

ISSN 0140-8058  
volume 14  
número 1  
jan-fev-mar/2004

Revista Brasileira de

# MASTOLOGIA

1

2

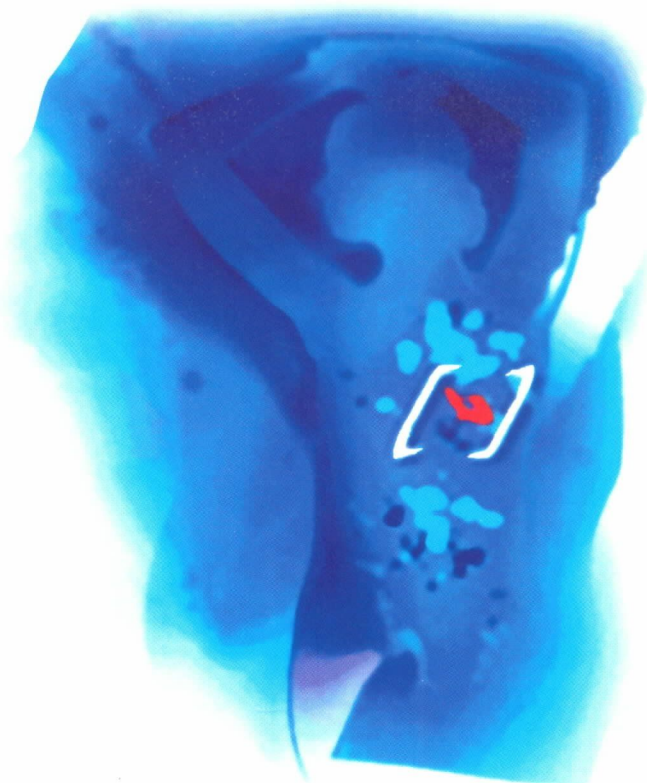
3

4

2004

# Alguns benefícios na vida podem ser uma questão de escolha

## [FEMARA\*] letrozol



*Inibidor da aromatase comprovadamente superior ao tamoxifeno no tratamento de primeira linha.<sup>2</sup>*

*Femara pode ser prescrito como primeira terapia hormonal ou após a paciente ter recebido anti-estrógeno.<sup>1</sup>*

FEMARA\*  
Letrozol

**Formas farmacêuticas e apresentações:** Comprimidos revestidos contendo 2,5mg de letrozol. Embalagens com 28 comprimidos.

**Indicações:** Tratamento de primeira escolha de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa.

FEMARA é também indicado para o tratamento de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa (natural ou artificialmente induzida), que tenham sido tratadas previamente com antiestrogênicos. Terapia pré-operatória em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama localizado, positivo para receptor hormonal, para permitir subsequente cirurgia conservadora de mama em mulheres não originalmente consideradas candidatas para este tipo de cirurgia. O tratamento pós-cirúrgico subsequente deve estar de acordo com os padrões atuais.

**Posologia: Adultos e pacientes idosas:**

A dose recomendada de FEMARA é de 2,5 mg uma vez ao dia. O tratamento com FEMARA deve continuar até que a progressão do tumor seja evidente. Nenhum ajuste de dose é necessário para tratamento de pacientes idosas.

**Pacientes com insuficiência renal ou hepática:**

Nenhum ajuste na dosagem é necessário para pacientes com insuficiência renal ou hepática (clearance (de puração) de creatinina  $\geq$  10 mL/min). Entretanto, pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh score C) devem ser mantidos sob cuidadosa supervisão.

**Contra-indicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Pré-menopausa endócrina, gravidez e lactação.

**Precauções e advertências:** Considerar cuidadosamente o potencial de risco/benefício para pacientes com clearance (de puração) de creatinina  $<$  10 mL/min. Pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh score C) devem ser mantidos sob cuidadosa supervisão.

**Reações adversas:** As reações adversas mais comuns, possivelmente relacionadas ao fármaco em estudo são: cefaléia, náusea, edema periférico, fadiga e ondas de calor.

Nota: Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação. - Reg MS n 1.0068.0100

**Referências:**

1. Bula do produto.  
2. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, et al. Superior Efficacy of letrozole (Femara<sup>®</sup>) versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. Journal of Clin Oncol Vol. 19 (10) 2001 pp 2596-2606.



*A vida com qualidade, nosso compromisso.*

 **NOVARTIS**  
ONCOLOGIA

NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A.  
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90  
FAX 5532-4556 - São Paulo - SP - 04706-900  
Caixa Postal 21460 - 1<sup>ma</sup> Marca depositada  
www.novartis.com.br

# MASTOLOGIA

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

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

volume 14

número 1

jan • fev • mar/2004

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

## Revista Brasileira de Mastologia

### Editor Geral

Maurício Magalhães Costa (RJ)

### Editores Adjuntos

Paulo Maurício Soares Pereira (RJ)

Luiz Gerck 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 Piatto (SP)

#### Tesoureiro Geral

Flávia Maria Souza Clímaco (RJ)

#### Tesoureiro Adjunto

Waldeir José de Almeida Jr. (MG)

#### Conselho Deliberativo

Alfredo Carlos S. D. Barros (SP)

#### Comissão Científica

Diógenes Luiz Basegio (RS)

### Programação Visual - Produção Gráfica



Diagraphic Editora

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

### Comercialização e Contatos Médicos



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

Trimestral

Órgão oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia.

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

ISSN 0140-8058

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

CDU 618.1905

CDD 618.1905

### 7 Elétron-terapia intra-operatória (Eliot) no tratamento de tumores de mama em estágio inicial: alternativa para os países em desenvolvimento

Editorial

Antonio Frasson

### 11 Avaliação do perfil da mulher que se submete a mamografia em Porangatu (GO)

Artigo Original

*Evaluation of profile of women that submits to mamography in Porangatu, GO, Brazil*

Eduardo Rodrigues Godinho  
Ubiratan Gonçalves Araújo Júnior  
Hilton Augusto Koch

### 15 Relação da angiogênese no carcinoma ductal primário da mama e a existência ou superveniência de metástases nos linfonodos axilares

Artigo Original

*Relationship of angiogenesis in the primary carcinoma of the breast and the existence or supervenience of metastasis in the axillary lymph nodes*

Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva  
José Francisco Rinaldi  
José Rafael Macêa  
Victor Pereira

### 21 Correlação anatomorradiológica de alterações mamárias através de core biopsy e punção aspirativa por agulha fina

Artigo Original

*Anatomoradiological correlation of breast alterations by means of core biopsy and fine-needle aspiration cytology*

Andrea Düren Centeno  
Radiá dos Santos Koch  
Leticia Freud  
Hilton Augusto Koch

### 29 Moduladores seletivos do receptor estrogênico e redução do risco de câncer de mama: tamoxifeno e raloxifeno

Artigo de Revisão

*Selective estrogen receptor modulators and breast cancer risk reduction: tamoxifen and raloxifene*

Juliana Oliveira  
Oswaldo Luís Bracco  
Márcia Jehá Kayath  
Ezio Novais  
Almir Urbanetz  
Maurício Magalhães Costa

### 37 Avaliação da acurácia dos métodos de punção aspirativa por agulha fina e de core biopsy guiados por ultra-som de acordo com o tamanho da lesão mamária suspeita de malignidade

Resumo de Tese

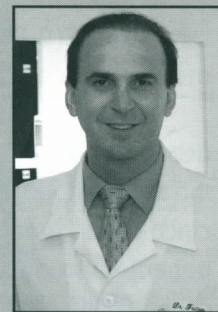
Alexandre de Almeida Barra

### 38 Diagnóstico do tumor de mama pelo ultra-som tridimensional: utilização da sonda linear-volumétrica de 4,5-13MHz

Resumo de Tese

Maria de Lourdes de Almeida  
Lima

# Elétron-terapia intra-operatória (Eliot) no tratamento de tumores de mama em estágio inicial: alternativa para os países em desenvolvimento



Antonio Frasson  
PUC/RS  
Instituto Europeu de Oncologia/Itália

O tratamento-padrão para tumores de mama no estágio inicial inclui cirurgia conservadora seguida de radioterapia (RT) de toda a mama<sup>(7)</sup>. O fundamento para uso da radioterapia segmentar, em vez de irradiar toda a mama, é baseado no fato de que cerca de 85% dos tumores que recorrem são confinados ao mesmo quadrante do tumor primário<sup>(4, 8)</sup>, sugerindo que a radioterapia em toda a mama pode não ser sempre necessária<sup>(7)</sup>. Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (Inca), estimava-se que em 2003 ocorreriam 41.610 novos casos de carcinoma de mama no Brasil, com cerca de 9.335 óbitos. Se considerarmos que aproximadamente 10% destes tumores apresentavam menos de 2,5cm de diâmetro, cerca de 4 mil mulheres seriam candidatas à cirurgia conservadora.

A primeira idéia de radioterapia intra-operatória data de 1905, mas somente nos anos 1960 foram iniciados os primeiros estudos sistemáticos. Já há muito tempo se percebeu que a realização da cirurgia associada à radioterapia intra-operatória apresentaria vantagens significativas para as pacientes.

Até hoje, as potencialidades teóricas da técnica estavam em risco de permanecer não-aplicáveis pela impossibilidade de se realizar o procedimento de forma segura e veloz. O conceito de que a paciente tinha que ser inicialmente operada no bloco cirúrgico para depois ser transportada ao serviço de radioterapia (correndo os riscos inerentes ao transporte por longos trajetos, estando anestesiada e com a ferida operatória aberta) impedia a aplicação prática do procedimento.

A nova técnica de radioterapia intra-operatória, a Eliot<sup>(4)</sup>, do quadrante de mama, após remoção do tumor primário, utiliza um acelerador linear móvel, com um braço robótico que libera feixes de elétrons capazes de produzir energia de 3-9MeV<sup>(4)</sup>. Diferentes níveis de doses de 10-21Gy foram testados, sem efeitos colaterais significativos<sup>(7)</sup>. Estima-se que uma única dose de 21Gy seja equivalente a 60Gy fracionados em 30 sessões de 2Gy<sup>(7, 9)</sup>.

A proteção da parede torácica é feita com um disco de chumbo colocado entre a glândula e o músculo peitoral<sup>(9)</sup>, com a finalidade de proteger costelas e órgãos intratorácicos. Quando o volume de tecido mamário a ser irradiado é limitado, a radioterapia intra-operatória pode ser realizada<sup>(7)</sup>. A recorrência local após cirurgia conservadora do câncer de mama varia entre 5% e 18%<sup>(6)</sup>. O *boost* de radiação externa pode falhar na tentativa de acertar o leito tumoral, resultando em falha local<sup>(6)</sup>. A Eliot com alta precisão pode prevenir o "erro geográfico"<sup>(6)</sup>.

O Instituto Europeu de Oncologia, em Milão, tem focado seu interesse na Eliot de tumores de mama em estádios iniciais tratados conservadoramente<sup>(2)</sup>. Este estudo teve início em 1999, verificando inicialmente a factibilidade do procedimento e definindo as doses de radiação a serem utilizadas. Do ponto de vista técnico, após a seleção da paciente candidata à Eliot, é realizada a ressecção tumoral e a área de glândula mamária a ser tratada com a radioterapia intra-operatória é preparada<sup>(2)</sup>. A Eliot reduz drasticamente a radiação sobre a pele, pulmão e tecido subcutâneo e evita a radiação na mama contralateral, contribuindo para diminuir as seqüelas induzidas pela radioterapia<sup>(2)</sup>. Neste estudo, mais de 400 pacientes já foram randomizadas<sup>(4)</sup>. Com um seguimento de 19 meses (variando de sete a 33 meses), a taxa de complicações pós-operatórias foi pequena. Entre elas, 4/237 (1,7%) desenvolveram fibrose, moderada em 3/237 (1,3%) e grave em 1/237, resolvendo-se em 24 meses. E, ainda, 3/237 (1,3%) desenvolveram carcinoma ipsila-

teral; 2/237(0,8%), carcinoma contralateral; 1/237 (0,4%), metástase supraclavicular; e 1/237 (0,4%), metástase a distância<sup>(7)</sup>.

Em um estudo muito interessante de Reitsamer *et al.*<sup>(6)</sup>, realizado no período de outubro de 1998 a dezembro de 2000, 156 pacientes com tumores de mama em estágio 1 e 2 foram submetidas à radioterapia intra-operatória e, após cicatrização, receberam dose adicional de radiação externa em toda a mama. Em cinco delas, uma posterior mastectomia foi realizada pela multicentricidade tumoral ou pelo excessivo componente intraductal. Em duas pacientes houve o desenvolvimento necrose de costela e em sete, problemas com a ferida operatória. Após um seguimento médio de 18 meses, nenhuma recorrência local foi observada. A cosmese da mama foi muito boa, sendo comparável à daquelas submetidas ao tratamento convencional<sup>(6)</sup>.

Em 2004, Reitsamer *et al.*<sup>(5)</sup> avaliaram as taxas de recorrência local e metástases a distância de 378 pacientes. Destas, 188 foram tratadas com cirurgia conservadora e radioterapia pós-operatória e 190, tratadas com elétron-terapia intra-operatória. Os dois grupos foram pareados e, durante um seguimento médio de 55,3 meses do grupo radioterapia convencional e de 25,8 meses do grupo radioterapia intra-operatória, foi observada recorrência local em 8/188 (4,3%) pacientes do primeiro grupo e nenhuma no segundo. Metástases a distância ocorreram em 15/188 (7,9%) do grupo 1 e em 2/190 (1,1%) do grupo 2<sup>(5)</sup>.

Os estudos de fase 1 e 2 têm demonstrado que não houve aumento nas complicações pós-cirúrgicas com o uso de uma única dose de radioterapia no leito tumoral<sup>(8)</sup>. Este parece ser um método promissor de irradiação para mamas tratadas conservadoramente, evitando longos períodos de RT pós-operatória, que pode não ser de fácil acesso a todas as pacientes<sup>(7)</sup>. Nenhuma complicação aguda foi associada à Eliot<sup>(6)</sup>. Um seguimento maior é necessário para avaliar os resultados<sup>(8)</sup>. Um estudo clínico para avaliá-la segundo a técnica utilizada em Milão também foi iniciado no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) em Nova Iorque<sup>(8)</sup>.

No Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (HSL/PUC-RS), por solicitação de uma paciente, realizamos o primeiro caso de radioterapia intra-operatória de que se tem notícia na América Latina. Tratava-se de uma paciente que teve câncer na mama esquerda em 1994, tendo sido submetida na época à quadrantectomia, a esvaziamento axilar radical e à radioterapia pós-operatória convencional. Em 2000 apresentou recidiva tumoral, que foi tratada com mastectomia de resgate, através de reconstrução imediata com prótese mamária. Em 2003 apresentou recidiva em cicatriz de mastectomia, tendo sido realizada exérese da lesão. No final de 2003 realizou ecografia mamária que evidenciou nódulo na mama direita de 8mm de diâmetro, com mamografia e ressonância nuclear magnética (RNM) normais. Ela foi submetida a uma *core biopsy* guiada por ecografia que evidenciou carcinoma infiltrante de mama. Era uma paciente muito bem-informada e que já havia lido sobre a técnica. Então, buscando uma forma terapêutica diferente daquela à qual já havia sido submetida em relação à mama esquerda, solicitou-nos a realização da radioterapia intra-operatória como forma de minimizar seu sofrimento. Frente a este desafio, e sem a disponibilidade de um acelerador móvel dentro da sala de cirurgia, propusemos que a sala do acelerador linear fosse transformada em sala de cirurgia. Para isso, foi mobilizada uma equipe multidisciplinar que envolveu cirurgiões, anestesiistas, radioterapeutas, engenheiros biomédicos, físicos-médicos e enfermeiros, totalizando aproximadamente 30 pessoas. No dia 17 de janeiro de 2004, o procedimento foi realizado com absoluto sucesso. A paciente foi submetida à setorectomia seguida de Eliot e o tempo total transcorrido para todo o procedimento foi de 70 minutos. A biópsia de linfonodo sentinela havia sido realizada previamente com anestesia local. Desde então, outros quatro casos de cirurgia conservadora associada à radioterapia intra-operatória foram realizados até a data de hoje em nossa universidade.

Uma aplicação de radioterapia durante a cirurgia, em vez de um ciclo de sessões pós-operatórias durante cerca de seis semanas, proporciona resultados semelhantes. A radioterapia intra-operatória com elétrons – a Eliot – realizada no momento da cirurgia, após a retirada do tumor mamário, nos próximos anos poderá se tornar um procedimento de rotina na prática diária, sendo um desafio promissor, principalmente, em um país com as dimensões do Brasil.

## Referências bibliográficas

1. GATZEMEIER W, ORECCHIA R, GATTI G, INTRA M, VERONESI U. Intraoperative radiotherapy (Iort) in treatment of breast carcinoma: a new therapeutic alternative within the scope of breast-saving therapy? Current status and future prospects. Report of experiences from the European Institute of Oncology (EIO), Mailand. *Strahlenther Onkol* 2001 Jul; 177(7): 330-7.
2. INTRA M, GATTI G, LUINI A et al. Surgical technique of intraoperative radiotherapy in conservative treatment of limited-stage breast cancer. *Arch Surg* 2002 Jun; 137(6): 737-40.
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa de incidência e mortalidade por câncer no Brasil 2003. Rio de Janeiro: Inca; 2003.
4. ORECCHIA R, CIOCCA M, LAZZARI R et al. Intraoperative radiation therapy with electrons (Eliot) in early-stage breast cancer. *Breast* 2003 Dec; 12(6): 483-90.
5. REITSAMER R, PEINTINGER F, KOPP M, MENZEL C, KOGELNIK HD, SEDLMAYER F. Local recurrence rates in breast cancer patients treated with intraoperative electron-boost radiotherapy versus postoperative external-beam electron-boost irradiation. A sequential intervention study. *Strahlenther Onkol* 2004 Jan; 180(1): 38-44.
6. REITSAMER R, PEINTINGER F, SEDLMAYER F et al. Intraoperative radiotherapy given as a boost after breast-conserving surgery in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2002 Aug; 38(12): 1607-10.
7. VERONESI U, GATTI G, LUINI A et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery. *Arch Surg* 2003 Nov; 138(11): 1253-6(a).
8. VERONESI U, GATTI G, LUINI A et al. Intraoperative radiation therapy for breast cancer: technical notes. *Breast J* 2003 Mar-Apr; 9(2): 106-12(b).
9. VERONESI U, ORECCHIA R, LUINI A et al. A preliminary report of intraoperative radiotherapy (Iort) in limited-stage breast cancers that are conservatively treated. *Eur J Cancer* 2001 Nov; 37(17): 2178-83.

