico, com as pacientes anestesiadas imediatamente antes. Após a assepsia e a anti-sepsia da região da crista ilíaca ântero-superior, foram aspirados 5ml de sangue da medula óssea em uma seringa de 10ml contendo heparina. Não foram registradas complicações na execução da técnica. A reação de imunocitoquímica consistiu na identificação específica de células epiteliais humanas, em amostras de sangue de medula óssea, onde foram retiradas 1×10^6 células leucocitárias e centrifugadas. Para eliminar a autofluorescência produzida por peroxidases endógenas das células da medula óssea, as lâminas foram incubadas com diamino benzidina 0,5mg/ml e peróxido de hidrogênio a 0,03%. O anticorpo primário utilizado foi o monoclonal antipancitocqueratina (Sigma). Ele reconhece um epitopo comum às citoqueratinas 1, 4, 5, 6, 8, 10, 13, 18 e 19. Sendo de amplo espectro, reage especificamente com uma ampla variedade de células do tecido epitelial reativo e neoplásico. Não reage com tecido humano não-epitelial.

Para revelação da reação utilizou-se soro anti-IgG de camundongo marcado com isotiocianato de fluoresceína (FITC). Para a lâmina de controle negativo não foi utilizado o anticorpo primário. Como controle positivo foram utilizadas as linhagens estabelecidas de carcinoma de mama humano MCF-7 ou MDA-MB-435S. A observação da ICC foi realizada em microscópio de imunofluorescência (Zeiss modelo MC 100). Todas as lâminas foram analisadas por dois ou mais pesquisadores, sem que houvesse conhecimento prévio da resposta clínica e dos resultados histopatológicos das peças cirúrgicas de cada paciente.

Utilizamos o teste qui-quadrado para investigar a associação entre micrometástases e outros prognósticos variáveis.

Resultados

Na amostra estudada, a idade mediana foi de 51 anos (31 a 75 anos), sendo que 56% das pacientes estavam na pós-menopausa e 46%, na pré-menopausa. Cerca de 78,4% das pacientes foram submetidas a mastectomia com linfadenectomia axilar e 21,6%, a segmentectomia mais linfadenectomia axilar.

O tamanho da lesão variou de 0,5 a 6cm no seu maior diâmetro, e a média do tamanho dos tumores foi de $2,88 \pm 1,1$ cm.

Quanto ao estadiamento do tumor primário, foi observado que 27% apresentavam estágio T1; 67,6%, estágio T2; e 5,45%, estágio T3.

Na avaliação do envolvimento dos gânglios axilares, 49% exibiam metástases, enquanto 51% não apresentavam axila comprometida.

Em relação aos subtipos histológicos, observaram-se 32 (86,5%) casos de carcinoma ductal infiltrante, dois (5,4%) de lobular, dois (5,4%) de papilífero e um (2,7%) caso de medular.

Micrometástases foram identificadas em 18 pacientes: cinco (26,3%) das 19 pacientes com linfonodos ne-

gativos e 13 (72,2%) das 18 pacientes com linfonodos positivos.

Pela análise do grau histológico, obtido através dos critérios de Bloom e Richardson, 31% dos tumores eram bem diferenciados; 34,5% moderadamente diferenciados e 34,5% pouco diferenciados. Cinco pacientes não foram avaliadas (**Tabela**).

Discussão

Em nossos resultados, a técnica de imunocitoquímica apresentou sensibilidade adequada à identificação de uma célula epitelial tumoral em meio a um milhão de leucócitos totais de medula óssea, além de apresentar especificidade, pois não identificou resultado positivo quando avaliadas amostras de medula óssea de indivíduos saudáveis. O marcador utilizado para as células tumorais disseminadas foi o anticorpo monoclonal antipancitoqueratina. Do total das 37 pacientes incluídas no estudo, 18 (48,6%) apresentaram micrometástases na medula óssea. Este dado, apesar de elevado, encontra-se dentro da faixa observada em outros estudos^(9, 10). No nosso estudo, a média de idade por faixa etária do acometimento de câncer de mama foi de 51 anos, compatível com os

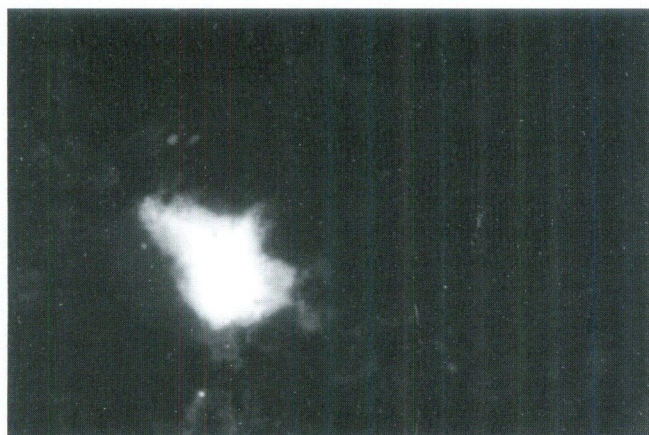


Figura: Célula neoplásica presente na medula óssea de paciente com carcinoma de mama, positiva para citoqueratinas reveladas com isotiocianato de fluoresceína (FITC)

Tabela – Características clínicas e patológicas das pacientes com câncer de mama, e correlação da presença de células neoplásicas na medula óssea, pela reação de positividade com a citoqueratina

Fatores avaliados	Pacientes n = 37	CK positivo n = 18 (48,6)	CK negativo n = 19 (51,4)	p
Idade	51	51,4	55,6	0,3
Tamanho do tumor				0,48
T1	10	3	7	
T2	25	12 (48)	13 (52)	
T3	2	2		
Metástases linfonodos				0,005*
Nenhum (0/14)	19	5 (26,3)	14 (73,7)	
1 a 3 linfonodos (2/15)	9	5	4	
4 a 9 linfonodos (5/14)	4	3	1	
> 10 linfonodos (15/25)	5	5		
Tipo histológico				
Ductal infiltrante	32	16 (50)	16 (50)	
Outros	5			
Grau do tumor				0,013*
Grau I	10	1	9	
Grau II	11	6	5	
Grau III	11	8	3	
Não-avaliados	5			
Estado menopausal				0,63
Pré-menopausa	17	9 (53)	8 (47)	
Pós-menopausa	20	9 (45)	11 (55)	

dados relatados na literatura. A comparação entre o tamanho tumoral e o resultado da imunocitoquímica na medula óssea demonstrou que a média do tamanho dos tumores foi de 2,88cm, com uma variação de 0,5 a 6cm. Nas pacientes que apresentaram positividade para micrometástases na medula óssea, foi de 3,16cm, e nas pacientes que não apresentaram micrometástases na medula óssea, foi de 2,45cm. Esta diferença não foi significativa para os resultados da imunocitoquímica. No entanto é descrito na literatura que tumores maiores têm tendência a apresentarem um número maior de metástases nos linfonodos axilares. Das dez pacientes com T1, apenas três apresentaram positividade para citoqueratinas na medula óssea; das 25 com T2, 12 (48%) a apresentaram; e as duas pacientes com T3 apresentaram esta positividade. Esta diferença não é estatisticamente significativa, mas mostrou uma tendência de tumores maiores apresentarem micrometástases na medula óssea em comparação com o tamanho dos tumores menores. Esta divergência talvez decorra do pequeno número de nossa amostragem. Ao compararmos o número de linfonodos comprometidos e o resultados das micrometástases na medula óssea, nossos resultados demonstraram uma incidência significativamente maior (72,2%) de positividade para citoqueratinas na medula óssea nas pacientes que apresentaram número maior de comprometimento linfonodal do que nas pacientes com axila negativa (26,3%).

Após a consolidação da cirurgia conservadora da mama como método de escolha nos estádios iniciais, a grande controvérsia atualmente está voltada para o manejo da axila. A dissecação axilar possui um grau de morbidade significativo, sendo grande o interesse pela

busca de um método que evite o esvaziamento axilar nas pacientes com axila negativa⁽¹¹⁾. Apesar disso, ainda persiste como o principal fator prognóstico no câncer de mama, com importância fundamental para a escolha da terapia adjuvante. Contudo ocorre uma proporção alta de pacientes com linfonodos axilares negativos pertencentes a um grupo de baixo risco que irá recair da doença. No nosso estudo, das 37 pacientes incluídas, 19 apresentavam linfonodos negativos e, destas, cinco (26,3%) foram positivas para micrometástases de medula óssea, resultado que concorda com a literatura⁽¹²⁾.

A identificação de raras células epiteliais na medula óssea nas pacientes com câncer de mama pode representar risco para metástases. A presença de micrometástases aumenta o risco de recaída de pacientes nos estádios I, II ou III⁽⁸⁾.

Discussão

A citoqueratina pode ser utilizada como marcador para imunocitoquímica, pois apresentou sensibilidade e especificidade. A presença de micrometástases foi estatisticamente significativa quanto ao grau histológico do tumor e quanto ao número de linfonodos axilares comprometidos. Não houve correlação significativa entre os parâmetros prognósticos como idade, estado menopausal e tamanho tumoral. A despeito do pequeno número de pacientes avaliadas, a expectativa é de que a detecção de micrometástases na medula óssea venha a representar uma importante contribuição para a avaliação prognóstica dos tumores iniciais.

Referências bibliográficas

1. COTE RJ, ROSEN P, LESSER M *et al.* Prediction of early relapse in patients with operable breast cancer by detection of occult bone marrow disseminated tumor cells. *J Clin Oncol* 1991; 9(10): 1749-56.
2. FROST P, LEWIN B. Clinical implications of metastatic process. *Lancet* 1992; 339: 1458-61.
3. SLOANE JP, ORMEROD MG, IMRIE SF, COOMBES RC. The use of antisera to epithelial membrane antigen in detection micrometastases in histological sections. *Br J Cancer* 1980; 42: 392-8.
4. PANTEL K, COTE RJ, FODSTAD O. Detection and clinical importance of micrometastatic disease. *J Natl Cancer Inst* 1999; 7;91(13): 1113-24.
5. PUTZ E, WITTER K, OFFNER S *et al.* Phenotypic characteristics of cell lines derived from disseminated cancer cells in bone marrow of patients with solid epithelial tumor: establishment of working models for human micrometastases. *Cancer Re* 1999; 59: 241-8.
6. BRAUN S, KENTENICH C, JANNI W *et al.* Lack of effect of adjuvant chemotherapy on the elimination of single dormant tumor cells in bone marrow of high-risk breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18(1): 80-6.
7. PANTEL K, CHLIMOK G, ANGSTWURM M *et al.* Methodological analysis of immunocytochemical screening for disseminated epithelial tumor cells in bone marrow. *J Hematother* 1994; 3(3): 165-73.
8. BRAUN S, PANTEL K, JANNI W *et al.* Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II or III breast cancer. *N Engl J Med*. 2000; 342: 525-33.
9. REDDING WH, COMBES RC, MONGHAN P *et al.* Detection of micrometastases in patients with primary breast cancer. *Lancet* 1983; 2: 1271-4.
10. MOLINO AM, PELOSI G, TURAZZA M *et al.* Bone marrow micrometastases in 109 breast cancer patients: correlations with clinical and pathological features and prognosis. *Breast Cancer Research and Treatment* 1997; 42: 23-30.
11. GUENTHER JM, HANSEN NM, DIFRONZO LA *et al.* Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes. *Arch Surg* 2003; 138(1): 52-6.
12. DIEHL IJ, KAUFMANN M, COSTA SD, HOLLE R *et al.* Micrometastatic breast cancer in bone marrow at primary surgery: prognostic value in comparison with nodal status. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1652-64.

Endereço para correspondência

Tereza Sollero Claudio-da-Silva
Avenida Pasteur 475/302 – Urca
CEP: 22290-240 – Rio de Janeiro-RJ
Telefax: 2541-1901
e-mail: tsollero@ism.com.br

Um estudo da expressão de marcadores imunoistoquímicos (receptor de estrogênio, P53 E HER-2) e fatores anatomoclínicos de câncer de mama em pacientes axila-negativas

Gilberto Uemura
Laurival A. De Luca
José Ricardo P. Rodrigues
Heloísa M. Vespoli
Lídia Raquel de Carvalho
Paulo Traiman

Node negative breast cancer: evaluation of prognostic factors and immunohistochemical markers (estrogen receptor, P53 and HER-2)

Resumo

Os aspectos heterogêneos do câncer de mama, associados ao mau prognóstico, têm incentivado a identificação de fatores que permitam a melhor compreensão do seu comportamento biológico. Estes fatores podem ser divididos em anatomopatológicos e biológicos. Em pacientes axila-negativas os objetivos foram: estudar a expressão do oncogene HER-2, do gene supressor P53 e correlacioná-los com a expressão dos receptores de estrogênio e com os fatores anatomoclínicos. Analisamos, retrospectivamente, 54 pacientes axila-negativas com câncer de mama através de dados anatomoclínicos e avaliamos o tumor por técnicas imunoistoquímicas, correlacionando-o à expressão do receptor de estrogênio, do oncogene HER-2 e do gene supressor P53. Obtivemos correlações significativas entre diversos parâmetros anatomoclínicos. Em relação a período livre de doença e sobrevida global houve associações significativas entre: período livre de doença (PLD) e grau histológico, PLD e incidência de metástases, PLD e expressão do gene supressor P53, sobrevida e tamanho do tumor e sobrevida e incidência de metástases. A expressão do gene supressor P53 associou-se à negatividade do receptor de estrogênio e ao menor período livre de doença, enquanto a expressão do oncogene HER-2 revelou-se sem valor prognóstico. Entre os fatores de prognóstico estudados, os parâmetros anatomoclínicos são mais relevantes.

Abstract

High incidence, devastating consequences on mental and organic health and high mortality rates characterize breast cancer as a serious world health problem. The heterogeneous aspects of the disease associated with poor prognosis have encouraged the study of pathological and biological factors which allow us to understand the behavior of breast cancer better. Node-negative breast cancer patients have presented a higher overall survival rates when compared to node-positive patients. However, approximately 30% of node-negative patients have presented worse prognosis associated with cancer recurrence. Fifty-four node-negative patients have been retrospectively evaluated for clinical and pathological data and correlated to estrogen receptor, tumor suppressor gene P53 and oncogene HER-2 expression. The average age of the women was 57 years (range 25-80) and the average tumor size was 3.42 cm (range 1-20). Associations between several anatomic, pathological and immunohistochemical factors have been analyzed and statistical significance was observed between tumor size and mortality, tumor size and incidence of metastasis, histological grade and estrogen receptor expression, tumor suppressor gene P53 expression and estrogen receptor expression, disease free survival (DFS) and histological grade, DFS and incidence of metastasis, DFS and P53 expression, overall survival and tumor size, and overall survival and incidence of metastasis.

Aceito para publicação em janeiro de 2003.

Centro de Avaliação em Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu. Instituto de Bioestatística da Faculdade de Medicina de Botucatu/Unesp. Trabalho realizado no Centro de Avaliação em Mastologia Prof. Laurival A. De Luca, da Faculdade de Medicina de Botucatu/Unesp.

Unitermos

Câncer de mama
Fatores prognósticos
Fatores preditivos
Oncogene HER-2
Gene supressor P53

Key words

Breast cancer
Node negative
Prognostic factors
Oncogene HER-2
Suppressor gene P53

Introdução

Em países evoluídos, somente 30% das portadoras de câncer de mama têm metástases em linfonodos axilares, resultados conferidos pelos programas educacionais e pela detecção precoce por mamografia⁽¹⁾. Entre as pacientes axila-negativas, 70% alcançaram dez anos de sobrevida. Das restantes, 6% a 7% são beneficiadas com a quimioterapia adjuvante, enquanto as demais falecem devido à doença metastática⁽²⁾. Portanto a seleção das axila-negativas com alto risco para recidivas ou metástases é interessante porque este grupo deve beneficiar-se com a quimioterapia adjuvante. Quanto às de baixo risco, estariam dispensadas deste tratamento.

Os objetivos específicos desta investigação incluem o estudo e a associação entre os fatores anatomoclinicos em portadoras de carcinoma ductal invasivo (CDI) axila-negativo e a expressão do receptor de estrogênio (RE), do oncogene c-erbB-2 e do gene supressor P53.