**A melhor opção em cirurgia mamária**

**Silimed Comércio**

Rua General Polidoro, 158  
Botafogo - RJ - Brasil - 22280-001  
Tel/Fax (21) 2295-1601

**SILIMED**

**Prazo para Envio de Temas Livres:  
30 de julho de 2004**

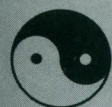
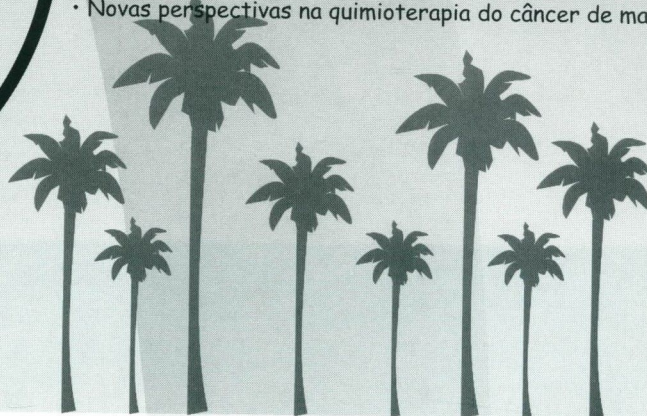
**Acesse o nosso site:**

**[www.eventussystem.com.br/senology2004/](http://www.eventussystem.com.br/senology2004/)**



## TEMÁRIO

- Linfonodo sentinela em câncer de mama: técnicas de localização
- Quimioprevenção do câncer de mama
- Novas drogas no tratamento do câncer de mama
- Mastectomia profilática: prós e contras
- Roll e Snoll
- Micrometástases em LS
- Importância clínica do LS na cadeia mamária interna
- Cirurgia do câncer inicial da mama
- Conduta no carcinoma in situ
- Prevenção e redução do risco de câncer de mama
- Genética e câncer de mama
- Biologia molecular
- Novos rumos na hormonoterapia do câncer de mama
- Novas perspectivas na quimioterapia do câncer de mama



S.I.S.  
SENOLOGIC  
INTERNATIONAL  
SOCIETY

# 13º Congresso Mundial de Mastologia

2º Congresso  
Brasileiro  
de Onco-Mastologia

11 a 14 de novembro de 2004  
Centro de Convenções de Pernambuco  
OLINDA - PERNAMBUCO - BRASIL

Realização



SOCIEDADE  
BRASILEIRA  
DE MASTOLOGIA

Apoio



S.I.S.  
SENOLOGIC  
INTERNATIONAL  
SOCIETY

Secretaria Executiva



TECNOLOGIA EM CONGRESSOS

Rua Oito de Dezembro, 547 - Graça  
40150-000 - Salvador - Bahia - Brasil  
Tel: 71. 264-3477 - Fax: 71.264-0508  
e-mail: [informa@eventussystem.com.br](mailto:informa@eventussystem.com.br)

# Avaliação do perfil da mulher que se submete a mamografia em Porangatu (GO)

*Evaluation of profile of women that submits to mammography in Porangatu, GO, Brazil*

Eduardo Rodrigues Godinho  
Ubiratan Gonçalves Araújo Júnior  
Hilton Augusto Koch

## Resumo

Foi estudado o perfil de 876 mulheres que se submeteram a mamografia em uma clínica privada de Porangatu (GO), única a dispor de mamógrafo em uma região composta por 19 municípios e com uma população de 226.766 habitantes. Os dados foram coletados em entrevista. As mulheres tinham, em média, 46 anos de idade, e a maioria procedia da própria cidade. Terapia de reposição hormonal (TRH) era utilizada por 17,5% e, destas, 29,6% não haviam se submetido a mamografia previamente. História de câncer de mama familiar foi relatada por 7,3% das examinadas. Destas, 9% não tinham mamografia preliminar. Rastreamento do câncer mamário foi a maior motivação para o exame. Grande parte das entrevistadas não havia se submetido a mamografia anteriormente por falta de solicitação médica ou por falta de mamógrafo em sua cidade de origem.

## Unitermos

Mamografia  
Neoplasias mamárias  
Rastreamento

## Abstract

*The profile of 876 women that have been submitted to mammography in a private clinic in Porangatu, GO, Brazil, has been studied. This is the single mammography facility to attend a region composed of 19 counties, with a population of 226.766. The data were collected through interviews. The average age of the women was 46 years. HTR was used by 17.5% of the women, of which, 29.6% had never done a mammography previously. Breast cancer running in the family was reported in 7.3% of the examined women. Of these, 9% had never done a mammography before. Screening for cancer was the main cause that motivated the exam. A great number of those interviewed had not submitted themselves to a mammography study due to the lack of a medical request, or because there wasn't a senograph in their city of origin.*

## Key words

Mammography  
Breast neoplasias  
Screening

Aceito para publicação em outubro de 2003.

Clínica Nina e Universidade Federal do Rio de Janeiro.

## Introdução

Entre as neoplasias, o câncer de mama (CM) é a forma de câncer que mais mata mulheres no Brasil, esperando-se um aumento nas taxas de incidência e mortalidade, sobretudo em decorrência do processo de urbanização e envelhecimento da população<sup>(22)</sup>.

A estratégia para detecção precoce do CM está apoiada em um tripé constituído pelo auto-exame das mamas, pelo exame clínico mamário e pela mamografia. Segundo recomendação da American Cancer Society<sup>(29)</sup>, esses procedimentos deveriam ser realizados assim: 1. auto-exame mamário por todas as mulheres a partir dos 20 anos; 2. exame clínico das mamas trienalmente entre 20 e 39 anos de idade, e anualmente a partir dos 40 anos; 3. mamografia anual a partir dos 40 anos. Não existe idade limite para interrupção do rastreamento do CM nas mulheres em bom estado de saúde. Uma particularidade das recomendações se refere às mulheres com fatores de risco para este câncer. Aconselha-se uma discussão entre a paciente e o médico para avaliar o interesse em antecipar o rastreamento<sup>(1)</sup>.

Alguns fatores têm sido responsabilizados pelo aumento do risco relativo para o CM: 1. idade (a incidência aumenta com o avançar da idade); 2. história familiar ou pessoal deste câncer; 3. hormonoterapia; 4. biópsia mamária prévia<sup>(3, 4, 23, 25)</sup>, entre outros.

A detecção precoce ainda é, até o momento, a melhor arma de que se dispõe para combater o CM, sendo que os índices de cura podem atingir até 95% quando a neoplasia é descoberta em sua fase pré-invasiva<sup>(22)</sup>. A mamografia é o método mais sensível para o desempenho desta tarefa. É um teste bastante sensível no primeiro exame de mulheres com idade superior a 50 anos, porém há redução da sensibilidade à medida que se alarga o intervalo de tempo entre os exames, caindo de 98,5%, quando o intervalo é de sete meses, para 85,7, com intervalo de 25 meses. Nas mulheres com menos de 40 anos de idade, a sensibilidade é menor: 87,5% (intervalos entre exames de sete meses) e 71,4% (intervalos de 25 meses). A sensibilidade também é afetada pela composição das mamas, diminuindo naquelas densas, e pela história familiar de CM, possivelmente em decorrência do rápido crescimento do tumor<sup>(21)</sup>. A mamografia tem sua indicação definida para dois grupos de mulheres: 1. mulheres assintomáticas, funcionando como teste de rastreamento do CM; e 2. mulheres sintomáticas, em que os achados clínicos induzem à suspeita clínica de câncer.

O rastreamento do CM no Brasil é realizado de maneira informal, já que não existe um programa oficial para prevenção secundária desta neoplasia. O Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR), a Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) e a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) têm tra-

balhado conjuntamente em atividades que envolvam o diagnóstico através da mamografia. As três instituições referendam o que hoje constitui a penúltima recomendação da American Cancer Society (ACS) para o rastreamento do CM<sup>(28)</sup>:

- a) mamografia de base entre 35 e 39 anos de idade;
- b) mamografia bienal para mulheres entre 40 e 49 anos, sem fatores de risco, e anual para aquelas com história familiar de câncer de mama;
- c) mamografia anual para todas as mulheres a partir dos 50 anos de idade.

Em março de 1997, a ACS aboliu a indicação da mamografia de base, sustentando-se no argumento de que sua utilização era destituída de fundamento científico. Na mesma ocasião, adotou a orientação da realização de mamografia anual para todas as mulheres a partir dos 40 anos de idade<sup>(1, 11, 12, 24, 29)</sup>. A utilização da mamografia no rastreamento do CM na população feminina com idade inferior a 50 anos (40-49 anos) é motivo de antiga polêmica, pois diversas pesquisas realizadas não davam provas inequívocas de seu benefício, que deveria ser expresso através da redução da mortalidade. Kopans<sup>(24)</sup>, no entanto, aponta inúmeras falhas metodológicas e na forma de interpretação dos trabalhos que combatiam o uso da mamografia nesta faixa etária, afirmando que o único motivo para não se submeter toda a população feminina com idade superior a 40 anos ao rastreamento seria de ordem econômica.

Pesquisas mais recentes, contrariando os oponentes ao rastreamento na quinta década de vida, sugerem a necessidade de sua realização em intervalo de tempo mais curto (anual) nas mulheres entre 40 e 49 anos, e mais longo (bienal) após os 50 anos. Segundo esses trabalhos, a neoplasia mamária parece apresentar uma velocidade de crescimento maior nas mulheres mais jovens. Encurtando-se o intervalo entre os exames mamográficos, haveria maior chance de detecção de cânceres intervalares<sup>(30, 31)</sup>. A Associação Médica Brasileira, juntamente com o Conselho Federal de Medicina, através do Projeto Diretrizes, endossa o uso da mamografia anual entre 40 e 49 anos e bienal nas mulheres com 50 anos ou mais (sem fatores de risco e que não estejam em TRH)<sup>(2)</sup>.

O bom uso deste teste, sem dúvida, além de reduzir a mortalidade, permite intervenções menos extensas, com benefícios funcional, humano e social<sup>(9)</sup>.

## Justificativa

A literatura nacional é pobre no que diz respeito ao perfil da mulher que se submete a mamografia. Godinho e Koch<sup>(16)</sup> realizaram pesquisa com duas mil mulheres, procurando identificar o perfil da mulher que se submete a esse exame em Goiânia, identificando uma série de

distorções. A estruturação de um programa de detecção precoce do câncer de mama necessita imperiosamente se apoiar em informações concretas sobre a situação atual do rastreamento. Justifica-se, então, ampliar territorialmente a pesquisa anterior em busca de respostas às seguintes perguntas: Com que idade tem chegado a mulher para a primeira mamografia? Qual a frequência do uso da TRH, e que cuidados especiais têm recebido as mulheres em hormonoterapia para prevenção do câncer de mama pela mamografia? Que porcentagem de mulheres possui mamografia anterior? Quando não têm, e já deveriam ter, onde está a falha do processo: no médico-assistente, na estrutura do sistema de saúde ou na desinformação da mulher? Qual o intervalo médio de tempo observado entre os exames mamográficos? Como tem sido conduzido o rastreamento mamográfico das mulheres com fatores de risco para desenvolvimento de CM? Espera-se que o grau de aderência a um programa de rastreamento seja maior se este for traçado de maneira estratégica, procurando identificar antecipadamente as adversidades que podem se interpor a sua implantação e implementação.

## Objetivos

Identificar o perfil da mulher que se submete a mamografia em Porangatu (GO), única cidade a dispor de um mamógrafo para atender a 19 municípios, procurando utilizar os resultados na análise das eventuais falhas no processo de rastreamento do câncer mamário.

## Metodologia

Foi realizado estudo prospectivo através de entrevista de 876 mulheres que, por demanda, se dirigiram ao centro participante da pesquisa para realização de exame de mamografia no período compreendido entre abril e dezembro de 2001. Cada mulher foi incluída no estudo apenas na ocasião da realização do primeiro exame mamográfico, sendo excluída na eventualidade de retorno por qualquer motivo. O estudo foi realizado em um serviço privado de radiologia na cidade de Porangatu, interior do estado de Goiás, única a dispor de mamógrafo para atender aos 19 municípios da região. Foram consideradas fora de TRH as mulheres que não estavam em hormonoterapia há seis meses ou mais. Foram reconhecidas como possuidoras de casos de câncer de mama na família apenas aquelas com parentesco em primeiro grau. As mamografias anteriores foram consideradas numericamente até o número de três e, a partir de quatro, discriminadas como quatro ou mais. Buscou-se, ainda, determinar o tempo decorrido

desde o último exame mamográfico. Foram enquadradas na categoria *médico nunca pediu* as mulheres que se consultavam regular ou ocasionalmente, mas cuja mamografia não havia sido solicitada. Foi criado um banco de dados específico para a pesquisa no Access 97 da Microsoft®. Os cálculos das médias e porcentagens foram realizados no Excel 97 (Microsoft®).

## Resultados

Foram entrevistadas 876 mulheres. A avaliação por faixa etária revelou idade média de 46 anos (mínima de 17 anos e máxima de 81 anos). No subgrupo etário de 35-49 anos, a média de idade em que a mulher realizou a mamografia pela primeira vez foi de 41,8 anos. Esse grupo etário representou 54% das mulheres examinadas.

Constatou-se que 67,46% das mulheres que se submeteram a mamografia eram procedentes de Porangatu e 32,54%, da microrregião. Estavam em TRH 17,35% ( $n = 152$ ) das mulheres, sendo que 29,6% ( $n = 45$ ) destas não possuíam mamografia anterior.

Foi relatado por 7,3% ( $n = 64$ ) das entrevistadas CM em familiares de primeiro grau. Dessas, 21,87% ( $n = 14$ ) estavam em terapia de reposição hormonal. Não tinham mamografia prévia 14,28% das mulheres com história familiar de CM que estavam em TRH.

As indicações clínicas que motivaram os exames foram: rotina, 60% ( $n = 526$ ); mastalgia, 34,9% ( $n = 305$ ); investigação de nódulos, 5% ( $n = 44$ ); pré-operatório, 0,1% ( $n = 1$ ).

Foi relatado por 4,5% ( $n = 39$ ) das mulheres procedimento intervencionista mamário prévio, com a seguinte distribuição: retiradas de nódulo (77,5%), pré-operatório de cirurgia plástica (15,5%), pré-operatório de mastectomia, prótese e punção (2,5% cada).

As mulheres com idade superior a 40 anos representaram 75% ( $n = 659$ ) das entrevistadas. Dessas, 46,5% ( $n = 405$ ) não tinham mamografia anterior. Aquelas com idade entre 35 e 39 anos representaram 15% ( $n = 127$ ), e 10% ( $n = 90$ ) tinham menos de 35 anos.

Os motivos apontados pelas mulheres com mais de 40 anos para não terem realizado mamografia antes ( $n = 305$ ; 35%) foram médico nunca pediu, 83% ( $n = 252$ ), ausência de mamógrafo na cidade em que residem, 17% ( $n = 53$ ). Houve queda no número de examinadas com o avançar da idade: idade inferior a 35 anos (10,4%), 35-39 anos (14,5%), 40-49 anos (39,5%), 50-59 anos (26%), 60-69 anos (8%), 70-79 anos (1,5%) e 80-89 anos (0,1%). O tempo médio desde a última mamografia foi de 36,7 meses. Cerca de 5,5% tinham realizado mamografia há 12 meses ou menos, 37,5% entre 12 e 24 meses, 57,5% há 36 meses ou mais.

## Discussão

O estudo foi realizado em Porangatu (GO). O município tem aproximadamente 38.580 habitantes, dos quais 19.300 do sexo feminino, de acordo com o censo 2000 do IBGE<sup>(5)</sup>. A região de Porangatu é composta por 19 municípios, totalizando 226.766 habitantes, e está situada na divisa dos estados de Goiás e Tocantins<sup>(7)</sup>. A cidade funciona como pólo de assistência médica regional, contando com seis hospitais, cinco postos de saúde, um centro de saúde e 14 consultórios médicos<sup>(6)</sup>, sendo o serviço onde foi conduzida a pesquisa o único a dispor de um mamógrafo para atender toda a região. Cerca de um terço das mulheres examinadas era procedente da microrregião, devendo-se considerar que a dificuldade de locomoção poderia vir a representar empecilho à implantação de programa de rastreamento efetivo na localidade.

A idade média de comparecimento para o primeiro estudo mamográfico foi 46 anos, com aproximadamente 25% dos exames realizados em mulheres com menos de 40 anos, o que constitui um desvio do uso do método, impressão que é reforçada pelo fato de 35% dos exames serem solicitados para investigação de mastalgia, e de que 10% das mulheres tinham menos de 35 anos. Houve grande concentração de exames na faixa etária entre 35 e 49 anos (54%), com queda progressiva a partir dos 50. Por um lado, esse achado pode ter uma interpretação positiva, dando indícios do início de uma aderência ao rastreamento do CM. Por outro lado, revela uma faceta negativa, já que os grupos etários em que cresce a incidência de CM foram menos investigados. Aproximadamente, 46% das entrevistadas com idade superior a 40 anos não tinham mamografia anterior. Essas proporções elevadas são semelhantes às encontrados por Vieira e Koch<sup>(32)</sup> em pesquisa conduzida na Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro. A falta de solicitação médica como entrave ao procedimento de rastreamento do câncer de mama também foi encontrada em outros trabalhos<sup>(3, 16)</sup>. Entre os nove fatores investigados (questionário não-apresentado) como eventuais elementos responsáveis pela ausência de realização de mamografia, apenas dois foram incriminados pelas mulheres: falta de pedido médico (82%); residência em local sem mamógrafo (18%).

Quatro de cada cinco mulheres entrevistadas com mais de 40 anos revelaram se consultar regularmente, e apesar disto não tinham sido orientadas quanto à necessidade da mamografia. Vieira e Koch<sup>(32)</sup> descrevem em seu trabalho que apenas 5,8% das mulheres que já tinham realizado mamografia anteriormente afirmaram ter havido recomendação pelos seus médicos.

*Medo do exame* não foi referido pelas entrevistadas como fator limitador à realização de mamografia. Esse resultado é semelhante ao encontrado por Godinho e Koch<sup>(16)</sup>, embora deva ser analisado com cautela, já que essas mulheres compareceram ao exame.

Em média, as mulheres tinham 1,6 mamografia anterior, com tempo médio de 36 meses desde o último exame, e 57,5% deles tendo sido executados há mais de 24 meses. Kerlikowske<sup>(21)</sup> conclui que a sensibilidade da mamografia é afetada pelo intervalo de tempo entre os exames, sendo a menor sensibilidade identificada quando se adotam intervalos de 25 meses. Salienta que examinar a população feminina mais jovem a cada dois anos pode resultar em maior número de cânceres intervalares do que a avaliação mamográfica anual. Este estudo mostra um espaçamento longo entre os exames, indicando que a mamografia pode estar sendo utilizada em uma faixa de sensibilidade inadequada.