Metodologia

Selecionamos 54 pacientes portadoras de CDI axila-negativo. Todas foram submetidas a um dos seguintes tratamentos cirúrgicos: mastectomia radical, mastectomia sub-radical e quadrantectomia com linfadenectomia axilar em três níveis. Radioterapia pós-operatória na dose de 5.000cGy foi empregada em 52 pacientes. A quimioterapia e o uso de tamoxifeno ficaram reservados às pacientes que apresentaram metástases durante o seguimento.

O volume do tumor foi medido a partir dos laudos anatomopatológicos, utilizando-se três subgrupos do diâmetro segundo a classificação TNM. T₁, menor que 2cm; T₂, entre 2cm e 5cm; e T₃, acima de 5cm.

Os tumores foram histologicamente graduados de acordo com Bloom Richardson⁽³⁾.

O método imunistoquímico foi utilizado para identificação dos RE, do oncogene c-erbB-2 e do gene supressor P53.

Análise estatística

Estudou-se a associação entre os diversos parâmetros: volume do tumor, grau histológico, expressão de RE, c-erbB-2, P53, incidência de recidivas, de metástases e de mortalidade, utilizando-se os testes de exato de Fischer. Na análise de sobrevivência empregamos o estimador de Kaplan-Meier e os testes Log-Rank. Ajustamos também o modelo de risco proporcional de Cox. O nível de significância foi de 5%.

Resultados

Os resultados estão expressos nas **Tabelas 1 a 10**.

Período livre de doença (PLD) e sobrevida

O PLD variou entre sete e 192 meses (média de 89,7 meses), e a sobrevida, entre 13 e 192 meses (média de 96,6 meses).

Idade e volume do tumor

A idade variou entre 25 e 80 anos (média de 57 anos), e volume do tumor, entre 1cm e 20cm (com média de 3,42cm).

Tabela 1

Diâmetro do tumor	Número de pacientes
T ₁	8 (14,8%)
T ₂	38 (70,4%)
T ₃	8 (14,8%)
Total	54 (100%)

Tabela 2

Grau histológico	Número de pacientes
1	13 (24,1%)
2	30 (55,5%)
3	11 (20,4%)
Total	54 (100%)

Tabela 3

Expressão de RE	Número de pacientes
Positiva	38 (70,4%)
Negativa	16 (29,6%)
Total	54 (100%)

Tabela 4

Expressão de c-erbB-2	Número de pacientes
Positiva	12 (22,2%)
Negativa	42 (77,8%)
Total	54 (100%)

Tabela 7

Metástases	Número de pacientes
Ausentes	37 (68,5%)
Presentes	14 (25,9%)
Sem dados	3 (5,6%)

Tabela 5

Expressão de P53	Número de pacientes
Positiva	25 (46,2%)
Negativa	28 (51,8%)
Inconclusiva	1 (2%)
Total	54 (100%)

Tabela 8

Localização das metástases	Número de pacientes
Pulmão	4 (7,4%)
Fígado	3 (5,55%)
Ossos	3 (5,55%)
Pulmões e fígado	2 (3,7%)
Pulmões, fígado e ossos	2 (3,7%)
Total	14 (25,9%)

Tabela 6

Recidivas locorreionais	Número de pacientes
Ausente	47 (87%)
Presente	4 (7,4%)
Sem dados	3 (5,6%)
Total	54 (100%)

Tabela 9 – Incidência de mortalidade

Óbito	13 (24,1%)
Vivas	38 (70,35%)
Sem dados	3 (5,55%)

A análise do PLD e da sobrevida com parâmetros associados e que apresentaram significado estatístico encontra-se nas **Figuras 1 a 5**.

Discussão

Mesmo levando-se em consideração o pequeno número de casos estudados, os resultados obtidos sugerem que, no estado atual do nosso conhecimento, as variáveis anatomoclínicas (comprometimento da axila, tamanho do tumor e grau histológico) ainda superam os marcadores tumorais como fatores prognósticos⁽⁴⁾. Esta investigação buscou a correlação entre estes fatores em pacientes axila-negativas que tiveram seguimento de pelo menos cinco anos. Em análise anterior⁽⁵⁾ do valor prog-

nóstico do receptor de estrogênio, verificamos que sua positividade se associou a maior período livre de doença em mulheres com câncer de mama axila-negativas. Neste trabalho procuramos correlacionar este receptor com outros marcadores tumorais. A literatura sempre é controversa quanto à importância prognóstica do RE em axilas-negativas⁽⁶⁾.

As recentes publicações confirmam, infelizmente, a discutível correlação entre RE, gene supressor P53 e oncogene c-erbB-2⁽⁷⁾. Em verdade, estudos recentes comprovam que os fatores anatomoclínicos preponderam sobre marcadores biológicos no prognóstico do câncer de mama sem comprometimento axilar⁽⁸⁾.

A utilização de metodologias variáveis, as diferentes amostras de pacientes estudadas e os poucos conhecimentos científicos respondem pelos divergentes resultados entre vários autores⁽⁹⁾. Enquanto a engenharia

Tabela 10 – Associação entre os diversos parâmetros e significado estatístico

Associação entre variáveis	Nível de significância
Tamanho do tumor x Receptor de estrogênio	$p > 0,05$
Tamanho do tumor x Expressão de c-erbB-2	$p > 0,05$
Tamanho do tumor x Expressão de P53	$p > 0,05$
Tamanho do tumor x Grau histológico	$p > 0,05$
Tamanho do tumor x Recidiva locorregional	$p > 0,05$
Tamanho do tumor x Metástases	$p < 0,05^*$
Tamanho do tumor x Incidência de mortalidade	$p < 0,05^*$
Grau histológico x Receptor de estrogênio	$p < 0,05^*$
Grau histológico x Expressão do c-erbB-2	$p > 0,05$
Grau histológico x Expressão do P53	$p > 0,05$
Grau histológico x Metástases	$p > 0,05$
Grau histológico x Recidiva locorregional	$p > 0,05$
Grau histológico x Incidência de mortalidade	$p > 0,05$
Receptor de estrogênio x Expressão do c-erbB-2	$p > 0,05$
Receptor de estrogênio x Expressão do P53	$p < 0,05^*$
Receptor de estrogênio x Recidiva locorregional	$p > 0,05$
Receptor de estrogênio x Metástases	$p > 0,05$
Expressão do c-erbB-2 x Expressão do P53	$p > 0,05$
Expressão do c-erbB-2 x Recidiva locorregional	$p > 0,05$
Expressão do c-erbB-2 x Metástases	$p > 0,05$
Expressão do c-erbB-2 x Incidência de mortalidade	$p > 0,05$
Expressão do P53 x Recidiva locorregional	$p > 0,05$
Expressão do P53 x Metástases	$p > 0,05$
Expressão do P53 x Incidência de mortalidade	$p > 0,05$
Recidiva locorregional x Incidência de mortalidade	$p < 0,05^*$
Recidiva locorregional x Metástases	$p < 0,05^*$

*Significativo

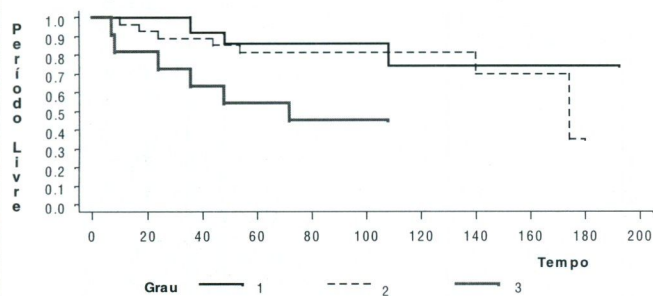


Figura 1: Período livre de doença x grau histológico ($p < 0,05$)

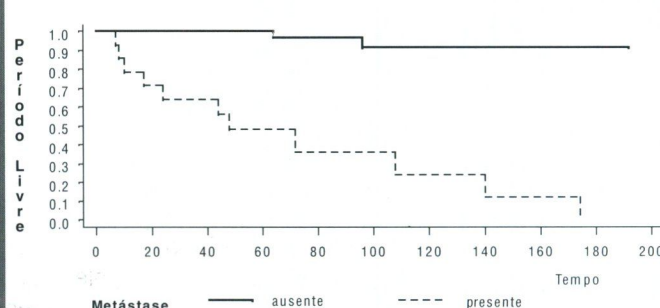


Figura 2: Período livre de doença x metástase ($p < 0,05$)