Cerca de 17,5% das entrevistadas estavam em TRH e, destas, aproximadamente um terço não tinha mamografia anterior. Kavanagh *et al.*<sup>(20)</sup> relatam que a sensibilidade da mamografia diminui cerca de 12,5% em usuárias de TRH, evidenciando-se a importância de acompanhamento estrito destas mulheres<sup>(14, 17)</sup>. Apesar das controvérsias, há fortes evidências de que existe uma elevação do risco de CM nas usuárias de TRH. As mulheres com história familiar de CM e em TRH apresentam somatório de fatores de risco<sup>(10, 27)</sup>, esperando-se uma postura mais cuidadosa dos médicos em relação a este grupo, expectativa que não se confirmou no estudo. A casuística demonstrou que 9% das usuárias de TRH tinham antecedentes familiares de CM e não tinham sido submetidas previamente a mamografia. História familiar de CM foi referida por 7,3%. Destas, 44% ( $n = 28$ ) não tinham mamografia anterior, apesar do risco relativo elevado para CM neste grupo.

Retirada de nódulo foi a causa mais comum de intervenção mamária (74,5%), seguida por cirurgia plástica (15,5%). Cerca de 15,5% das intervenções mamárias não foram precedidas pela mamografia.

Aproximadamente 60% das mamografias foram solicitadas com a finalidade de rastreamento do CM, 35% para investigação de mastalgia, 5% por nódulos e 0,1% como exame pré-operatório. Marconato<sup>(26)</sup> questiona o contraste entre o hábito de se solicitar mamografia devido a mastalgia e a frequência da associação deste sintoma com câncer.

Em linhas gerais, o resultado dessa pesquisa é bastante semelhante àquele encontrado por Godinho e Koch<sup>(16)</sup> em Goiânia. Os achados novamente apontam a má condução do médico-assistente como responsável pelo rastreamento inadequado do CM. A forma como vem sendo utilizada a mamografia é, ao que tudo indica, ineficaz e dispendiosa, examinando mulheres em faixas etárias incorretas, com espaçamento longo entre os exames e por motivos para os quais o exame não tem indicação. Reforça essa evidência a análise particular dos dados da paciente mais jovem da amostra, que se submeteu a mamografia aos 17 anos de idade para investigação de mastalgia. As limitações da mamografia nesse grupo etário são amplamente conhecidas, acrescentando-se o agravante do risco de exposição das mamas *jovens* à radiação, resultando em

uma relação custo/benefício inadequada<sup>(13)</sup>. A utilização do equipamento para realização de exames sem indicação criteriosa pode trazer prejuízos à população que realmente se beneficiaria do mesmo, além de encarecer o custo do rastreamento<sup>(18, 19)</sup>.

Costa e Koch<sup>(8)</sup> atentaram para a possível origem do problema em trabalho realizado com estudantes do sexto ano de medicina de diferentes faculdades. Verificaram conceitos equivocados e conhecimentos deficitários sobre mamografia, sendo esses futuros médicos os prováveis elementos perpetuadores da atual situação.

O fato de a pesquisa ter sido realizada no interior permitiu a confirmação de um obstáculo à implantação de um programa de rastreamento do CM por meio da mamografia: o número insuficiente de equipamentos, conforme já se previa<sup>(22)</sup>. Das mulheres com mais de 40 anos, 17,5% alegaram não terem se submetido anteriormente à mamografia, apesar da solicitação médica, por falta de mamógrafo em sua cidade de origem.

## Conclusões

O grupo etário mais examinado foi o de 40-49 anos, havendo declínio progressivo da solicitação de mamografia pelos médicos a partir dos 50 anos. Apesar de o motivo mais freqüente para solicitação do exame ser

o rastreamento do CM, este tem sido exageradamente usado para investigação de mastalgia (35% do total). Quase metade das mulheres com mais de 40 anos não tinha realizado mamografia anteriormente. A TRH vem sendo realizada, ao que parece, sem cuidados especiais anteriores ao início de sua prescrição em uma parcela relevante de mulheres. As mulheres em idade de rastreamento do CM apontaram *falta de solicitação médica* como principal motivo para não terem se submetido ao exame. Em segundo lugar, alegaram ausência de mamógrafo em suas cidades de origem. As entrevistadas não indicaram *medo do exame* como fator limitador à sua realização.

## Recomendação

Realizar estudo procurando identificar os motivos do sub-rastreamento sob a perspectiva dos médicos-assistentes.

## Agradecimento

Agradecemos à diretoria da Clínica Nina o esforço envidado para que esta pesquisa se concretizasse.

## Referências bibliográficas

1. AMERICAN CANCER SOCIETY. American Cancer Society recommends annual mammography starting at age 40. Available from: <http://www.cancer.org>
2. ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA E CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Projeto Diretrizes. Câncer de mama - prevenção secundária. Disponível em: [http://www.amb.org.br/projeto\\_diretrizes](http://www.amb.org.br/projeto_diretrizes).
3. BASÉGIO DL. Métodos de diagnóstico do câncer de mama: uma contribuição a "Bases para um programa de detecção precoce do câncer de mama". Rio de Janeiro: 1999. Tese de Doutorado, UFRJ.
4. BERG JW. Clinical implications of risk factors for breast cancer. *Cancer* 1984; 53: 589-91.
5. MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO E ORÇAMENTO. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisa. Departamento de população e indicadores sociais. População residente - censo 2000: Brasil, unidades da Federação e municípios. Brasil. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>.
6. MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO E ORÇAMENTO. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE - Cidades@. Brasil. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>.
7. CONSELHO PRÓ-TURISMO DO CONSELHO LESTE PAULISTA. Disponível em: <http://www.citybrasil.com.br>. Acessado em 12 de fevereiro de 2002.
8. COSTA ALPDP, KOCH H. Pesquisa sobre mamografia entre estudantes do sexto ano de medicina. *Rev Bras Mastol* 2000; 10(2): 63-8.
9. CRESPO TM, GALBÁN AT. Valor de la mamografia en el diagnóstico del cáncer de mama. *Acta Cancerol* 1995; 25: 126-8.
10. DE LUCA LA, ZAMBOTTI RP, TOBIAS P, UEMURA G, SHIMITT. Terapêutica de reposição hormonal e câncer de mama. *Rev Bras Mastol* 1998; 8: 42-51.
11. EASTMAN P. NCI adopts new mammography screening guidelines for women. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(8): 538-9.
12. EASTMAN P. Task force issues new screening guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(2): 74-6.
13. FEIG SA. Diretrizes e controvérsias do rastreamento. In: Basset LW, Jackson VP, Jahan R, Fu YS, Gold RH. *Doenças da Mama*. Rio de Janeiro: Revinter. 2000; 329-43.
14. FINOTTI MCCF, FREITAS JÚNIOR R. A importância da mamografia no climatério. *Femina* 1998; 26(6): 487-91.
15. GODINHO ER, KOCH HA. Elementos limitadores ao rastreamento do câncer de mama pela mamografia: revisão comparativa de estudos realizados na linha de pesquisa "Bases para um programa de detecção precoce do câncer de mama". *Rev Imagem* 2002; 24(4): 235-8.
16. GODINHO ER, KOCH HA. O perfil da mulher que se submete à mamografia em Goiânia: uma contribuição a "Bases para um programa de detecção precoce do câncer de mama". *Radiol Bras* 2002; 35(3): 139-45.

17. GONDIN G, CRIPPA CG, TRAEBERT EE *et al.* Terapia de reposição hormonal e mamografia. *Rev Bras Mastol* 2001; 11: 30-3.
18. HRISTOVA L, HAKAMA M. Effect of screening for cancer in the nordic countries on deaths, cost and quality of life up to the year 2017. *Acta Oncol* 1997; 36(9): 1-60.
19. JOHNSTON K. Modelling the future costs breast screening. *Eur J Cancer* 2001; 37(14): 1752-8.
20. KAVANAGH AM, MITCHELL H, GILES GG. Hormone-replacement therapy and accuracy of mammografic screening. *Lancet* 2000; 355: 270-4.
21. KERLIKOWSKA K, GRADY D, BARCLAY J, SICKLES EA, ERNSTER V. Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography. *Jama* 1996; 276: 33-8.
22. KOCH HA, PEIXOTO JE. Bases para um programa de detecção precoce do câncer de mama por meio da mamografia. *Radiol Bras* 1998; 31: 329-37.
23. KOPANS DB. Epidemiologia, etiologia, fatores de risco, sobrevida e prevenção do câncer de mama. In: Kopans DB. *Imagem da mama*. Rio de Janeiro: Medsi. 2ª edição, 1998; 29-54.
24. KOPANS DB. The breast cancer screening controversy: lessons to be learned. *J Surg Oncol* 1998; 67(3): 143-50.
25. LUNA M, KOCH HA. Padronização e organização dos laudos mastográficos num programa de detecção precoce do câncer de mama. *Femina* 1999; 27(10): 797-801.
26. MARCONATO M, BOFF RA. Importância da mamografia como método de *screening* do câncer de mama na comunidade. *Rev Cient AMECS* 1993; 2(2): 125-8.
27. PASCALICHIO JC, FRISTACHI CE, BARACAT FF. Câncer de mama: fatores de risco, prognósticos e preditivos. *Rev Bras Mastol* 2001; 11(2): 71-84.
28. PASQUALETE HA.: Prevenção secundária do câncer de mama. In: Pasqualete HA, Koch HA, Soares-Pereira PM, Kemp C. *Mamografia Atual*. Rio de Janeiro: Revinter. 1998; 89-97.
29. SMITH RA, METTLIN CJ, DAVIS KJ, EYRE H. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 34-49.
30. TABAR L, DUFFY SW, VITAK B, CHEN HH, PREVOST TC. The natural history of breast carcinoma. *Cancer*. 1999; 86(3): 449-62.
31. TABAR L, VITAK B, CHEN HH, DUFFY SW, YEN MF, CHIANG CF *et al.* The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am* 2000; 38(4): 625-51.
32. VIEIRA AV, KOCH HA. Conhecimento sobre mamografia por mulheres que freqüentam o Serviço de Radiologia da SCMRJ. *Rev Bras Mastol* 1999; 9: 56-67.

#### Endereço para correspondência

Eduardo Rodrigues Godinho  
Rua 5 nº 784 – Centro  
CEP 74055-290 – Goiânia-GO  
Telefax: (62) 225-0440  
e-mail: eduardogodinho@ig.com.br

# Relação da angiogênese no carcinoma ductal primário da mama e a existência ou superveniência de metástases nos linfonodos axilares

*Relationship of angiogenesis in the primary carcinoma of the breast and the existence or supervenience of metastasis in the axillary lymph nodes*

## Resumo

O diagnóstico preciso do estágio evolutivo do câncer de mama é crítico antes do tratamento e das decisões de conduta. O prognóstico da paciente pode, então, ser estimado com base em vários fatores, entre os quais o estado dos linfonodos axilares e a angiogênese do tumor primário. Angiogênese é o processo que permite a formação de novos vasos provenientes da rede vascular preexistente. É mecanismo complexo, que conduz a um fenótipo angiogênico parcialmente conhecido, envolvendo alterações bioquímicas, moleculares, genéticas e celulares. Tendo em vista as discrepâncias existentes na literatura quanto ao valor dos marcadores dos antígenos das células endoteliais no carcinoma primário da mama e a inexistência de trabalhos nacionais sobre o assunto, neste estudo avaliou-se o papel dos anticorpos para o CD34 e o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) na identificação da angiogênese do carcinoma primário da mama, com vistas a possibilidades da existência de metástases dos linfonodos axilares. Foram estudadas 62 pacientes com carcinoma ductal invasivo primário da mama submetidas a tratamento cirúrgico radical ou conservador e linfonodectomia axilar. Pesquisaram-se as expressões dos marcadores angiogênicos CD34 e VEGF relacionados com variáveis clínicas e laboratoriais, com ênfase nos linfonodos axilares. Os resultados obtidos não permitiram inferir a existência de metástases nos linfonodos axilares antes da operação.

## Abstract

*The precise diagnosis of the developmental stage of breast cancer is critical prior to treatment and for the decisions regarding conduct. The prognosis of the patient may, therefore, be estimated based on several factors, among them the status of the axillary lymph nodes and angiogenesis of the primary tumor. Angiogenesis is a process that allows the formation of new vessels that originate from the preexisting vascular network. It is a complex mechanism that leads to a partly known angiogenic phenotype that involves biochemical, molecular, genetic, and cellular alterations. In view of the existing discrepancies in the literature as to the value of the antigenic markers of the endothelial cells in the primary carcinoma of breast and the absence of national studies, this research evaluated the roles of antibodies for cluster of differentiation (CD34) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the identification of angiogenesis of the primary carcinoma of the breast, with prospects on the possibility of the existence of metastases of the axillary lymph nodes. Sixty-two patients were studied with primary invasive ductal carcinoma of the breast submitted to either radical surgical intervention or conservative axillary lymphadenectomy. The expression of the CD34 and VEGF markers were studied and correlated with clinical and laboratory variables with emphasis on the axillary lymph nodes. The obtained results do not allow inferring the existence of metastases in the axillary lymph nodes prior to the operation.*

Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva<sup>1</sup>

José Francisco Rinaldi<sup>2</sup>

José Rafael Macêa<sup>2</sup>

Victor Pereira<sup>2</sup>

## Unitermos

Neovascularização patológica  
Antígeno CD34  
Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)  
Neoplasias mamárias

## Key words

Angiogenesis  
CD34  
Vascular endothelial growth factor (VEGF)  
Breast cancer

Aceito para publicação em outubro de 2003.

1. Departamento de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM).

2. Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo/Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (ISCMS/FCMSCSP).

## Introdução

Dentre todos os fatores prognósticos do carcinoma da mama destacam-se o tamanho do tumor, seu tipo e grau de diferenciação histológicos, índices de proliferação e a presença ou não de receptores hormonais. Todavia, considera-se o comprometimento metastático dos linfonodos axilares como o fator de maior significado prognóstico. O comprometimento linfonodal axilar, além de importante no estadiamento, correlaciona-se com a escolha da terapia adjuvante e com a expectativa de sobrevida da paciente<sup>(3)</sup>.

A prática da linfonodectomia axilar, não obstante o comprometimento linfonodal ser de apenas 30%, acarreta o aumento da morbidade, afetando negativamente a qualidade de vida da maioria das doentes<sup>(11)</sup>. Complicações potenciais das disseções axilares incluem infecções da ferida operatória e, principalmente, sintomas relacionados com o membro superior – rigidez, perda da sensibilidade, dor, neuropatias do plexo braquial e linfedema, psicologicamente angustiantes e funcionando como lembrete constante do câncer<sup>(5)</sup>.

A pesquisa do linfonodo sentinela trouxe enorme contribuição para a economia das linfonodectomias, principalmente nos estádios clínicos iniciais<sup>(19)</sup>.

Deste modo, grande parte dessas doentes poderia ser poupada da morbidade adicional ocasionada por amplas disseções axilares se, de algum modo, conseguíssemos correlacionar a ausência de metástases nos linfonodos com um fator bioquímico presente no tumor primário e, até, não realizar a pesquisa do linfonodo sentinela<sup>(2)</sup>.

É sabido que para o desenvolvimento do tumor primário da mama e das eventuais metástases linfonodais, há necessidade de suprimento sanguíneo adequado, ou seja, o crescimento de uma nova rede de vasos a partir da microcirculação preexistente. Essa neoformação é denominada angiogênese<sup>(4)</sup>.

O estudo da angiogênese teve grande impulso nos anos 1990 com a descoberta de vários anticorpos, na tentativa de marcação da célula endotelial neoformada no tumor primário da mama, sua relação com a predição do tempo de sobrevivência, sobrevivência livre de doença e fatores prognósticos loco-regionais, como o comprometimento dos linfonodos axilares<sup>(6, 17)</sup>.

Modernamente estudam-se os fatores angiogênicos, substâncias produzidas pelas células tumorais que vão estimular a multiplicação das células endoteliais de vasos preexistentes e formar uma rede de vasos novos e aporte de oxigênio e nutrientes. As concentrações teciduais no carcinoma primário da mama poderiam estar correlacionadas com o estado de comprometimento metastático linfonodal.

Nesta linha de raciocínio, objetivamos neste trabalho estudar a possível correlação existente entre a angiogênese no carcinoma ductal primário da mama, através da pesquisa

do *cluster of differentiation* (CD34), do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), e o comprometimento linfonodal axilar, associados a dados clínicos e laboratoriais.

## Método

Foram estudadas 62 pacientes, no período de janeiro de 1999 a janeiro de 2002, portadoras de carcinoma primário da mama, estágio clínico II, do tipo ductal infiltrante, submetidas a tratamento cirúrgico radical ou conservador e linfonodectomia axilar. As peças cirúrgicas foram encaminhadas ao Departamento de Patologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e aí processadas, examinadas e os blocos e as respectivas lâminas, arquivados. Posteriormente, os blocos foram levados para o Laboratório de Imunoistoquímica do Instituto Adolfo Lutz, onde foram recortados. Depois foram preparadas lâminas para exame histológico – coradas pela hematoxilina-eosina (HE) para reexame histopatológico e para estudo imunoistoquímico.

As reações imunoistoquímicas obedeceram ao protocolo básico descrito por Santos *et al.*<sup>(14)</sup>. Os antígenos pesquisados, os anticorpos utilizados e as respectivas diluições foram: CD34, Class II, Clone QBEnd 10, Dako A/S (Código M7165/Denmark), 1:300; VEGF (A-20), Clone Policlonal, Santa Cruz Biotechnology Inc. (Código Sc-152/USA), 1:300; receptor de estrógeno, Clone 6F11, Labvision (Código MS391S/USA), 1:50; receptor de progesterona, Clone PgR 636, Dako Corporation (Código M3569/USA), 1:50.

A interpretação para o CD34 e o VEGF foi por avaliação microscópica realizada através de um sistema digital de processamento e análise de imagens em computador, no Laboratório de Ginecologia Experimental do Departamento de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM). O sistema consiste de uma microcâmara Sony acoplada a microscópio Carl Zeiss, modelo Axiostar, com ocular de aumento de 40 vezes, que capta imagens das lâminas histológicas e as transmite para computador equipado com processador Intel Pentium II, 350MHz, 64Mb de memória RAM e placa digitalizadora, com software Image-lab I 2000<sup>®</sup> em ambiente Windows 1998.

A avaliação quantitativa foi pelo número de capilares do tecido tumoral, como preconizado por Weidner *et al.*<sup>(20)</sup>, ou seja, uma ou mais células endoteliais situadas adjacentes a microvasos, a células neoplásicas ou a outro elemento estromal foram contadas como pertencentes a um microvaso.

Para avaliar a angiogênese dos cortes corados para antígeno CD34, estes foram submetidos à varredura em aumento de 100 vezes com microscópio de luz para escolha do campo de maior densidade microvascular (*hot spot*). A área escolhida foi marcada e a contagem dos microvasos foi realizada na totalidade do *hot spot*, usando-se aumento de 400 vezes.