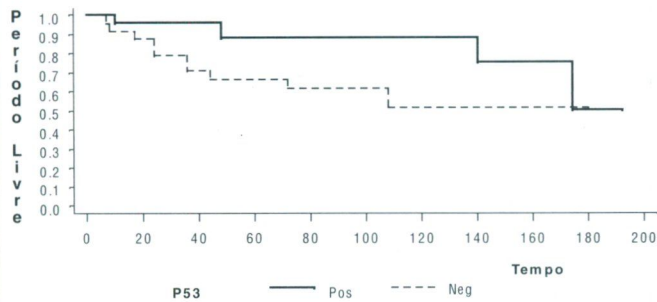


Figura 3: Período livre de doença x expressão de P53 ($p < 0,05$)

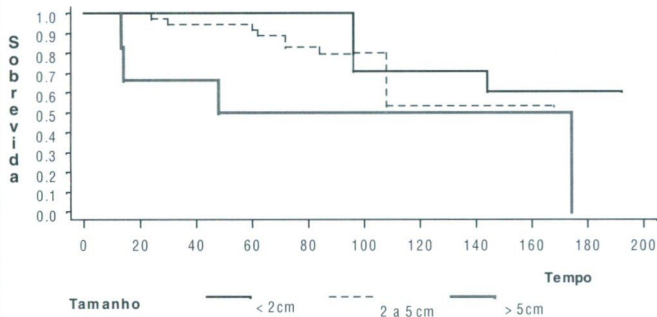


Figura 4: Sobrevida x tamanho do tumor ($p < 0,05$)

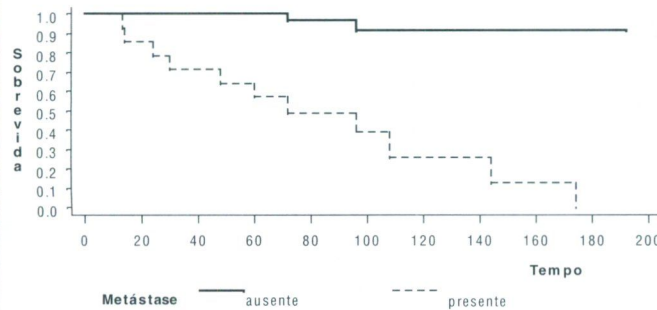


Figura 5: Sobrevida x incidência de metástase ($p < 0,05$)

biomolecular não atingir patamares aplicáveis à clínica, não será possível estabelecer regras que definam quais dos marcadores biológicos poderão ser diretamente relacionados ao prognóstico. Admitimos, considerando o volume das investigações biomoleculares, que a médio prazo teremos resposta para muitas indagações. Entretanto discreto progresso já foi alcançado ao verificarmos que os RE e o oncogene c-erbB-2 são notórios elementos imunoistoquímicos que permitem prever, respectivamente, a resposta à endocrinoterapia e ao tratamento imunogenético.

Voltando à análise de nossos resultados, confirmamos associações reconhecidas: em mulheres axila-negativas o tamanho do tumor está associado a maior incidência de metástases. Também as recidivas locorregionais se associaram a maior incidência de metástases e de mortalidade. Como esperado, os carcinomas de mama RE positivos se associaram a menor grau histológico, em consonância com outros autores^(10, 11). A expressão da positividade do gene supressor P53 se associou a menor período livre de doença^(12, 14), bem como a negatividade dos RE^(15, 17). Nesta investigação encontramos correlação positiva entre estes dois marcadores. Estribados nestes resultados e no seguimento de nossas pacientes, sugerimos que as portadoras de câncer de mama com RE negativos e gene supressor P53 positivos têm pior prognóstico. Encontramos respaldo em alguns trabalhos da literatura^(14, 15).

Por outro lado, em relação à expressão do oncogene c-erbB-2, não encontramos correlação significativa entre este marcador e o grau histológico, o tamanho do tumor, a incidência de recidivas locorregionais, metástases e sobrevida global, o que está de acordo com a maioria dos trabalhos da literatura^(18, 20). Em outras palavras, considerando esta investigação e a opinião da maioria dos autores, pelo menos em pacientes sem comprometimento axilar, a negatividade ou positividade do oncogene c-erbB-2 tem interesse prognóstico menor. A situação é diferente quando há comprometimento axilar. Embora este grupo de pacientes não faça parte da amostra que estudamos, vale salientar que nestes casos a expressão do c-erbB-2 tem maior valor prognóstico⁽¹⁹⁾.

O grau histológico de tumor maligno, de maneira geral, é considerado fator independente de prognóstico⁽³⁾. Por sinal, este estudo demonstrou que a maioria das pacientes RE negativas tem neoplasias com maior grau histológico ($p < 0,05$). Assim, a associação de tumores indiferenciados negativos para RE tende a menor período livre de doença e maior mortalidade^(9, 11). No entanto, talvez devido à pequena amostra, não logramos associar o grau histológico com os marcadores tumorais c-erbB-2 e P53 ($p > 0,05$). Mas o grau histológico correlacionou-se ao menor período livre de doença ($p < 0,05$). A expressão positiva e simultânea do oncogene c-erbB-2 e do gene supressor P53 não se revelou significativa, ao contrário do revelado em outros estudos⁽²¹⁻²³⁾.

Sugerimos que as portadoras de câncer de mama com tumor pequeno têm prognóstico mais favorável, independente do grau histológico, enquanto as de alto grau histológico e RE negativo têm pior prognóstico. Comprovamos que a associação de tumores maiores que 2cm, de alto grau histológico, RE negativo e P53 positivo, mesmo com axila negativa, tem pior prognóstico. Nossos resultados evidenciam a relativa importância do gene supressor P53 e as inconsistentes informações auferidas da identificação do oncogene c-erbB-2. Outrossim, confirmamos o valor dos fatores anatomoclínicos. Em que pese a pequena casuística, temos a nosso favor que os resultados obtidos estão relacionados a seguimento razoável de no mínimo cinco anos.

Referências bibliográficas

1. GASPARINI G, POZZA F, HARRIS AL. Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1206-19.
2. WEIDNER N. Prognostic factors in breast carcinoma. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 1995; 7: 4-9.
3. BLOOM HJG, RICHARDSON WW. Histologic grading and prognosis in breast cancer: A study of 1.709 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 2: 353-77.
4. MIRZA AN, MIRZA NQ, VLASTOS G, SINGLETARY SE. Prognostic factors in node-negative breast cancer: a review of studies with sample size more than 200 and follow-up more than 5 years. *Ann Surg* 2002; 235: 10-26.
5. UEMURA G. Estudo anatomoclínico do carcinoma ductal invasivo em pacientes axila-negativas associado à identificação dos receptores de estrogênio. [dissertação] Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 1998.
6. CORADINI D, DAIDONE MG, BORACCHI P *et al.* Time-dependent relevance of steroid receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2702-9.
7. HAMILTON A, PICCART M. The contribution of molecular markers to the prediction of response in the treatment of breast cancer: a review of the literature on HER-2, p53 and BCL-2. *Ann Oncol* 2000; 11: 647-63.
8. VOLPI A, DE PAOLA F, NANNI O *et al.* Prognostic significance of biologic markers in node-negative breast cancer patients: a prospective study. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 63: 181-92.
9. EISENBERG AL, KOIFMAN S. Marcadores tumorais. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2001; 47: 377-88.
10. ANDERSON WF, CHU KC, CHATTERJEE N, BRAWLEY O, BRINTON LA. Tumor variants by hormone receptor expression in white patients with node-negative breast cancer from the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2001; 19: 18-27.
11. EISENBERG ALA, KOIFMAN S, REZENDE LMMC. Receptores hormonais: associação com fatores prognósticos para câncer de mama. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2001, 47: 49-58.
12. JANSSON T, INGANAS M, SJOGREN S *et al.* P53 status predicts survival in breast cancer patients treated with or without postoperative radiotherapy: a novel hypothesis based on clinical findings. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2745-51.
13. NOGUCHI S, KOYAMA H, KASUGAI T *et al.* The possible prognostic significance of P53 immunostaining status of the primary tumor in patients developing local recurrence after breast-conserving surgery. *Oncology* 1998; 55: 450-5.
14. OVERGAARD J, YILMAZ M, GULDBERG P, HANSEN LL, ALSNER J. TP53 mutation is an independent prognostic marker for poor outcome in both node-negative and node-positive breast cancer. *Acta Oncol* 2000; 39: 327-33.
15. FERRERO JM, RAMAIOLI A, FORMENTO JL *et al.* P53 determination alongside classical prognostic factors in node-negative breast cancer: an evaluation at more than 10-year follow-up. *Ann Oncol* 2000; 11: 393-7.
16. IOAKIM-LIOSSI A, KARAKITSOS P, MARKOPOULOS C *et al.* P53 protein expression and estrogen and progesterone receptor status in invasive ductal breast carcinomas. *Cytopathology* 2001; 12: 197-202.
17. ZHENG WQ, LU J, ZHENG JM, HU FX, NI CR. Variation of ER status between primary and metastatic breast cancer and relationship to P53 expression. *Steroids* 2001; 66: 905-10.
18. QUENEL N, WAFFLART J, BONICHON F *et al.* The prognostic value of c-erbB2 in primary breast carcinomas: a study on 942 cases. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 35: 283-91.
19. KORKOLIS D, ARDAVANIS A, YOTIS J, KYROUDI A, GORGOLIS V, KITTAS C. HER-2/neu overexpression in breast cancer: an immunohistochemical study including correlations with clinicopathologic parameters, P53 oncoprotein and cathepsin-D. *Anticancer Res* 2001; 21: 2207-12.
20. MENARD S, FORTIS S, CASTIGLIONI F, AGRESTI R, BALSARI A. HER2 as a prognostic factor in breast cancer. *Oncology* 2001; 61(suppl.) 2: 67-72.
21. NAKOPOULOU LL, ALEXIADOU A, THEODOROPOULOS GE, LAZARIS AC, TZONOU A, KERAMOPOULOS A. Prognostic significance of the co-expression of p53 and c-erbB-2 proteins in breast cancer. *J Pathol* 1996; 179: 31-8.
22. GODOY AB, NETO MM., LOGULLO AF *et al.* Prediction of outcome in early stage primary breast cancer by c-erbB-2 and P53 immunostaining. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69: 266.
23. BEENKEN SW, GRIZZLE WE, CROWE DR *et al.* Molecular biomarkers for breast cancer prognosis: coexpression of c-erbB-2 and P53. *Ann Surg* 2001; 233: 630-8.

Endereço para correspondência

Gilberto Uemura
Depto. de Ginecologia e Obstetrícia
Distrito de Rubião Jr. s/n
CEP 18618-970 – Botucatu-SP
Tel: (14) 6802-6063
Fax: (14) 6822-1933
e-mail: guemura @ fmb.unesp.br

Novas perspectivas minimamente invasivas no tratamento cirúrgico do câncer de mama

New minimally invasive perspectives in the surgical treatment of the breast cancer

Marcos Desidério Ricci
Marianne Pinotti
Arícia Helena Galvão Giribela
José Aristodemo Pinotti

Resumo

No último século foram realizadas significativas e progressivas mudanças no tratamento do câncer de mama. A ablação minimamente invasiva do tumor primário é possível com uma variedade de técnicas. Alternativas à cirurgia tradicional para conservação da mama incluem a excisão por estereotaxia, a criocirurgia, a ablação a *laser* e a ablação por radiofrequência guiada por ultra-sonografia. Os autores descrevem as evidências atuais destas técnicas.

Abstract

The past century has realized significant and progressive changes in the treatment of breast cancer. Minimally invasive ablation of the primary tumor is possible with a variety of techniques. Alternatives to traditional surgery for the breast conservation include stereotactic excision, cryosurgery, laser ablation and radiofrequency ablation guided by sonography. The authors describe the current evidences on these techniques.

Unitermos

Câncer de mama
Cirurgia conservadora
Radiofrequência

Key words

Breast cancer
Conservative surgery
Radiofrequency

Introdução

O rastreamento mamográfico, nas últimas décadas, proporcionou a muitas mulheres a detecção de tumores cada vez menores, que puderam ser tratados por meio da cirurgia conservadora, com impacto positivo na diminuição da mortalidade por câncer de mama. Peto *et al.*⁽¹⁾ demonstraram que a mortalidade por câncer de mama declinou nos Estados Unidos e no Reino Unido entre 1987 e 1997⁽¹⁾. Tal ocorrência foi atribuída a múltiplos fatores, particularmente ao uso do rastreamento mamográfico,

além da quimioterapia adjuvante, utilizada de forma mais abrangente nos estádios iniciais em pacientes com axila negativa, e a terapia com tamoxifeno. Estes autores calcularam que apenas nos Estados Unidos, dez mil mulheres por ano deixariam de morrer por causa destas estratégias.

Sabemos hoje, após ensaios clínicos randomizados, que a detecção precoce pode reduzir a mortalidade por câncer de mama, que a terapia sistêmica pode retardar ou prevenir recorrência, melhorando a sobrevida, e que a vantagem da mastectomia, em relação à cirurgia conservadora, é eminentemente estética⁽²⁾. Em 1990, o

Aceito para publicação em setembro de 2002.

Serviço de Mastologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement discutiu as evidências clínicas, diante das extensas referências publicadas, determinando que a cirurgia conservadora, associada a dissecação dos linfonodos axilares e radioterapia, ou a mastectomia total, são tratamentos oncológicamente apropriados para a maioria das mulheres com câncer de mama estádios I ou II, perpetuando assim a era da cirurgia mamária conservadora⁽³⁾.

Na atualidade, o rastreamento mamográfico e a ultrasonografia mamária aumentaram o número de tumores subclínicos não-palpáveis diagnosticados^(4, 5). Isto levou ao desenvolvimento de linhas de pesquisa que investigam condições seguras, que permitem preservar os linfonodos axilares com base na biópsia do linfonodo sentinela, na ablação do tumor guiada por métodos de imagem e na simplificação do tratamento radioterápico por meio da braquiterapia intersticial e de feixes de elétrons no intra-operatório⁽⁶⁾. O significado destes avanços é a inauguração da era da cirurgia minimamente invasiva, que tem como principal desafio o encontro de formas de ressecar o tumor residual, após tais procedimentos, e a avaliação das margens.

O termo técnicas de ablação minimamente invasiva inclui a propedêutica que limita enuclear o tumor sem preocupação com a remoção ampla das margens, preservando pele. A técnica pode ser orientada por ultrasonografia, estereotaxia ou ressonância magnética. Evidentemente, o diagnóstico histológico prévio da lesão, através da biópsia percutânea com agulha grossa, e o estudo dos exames de imagem são procedimentos obrigatórios antes da instituição da terapêutica⁽⁶⁾. Tais medidas visam a selecionar os tumores de baixo risco para recidiva local. O American College of Surgeons, em 2001, durante a conferência internacional de consenso sobre diagnóstico e tratamento do câncer de mama detectado por exames radiológicos, reconheceu essa nova modalidade como promissora no futuro, mas com a reserva de ser, por ora, matéria de investigação em ensaios clínicos⁽⁷⁾.

Excisão estereotóxica

Os sistemas de biópsia estereotóxica incluem o Advanced Breast Biopsy Instrumentation System (ABBI™) e várias formas de biópsia percutânea assistida a vácuo, como a mamotomia (Mammotome™)⁽⁸⁾.

ABBI™

Foi desenvolvido como uma alternativa à biópsia excisional. Utilizando a estereotaxia, por localização tridimensional, o cirurgião guia uma cânula axial até o centro do tumor. A cânula cirúrgica pode ter até 20mm, e, apesar de a quantidade de tecido removido ser próxima da metade daquela obtida pela biópsia excisional, é maior que as amostras do *core biopsy*, além de não ser necessária a introdução da cânula várias vezes na mama

para obtenção dos espécimes. Ainda, como vantagem, permite oferecer ao patologista amostras para a determinação das margens. Como desvantagens têm-se a incisão cutânea de 20mm e a necessidade da localização precisa da cânula, uma vez que apenas alguns milímetros podem separar a superfície de corte da borda do tumor. Além disso, o procedimento só foi desenvolvido para estereotaxia. Este aparelho, no campo da elucidação histológica das lesões não-palpáveis, tem apresentado bons resultados em múltiplas instituições, com boas sensibilidade e especificidade no diagnóstico do carcinoma mamário⁽⁹⁾.