Considerou-se padrão de positividade para VEGF a coloração acastanhada do citoplasma das células endoteliais, estromais e neoplásicas. As áreas quantificadas para VEGF coincidiram com as marcadas para CD34 na sobreposição das lâminas.

Dois examinadores qualificados fizeram a avaliação conforme os critérios acima, contando, no mínimo, mil células por lâmina. Calculou-se a porcentagem de expressão positiva (% de positividade) pela relação entre o número de células coradas em todos os campos microscópicos e o número total de células analisadas. Somente quando houve concordância entre ambos, os dados foram registrados.

Foram usados para análise estatística e inferencial: o teste *t* de Student, a análise de variância, a construção de intervalos de confiança para comparação de médias de três grupos e a regressão<sup>(16)</sup>.

Em todos os testes fixou-se o nível de significância descritivo ( $\alpha$ ) em 5% (0,05).

## Resultados

Das 62 pacientes operadas, 33 tinham os linfonodos axilares não-comprometidos e 29 sim. O tamanho dos tumores variaram de 1 a 8cm, com média de 2,97cm. O número de linfonodos comprometidos variou de 1 a 17, com média de 2,5.

Os valores médios da imunexpressão do CD34 foram: mínimo de 56, máximo de 482 e média de 290. Do VEGF: mínimo de 2, máximo de 1.003 e média de 783.

Os receptores de estrógeno foram positivos em 34 casos (54,84%) e negativos em 28 casos (45,16%). Os de progesterona, positivos em 29 casos (46,77%) e negativos em 33 casos (53,23%).

A análise estatística inferencial para o CD34 e VEGF por regressão para parâmetros de ordem clínica, como idade, tamanho dos tumores e número de linfonodos comprometidos, e pelo teste *t* de Student para o *status* menopausal não demonstrou correlação entre os mesmos.

Os resultados referentes à correlação do CD34 e VEGF com os parâmetros de ordem imunoistoquímica, os receptores de estrógeno, os de progesterona e o grau de diferenciação tumoral não foram estatisticamente significantes.

Foi estudada a relação da imunexpressão do CD34 e do VEGF das doentes com linfonodos axilares não-comprometidos e daquelas com metástase com o *status* menopausal, os receptores de estrógeno, os receptores de progesterona e o grau de diferenciação tumoral. Em ambos os casos não houve relação estatisticamente significante (**Tabelas 1, 2, 3 e 4**).

Visto que não se obteve resultados estatisticamente significantes, fez-se a relação entre os dois marcadores CD34 e VEGF. O índice de Pearson de 0,752,  $p < 0,001$  indica que houve correlação entre estes dois marcadores.

## Discussão

Dentre os fatores prognósticos do carcinoma mamário mais utilizados atualmente, o comprometimento dos linfonodos axilares e a avaliação histopatológica do tumor associada a métodos imunoistoquímicos nos dão mais segurança para orientar a doente no pós-operatório imediato quanto à possível complementação terapêutica.

Com a evolução da medicina, o tratamento cirúrgico do câncer da mama teve redução sensível no seu porte, no

**Tabela 1 – Relação entre a imunexpressão do CD34 e as variáveis clínicas e histológicas em 33 mulheres operadas de carcinoma ductal primário da mama com linfonodos axilares não-comprometidos**

Variável	Categoria	n	Média	Desvio-padrão	p
Status menopausal	Pré-menopausa	10	291	150	$p = 0,67^{\dagger}$
	Pós-menopausa	23	314	115	
Receptor estrogênico	Negativo	11	249	142	$p = 0,095^{\dagger}$
	Positivo	22	336	107	
Receptor de progesterona	Negativo	15	288	141	$p = 0,45^{\dagger}$
	Positivo	18	323	111	
Grau histológico	GI	14	318	134	$p = 0,904^{\textcircled{a}}$
	GII	15	296	121	
	GIII	4	307	139	

<sup>†</sup> de Student; <sup>Ⓐ</sup> análise de variância;  $p = 0,05$ .

**Tabela 2 – Relação entre a imunexpressão do CD34 e as variáveis clínicas e histológicas em 29 mulheres operadas de carcinoma ductal primário da mama com linfonodos axilares comprometidos**

Variável	Categoria	n	Média	Desvio-padrão	p
Status menopausal	Pré-menopausa	14	289	148	$p = 0,56^t$
	Pós-menopausa	15	257	141	
Receptor estrogênico	Negativo	17	277	142	$p = 0,84^t$
	Positivo	12	266	149	
Receptor de progesterona	Negativo	18	278	154	$p = 0,78^t$
	Positivo	11	263	128	
Grau histológico	GI	6	233	134	$p = 0,454^@$
	GII	11	251	134	
	GIII	12	312	156	

<sup>t</sup> de Student; <sup>@</sup>análise de variância;  $p = 0,05$ .

**Tabela 3 – Relação entre a imunexpressão do VEGF e as variáveis clínicas e histológicas em 33 mulheres operadas de carcinoma ductal primário da mama com linfonodos axilares não-comprometidos**

Variável	Categoria	n	Média	Desvio-padrão	p
Status menopausal	Pré-menopausa	10	864	324	$p = 0,69^t$
	Pós-menopausa	23	812	376	
Receptor estrogênico	Negativo	11	713	450	$p = 0,27^t$
	Positivo	22	884	295	
Receptor de progesterona	Negativo	15	831	343	$p = 0,95^t$
	Positivo	18	824	378	
Grau histológico	GI	14	832	364	$p = 0,902^@$
	GII	15	844	335	
	GIII	4	751	499	

<sup>t</sup> de Student; <sup>@</sup>análise de variância;  $p = 0,05$ .

sentido conservador. Assim selecionamos as doentes nas quais evitamos a dissecação axilar por não apresentarem acometimento metastático do linfonodo sentinela<sup>(19)</sup>. Por outro lado, a investigação quanto ao prognóstico avançou significativamente.

Avanços recentes na técnica imunoistoquímica em amostras parafinadas de cortes histológicos do tumor permitiram detecção de vários antígenos, anteriormente passíveis de estudo apenas em material congelado, facilitando a avaliação do prognóstico das doentes oncológicas<sup>(15)</sup>.

Potenciais interações de oncogenes entre si, com atividade proliferativa, e possíveis relações com a angiogênese são de grande interesse para a elucidação dos eventos envolvidos na progressão do carcinoma de mama.

Tivemos nossa atenção chamada para a angiogênese.

A avaliação da angiogênese no tumor primário contando microvasos, inicialmente proposta por Weidner *et al.*<sup>(20)</sup>, deve seguir parâmetros estritamente definidos e padrões relacionados ao processamento da técnica imunoistoquímica<sup>(18)</sup> para ser clinicamente relevante. Por isso, o presente estudo incluiu uma fase piloto para avaliar o processamento e a titulação dos anticorpos no Instituto Adolfo Lutz, garantindo maior reprodutibilidade. A literatura sugere que o emprego dos anticorpos monoclonais anti-CD31, o fator VIII e o anti-CD34, mais confiável, foi mais reprodutível para a avaliação da angiogênese dos carcinomas da mama<sup>(10)</sup>. Mais recentemente, esta avaliação pôde ser feita também por análise de estrato de citosol de câncer da mama para o antígeno endotelial VEGF, molécula polifuncional expressa no citoplasma das células tumorais e que está implicada na proliferação e

**Tabela 4 –Relação entre a imunexpressão do VEGF e as variáveis clínicas e histológicas em 29 mulheres operadas de carcinoma ductal primário da mama com linfonodos axilares comprometidos**

Variável	Categoria	n	Média	Desvio-padrão	p
Status menopausal	Pré-menopausa	14	809	368	$p = 0,37^t$
	Pós-menopausa	15	677	418	
Receptor estrogênico	Negativo	17	767	372	$p = 0,41^t$
	Positivo	12	704	436	
Receptor de progesterona	Negativo	18	743	381	$p = 0,97^t$
	Positivo	11	738	331	
Grau histológico	GI	6	533	480	$p = 0,309^@$
	GII	11	842	327	
	GIII	12	753	397	

<sup>t</sup> de Student; <sup>@</sup> análise de variância;  $p = 0,05$ .

migração das células endoteliais, aumentando a permeabilidade vascular do tumor com maior aporte de oxigênio e nutrientes<sup>(6)</sup>.

Visto que a concentração de microvasos (*hot spot*) no tumor primário poderia fornecer informação prognóstica na predição de metástases a distância, e outrossim do comprometimento dos linfonodos axilares, sugeriu-se que talvez contra-indicasse a pesquisa do linfonodo sentinela e a necessidade das linfonodectomias<sup>(2,7,8)</sup>

Paradiso *et al.*<sup>(13)</sup>, apesar de estudarem cânceres de mama no estágio clínico IV, observaram, como nós, a não-significância da relação da densidade microvascular (MVD), marcada pelo CD34, com os principais dados clinicopatológicos – a idade, tamanho e grau histológico do tumor e *status* dos receptores.

Ou seja, na literatura há muitos registros a respeito da contagem dos microvasos por meio do fator VIII, do CD31 e do CD34 e pela expressão do VEGF no carcinoma invasivo da mama. A falta de padronização dos métodos, não obstante a proposição de Vermeulen *et al.*<sup>(18)</sup>, explicaria a diferença dos resultados anotados.

Na relação do carcinoma primário da mama com o comprometimento dos linfonodos axilares, Toi *et al.*<sup>(17)</sup> e Nakopoulou *et al.*<sup>(12)</sup>, estudando a MVD com o fator VIII, não verificaram relação estatística. Guidi *et al.*<sup>(7)</sup>, com o mesmo marcador, observaram significância. Arapandoni *et al.*<sup>(1)</sup> usaram o CD34 e não viram significância. Na expressão do VEGF, Lantzcht *et al.*<sup>(9)</sup> não registraram significância, enquanto que Jiang *et al.*<sup>(8)</sup> observaram o contrário.

Visto que na literatura as informações são muito desconstruídas quanto aos tipos de marcadores angiogênicos e de variáveis utilizadas para pesquisa, principalmente para os linfonodos axilares, no presente trabalho utilizamos os marcadores CD34 e VEGF.

Para facilitar o entendimento dos nossos resultados, fizemos a análise estatística da relação dos marcadores CD34 e VEGF com os parâmetros clínicos e laboratoriais mais citados na literatura. Cotejamos com idade, estado menopausal, tamanho do tumor, receptores de estrógeno e de progesterona, grau histológico de diferenciação tumoral e comprometimento metastático dos linfonodos axilares.

Em todas análises estatísticas, relacionando o CD34 e VEGF no carcinoma ductal infiltrante da mama de forma univariada e por regressão linear com os parâmetros clínicos e laboratoriais, não encontramos significância estatística, nem mesmo com o comprometimento ou não dos linfonodos axilares.

A análise estatística da relação entre CD34 e VEGF mostrou-se significativa (índice de Pearson 0,752 e  $p < 0,001$ ), indicando haver confiabilidade dos resultados obtidos por nós.

Estudamos a angiogênese no carcinoma ductal primário invasivo da mama com os marcadores CD34 e VEGF com a finalidade de verificar a possível relação entre ela e a existência ou superveniência de metástases nos linfonodos axilares. Se comprovada, a biópsia do tumor antes da operação nos daria elementos para evitar a dissecação axilar – talvez até a exérese do linfonodo sentinela, além de haver significativo avanço prognóstico e terapêutico. Não obtivemos a definição pretendida, o que nos incentivava a insistir nessa linha de pesquisa.

## Agradecimento

Agradecemos ao Núcleo de Apoio à Publicação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (NAP-SC) o suporte técnico-científico à publicação.

## Referências bibliográficas

1. ARAPANDONI-DADIOTI P, GIATROMANOLAKI A, THIHIA H, HARRIS AL, KOUKOURAKIS MI. Angiogenesis in ductal breast carcinoma. Comparison of microvessel density between primary tumour and lymph node metastasis. *Cancer Lett* 1999; 137: 145-50.
2. BOSARI S, LEE AK, DeLELLIS RA, WILEY BD, HEATLEY GJ, SILVERMAN ML. Microvessel quantitation and prognosis in invasive breast carcinoma. *Hum Pathol* 1992; 23: 755-61.
3. CLARK GM. Do we really need prognostic factors for breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 1994; 30: 117-26.
4. FOLKMAN J, KLAGSBRUN M. Angiogenic factors. *Science* 1987; 235: 442-7.
5. GANZ PA. The quality of life after breast cancer-solving the problem of lymphedema. *N Engl J Med* 1999; 340: 383-5.
6. GASPARINI G, TOI M, GION M *et al.* Prognostic significance of vascular endothelial growth factor protein in node-negative breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 139-47.
7. GUIDI AJ, BERRY DA, BROADWATER G *et al.* Association of angiogenesis in lymph node metastases with outcome of breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 2000; 92: 486-92.
8. JIANG X, HUANG X, LI J. The correlation between tumor angiogenesis and lymph node metastasis in primary breast carcinoma. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1997; 35: 583-5.
9. LANTZSCH T, HEFLER L, KRAUSE U *et al.* The correlation between immunohistochemically-detected markers of angiogenesis and serum vascular endothelial growth factor in patients with breast cancer. *Anticancer Res* 2002; 22: 1925-8.
10. MARTIN L, HOLCOMBE C, GREEN B, WINSTANLEY JW, LEINSTER SJ. Vascular heterogeneity in breast cancer assessed by microangiography and immunohistochemistry. *Br J Surg* 1996; 83: 702-6.
11. MOFFAT JR FL, SENOFKY GM, DAVIS K, CLARK KC, ROBINSON DS, KETCHAM AS. Axillary node dissection for early breast cancer: some is good, but all is better. *J Surg Oncol* 1992; 51: 8-13.
12. NAKOPOULOU L, LEKKAS N, LAZARIS AC *et al.* An immunohistochemical analysis of angiogenesis in invasive breast cancer with correlations to clinicopathologic predictors. *Anticancer Res* 1999; 19: 4547-53.
13. PARADISO A, RANIERI G, SILVESTRIS N *et al.* Failure of primary breast cancer neoangiogenesis to predict pattern of distant metastasis. *Clin Exp Med* 2001; 1: 127-32.
14. SANTOS RTM, WAKAMATSU A, KANAMURA CT, NONOGAKI S, PINTO GA. Procedimentos laboratoriais em imunoistoquímica e hibridização "in situ". In: Alves VAF, Bacchi CE, Vassallo J. *Manual de Imunoistoquímica*. São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia. 1999; 237-859.
15. SHI SR, COTE RJ, TAYLOR CR. Antigen retrieval immunohistochemistry: past, present, and future. *J Histochem Cytochem* 1997; 45: 327-43.
16. SIEGEL S. *Estatística não-paramétrica para as ciências do comportamento*. São Paulo: McGraw-Hill do Brasil. 1975.
17. TOI M, INSADA K, HOSHINA S, SUZUKI H, KONDO S, TOMINAGA T. Vascular endothelial growth factor and platelet-derived endothelial cell growth factor are frequently coexpressed in highly vascularized human breast cancer. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 961-4.
18. VERMEULEN PB, GASPARINI G, FOX SB *et al.* Quantification of angiogenesis in solid human tumors: an international consensus on the methodology and criteria of evaluation. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 2474-84.
19. VERONESI U, PAGANELLI G, GALIMBERTI V *et al.* Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-7.
20. WEIDNER N, FOLKMAN J, POZZA F *et al.* Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1875-87.

### Endereço para correspondência

José Francisco Rinaldi  
Av. Moema 265 Cj. 51 - Planalto Paulista  
CEP 04077-020 - São Paulo-SP  
Tel./Fax: (11) 5051-1917  
e-mail: rinaldjf@terra.com.br

# Correlação anatomorradiológica de alterações mamárias através de *core biopsy* e punção aspirativa por agulha fina

Andrea Düren Centeno  
Radiá dos Santos Koch  
Letícia Freurd  
Hilton Augusto Koch

*Anatomoradiological correlation of breast alterations by means of core biopsy and fine-needle aspiration cytology*

## Resumo

Durante o período de 8/3/1994 a 13/4/2000 realizaram-se 115 exames de diagnóstico por imagem (mamografia, ultra-sonografia ou ambos) e foram indicados procedimentos intervencionistas em uma clínica de diagnóstico por imagem de Porto Alegre, no Rio Grande do Sul, a MamoRad, através de 44 *core biopsies* e 71 punções aspirativas por agulha fina (PAAF), orientadas por estereotaxia ou ultra-sonografia. De acordo com a classificação do padrão *breast imaging reporting and data system* (Bi-Rads) do American College of Radiology (ACR), 75 lesões foram consideradas *suspeitas* (categoria 4) e 40, *altamente suspeitas* (categoria 5). A histopatologia das *core biopsies* revelou que se tratavam de alterações malignas em 12 casos e benignas em 30; dois casos foram considerados inconclusivos, tendo havido solicitação de confirmação através de biópsia excisional. A citologia das PAAFs mostrou alterações malignas em 23 casos e benignas em 21; 27 casos foram inconclusivos, com solicitação de confirmação histológica. A comparação da classificação dos exames radiológicos com os resultados anatomopatológicos permitiu obter valores de sensibilidade (100%), valor de predição positiva de malignidade (27,94% e 74,35%) e a acurácia (27,94% e 74,35%) das categorias 4 e 5 do Bi-Rads. Além disso, calcularam-se sensibilidade (85,71% e 100%), especificidade (100% e 70%), valor de predição positiva de malignidade (100% e 78,57%) e acurácia (95,45% e 84,1%) das *core biopsies* e PAAFs em relação aos procedimentos cirúrgicos, possibilitando, desta forma, uma análise de desempenho das biópsias. Os dados aferidos estão em consonância com a literatura médica.

## Abstract

*In the period between March 8<sup>th</sup>, 1994 and April 13<sup>th</sup>, 2000, one hundred and fifteen breast imaging examinations (mammography, sonography or both) were performed and further pathological investigation were indicated at MamoRad – Centro de Diagnóstico por Imagem de Porto Alegre-RS – using 44 core biopsies and 71 fine-needle aspiration cytology (FNAC) under stereotactic guidance or ultrasonographic control. 75 lesions were considered suspicious (category 4) and 40 were considered highly suspicious (category 5), according to The American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System (Bi-Rads) assortment. The histopathological results of the 44 core biopsies were malignant in 12 cases and benign in 30 cases; two cases were considered inconclusive and there were request for excisional technique. The results of the 71 FNAC were 21 cases benign and 23 malignant; 27 cases inconclusive and there were request for histological confirmation. A comparison of breast imaging exams rank to pathology results allowed to obtain values of sensitivity (100%), predictive positive value of malignancy (27.94% and 74.35%) and accuracy (27.94% and 74.35%) of four and five Bi-Rads categories. Indeed, it was estimated sensitivity (85.71% and 100%), specificity (100% and 70%), predictive positive values of malignancy (100% and 78.57%) and accuracy (95.45% and 84.1%) of core biopsies and FNACs comparing to surgical results, allowing the analysis the designation's accomplishment of each kind of biopsy procedure. The data acquired are according to Medical Literature.*

Aceito para publicação em outubro de 2003.

MamoRad – Instituto de Diagnóstico por Imagem, Porto Alegre-RS.

## Unitermos

Biópsia de fragmento por agulha  
Punção por agulha fina  
Alterações mamárias

## Key words

Core biopsy  
Needle biopsy  
Breast abnormalities

## Introdução

A mamografia tem como objetivo primário a detecção do câncer da mama clinicamente oculto num estágio precoce em mulheres acima de 40 anos<sup>(25)</sup>. Por esta razão, seu papel como exame de rastreamento é de suma importância. A ultra-sonografia mamária funciona como uma técnica de rastreamento secundário de pacientes com mamas radiograficamente densas. É utilizada para a avaliação de pacientes mais jovens, servindo como complemento diagnóstico de lesões que não apresentam expressão radiológica e/ou elucidativa de sua natureza sólida ou cística<sup>(4, 20, 25, 28)</sup>.

O processo de rastreamento e o advento da mamografia de alta resolução trouxeram um aumento de detecção de vários tipos de alterações, muitas das quais não-provenientes do câncer<sup>(25)</sup>. Deste modo, houve um acréscimo no número de indicações de realização de biópsias para a confirmação da natureza das mesmas. A mama é um órgão seguro para a realização de biópsias. Após um procedimento com resultado benigno, ela, via de regra, não apresenta alteração de cicatrização permanente que prejudique a interpretação de mamografias futuras. E, à medida que as abordagens cirúrgicas amplas fossem evitadas, haveria uma contenção de gastos<sup>(25)</sup>.

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é um procedimento atraumático, porém trata-se de técnica altamente dependente da habilidade do profissional que a executa, com alto índice de aspirações insatisfatórias (20% a 30%)<sup>(21)</sup>.

A *core biopsy* utiliza molas ou sistemas de corte-sucção, sendo uma técnica mais mecânica e menos dependente do operador. Entretanto apresenta maior risco de sangramento<sup>(25)</sup>. Por tratar-se de material histológico, a presença de invasão pode ser determinada pela biópsia, embora a neoplasia invasiva não possa ser excluída caso a mesma revele câncer *in situ*<sup>(25)</sup>.

O objetivo do estudo é determinar a sensibilidade, o valor de predição positiva de malignidade e a acurácia das categorias 4 e 5 do padrão de classificação *breast imaging reporting and data system* (Bi-Rads)<sup>(9)</sup> numa clínica de radiologia, de acordo com os resultados anatomopatológicos. Além disso, calculou-se sensibilidade, especificidade, valor de predição positiva de malignidade e acurácia dos procedimentos de biópsia em relação aos resultados cirúrgicos, permitindo uma análise do desempenho das PAAFs e das *core biopsies*.

## Material e método

Foi realizado estudo transversal baseado em dados secundários entre 115 pacientes que procuraram uma clínica de diagnóstico por imagem para rastreamento ou

diagnóstico de sintoma ou alteração existente (detectada por parte do paciente e/ou do médico-assistente), no período de 8/3/1994 a 13/4/2000.

Entre os pacientes, havia um homem e 114 mulheres. Deste total, 75 eram assintomáticos; 37, sintomáticos; e três não apresentavam sintomas, mas tinham história pessoal de câncer da mama.

As mamografias foram realizadas em equipamentos (modelos 600T e DMR) da marca General Electric, com filmes apropriados para a realização das mesmas. As ultra-sonografias foram feitas por equipamentos da marca Aloka, com transdutores de 7,5MHz.

Foi utilizado o sistema de classificação Bi-Rads<sup>(9)</sup> para descrição e categorização dos exames de imagem. Um grupo de seis médicos efetuou a interpretação e a categorização dos exames de imagem em sistema de dupla leitura.

Foram alocados para o estudo os casos considerados *suspeitos* e *altamente suspeitos* (categorias 4 e 5 do Bi-Rads). Estes foram submetidos a procedimentos para confirmação patológica através de *core biopsy* e PAAF guiadas por ultra-sonografia ou estereotaxia.

As *core biopsies* foram realizadas com pistola de Bard Magnum próprias e agulhas calibres 11 a 14mm; os filetes foram preparados e analisados como amostras histológicas.

A maioria das PAAFs foi realizada com agulhas calibre 22 *gauges*. As células aspiradas foram espalhadas numa lâmina e fixadas com formalina para a interpretação.

Foram excluídos os pacientes que procuraram a clínica para a realização de estereotaxia ou para a confirmação diagnóstica, portanto já categorizados; os que foram diretamente à cirurgia, por não terem realizado a biópsia; e os que, apesar de terem se submetido à biópsia, não foram categorizados como 4 e 5 pela classificação Bi-Rads<sup>(7)</sup>. Um mesmo médico-patologista interpretou os resultados da citologia e da histologia das lesões biopsiadas. A confirmação do resultado da cirurgia, quando esta se realizou, foi feita pelo médico-assistente.

O intervalo de confiança de 95% foi calculado para o valor preditivo populacional.

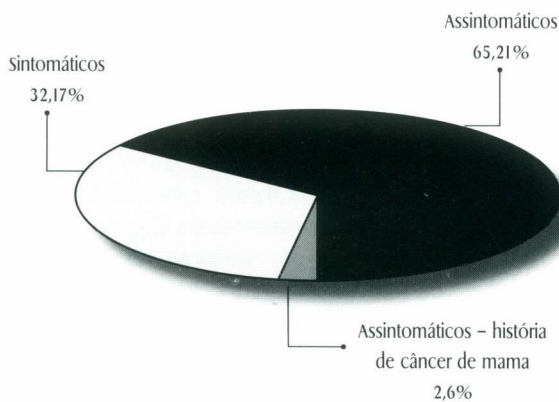
## Resultados

A idade dos pacientes variou entre 15 e 83 anos (**Tabela 1**), sendo que a faixa etária de maior frequência foi entre 41 e 50 anos. A média de idade deste estudo foi de 52,3 anos.

Dos 115 pacientes, 114 (99,13%) eram mulheres e um (0,86%), homem. Setenta e cinco (65,21%) apresentavam-se assintomáticos; 37 (32,17%) possuíam sintomas que consistiam em nódulos, dor, adensamento, retração cutânea ou na combinação de alguns destes; e

**Tabela 1 – Número de pacientes e sua distribuição de acordo com a faixa etária**

Faixa etária (em anos)	Número de pacientes
< 30	1
31 a 40	8
41 a 50	45
51 a 60	27
61 a 70	17
71 a 80	6
> 80	1
<b>Total</b>	<b>115</b>



**Figura 1:** Os pacientes e a sintomatologia apresentada (total = 115 pacientes)



**Figura 2:** Os pacientes e sua categorização pelo Bi-Rads

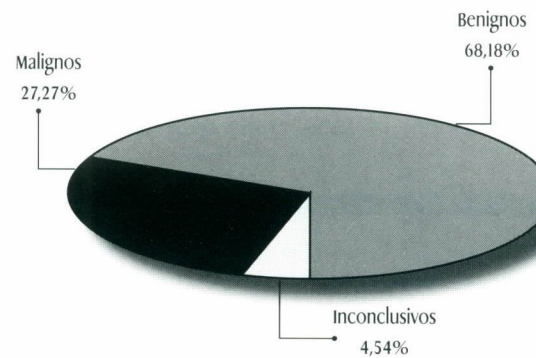
três (2,6%) estavam assintomáticos, mas tinham história prévia de câncer da mama (**Figura 1**).

De acordo com a classificação Bi-Rads, as lesões foram consideradas *suspeitas* (categoria 4) em 75 pacientes (65,21%) e *altamente suspeitas* (categoria 5) em 40 (34,78%) (**Figura 2**).

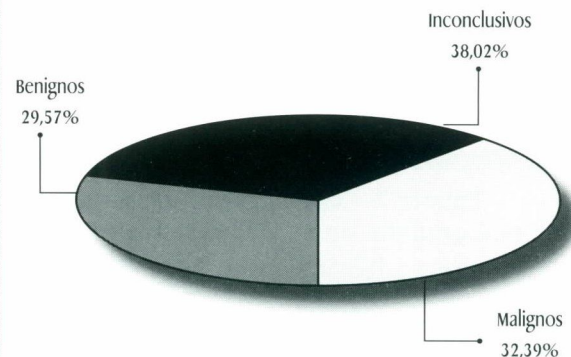
Os procedimentos dividiram-se em *core biopsy* (44 pacientes) e PAAF (71 pacientes).

Em relação aos pacientes que foram submetidos à primeira, houve diagnóstico positivo para malignidade em 12 casos (27,27%) e para benignidade em 30 casos (68,18%), sendo que em dois destes (6,66%) a cirurgia confirmou tratar-se de neoplasia maligna (dois falsos negativos). Dois casos (4,54%) foram considerados inconclusivos e a biópsia excisional revelou um caso benigno (50%) e um maligno (50%) (**Figura 3**).

Setenta e um pacientes (61,73%) realizaram PAAF (**Figura 4**). Houve diagnóstico de malignidade em 23



**Figura 3:** Pacientes submetidos a *core biopsy* (total = 44 *core biopsies*)

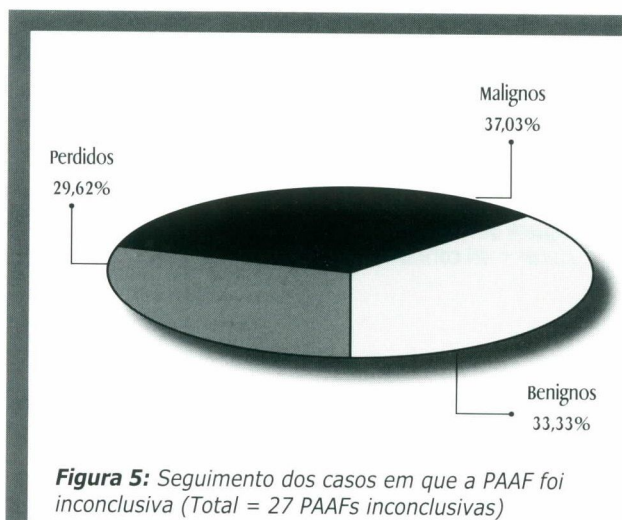


**Figura 4:** Pacientes submetidos a PAAF (total = 71 PAAFs)

(32,39%) e de benignidade em 21 (29,57%). Em 27 casos (38,02%), os resultados foram considerados inconclusivos e foi indicada confirmação histológica. Neste grupo, constatou-se neoplasia maligna em dez (37,03%) e outras alterações em nove (33,33%), sendo que oito pacientes (29,62%) não realizaram a confirmação histológica (**Figura 5**).

Foram 48 (41,73%) casos positivos para malignidade de (**Tabela 2**). Destes, 19 (39,58%) foram classificados como *suspeitos* - Bi-Rads, categoria 4 - e 29 (60,41%) como *altamente suspeitos* - Bi-Rads, categoria 5. A apresentação clínica dos casos positivos para malignidade foi a seguinte: 25 (52,08%) estavam assintomáticos; 18 (37,5%) apresentavam um ou mais nódulos; dois (4,16%) apresentavam nódulo e retração cutânea; um (2,08%), dor e adensamento mamário; um (2,08%), dor, adensamento mamário e retração cutânea; e um (2,08%) apresentava-se assintomático, mas tinha história pessoal de câncer da mama.

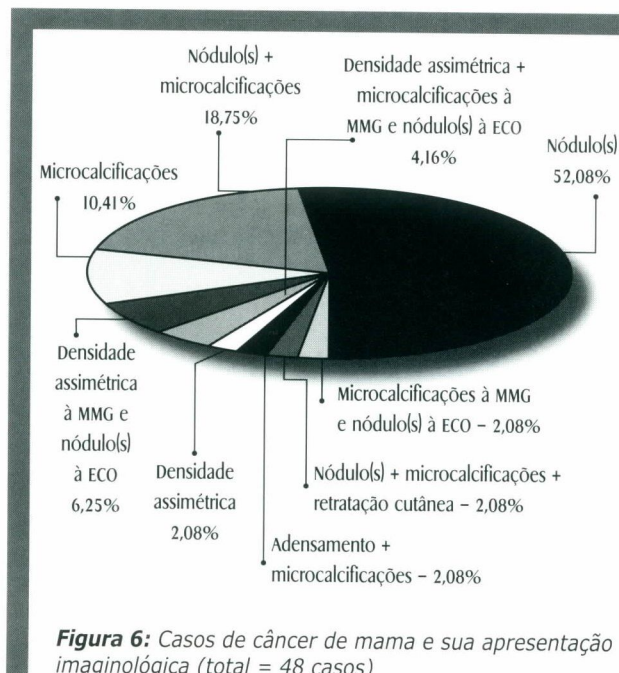
A apresentação radiológica dos casos de câncer da mama foi a que se segue (**Figura 6**): 25 (52,08%) como um ou mais nódulos; cinco (10,41%) como microcalcificações; nove (18,75%) como um ou mais nódulos e microcalcificações; três (6,25%) como densidade assimétrica à mamografia e um ou mais nódulos à ultra-sonografia; dois (4,16%) como densidade assimétrica,



**Figura 5:** Seguimento dos casos em que a PAAF foi inconclusiva (Total = 27 PAAFs inconclusivas)

**Tabela 2 – Casos positivos para malignidade de acordo com o Bi-Rads**

	Malignos	Benignos	Total
Categoria 4	19	49	68
Categoria 5	29	10	39
<b>Total</b>	<b>48</b>	<b>59</b>	<b>107</b>



**Figura 6:** Casos de câncer de mama e sua apresentação imagiológica (total = 48 casos)

microcalcificações à mamografia e um ou mais nódulos à ultra-sonografia; um (2,08%) como densidade assimétrica; um (2,08%) como adensamento e microcalcificações; um (2,08%) como um ou mais nódulos, microcalcificações e retração cutânea; e um (2,08%) como microcalcificações à mamografia e um ou mais nódulos à ultra-sonografia.

A partir destes dados foram construídas duas tabelas 2x2 e colocados os números de casos verdadeiros positivos, falsos positivos, verdadeiros negativos e falso negativos para PAAF e *core biopsy*. Excluíram-se dos cálculos os oito casos que não foram submetidos à biópsia excisional para confirmação histopatológica (**Tabelas 3 e 4**).

Foram calculados a sensibilidade, a especificidade, o valor de predição positiva para malignidade (VPP) e a acurácia para PAAF e *core biopsy*. Os valores obtidos no estudo podem ser observados na **Tabela 5**.

Também foram calculados a sensibilidade, o VPP e a acurácia das categorias radiológicas 4 e 5 em comparação com os dados de confirmação histopatológica (**Tabelas 6 e 7**).

**Tabela 3 – Índice de acerto diagnóstico das PAAFs**

Biópsia excisional – confirmação histopatológica			
	Maligno	Benigno	
PAAF	Maligno	33	9
	Benigno	0	21
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>30</b>	

**Tabela 4 – Índice de acerto diagnóstico das *core biopsies***

Biópsia excisional – confirmação histopatológica		Maligno	Benigno
<i>Core biopsy</i>	Maligno	12	0
	Benigno	2	30
<b>Total</b>		<b>14</b>	<b>30</b>

de idade foi de 52,3 anos. Apenas um homem (um caso *versus* 114) foi incluído no estudo, o que corrobora a afirmação de que as lesões de mama ocorrem em mulheres na grande maioria das vezes<sup>(16)</sup>. A maior parte dos pacientes alocados para o estudo (75%-65,21%) encontrava-se assintomática e, portanto, realizava mamografia de rotina.

Dos 48 pacientes que tiveram lesões positivas para malignidade, 25 (52,08%) apresentaram-se assintomáticos, o que confirma a importância da mamografia de rotina na detecção de alterações que ainda não seriam percebidas ao exame clínico<sup>(8, 16)</sup>.

A maioria dos casos de câncer da mama apresentou-se, sob o ponto de vista radiológico, como um ou mais nódulos (25 casos – 52,08%), dado este que condiz com a literatura médica<sup>(8, 16)</sup>.

Do total, 75 casos foram considerados *suspeitos* e 40, *altamente suspeitos* (Bi-Rads, categorias 4 e 5). Entre os casos da categoria 4, 19 apresentaram resultado anatomopatológico positivo para malignidade, o mesmo ocorrendo para 29 casos da categoria 5, o que confere acurácia e VPP de 27,94% e 74,35%, respectivamente, para os casos *suspeitos* e *altamente suspeitos*. Estes dados vêm ao encontro da indicação de prosseguimento de investigação para estas duas categorias<sup>(6, 7, 45)</sup> e da tomada de decisão apropriada para os casos cujas lesões são categorizadas como 5<sup>(9, 16)</sup>.

A respeito das *core biopsies*, em quatro dos 44 casos foi indicada a realização de biópsia excisional, dois com diagnóstico diferente do previsto e os outros dois por apresentarem resultado inconclusivo. Sobre estes, a principal razão aventada para tal resultado foi a não-produção de material adequado. A biópsia excisional revelou um caso positivo e um negativo para malignidade. Com relação aos casos discordantes do previsto, a biópsia excisional revelou tratar-se de neoplasia maligna em ambos, gerando dois casos falsos negativos, pois o resultado da *core biopsy* nestes mostrava alterações benignas. Os casos em que a *core* não realizou o diagnóstico adequado podem ser justificados pela não-excursão da pistola no local de interesse, ou seja, a agulha não atingiu a lesão. Um percentual semelhante de falsos negativos foi encontrado por Canella *et al.*<sup>(8)</sup>, Givold *et al.*<sup>(18)</sup> e Parker *et al.*<sup>(36, 37)</sup>. Não houve relato de casos falsos positivos neste estudo, o que comprova a confiabilidade deste procedimento no diagnóstico das neoplasias mamárias. Tais resultados também não ocorreram em trabalhos publicados por Canella *et al.*<sup>(8)</sup> e por Parker *et al.*<sup>(36, 37)</sup>. A *core biopsy* foi capaz de diagnosticar 12 das 15 neoplasias malignas indicadas através da realização desta modalidade de biópsia. A comparação destes resultados com os obtidos nas abordagens cirúrgicas permitiu alcançar valores de sensibilidade de 85,71%, especificidade de 100% e VPP para malignidade de 100%. Estes percentuais reproduzem os resultados encontrados na literatura e são semelhantes aos de Canella *et al.*<sup>(8)</sup> e Givold *et al.*<sup>(18)</sup>. A acurácia deste método diag-

**Tabela 5 – Análise de desempenho das biópsias**

	PAAF	<i>Core biopsy</i>
Sensibilidade (%)	100	85,71
Especificidade (%)	70	100
VPP (%)	78,57	100
Acurácia (%)	84,1	95,45

$p < 0,05$ .