Biópsia percutânea assistida a vácuo (mamotomia)

Uma cânula orientada por estereotaxia ou ecografia é inserida na periferia do tumor. Um sistema a vácuo aspira a lesão para a luz da cânula, permitindo que secções contínuas produzam amostras teciduais até a remoção contínua do tumor, monitorada em tempo real pela ecografia. A cânula pode ser usada ainda para inserir um marcador radiopaco no sítio da lesão visando à localização posterior nos casos de excisão completa do tumor. As desvantagens do método consistem na inabilidade de avaliação das margens cirúrgicas e na reconstrução da arquitetura histológica do tumor.

Criocirurgia

A criocirurgia foi desenvolvida e amplamente utilizada no tratamento da lesão hepática metastática não-ressecável⁽⁸⁾. É um método utilizado para o tratamento de lesões cutâneas há muito tempo. Frequentemente é constituído por uma agulha fina, cuja ponta atinge temperaturas extremamente frias. Por meio de um guia ultrasonográfico, a agulha é inserida no centro do tumor, que é seriadamente congelado. A formação de área hipocóica é monitorizada no intra-operatório e chamada de *iceball*. Acredita-se que o dano celular ocorra por ruptura da membrana basal. Utilizando uma agulha, por onde circula nitrogênio líquido, Rabin *et al.* resfriaram o tecido mamário de 37° a 55°C negativos em 15 segundos⁽¹⁰⁾. Ainda não temos estudos em humanos que confirmem a aplicabilidade da técnica⁽¹¹⁾. Existe descrição de um ensaio clínico com uma paciente tratada satisfatoriamente⁽¹²⁾.

As dificuldades decorrem da imagem ultrasonográfica, que não demonstra a real dimensão da *iceball*, e do fato de, na maioria das vezes, a morte celular não ser completa. Rabin *et al.*, em modelo animal, demonstraram, após cinco meses, que apenas metade da região anteriormente demonstrada pelo ultra-som intra-operatório foi realmente congelada⁽¹⁰⁾. Existem algumas evidências de que o estímulo da congelação pode levar o sistema imune a destruir outras células cancerígenas em locais que não a mama. Entretanto mais estudos são necessários.

Ablação a *laser*

A terapia de ablação a *laser* causa morte celular através da hipertermia. Uma fibra ótica é inserida no centro do tumor com auxílio de método de imagem⁽⁸⁾. A quantidade de energia necessária para destruir o tumor é baseada no cálculo do tamanho do tumor, incluindo 0,5cm de margem livre. Dowlatshahi *et al.* demonstraram, em 36 pacientes, 66% de necrose completa do tumor após elevar a temperatura tecidual a 60°C⁽¹³⁾. O sucesso foi relacionado à energia empregada (2.500joules/ml de tumor) ou à confirmação da temperatura atingida de 60°C.

O University of Texas M.D. Anderson Cancer Center iniciou em 2001 dois estudos piloto fase II com a ablação a *laser* e por radiofrequência guiada por ultra-som em tumores de até 2cm⁽¹⁴⁾.

Ablação por radiofrequência

A radiofrequência (RFA), através de uma corrente elétrica dirigida ao tecido tumoral, produz uma vibração iônica em torno da sonda⁽⁶⁾. A energia da radiofrequência aquece os tecidos, causando destruição térmica com morte celular por necrose de coagulação. A morte celular é causada pela hipertermia, que desestrutura a arquitetura nuclear, altera a replicação do DNA, afeta a membrana celular e abala a estrutura do citoesqueleto protéico.

A temperatura é previsível e monitorada, assim como o volume tecidual de interesse. O cirurgião, por meio da monitorização ecográfica em tempo real, dispõe a sonda no centro do tumor, quando então são liberados os ganchos ao redor deste, como um *guarda-chuva* (**Figuras 1 e 2**), que possibilita maior área de ação da corrente (3-5cm)⁽¹⁴⁾. A sonda é conectada a um gerador que produz impulsos elétricos até a temperatura local se elevar a cerca de 95°C, sendo mantida durante aproximadamente 15 minutos. As áreas atingidas são visualizadas como hiperecóticas ao ultra-som. Teoricamente os órgãos muito vascularizados têm menor resposta à RFA, já que os vasos seriam dispersores de energia.

A radiofrequência tem sido usada há muitos anos para o tratamento de anormalidades de condução cardíaca, neuralgia do trigêmeo e osteoma osteóide. A RFA passou, recentemente, a ser utilizada no tratamento de neoplasias de fígado, mama, rim, adrenal, baço, próstata, osso, pulmão e mama⁽¹⁵⁾. Em condições benignas, é utilizada para hipertrofia prostática benigna e varizes. A RFA é um tratamento experimental para o câncer de mama que demonstrou ser promissor nos resultados de ensaios clínicos iniciais. Embora muitos estudos, com grande número de mulheres, sejam necessários, alguns pesquisadores têm sugerido que a RFA venha a desempenhar importante papel no tratamento do câncer de mama⁽¹⁶⁾.

Jeffrey *et al.*⁽¹⁷⁾ realizaram o primeiro estudo com RFA em tumores de mama, demonstrando sua aplicação em

tumores menores que 3cm⁽¹⁷⁾. Em um estudo piloto, Izzo *et al.* realizaram a RFA em 26 pacientes com câncer de mama em estágio inicial. Após a cirurgia, a análise citoistológica revelou que 25 tumores atingiram necrose completa (25/26), com taxa de sucesso de 96%, mas uma paciente apresentava foco microscópico de tumor viável⁽¹⁸⁾.

Vários estudos realizados simultaneamente no University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, no Weill Cornell Breast Center e no John Wayne Cancer Institute submetem as pacientes com câncer de mama à ablação tumoral por RFA seguida pela cirurgia *standard*⁽¹⁴⁾. As pacientes toleraram muito bem o procedimento, com muito poucos efeitos colaterais. Os espécimes cirúrgicos, ao serem analisados histologicamente, evidenciaram que os tumores tinham sido completamente destruídos através de RFA.

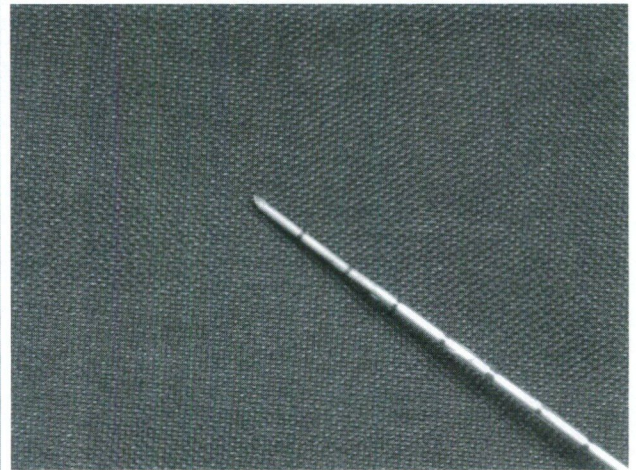


Figura 1: Agulha eletrodo de radiofrequência, da forma como é inserida percutaneamente na mama