**Tabela 6 – Acurácia na determinação de malignidade da categoria 4 do Bi-Rads**

	Categoria 4 (Bi-Rads)
Sensibilidade (%)	100
VPP (%)	27,94
Acurácia (%)	27,94

**Tabela 7 – Acurácia na determinação de malignidade da categoria 5 do Bi-Rads**

	Categoria 5 (Bi-Rads)
Sensibilidade (%)	100
VPP (%)	74,35
Acurácia (%)	74,35

## Discussão

A faixa etária de maior predominância no estudo foi de 41 a 50 anos (45 dos 115 casos), sendo que a média

nóstico foi de 94,1%, o que indica o grau de concordância entre a *core biopsy* e a biópsia excisional. Este resultado é semelhante ao encontrado por Canella *et al.*<sup>(8)</sup>, Givold *et al.*<sup>(18)</sup> e Parker *et al.*<sup>(36, 37)</sup>. A respeito das PAAFs, em 27 (38,02%) dos 71 casos houve resultado inconclusivo e solicitação de confirmação histológica, seja por *core biopsy*, seja por biópsia excisional. Destes, houve confirmação de neoplasia maligna em dez casos e de alterações benignas em nove, sendo que oito casos foram perdidos devido ao não-seguimento investigativo por parte do paciente ou por causa da falta de retorno do médico-assistente. O número relativamente alto de resultados inconclusivos deve-se ao fato de ser um procedimento de diagnóstico citológico muito dependente do profissional que o executa e do patologista que o interpreta. Além disso, é esperado e aceito que um percentual alto de aspirações seja insatisfatório<sup>(16)</sup>. Não houve registro de casos falsos positivos ou falsos negativos, o que leva a crer que, uma vez superada a dificuldade relativa ao exame ser inconclusivo, a PAAF revelou-se um procedimento extremamente sensível no diagnóstico da neoplasia maligna mamária, sendo capaz de identificar 23 das 33 neoplasias malignas indicadas na realização desta modalidade de biópsia. A comparação destes dados com os resultados obtidos no seguimento – por *core biopsy* ou biópsia excisional – permitiu alcançar valores de sensibilidade de 100%, especificidade de 70% e VPP para malignidade de 78,57%. Tais percentuais reproduzem os resultados da literatura e são semelhantes aos resultados de Dowlatshahi *et al.*<sup>(13)</sup>. A porcentagem de acurácia da PAAF foi 84,1% e está em concordância com os valores da literatura médica e de alguns autores<sup>(1, 13, 23, 29)</sup>. A PAAF apresentou valores de especifici-

dade, VPP de malignidade e acurácia menores do que a *core biopsy* (70% versus 100%, 78,57% versus 100% e 84,1% versus 95,45%, respectivamente) por apresentar dificuldades inerentes ao próprio método, mas revelou-se como uma técnica diagnóstica altamente sensível em relação à *core* (100% versus 85,71%).

A análise destes dados mostrou que os procedimentos de biópsia podem diminuir o número de cirurgias e reduzir os custos<sup>(29)</sup>, sem prejuízo na qualidade do diagnóstico. A indicação de biópsia excisional seria reservada para os casos discordantes, com displasias atípicas e com carcinoma *in situ*, ocasião em que as biópsias apresentam limitações<sup>(13, 16, 18)</sup>.

## Conclusão

Os percentuais de VPP para malignidade e de acurácia das categorias 4 e 5 do Bi-Rads foram 27,94% para a categoria 4 e 74,35% para a categoria 5.

As biópsias avaliadas podem ser empregadas como procedimentos diagnósticos para correlação anatomorradiológica nas lesões mamárias, e a análise do seu desempenho foi satisfatória, tendo sido julgadas altamente sensíveis (100% para a PAAF e 85,71% para a *core biopsy*).

Os percentuais de especificidade e de VPP para malignidade da *core biopsy* foram considerados maiores que os da PAAF (100% versus 70% e 100% versus 78,57%) e, conseqüentemente, o valor da acurácia da *core biopsy* foi mais elevado que o da PAAF (95,45% versus 84,1%).

## Referências bibliográficas

1. AZAVEDO E, AUE G, SVANE G. Stereotactic Fine-needle Biopsy in 2.594 mammographically detected non-palpable lesions. *Lancet* 1989; 8646: 1033-6.
2. AZEVEDO CM. Radiologia da mama. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan. 1994; 105-76, 179-82, 187-98.
3. BASEGIO D. Câncer de mama: abordagem multidisciplinar. 1ª ed. Rio de Janeiro: Revinter. 1999; 60-63.
4. BASSETT LW, KLIME-SMITH C, SUTHERLAND LK et al. Automated and hand-held breast US: effect on patient management. *Radiology* 1987; 165: 103-8.
5. BASSETT LW, LIU TH, GIULIANO AE, GOLD RH. The prevalence of carcinoma in palpable vs impalpable mammographically detected lesions. *AJR* 1991; 157: 21-4.
6. BAKER LH. Breast cancer detection demonstration project: five-year summary report. *CA Cancer J Clin* Revinter 1982; 32: 194-225.
7. BIRD RE. Professional quality assurance for mammographic screening programs. *Radiology* 1990; 177: 587.
8. CANELLA EO, MARCHIORI E, OLIVEIRA C, LUNA M, ALMEIDA L, TRAVASSOS M. Correlação anatomorradiológica nas lesões mamárias através de *core biopsy*. *Radiol Bras* 1999; 32: 55-61.
9. D'ORSI CJ. The American College of Radiology breast imaging reporting and data system 2<sup>nd</sup> ed. Reston (VA): American College of Radiology. 1995.
10. DOYLE AJ, MURRAY KA, NELSON EW, BRAGG DG. Selective use of image-guided large-core needle biopsy of the breast: accuracy and cost-effectiveness. *AJR* 1995; 165: 281-4.
11. DOWLATSHAHI K, GENT HJ, SCHMIDT R, JOKICH PM, BIBBO M, SPRENGER E. Nonpalpable breast tumors: diagnosis with stereotaxic localization and fine-needle aspiration. *Radiology* 1989; 170: 427-33.
12. DOWLATSHAHI K, JOKICH PM, SCHMIDT R, BIBBO M, DAWSON PJ. Cytologic diagnosis of occult breast lesions using stereotaxic needle aspiration. *Arch Surg* 1987; 122: 1343-6.
13. DOWLATSHAHI K, YAREMKO ML, KLUSKENS LF, JOKICH PM. Nonpalpable breast Lesions: findings of stereotaxic needle-core biopsy and fine-needle aspiration cytology. *Radiology* 1991; 181: 745-50.
14. FARACO BE, MOURA FM. Língua e literatura. 7ª ed. São Paulo: Ática. 1987.
15. FERREIRA ABH. Minidicionário da língua portuguesa. 2ª ed. Rio de Janeiro: Nova Fronteira. 1988.
16. FLETCHERL RH, FLETCHER SW, WAGNER EH. Epidemiologia clínica. 2ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas. 1991.

17. FRASSON A, KOCH H, MORIGUCHI EH et al. Lesões mamárias não-palpáveis: quando não biopsiar? *Rev Bras Mastol* 1999; 9: 7-14.
18. GISVOLD JJ, GOELINER JR, GRANT CS. Breast biopsy: a comparative study of stereotaxically guided core and excisional techniques. *AJR* 1994; 162: 815-20.
19. GISVOLD JJ, MARTIN JK. Prebiopsy localization of nonpalpable breast lesions. *AJR* 1984; 143:477.
20. GORDON PB, GOLDENBERG SL. Malignant breast masses detected only by ultrasound: a retrospective review. *Cancer* 1995; 76: 626-30.
21. HALL FM, FRANK HA. Preoperative localization of nonpalpable breast lesions. *AJR* 1979; 132: 101-5.
22. HALL FM, STORELLA JM, SILVERSTONE DZ, WYSHAK G. Nonpalpable breast lesions: recommendations for biopsy based on suspicion of carcinoma at mammography. *Radiology* 1988; 167: 353-8.
23. HARTER LP, CURTIS JS, PONTO G, CRAIG PH. Malignant seeding of the needle track during stereotaxic core needle breast biopsy. *Radiology* 1992; 185: 713-4.
24. HERMANN G, JANUS C, SCHWARTZ IS, KRIVISKY B, BIER S, RABINOWITZ JG. Nonpalpable breast lesions: accuracy of prebiopsy mammographic diagnosis. *Radiology* 1987; 165: 323-6.
25. KOPANS DB. *Imagem da mama*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi. 2000; 211-28, 375-411, 439-43, 637-51, 761-96.
26. KOPANS DB. Review of stereotaxic large-core needle biopsy and surgical biopsy results in nonpalpable breast lesions. *Radiology* 1993; 189: 665-6.
27. LANDERCASPER J, GUNDERSEN Jr. SB, GUNDERSEN AL, COGBILL TH, TRAVELLI R, STRUTT P. Needle localization and biopsy of nonpalpable lesions of the breast. *SGO* 1987; 164: 399-403.
28. LIBERMAN L, DERSHAW DD, DEUCH BM et al. Screening mammography: value in women 35-39 years old. *AJR* 1993; 161: 53-6.
29. LINDFORS KK, ROSENQUIST CJ. Needle core biopsy guided with mammography: a study of cost-effectiveness. *Radiology* 1994; 190: 217-2.
30. LUFT CP. *Novo guia ortográfico*. 6ª ed. Porto Alegre: Globo. 1977.
31. MARANHÃO N, COSTA IMG, LIMA MCCA. A biópsia estereotáxica no diagnóstico das microcalcificações mamárias. *Radiol Bras* 1997; 30: 125-31.
32. MEYER JE, KOPANS DB. Analysis of mammographically obvious carcinomas of the breast with benign results upon initial biopsy. *SGO* 1981; 153: 570-2.
33. MEYER JE, KOPANS DB. Preoperative roentgenographically guided percutaneous localization of occult breast lesions. Three-year experience with 180 patients and description of a method. *Arch Surg* 1982; 117: 65-8.
34. MEYER JE, KOPANS DB, STOMPER PC, LINDFORS KK. Occult breast abnormalities: percutaneous preoperative needle localization. *Radiology* 1984; 150: 335-7.
35. MOSKOWITZ M. Breast cancer: age-specific growth rates and screening strategies. *Radiology* 1986; 161: 37-41.
36. PARKER SH, BURBANK F, JACKMAN RJ et al. Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study. *Radiology* 1994; 193: 359-64.
37. PARKER SH, LOVIN JD, JOBE WE, BURKE BJ, HOPPER KD, YAKES WF. Nonpalpable breast lesions: stereotactic automated large-core biopsies. *Radiology* 1991; 180: 403-7.
38. PROCTER P. *Cambridge international dictionary of english*. 2ª ed. Cambridge: Cambridge University Press. 1996.
39. ROSEN PP, GROSHEN S, SAIGO PE et al. A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 355-66.
40. ROSENBERG AL, SCHWARTZ GE, FEIG SA, PATCHERFSY AS. Clinically occult breast lesions: localization and significance. *Radiology* 1987; 162:167.
41. RUMACK CM, WILSON SR, CHARBONEAU JW. *Tratado de ultra-sonografia diagnóstica*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan. 1998; 638, 642-70.
42. SMART CR. Highlights of the evidence of benefit for woman aged 40-49 years front the follow-up of the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *Cancer* 1994; 74: 296-300.
43. SULLIVAN DC. Needle core biopsy of mammographic lesions. *AJR* 1994; 162: 601-8.
44. SUTTON D, WHITEHOUSE RW, JENKINS JPR, DAVIES ER. *Textbook of radiology and imaging*. 6ª ed. London: Churchill Livingstone. 1998; 1430-58.
45. TABAR L, DUFF SW, KRUSEMO UB. Detection method, tumor size and node metastases in breast cancers diagnosed during a trial of breast cancer screening. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 959-62.
46. TABAR L, FAGERBERG G, DAY N et al. Breast cancer treatment and natural history: new insights from results of screening. *Lancet* 1992; 339: 412-4.
47. TABAR L, FAGERBERG G, DAY NE, HOLMBERG L. What is the optimum interval between mammographic screening examinations? An analysis based on the latest results of the swedish two county breast screening trial. *Br J Cancer* 1989; 55: 547-51.
48. TABAR L, FAGERBERG G, DUFFY S et al. Update of the swedish two county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiol Clin North Am* 1992; 30: 187-210.
49. THURFJELL EL, LERNEVALL KA, TAUBER AAS. Benefit of independent double reading in population-based mammography screening program. *Radiology* 1994; 191: 241-4.
50. TINNEMANS JGM, WOBES T, HOLLAND R et al. Mammographic and histopathologic correlation of nonpalpable lesions of the breast and the reliability of frozen section diagnosis. *SGO*; 165: 523-9.

#### Endereço para correspondência

Hilton Koch  
Rua Adalberto Ferreira 46/502 – Leblon  
CEP 22440-040 – Rio de Janeiro-RJ  
e-mail: hakocho@vento.com.br

**ARIMIDEX®**  
ANASTROZOL  
1 mg

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO  
Comprimidos revestidos. Embalagem com 28.

USO ADULTO  
COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

Anastrozol ..... 1 mg  
Excipientes q.s.p. .... 1 comprimido

Excipientes: amido glicolato de sódio, dióxido de titânio, estearato de magnésio, lactose monoidratada, macrogol 300, hipromelose e polividona.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS  
CARACTERÍSTICAS

**Propriedades Farmacodinâmicas:** ARIMIDEX é um potente inibidor não-hormonal da aromatase e altamente seletivo. Em mulheres na pós-menopausa, o estradiol é produzido primariamente a partir da conversão da androstenediona em estrona através do complexo enzimático aromatase nos tecidos periféricos. Subsequentemente, a estrona é convertida em estradiol. Foi demonstrado que a redução dos níveis de estradiol circulante produz um efeito benéfico em mulheres com câncer de mama. Nas mulheres na pós-menopausa, ARIMIDEX em dose diária de 1 mg produziu supressão do estradiol superior a 80%, usando-se um método altamente sensível. ARIMIDEX não possui atividade progestagênica, androgênica ou estrogênica. Doses diárias de ARIMIDEX de até 10 mg não possuem nenhum efeito na secreção de cortisol ou de aldosterona medida antes ou depois do teste de provocação com ACTH padronizado. Por essa razão, não é necessário administrar suplementos corticóides. Um programa extenso de estudos clínicos de Fase III mostrou que ARIMIDEX é um tratamento eficaz do câncer de mama inicial e do câncer de mama avançado, adequado para terapia endócrina, em mulheres na pós-menopausa. Em um estudo amplo de Fase III, conduzido em 9366 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama operável, foi demonstrado que ARIMIDEX é estatisticamente superior ao tamoxifeno quanto à sobrevida livre de doença. A incidência de câncer de mama contralateral apresentou redução estatisticamente significativa para o ARIMIDEX comparado ao tamoxifeno. O tempo para recidivar à distância também foi numericamente superior para o ARIMIDEX. A combinação de ARIMIDEX e tamoxifeno não demonstrou quaisquer benefícios relacionados à eficácia em comparação ao tamoxifeno sozinho. Para a população com receptor hormonal positivo, definida de forma prospectiva, foi observada superioridade estatística para a sobrevida livre de doença a favor do ARIMIDEX versus tamoxifeno. Novamente, a combinação de ARIMIDEX e tamoxifeno não demonstrou quaisquer benefícios relacionados à eficácia em comparação ao tamoxifeno isolado neste grupo de pacientes. **Propriedades Farmacocinéticas:** A absorção de anastrozol é rápida e as concentrações plasmáticas máximas ocorrem tipicamente dentro de 2 horas a partir da administração (em condições de jejum). O anastrozol é eliminado lentamente, com uma meia-vida de eliminação plasmática de 40 a 50 horas. Os alimentos reduzem levemente a taxa de absorção, mas não a extensão da absorção. Não se espera que uma pequena alteração na taxa de absorção resulte em um efeito clinicamente significativo nas concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio dinâmico durante a administração de uma dose diária de ARIMIDEX. Depois de 7 doses (dose de 1 mg/dia), são obtidos aproximadamente 90% a 95% das concentrações plasmáticas de anastrozol no estado de equilíbrio dinâmico. Não existem evidências de que os parâmetros farmacocinéticos de anastrozol dependam do tempo ou da dose. A farmacocinética do anastrozol é independente da idade em mulheres na pós-menopausa. A farmacocinética não foi estudada em crianças. O anastrozol apresenta somente 40% de ligação às proteínas plasmáticas. O anastrozol é metabolizado extensivamente por mulheres na pós-menopausa, sendo que menos de 10% da dose é excretada na urina sob forma inalterada em até 72 horas da administração. O metabolismo do anastrozol ocorre por N-desalquilação, hidroxilação e glicuronidação. Os metabólitos são excretados primariamente através da urina. O triazol, o principal metabólito no plasma e na urina, não inibe a aromatase. A depuração oral aparente de anastrozol em voluntários com cirrose hepática ou insuficiência renal estável situou-se dentro do intervalo observado em voluntários normais. **Dados de segurança pré-clínicos relevantes para o médico que prescreve:** **Toxicidade aguda:** Nos estudos de toxicidade aguda em roedores, a dose letal mediana do anastrozol foi superior a 100 mg/kg/dia por via oral e superior a 50 mg/kg/dia por via intraperitoneal. No estudo de toxicidade aguda oral em cães, a dose letal mediana foi superior a 45 mg/kg/dia. **Toxicidade crônica:** Os estudos de toxicidade de doses múltiplas utilizaram ratos e cães. Não foram estabelecidos níveis sem efeito para o anastrozol nos estudos de toxicidade, mas os efeitos que foram observados com a dose baixa (1 mg/kg/dia) e com doses médias (cães: 3 mg/kg/dia; ratos: 5 mg/kg/dia) relacionaram-se com as propriedades farmacológicas ou indutoras enzimáticas do anastrozol e não foram acompanhadas por alterações tóxicas ou degenerativas. **Mutagenicidade:** Os estudos de toxicologia genética com o anastrozol demonstram que ele não é mutagênico ou clastogênico. **Toxicologia reprodutiva:** A administração oral de anastrozol a ratas e coelhas grávidas não produziu efeitos teratogênicos em doses de até 1,0 e 0,2 mg/kg/dia, respectivamente. Os efeitos que foram observados (aumento da placenta em ratas e falha da gravidez em coelhas) estavam relacionados com a farmacologia do composto. A administração oral de anastrozol a ratas levou a alta incidência de infertilidade na dose de 1 mg/kg/dia e aumentou a perda pré-implantação na dose de 0,02 mg/kg/dia. Estes efeitos estavam relacionados com a farmacologia do composto e foram completamente revertidos após um período de 5 semanas sem o tratamento. A sobrevida das ninhadas das ratas que receberam anastrozol em doses de 0,02 mg/kg/dia (a partir do 17º dia de gestação ao 22º dia após o parto) foi comprometida. Esses efeitos foram relacionados com os efeitos farmacológicos do composto no parto. Não houve reações adversas no comportamento ou desempenho reprodutivo da ninhada de primeira geração atribuível ao tratamento materno com anastrozol. **Carcinogenicidade:** Um estudo de dois anos sobre oncogenicidade em ratos resultou em um aumento na incidência de neoplasias hepáticas e pólipos estromais uterinos nas fêmeas e adenomas da tireóide nos machos com a dose elevada (25 mg/kg/dia) somente. Essas alterações ocorreram com uma dose que representa uma exposição 100 vezes superior ao que ocorre com as doses terapêuticas em humanas, e não são consideradas de relevância clínica. Um estudo de dois anos sobre oncogenicidade em camundongos resultou na indução de tumores benignos de ovário e modificações na incidência de neoplasias linforreticulares (menos sarcomas histiocíticos nas fêmeas e mais mortes resultantes dos linfomas). Essas alterações são consideradas conseqüentes à da inibição específica da aromatase em camundongo, sem relevância clínica no tratamento.

INDICAÇÃO

Tratamento do câncer de mama inicial em mulheres na pós-menopausa. Redução da incidência de câncer de mama contralateral em pacientes recebendo ARIMIDEX como tratamento adjuvante para câncer de mama inicial. Tratamento do câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa.

CONTRA-INDICAÇÕES

ARIMIDEX é contra-indicado: durante a gestação ou lactação; pacientes com hipersensibilidade ao anastrozol ou aos outros componentes da fórmula.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Não se recomenda o uso de ARIMIDEX em crianças porque a segurança e a eficácia não estão bem estabelecidas neste grupo de pacientes. ARIMIDEX não foi investigado em pacientes com insuficiência renal ou hepática severa. O risco/benefício potencial para tais pacientes deve ser cuidadosamente avaliado antes da administração de ARIMIDEX. **Uso durante a gravidez e lactação:** ARIMIDEX é contra-indicado durante a gravidez e lactação.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os estudos de interação clínica com antipirina e cimetidina indicam que é improvável que a administração concomitante de ARIMIDEX e outras drogas resulte em interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas pelo citocromo P450. Uma revisão da base de dados dos estudos clínicos sobre segurança não revelou evidências de interações clinicamente significativas em pacientes tratados com ARIMIDEX que também receberam outras drogas geralmente prescritas. Não ocorreram interações clinicamente significativas com bifosfonatos. Tamoxifeno e/ou outros tratamentos com estrogênio não devem ser administrados concomitantemente com ARIMIDEX, porque eles podem diminuir sua ação farmacológica.

REAÇÕES ADVERSAS

ARIMIDEX geralmente é bem tolerado. As reações adversas têm sido leves a moderadas, com poucas suspensões de tratamento por reações indesejáveis. As reações observadas são:

<i>Incidência</i>	<i>Sistema</i>	<i>Reação adversa</i>
Muito comuns (≥ 10%)	Vascular	rubores**
Comuns (≥ 1% e < 10%)	Geral	astenia**
	Músculoesquelética, tecido conjuntivo e ossoe	dor nas articulações/ enrijecimento**
Raras (≥ 0,1% e < 1%)	Sistema reprodutor e mama	secura vaginal**
	Pele e tecido subcutâneo	adelgaçamento do cabelo** rash**
	Gastrointestinal	náusea, diarreia**
Muito raras (< 0,01%)	Sistema nervoso	cefaleia**
	Sistema reprodutor e mama	sangramento vaginal* anorexia**
	Metabolismo e nutrição	hipercolesterolemia**
Muito raras (< 0,01%)	Gastrointestinal	vômito**
	Sistema nervoso	sonolência**
Muito raras (< 0,01%)	Pele e tecido subcutâneo	eritema multiforme
		Síndrome de Stevens-Johnson

\*\*As reações adversas foram principalmente leves ou moderadas, exceto a anorexia que foi leve.

\*Após mudarem de um tratamento hormonal para tratamento com ARIMIDEX, foi relatado, pouco frequentemente e durante as primeiras semanas, sangramento vaginal principalmente nas pacientes com câncer de mama avançado. Se o sangramento persistir, uma avaliação adicional deve ser considerada.

Raramente foi relatada elevação de gama-GT e de fosfatase alcalina (≥ 0,1% e < 1%) . Não se estabeleceu uma relação causal para essas alterações.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Adultos (incluindo idosos):** 1 mg por via oral uma vez ao dia. **Crianças:** O uso de ARIMIDEX em crianças não é recomendado. **Insuficiência renal:** Não se recomenda nenhuma alteração posológica (Vide item Precauções e Advertências). **Insuficiência hepática:** Não se recomenda nenhuma alteração posológica (Vide item Precauções e Advertências).

SUPERDOSAGEM

A experiência clínica com a superdosagem acidental de ARIMIDEX é limitada. Não existem relatos onde o paciente tenha tomado dose superior a 60 mg. Não foram observados efeitos tóxicos nem efeitos adversos clinicamente relevantes. Toxicidade aguda foi observada em animais com dose superior a 45 mg/kg (equivalente a 2,7 g). Foram realizados estudos clínicos com várias doses de ARIMIDEX: até 60 mg em dose única, administrada a voluntários normais do sexo masculino, e até 10 mg por dia, administrados a mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado. Essas doses foram bem toleradas. Não foi estabelecida uma dose única de ARIMIDEX que resulte em sintomas que ponham a vida em risco. Não existe nenhum antídoto específico contra a superdosagem e o tratamento deve ser sintomático. No tratamento de uma superdosagem, deve-se considerar a possibilidade de que múltiplos agentes possam ter sido tomados. Pode-se induzir o vômito, se o paciente estiver desperto. A diálise pode ser útil, porque ARIMIDEX não apresenta uma elevada ligação às proteínas. Estão indicadas medidas gerais de suporte, incluindo a monitorização freqüente dos sinais vitais e a observação estreita do paciente.

PACIENTES IDOSAS

Vide Posologia.

**PRODUTO NOVO; ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA, QUANDO CORRETAMENTE INDICADO E UTILIZADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS, AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.**

MS - 1.1618.0063

Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097

Produzido por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP - EUA

Embalado por: AstraZeneca UK Limited - Reino Unido

para AstraZeneca do Brasil Ltda.

Rod. Raposo Tavares, Km 26,9 - Coria - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Indústria Brasileira

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo AstraZeneca.

CR8049e2a9(Fev02)

Fev/03

SAC: 0800-145578

# Moduladores seletivos do receptor estrogênico e redução do risco de câncer de mama: tamoxifeno e raloxifeno

*Selective estrogen receptor modulators and breast cancer risk reduction: tamoxifen and raloxifene*

Juliana Oliveira<sup>1</sup>  
Oswaldo Luís Bracco<sup>1</sup>  
Márcia Jehá Kayath<sup>1</sup>  
Ezio Novais<sup>2</sup>  
Almir Urbanetz<sup>3</sup>  
Maurício Magalhães Costa<sup>4</sup>

## Resumo

Os moduladores seletivos dos receptores estrogênicos (Serms: *selective estrogen receptor modulators*) são medicamentos que se ligam aos receptores de estrógeno e atuam como agonistas em determinados tecidos (p. exemplo tecido ósseo) e como antagonistas do estrógeno em outros (útero e mamas). Pelo fato de atuarem como antagonistas estrogênicos na mama, os SERMs têm se mostrado eficazes na redução do risco de câncer de mama positivo para receptores de estrógeno. O uso do tamoxifeno na prevenção do câncer de mama foi avaliado em quatro principais estudos clínicos e demonstrou-se que o tamoxifeno, usado por cinco anos, reduz a incidência de câncer de mama positivo para receptor de estrógeno de forma estatisticamente significativa em mulheres com alto risco. O aumento do risco de câncer de endométrio após cinco anos de uso da medicação torna importante a seleção de pacientes onde os benefícios sejam claramente maiores que os eventuais riscos decorrentes da terapia. O cloridrato de raloxifeno é um SERM de segunda geração que se liga com alta afinidade aos receptores estrogênicos e apresenta intensa atividade antiestrogênica no útero e mamas e atividade estrogênica no tecido ósseo. No principal estudo realizado com raloxifeno, o More, observou-se redução de risco de 76%, estatisticamente significativa, de casos de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, após três anos. Estes resultados confirmaram-se também após quatro anos. Os dados de redução de risco de câncer de mama com o raloxifeno, em mulheres na pós-menopausa, abrem uma nova perspectiva à redução do risco de câncer de mama.

## Abstract

*Serms (selective estrogen receptor modulators) are agents that bind to estrogen receptors and act as estrogen agonists in some tissues (bone), and as estrogen antagonists in other tissues (uterus and breast). Because they act as estrogen-receptors in breast, SERMs have shown to be effective in reducing the risk of breast cancer. The use of tamoxifen in breast cancer prevention was evaluated in four major clinical trials and it has been demonstrated that tamoxifen, used for 5 years, significantly decreases the incidence of breast cancer in high-risk women. The increase in the incidence of endometrial cancer makes it important to select correctly the patients who will benefit from tamoxifen therapy. Raloxifene is a second-generation SERM that binds to estrogen receptors with high affinity. It has estrogen antagonistic activity on the breast and uterus, and estrogen-like activity on bone. In the More study, the main clinical trial done using raloxifene, a significant reduction in the relative risk of breast cancer of 76% was demonstrated, in postmenopausal women with osteoporosis, after three years of follow-up. These results were confirmed after four years of follow-up. The breast cancer risk reduction with raloxifene supports a new perspective in reducing the risk of breast cancer and optimize women's health.*

Aceito para publicação em setembro de 2003.

## Unitermos

Raloxifeno  
Cancer de mama  
SERM

## Key words

Raloxifene  
Breast cancer  
SERM

<sup>1</sup>Divisão Médica Eli Lilly do Brasil, São Paulo-SP.

<sup>2</sup>Presidente da Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM); Serviço de Ginecologia e Mastologia do Hospital São Rafael, Salvador-BA.

<sup>3</sup>Ambulatório de Climatério do Serviço de Ginecologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba-PR.

<sup>4</sup>Setor de Ginecologia Oncológica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ), Rio de Janeiro-RJ.

## Introdução

O câncer de mama, primeira causa de morte por câncer em mulheres no Brasil, constitui um problema de saúde pública. Portanto drogas que possam levar à redução da sua incidência representam uma perspectiva importante no contexto da doença. A quimioprevenção do câncer de mama tem sido objeto de investigação de diversos estudos<sup>(8)</sup>. Está demonstrada, por evidências clínicas, laboratoriais e epidemiológicas, a relevância do estrógeno no aumento do risco da doença. Por isso substâncias antiestrogênicas, ou que tenham ação antagonista ao estrógeno, representam importantes alternativas para quimioprevenção<sup>(20)</sup>.

Os moduladores seletivos dos receptores estrogênicos (Serms) são medicamentos que se ligam aos receptores de estrógeno, atuando como agonistas em determinados tecidos (por exemplo, tecido ósseo) e como antagonistas em outros (útero e mamas).

Os Serms poderiam reduzir o risco de doenças estrógeno-dependentes das mamas por atuarem como antagonistas estrogênicos neste tecido. O tamoxifeno, Serm de primeira geração, reduz o risco de câncer de mama em mulheres com alto risco para a doença<sup>(3)</sup>. O raloxifeno, Serm de segunda geração, com indicação para prevenção e tratamento da osteoporose da pós-menopausa, reduz o risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa<sup>(6, 7)</sup>.

Na presente revisão serão abordados aspectos da redução de risco de câncer de mama com a utilização destes dois Serms. Revisaremos os dados clínicos existentes e os provenientes de estudos em andamento.

## Estrógeno e câncer de mama

O estrógeno é um hormônio esteróide relacionado à diferenciação, à função e ao crescimento dos órgãos reprodutores femininos, incluindo mamas, útero e ovários<sup>(20)</sup>. Embora não seja oncogênico, o estrógeno estimula o crescimento de células neoplásicas em tecido uterino e mamário, e esta ação é mediada por receptores específicos<sup>(5, 17, 19)</sup>. O estrógeno tem sido associado ao câncer de mama desde o final do século 19, quando Beatson *et al.* demonstraram o benefício da ooforectomia no tratamento de mulheres na pré-menopausa com câncer de mama<sup>(2)</sup>. Em 1936, Lacassagne sugeriu que, se o câncer de mama era causado por uma sensibilidade especial ao estrógeno, então medicamentos que fossem antagonistas estrogênicos poderiam ser usados na prevenção e no tratamento da doença através do bloqueio do receptor estrogênico<sup>(16)</sup>.

## Serms

Serms são compostos não-esteróides que se ligam aos receptores estrogênicos, podendo atuar como agonistas ou antagonistas do estrógeno. Os Serms ligam-se aos receptores com alta afinidade, levando a alterações conformacionais que resultam nas ações de agonista ou antagonista estrogênico em diferentes tecidos<sup>(20)</sup>.

Observações laboratoriais pré-clínicas geraram os fundamentos para o conceito de Serms, como a inibição do crescimento de um tumor transplantado de mama associada ao crescimento de um tumor transplantado de endométrio após administração de tamoxifeno, num mesmo rato<sup>(20)</sup>.

A ação agonista/antagonista está relacionada ao órgão de localização do receptor, sendo que os Serms são agonistas do estrógeno principalmente nos ossos e no metabolismo lipídico, atuando como antagonistas estrogênicos principalmente no tecido mamário<sup>(20)</sup>. Pelo fato de atuarem como antagonistas estrogênicos na mama, os Serms têm se mostrado eficazes na redução do risco de câncer de mama positivo para receptores de estrógeno<sup>(20)</sup>.

## Tamoxifeno

O objetivo da utilização de um antiestrogênio no tratamento do câncer de mama resultou no desenvolvimento do tamoxifeno, primeiro Serm a ser usado como adjuvante no tratamento<sup>(1)</sup>.

O citrato de tamoxifeno, um derivado do trifeniletileno, é um Serm de primeira geração cuja ação antiestrogênica foi descrita pela primeira vez *in vitro* utilizando-se uma linhagem humana de células de câncer de mama<sup>(13)</sup>. O tamoxifeno liga-se ao receptor de estrógeno, atuando como antagonista do estrógeno nas mamas, tem atividade agonista na densidade mineral óssea e no metabolismo dos lipídeos e tem efeito agonista parcial no útero<sup>(22)</sup>.

O uso do tamoxifeno na prevenção do câncer de mama foi avaliado em quatro principais estudos clínicos: Breast Cancer Prevention Trial (BCPT), realizado pelo National Surgical Adjuvant Bowel and Breast Project (NSABP P-1), o Royal Marsden Trial, o Italian National Trial (INT) e o International Breast Cancer Intervention Study (Ibis)<sup>(23)</sup>.

No NSABP foram avaliadas 13.388 mulheres, e os resultados mostraram redução de aproximadamente 50% na incidência de câncer de mama invasivo e não-invasivo em mulheres com risco aumentado para câncer de mama<sup>(12)</sup>, o que levou à aprovação do medicamento em 1998 pela Food and Drug Administration (FDA) para a redução da incidência de câncer de mama nesta população de maior risco. Além disso, esse estudo mostrou uma redução de risco de cerca de 80% de câncer de mama

invasivo naquelas pacientes com diagnóstico prévio de hiperplasia atípica. No entanto as mulheres com mais de 50 anos em uso do tamoxifeno apresentaram risco 2,5 vezes maior de desenvolver câncer de endométrio, além de maior risco relativo, de aproximadamente três vezes, para tromboembolismo pulmonar<sup>(23)</sup>.

Os estudos europeus Royal Marsden Trial e INT não reproduziram os resultados obtidos no NSABP, o que se justificou pelo tamanho da amostra da população selecionada (baixo risco para câncer de mama). Observou-se redução do risco de câncer de mama no subgrupo de mulheres em terapia de reposição hormonal (TRH) no início do estudo, ou que tinham iniciado a TRH durante este<sup>(24)</sup>. Numa metanálise dos três estudos clínicos evidenciou-se **redução estatisticamente significativa de 38% no risco de câncer de mama com o tamoxifeno**<sup>(22)</sup>.

Em resumo, o tamoxifeno, usado por cinco anos, reduz a incidência de câncer de mama de forma estatisticamente significativa em mulheres com alto risco. Esta diminuição ocorreu pela menor incidência de tumores positivos para receptores de estrógeno, sendo que não houve diferença em comparação ao placebo nos casos que não expressavam receptores de estrógeno. No entanto a toxicidade com tamoxifeno e a presença de eventos adversos, como ondas de calor e aumento do risco de embolia pulmonar e de câncer de endométrio, tornam importante a seleção de pacientes em que os benefícios sejam claramente maiores que os eventuais riscos decorrentes desta terapia<sup>(21)</sup>.

## Raloxifeno

O cloridrato de raloxifeno é um Serm de segunda geração que se liga com alta afinidade aos receptores estrogênicos, apresentando **intensa atividade antiestrogênica no útero e nas mamas e atividade estrogênica no tecido ósseo**<sup>(6, 7)</sup>.

Estudos pré-clínicos evidenciaram que, além da ação no tecido ósseo, o raloxifeno era um potente inibidor do crescimento de células de câncer de mama. Estudos em ratos demonstraram que ele inibe o crescimento de câncer de mama induzido por dimetilbenzatraceno e reduz a incidência de tumores induzidos por N-nitro-metil-uréia<sup>(13)</sup>.

Em humanos, o raloxifeno está indicado para a prevenção e o tratamento da osteoporose na pós-menopausa, diminuindo de maneira estatisticamente significativa (68%) o risco de fraturas vertebrais clínicas em no primeiro ano de tratamento, sendo esta ação mantida ao longo do tempo, com redução de fraturas vertebrais em 55% após três anos e ainda de 50% durante o quarto ano, além de diminuir o risco de fraturas não-vertebrais em 47% naquelas pacientes com prévias fraturas vertebrais graves<sup>(9, 10, 18)</sup>.

O Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (**More**) foi um estudo multicêntrico realizado em 25 países, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, que avaliou o uso do raloxifeno em 7.705 mulheres na pós-menopausa com osteoporose por um período de quatro anos. O objetivo primário desse estudo foi avaliar a eficácia do raloxifeno na redução de fraturas vertebrais, sendo que a diminuição do câncer de mama era um dos objetivos secundários do estudo.