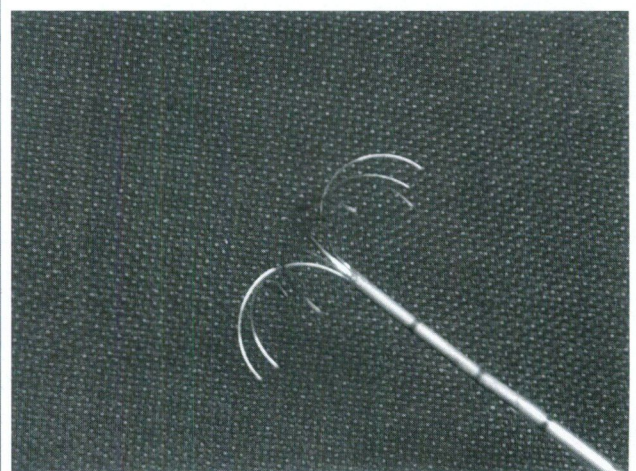


Figura 2: Agulha eletrodo de radiofrequência, com o "guarda-chuva" armado


Referências bibliográficas

1. PETO R, BOREHAM J, CLARKE M, DAVIES C, BÉRAL V. UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20-69 years. *Lancet* 2000; 355(9217): 1822.
2. ZURRIDA S, VERONESI U. Treatment of breast cancer. *An Chirur et Gynaecol* 2000; 89: 187-90.
3. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE STATEMENT. Treatment of Early-Stage Breast Cancer. *NIH Consens Statement* 1990, Jun 18-21; 8(6): 1-19.
4. KOLB TM, LICHY J, NEWHOUSE JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27.825 patient evaluations. *Radiology* 2002; 225(1): 165-75.
5. BUCHBERGER W, NIEHOFF A, OBRIST P, DEKOEKOEK-DOLL P, DÜNSER M. Clinically and mammographically occult breast lesions: detection and classification with high-resolution sonography. *Semin Ultrasound CT MR* 2000; 21(4): 325-35.
6. KURTZ JM, KINKEL K. Breast conservation in the 21st century. *Eur J Cancer* 2000; 36(15): 1919-24.
7. INTERNATIONAL BREAST CANCER CONSENSUS CONFERENCE. Image-Detected Breast Cancer: State of the Art Diagnosis and Treatment. *J Am Coll Surg* 2001; 193(3): 297-302.
8. SINGLETARY SE. Minimally invasive techniques in breast cancer treatment. *Seminars Surg Oncol* 2001; 20: 246-50.
9. VELANOVICH V, LEWIS FR JR, NATHANSON SD *et al.* Comparison of mammographically guided breast biopsy techniques. *Ann Surg* 1999; 203: 625-30.
10. RABIN Y, JULIAN TB, OLSON P, TAYLOR MJ, WOLMARK N. Long-term follow-up post-cryosurgery in a sheep breast model. *Cryobiology* 1999; 39(1): 29-46.
11. HALL-CRAGGS MA, VAIDYA JS. Minimally invasive therapy for the treatment of breast tumors. *Eur J Radiol* 2002; 42(1): 52-7.
12. STAREN ED, SABEL MS, GIANAKAKIS LM, WIENER GA *et al.* Cryosurgery of breast cancer. *Arch Surg* 1997; 132(1): 28-33.
13. DOWLATSHAHI K, FAN M, GOULD VE *et al.* Stereotactically guided laser therapy of occult breast tumors. *Arch Surg* 2000; 135: 1345-52.
14. SINGLETARY SE, FORNAGE BD, SNEIGE N, ROSS MI *et al.* Radiofrequency ablation of early-stage invasive breast tumors: an overview. *Cancer J* 2002; 8(2): 177-80.
15. WOOD BJ, RAMKARANSINGH JR, FOJO R, WALTHER MM, LIBUTTI SK. Percutaneous tumor ablation with radiofrequency. *Cancer* 2002; 94(2): 443-51.
16. DOWLAT K, ROBINSON D, SCHWARTZBERG B *et al.* Image-guided percutaneous breast cancer ablation meeting at the American Society of Breast Surgeons. *Am J Surg* 2001; 182(4): 429-33.
17. JEFFREY SS, BIRDWELL RL, IKEDA DM *et al.* Radiofrequency ablation of breast cancer. *Arch Surg*, 1999; 134: 1064-8.
18. IZZO F, THOMAS R, DELRIO P *et al.* Radiofrequency ablation in patients with primary breast carcinoma: a pilot study in 26 patients. *Cancer* 2001; 92(8): 2036-44.

Endereço para correspondência

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

NOVA CLASSE DE TERAPIA
HORMONAL INJETÁVEL

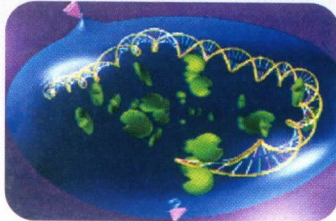
AstraZeneca 
ONCOLOGIA

Inovando pela vida.

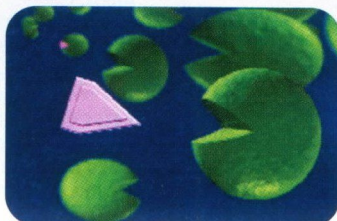
Faslodex®

O primeiro supressor do receptor de estrogênio.

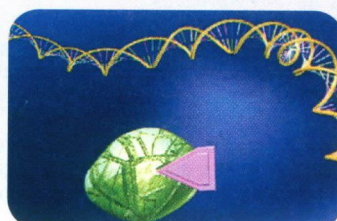
Nova alternativa para o tratamento de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa após hormonioterapia prévia.



Célula de câncer de mama



Ligação



Bloqueio



Degradação

- **Tão eficaz quanto anastrozol^{1,2}**
- **Administração injetável IM mensal**



 **FASLODEX**®
FULVESTRANTO

Nova terapia hormonal injetável



AstraZeneca do Brasil Ltda
Rod. Raposo Tavares km 26,9 • 06707 - 000 • Cotia • SP
ACCESSnet/SAC 0800 14 55 78

www.faslodex.com.br

1 Howell A, Robertson JFR, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. J Clinical Oncology 2002; 20: 3396 - 3403
2 Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. J. Clinical Oncology 2002; 20: 3386-3395.

Mais informações sobre o produto à disposição da classe médica mediante solicitação.

FXA.03.F.030

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: secretaria@sbmastologia.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 periódicos

DUPONT W, PAGE D. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 146-151.

Obs.: Quando houver mais de seis autores, deve-se mencionar os três primeiros seguidos de *et al.*

b) Capítulos de livros

SWAIN SM, LIPPMAN ME. Locally advanced breast cancer. In: Bland KI, Copeland EM. *The Breast. Comprehensive management of benign and malignant diseases*. Philadelphia: WB Saunders. 1991; 843-62.

c) Livros

HUGHES LE, MANSEL RE, WEBSTER DJT. *Benign disorders and diseases of the breast. Concepts and clinical management*. London: Baillière-Tindall. 1989.

d) Referência de trabalho apresentado em evento

TARRICONE V, NOVAES SP, PINTO RC, PETTI DA. Tratamento conservador do câncer de mama. XI Congresso Brasileiro de Mastologia. Foz do Iguaçu; 1998.

e) Referência de trabalho de autoria da entidade

AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION. Mammographic criteria for surgical biopsy of nonpalpable breast lesions. Report of the AMA Council on Scientific Affairs. Chicago: American Medical Association. 1989; 9-20.

f) Referência de tese

NARVAIZA DG. Expressão do antígeno nuclear de

proliferação celular (PCNA) no epitélio da mama de usuárias e não-usuárias de anticoncepcional hormonal combinado oral. São Paulo: 1998. Tese de Mestrado, Unifesp-EPM.

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

Ilustrações

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

Pontos a conferir

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

1. O resumo está de acordo com o abstract? sim não

2. Os unitermos estão de acordo com as keywords? sim não

3. Na terceira página, consta o título em inglês? sim não

4. A carta de autorização para publicar o artigo, com a assinatura do autor e co-autores, foi enviada? sim não

5. A divisão de tópicos está correta? sim não

6. O artigo está com o número máximo de laudas? sim não

7. Referências

a) O número de referências está correto? sim não

b) Todos os artigos citados no texto estão presentes nas referências? sim não

c) Todos os artigos presentes nas referências estão citados no texto? sim não

d) Os artigos estão digitados de acordo com as normas da RBM? sim não

e) Os artigos estão em ordem alfabética? sim não

8. Tabelas

a) As legendas são auto-explicativas? sim não

b) As tabelas apresentam autores que não estão presentes nas referências?

sim (acrescentar nas referências) não

9. Figuras e fotos

a) As legendas são auto-explicativas? sim não

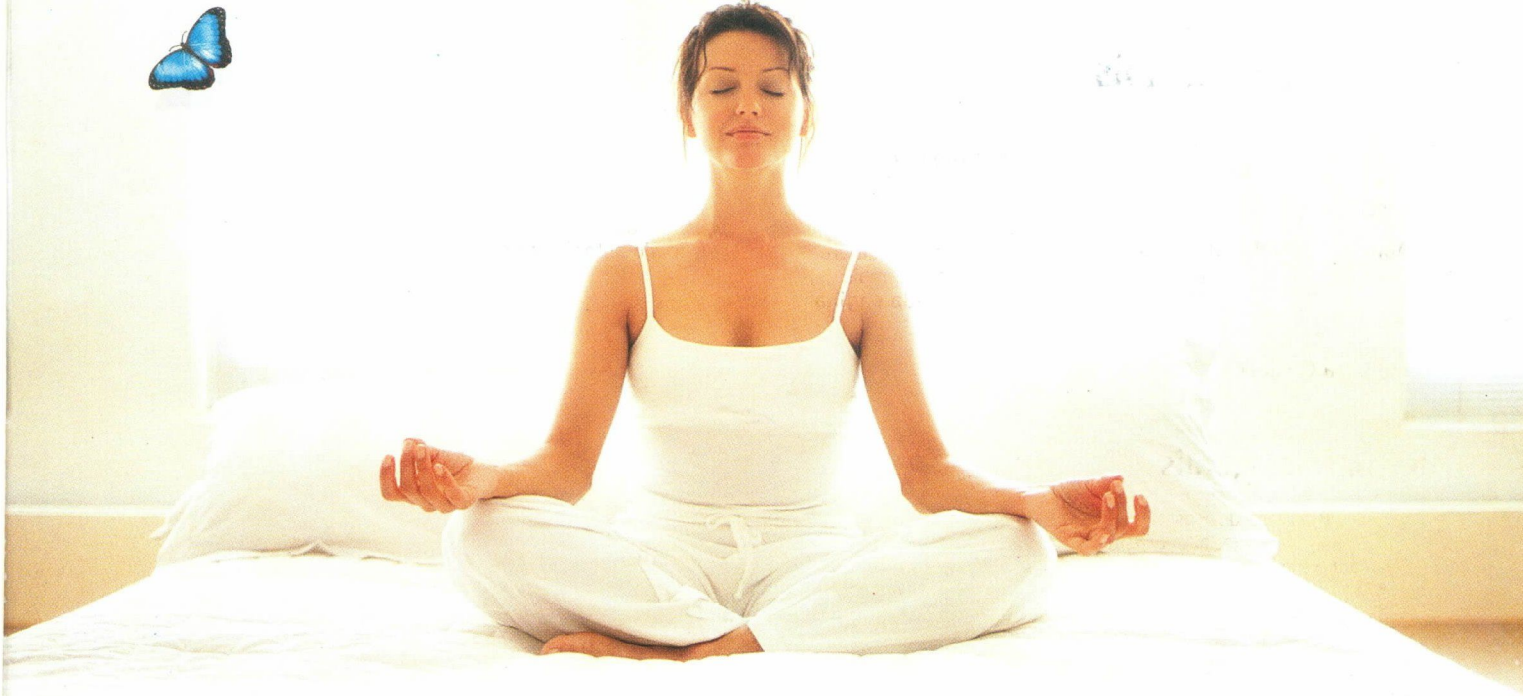
b) Todas as figuras/fotos estão citadas no texto e vice-versa? sim não

10. Os valores numéricos (principalmente porcentagens) estão calculados corretamente? sim não

11. O disquete a ser enviado contém todo o texto do artigo em Word?

sim não





12. As fotos eletrônicas estão em formato JPG com 300dpi? sim não



Valeriane®

NIKKHO

Extrato Seco de Valeriana officinalis

-  **Reduz o estresse e restitui o sono fisiológico**^{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.W. - Effect of Kava and Valerian on Human Physiological and Psychological Responses to Mental Stress Assessed under Laboratory Conditions. Phytotherapy Research (16) 23-27, 2002. 4- Houghton, P.J. - Valerian. The Genus Valeriana. Harwood Academic Publishers. Medicinal and Aromatic Plants - Industrial Profiles. 1997. 5- Informações internas e extraídas da bula do produto VALERIANE®.

APRESENTAÇÃO - Embalagem contendo 20 drágeas. **USO ADULTO E PEDIÁTRICO. COMPOSIÇÃO** - Cada drágea contém: Extrato Seco de Valeriana officinalis 50 mg (*). (*) Padronizado com 0,4 mg(0,8%) de ácidos valerênicos. Nomenclatura Botânica, Família e Parte Utilizada da Planta: Valeriana officinalis L., Valerianaceae, raíz. **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 - valeranal, ácido acetoxivalerênico e ácido hidroxivalerênico) e valepotriatos (didrovaltrato, valtrato e acevaltrato), estandarizados e estabilizados. Os valepotriatos possuem uma ação a nível do corpo amigdalóide e sobre o hipocampo, demonstrando uma certa semelhança com os timolépticos e com os benzodiazepínicos. Possuem, ainda, uma ação espasmolítica, provavelmente por influenciarem na entrada de cálcio nas células musculares. Os sesquiterpenos, cujo principal constituinte é o ácido valerênico - encontrado na Valeriana officinalis -, agem, a nível bioquímico, inibindo o sistema enzimático responsável pela degradação do ácido gama-aminobutírico cerebral, resultando numa redução da atividade do Sistema Nervoso Central e num efeito estabilizante sobre o Sistema Nervoso Autônomo, desta forma, restaurando seu equilíbrio. Não potencializa os efeitos depressores do álcool, nem os efeitos dos hipnóticos. Não causa fadiga e não interfere com atividades laborativas. **INDICAÇÕES - VALERIANE®** está indicado para o tratamento das alterações provocadas pelo desequilíbrio do Sistema Nervoso Autônomo, estados de tensão, estresse e nos distúrbios do sono. **CONTRA-INDICAÇÕES - VALERIANE®** está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS** - Durante a gravidez e lactação, o produto deve ser utilizado sob estrita orientação médica. Como qualquer outro medicamento, não se recomenda sua utilização no primeiro trimestre da gravidez. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS** - Até o momento, não foram observadas interações com outros medicamentos. **REAÇÕES ADVERSAS** - Em geral, VALERIANE® é bem tolerado. Entretanto, raramente, podem ocorrer sensações de queimação retroesternal, dispepsia, diarréia ou reações alérgicas cutâneas. Em indivíduos suscetíveis, raramente podem ocorrer efeitos semelhantes aos da cafeína, como taquicardia e insônia. Tais efeitos desaparecem com a interrupção do medicamento. **POSOLOGIA E MODO DE USAR** - Adultos: 1 a 2 drágeas, três vezes ao dia, por 21 dias. Após esse período, 1 drágea, duas vezes ao dia, a critério médico. Crianças acima de 10 anos: 1 drágea, duas vezes ao dia, a critério médico. Crianças até 10 anos: 1 drágea ao dia, a critério médico. **SUPERDOSAGEM** - Até o momento, não existem relatos de casos de superdosagem. **PACIENTES IDOSOS** - Não há advertências ou recomendações especiais, sobre o uso do produto em pacientes idosos. Reg. MS nº 1.0014-0070 - **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA** - Química e Farmacêutica Nikkho do Brasil Ltda. Rua Jaime Perdigão, 431/445 - Ilha do Governador - Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 21.920-240 - SAC: (9-021-21) 3393-4266.

VEICULAÇÃO DIRIGIDA EXCLUSIVAMENTE À CLASSE MÉDICA



“... esses resultados poderão ser tão significantes para o tratamento de câncer de mama quanto os primeiros resultados vistos com tamoxifeno há aproximadamente 20 anos atrás.”

The ATAC Trialists Group. *Lancet* 2002; 359: 2131 - 39.

Arimide

Anastrozol

O único inibidor da aromatase
aprovado para uso em adjuvância.

AstraZeneca 
ONCOLOGIA

Inovando pela vida.

AstraZeneca do Brasil Ltda. • Rod. Raposo Tavares, km 26,9 • CEP 06707-000 • Cotia • SP
ACCESSnet/SAC 0800 14 55 78 • www.oncologia-az.com.br