As pacientes participantes do More foram também submetidas a mamografias anuais. Observou-se redução estatisticamente significativa de casos de câncer invasivo e não-invasivo de mama, com receptor de estrógeno positivo, nas mulheres do grupo em uso do raloxifeno em comparação com o grupo placebo<sup>(7)</sup>. Esta diminuição de risco relativo de cerca de 76% mostrou-se estatisticamente significativa. Quando somente os casos de tumores com receptores de estrógeno (ER+) foram analisados, a redução do risco relativo foi de 84%, demonstrando uma não-seleção de tumores sem receptores de estrógeno (ER-) após três anos de tratamento. Estes resultados foram confirmados ao final de quatro anos de acompanhamento<sup>(6)</sup>. Sessenta e um casos foram diagnosticados como carcinomas invasivos, significando que 93 mulheres osteoporóticas na pós-menopausa teriam que ser tratadas para que se prevenisse um caso de câncer de mama invasivo (NNT = 93).

O raloxifeno não aumentou a densidade do tecido mamário. Já está demonstrado que aumento na densidade mamária eleva o risco do câncer de mama<sup>(4)</sup>. Boyd *et al.* demonstraram que isto ocorre pela maior proporção de tecido mais denso na mama<sup>(4)</sup>. O efeito do raloxifeno na densidade mamária foi avaliado num estudo envolvendo 280 mulheres na pós-menopausa com osteopenia ou osteoporose, divididas em dois grupos: terapia de reposição hormonal combinada (TRHc) e raloxifeno. No primeiro grupo, 27,4% das mulheres apresentaram aumento da densidade mamária à mamografia, contra 0,9% no grupo raloxifeno. Portanto, em mulheres na pós-menopausa com baixa massa óssea, a terapia com raloxifeno por 12 meses, ao contrário da TRH, não aumenta a densidade mamária à mamografia<sup>(14)</sup>.

O raloxifeno mostrou ter pouca ação estrogênica no útero de ratos. Em estudo onde se avaliaram os efeitos do raloxifeno no útero de mulheres com osteopenia, demonstrou-se que ele não aumenta a espessura endometrial<sup>(15)</sup>. No More, após quatro anos de acompanhamento, a incidência de sangramento vaginal e de câncer de endométrio foi semelhante ao grupo em uso de placebo<sup>(6)</sup>, dados compatíveis com a ação antagonista do estrógeno no endométrio.

Em resumo, o uso do raloxifeno está associado à redução do risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, sem estímulo endometrial. Estes resultados eram objetivos secundários do More. Aguardam-se os resultados do estudo Continuous

Outcomes Relevant to Evista (Core), cujo objetivo primário é a redução do risco de câncer de mama em mulheres com osteoporose na pós-menopausa.

## Study of Tamoxifen and Raloxifene (Star)

Este estudo tem por objetivo avaliar o efeito do raloxifeno em comparação com o tamoxifeno na redução do risco de câncer de mama em mulheres com alto risco para a doença. Como objetivos secundários serão analisados os eventos adversos com cada um dos compostos. Este estudo avaliará 19 mil mulheres na pós-menopausa e terá o poder estatístico de evidenciar se há eficácia superior de algum dos agentes ou equivalência entre os compostos na incidência de câncer de mama primário em mulheres com alto risco determinado pelo modelo de Gail. Sua finalização está prevista para 2008<sup>(11)</sup>.

## Tolerabilidade e segurança geral

O raloxifeno é um medicamento bem tolerado, não aumentando a incidência de mastalgia, sangramento vaginal ou carcinoma de endométrio. Há um aumento no risco relativo de tromboembolismo relacionado ao uso do raloxifeno de três vezes, sendo o risco absoluto de 0,8%. Este aumento ocorre na mesma proporção de casos que a terapia de reposição hormonal e que o tamoxifeno<sup>(9)</sup>.

## Conclusão

Os dados de menor incidência de risco de câncer de mama com o raloxifeno em mulheres na pós-menopausa abrem uma nova perspectiva na redução do risco de câncer de mama.

## Referências bibliográficas

1. ABE O, ABE R, ENOMOTO K et al. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
2. BEATSON GT. On the treatment of inoperable cases of the carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896; ii: 104-7.
3. BENTREM DJ, CRAIG J. Tamoxifen, raloxifene and the prevention of breast cancer. *Minerva Endocrinol* 2002; 27: 127-39.
4. BOYD NF, DITE GS, STONE J et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 886-94.
5. CAULEY J, LUCAS FL, KULLER LH et al. Elevated serum estradiol and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 1999; 130: 270-7.
6. CAULEY J, NORTON L, LIPPMAN M et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: four-year results from the More trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65: 125-34.
7. CUMMINGS SR, ECKERT S, KRUEGER KA. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the More randomized trial. *JAMA* 1999; 281: 2189-97.
8. DALTON RR, KALLAB AM. Chemoprevention of breast cancer. *South Med J* 2001; 94: 7-15.
9. DELMAS PD, ENSRUD KE, ADACHI JD et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3609-17.
10. DELMAS PD, GENANT HK, CRANS GG et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the More trial. *Bone* 2003; 33: 522-32.
11. DUNN BK, FORD L. From adjuvant therapy to breast cancer prevention: BCPT and Star. *Breast J* 2001; 7: 144-57.
12. FISHER B, CONSTANTINO JP, WICKERHAM DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-88.
13. GOTTARDIS MM, JORDAN C. Antitumor actions of keoxifeno and tamoxifen in the N-nitrosimethylurea-induced rat mammary cancer model. *Cancer Res* 1987; 48: 4020-4.
14. JACKSON VP, SAN MARTIN J, SECREST RJ et al. Comparison of the effect of raloxifene and continuous-combined hormone therapy on mammographic breast density and breast tenderness in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 389-94.
15. JOLLY EE, BJARNASON NH, NEVEN P. Prevention of osteoporosis and uterine effects in postmenopausal women taking raloxifene for five years. *Menopause* 2003; 10: 337-44.
16. LACASSAGNE A. Hormonal pathogenesis of adenocarcinoma of the breast. *Am J Cancer* 1935; 27: 217-25.
17. LIPPMAN ME, BOLAN G. Oestrogen-responsive human breast cancer in long-term tissue culture. *Nature* 1975; 256: 592-3.
18. MARICIC M, ADACHI JD, SARKAR S, WU W, WONG M, HARPER KD. Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at twelve months in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1140-3.

19. OSBORNE CK. Steroid hormone receptors in breast cancer management. Breast Cancer Res Treat 1998; 51: 227-38.
20. PARK W-C, JORDAN C. Selective estrogen receptor modulators (Sermis) and their roles in breast cancer prevention. Trends Mol Med 2002; 8: 82-8.
21. PRITCHARD K. Breast cancer prevention with selective estrogen receptor modulators: a perspective. Ann N Y Acad Sci 2001; 949: 89-98.
22. SMITH RE, GOOD BC. Chemoprevention of breast cancer and the trials of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project and others. Endocr Relat Cancer 2003; 10: 347-57.
23. STRASSER-WEIPPL K, GOSS PE. Prevention of breast cancer using Sermis and aromatase inhibitors. Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia 2003; 8: 5-18.
24. VERONESI U, MAISONNEUVE P, COSTA A et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the italian randomised trial among hysterectomised women. Lancet 1998; 352: 93-7.

**Endereço para correspondência**

Juliana Helena Abreu de Oliveira  
Av. Morumbi 8.264 - Morumbi  
CEP 04703-002 - São Paulo-SP  
Tel: (11) 5532-6139  
e-mail: oliveira\_juliana\_a\_nonlilly@lilly.com

## CURSO TEÓRICO-PRÁTICO DE ATUALIZAÇÃO NO EXTERIOR

### Instituto Europeu de Oncologia 'Current Management of Breast Cancer'

**Local:** Milão, Itália

**Data:** 6 a 10 de setembro de 2004

**Coordenação:** Diógenes L. Basegio (Brasil)  
Alberto Luini (Itália)  
Antonio L. Frasson (Brasil)  
Bruno Ferrari (Brasil)  
Ézio Novais Dias (Brasil)

**Programa científico teórico**

- Investigação experimental
- Epidemiologia
- Quimioprevenção
- Anatomia patológica
- Fatores prognósticos
- Mamotomia
- Mamografia

- Ressonância magnética
- Medicina nuclear
- US mamária
- Tratamento cirúrgico
- Linfonodo sentinela
- Lesões não-palpáveis
- DCIS
- Cirurgia plástica de mama
- Radioterapia tridimensional
- Braquiterapia
- Hormonoterapia

**Informações**

Tels.: (21) 2220-7711 / 2220-7111

E-mail: secretaria@sbmastologia.com.br  
(falar c/Cida)

**ÚLTIMAS VAGAS!!!**



**SOCIEDADE  
BRASILEIRA  
DE MASTOLOGIA**

# Normas do concurso para obtenção do título de especialista em Mastologia

## I – CONDIÇÕES PRÉVIAS PARA A INSCRIÇÃO

- a) Ser diplomado em medicina há, no mínimo, dois anos, em relação à data do concurso.
- b) Estar inscrito no Conselho Regional de Medicina do estado onde reside e estar em pleno gozo de seus direitos, sendo obrigatória a apresentação do CRM definitivo.

## II – O CONCURSO

O concurso para o TEMA constará de três etapas, sendo todas eliminatórias:

### 1 – Análise de *curriculum vitae*

- a) Pontuação **mínima** no *curriculum vitae* de **50 pontos**. Apenas os candidatos que alcançarem esta pontuação poderão participar da etapa seguinte.
- b) Os candidatos que obtiverem uma pontuação igual ou superior a 150 pontos no *curriculum* obterão um abono na nota da prova escrita de 1 ponto.
- c) Os candidatos que obtiverem uma pontuação igual ou superior a 200 pontos no *curriculum* obterão um abono na nota da prova escrita de 2 pontos.

#### Pontuação

- Residência médica em Mastologia – reconhecida pela Sociedade Brasileira de Mastologia. ... **60 pontos**
- Estágio de Mastologia em hospital com serviço credenciado da Sociedade Brasileira de Mastologia (mínimo três anos de formado):
  - a) período de um ano..... **40 pontos**
  - b) período de dois anos ..... **50 pontos**
- Estágio de Mastologia por período mínimo de um ano, desenvolvendo atividades clínicas e cirúrgicas, com comprovação, em hospital com serviço de Mastologia, com pelo menos três anos de formado... **30 pontos**

**Obs.:** Se o candidato possuir qualificação em mais de um dos itens acima, será considerada apenas a pontuação do item de maior valor.

- Residência médica completa em ginecologia e obstetrícia, cirurgia oncológica ou cirurgia geral, em serviço reconhecido pelo MEC ou de notório reconhecimento nacional. .... **50 pontos**
- Doutorado sobre assunto relacionado à Mastologia, concluído e defendido..... **40 pontos**
- Mestrado sobre assunto relacionado à Mastologia, concluído e defendido..... **20 pontos**
- Participação, nos últimos cinco anos, em congressos brasileiros, cursos ou simpósios internacionais, nacionais ou regionais (2 pontos por participação em um máximo de dez)..... **20 pontos**
- Trabalhos publicados em revistas médicas ou capítulos de livro (exceto anais de congresso) sobre temas de Mastologia (4 pontos por trabalho em um máximo de cinco)..... **20 pontos**
- Trabalhos apresentados em congressos (2 pontos por trabalho em um máximo de dez)..... **20 pontos**
- Prêmio recebido por trabalho realizado em Mastologia, concedido pela associação médica (apenas um)..... **10 pontos**
- Participação em atividades científicas, dentro dos temas de Mastologia, em congressos, simpósios, jornadas ou cursos internacionais, nacionais ou regionais, como palestrante, coordenador ou debatedor (não vale participação com presidente ou secretário) (4 pontos por participação em um máximo de cinco)... **20 pontos**

Máximo de pontos possível: **260**

Mínimo para ser aprovado para a etapa seguinte: **50 pontos**

Mínimo para receber abono de 1 ponto na prova escrita: **150 pontos**

Mínimo para receber abono de 2 pontos na prova escrita: **200 pontos**

## 2 – Prova escrita

---

a) Prova com 80 questões de múltipla escolha, valendo 0,1 ponto cada, e cinco questões de resposta escrita, valendo 0,4 ponto cada.

b) A nota máxima será 10 pontos, e os candidatos que atingirem a pontuação mínima de 7 pontos serão classificados para a etapa seguinte.

## 3 – Prova oral

---

Prova baseada em discussão de casos clínicos e perguntas sobre os vários pontos da especialidade designados por sorteio. A nota nesta prova varia de zero a 10.

### III – CRITÉRIO DE APROVAÇÃO

Será aprovado o candidato que obtiver **70 pontos** na seguinte equação:

$$(6 \text{ x pontos da prova escrita}) + (4 \text{ x pontos da prova oral})$$

### IV – CONTEÚDO PROGRAMÁTICO DAS PROVAS

- Anatomia e embriologia da mama
- Histologia e fisiologia da mama
- Anomalias do desenvolvimento mamário
- Anamnese e exame físico
- Diagnóstico clínico das alterações mamárias
- Métodos diagnósticos complementares
- Doenças infecciosas da mama
- Fisiologia da lactação
- Patologia da lactação
- Alterações funcionais benignas da mama
- Histopatologia das lesões benignas da mama
- Dor mamária
- Necrose gordurosa da mama
- Fluxos papilares
- Neoplasias benignas
- Técnica e interpretação de mamografias
- Cirurgias das alterações benignas da mama
- Princípios de cirurgia estética das mamas
- Patologia mamária na infância e na adolescência
- Patologia mamária no homem
- Prevenção primária do câncer de mama
- Detecção precoce do câncer de mama
- Epidemiologia e fatores de risco do câncer de mama
- Carcinogênese mamária
- História natural do câncer de mama
- Biologia celular e molecular no câncer de mama
- Sinais e sintomas do câncer de mama
- Lesões não-palpáveis de mama
- Fundamentos de estatística aplicada
- Interpretação de ensaios clínicos
- *Follow-up* pós-câncer de mama
- Recidivas locais pós-cirurgia
- Carcinoma *in situ* de mama
- Genética e câncer de mama
- Imunologia do câncer de mama
- Estadiamento do câncer de mama
- Fatores prognósticos do câncer de mama
- Cirurgia do câncer de mama
- Linfonodo sentinela
- Hormonoterapia do câncer de mama
- Princípios de quimioterapia
- Quimioterapia do câncer de mama
- Carcinoma inflamatório
- Câncer de mama na gravidez e lactação
- Câncer oculto de mama
- Doenças de Paget
- Citologia e histopatologia do câncer de mama
- Câncer de mama em jovens e idosas
- Câncer de mama bilateral
- Aspectos psicossociais do câncer de mama
- Tratamento paliativo
- Tumor filodes e sarcomas
- Linfedema de membro superior: prevenção e tratamento
- Fisioterapia no câncer de mama
- Reconstrução mamária
- Princípios de radioterapia
- Radioterapia no câncer de mama
- Bioética e Mastologia
- Medicina legal e social aplicada

## V – BIBLIOGRAFIA BÁSICA

1. BLAND, K. Y. & COPELAND, E. M. *The breast: comprehensive management of benign and malignant diseases*. WB Saunders Company, 1998.
2. HARRIS JR., et al. *Diseases of the breast*. 2. ed. Lippincot, 2000.
3. HEYWANG-KOBRUNNER, S. H. et al. *Mama: diagnóstico por imagem*. Revinter, 1999.
4. BARROS, A. C. S. D. et al. *Mastologia: condutas*. Revinter, 1999.
5. HUGLES, L. E.; MANSEL, R. E. & WEBSTER, D. J. *T. Benign disorders and diseases of the breast*. WB Saunders, 2000.

## VI – CRONOGRAMA DO CONCURSO 2004

1. **3 de maio** – Início das inscrições.
  2. **16 de julho** – Encerramento das inscrições: prazo máximo para recebimento de *curriculum*, ficha de inscrição preenchida e comprovante de pagamento da taxa de inscrição.
  3. **10 de agosto** – Divulgação dos aprovados para a segunda etapa.
  4. **16 de outubro** – Prova escrita (segunda etapa), das 9h às 13h.
- Locais:** São Paulo (capital), Rio de Janeiro (capital), Porto Alegre, Salvador e Belo Horizonte.

### Obs.:

- a) O candidato poderá escolher a cidade em que fará a prova escrita. Esta escolha **deve** ser determinada na já ficha de inscrição. Após o registro da inscrição, **não** será possível a mudança de local.

b) A prova será realizada simultaneamente nas cinco cidades.

c) Os locais de realização da prova escrita serão informados aos candidatos inscritos.

d) O gabarito da prova escrita será divulgado no site da SBM ([www.sbmastologia.com.br](http://www.sbmastologia.com.br)) em 18/10/04.

**5. 26 de outubro** – Divulgação do resultado da segunda etapa, com lista de classificados para a terceira etapa.

**6. 15 de novembro** – Prova oral (terceira etapa) – durante a realização do XIII Congresso Mundial de Mastologia, no Recife (PE).

## VII – INFORMAÇÕES E INSCRIÇÕES

Sede Nacional da Sociedade Brasileira de Mastologia  
Praça Floriano, 55/801 – Centro  
CEP 20031-050 – Rio de Janeiro-RJ  
Tel.: (21) 2262-7306/2220-7111 –  
Fax: (21) 2524-6227  
E-mail: [secretaria@sbmastologia.com.br](mailto:secretaria@sbmastologia.com.br)  
Instruções e modelo para *curriculum vitae* estão disponíveis na *home page* da SBM: [www.sbmastologia.com.br](http://www.sbmastologia.com.br)

### Taxa de inscrição

R\$ 350,00 – Sócio da SBM (quite 2004)  
R\$ 700,00 – Não-sócio da SBM

**Obs.:** Os sócios da AMB terão desconto igual aos da SBM, ou seja, 50%.

# Avaliação da acurácia dos métodos de punção aspirativa por agulha fina e de *core biopsy* guiados por ultra-som de acordo com o tamanho da lesão mamária suspeita de malignidade

Alexandre de Almeida Barra

Objetivo: Comparar a acurácia da punção aspirativa por agulha fina (PAAF), da *core biopsy* e de ambas associadas em paralelo, de acordo com o tamanho da lesão mamária suspeita de malignidade. Pacientes e métodos: Foram incluídas no estudo 264 pacientes portadoras de lesões mamárias suspeitas de malignidade, avaliadas no período de agosto de 1997 a agosto de 2002. A punção aspirativa por agulha fina e a *core biopsy*, guiadas por ultra-som, foram realizadas, simultaneamente, pelo mesmo examinador, nesta ordem cronológica. As lesões foram divididas em quatro grupos, de acordo com o tamanho estabelecido pelo exame histopatológico do espécime cirúrgico: lesões menores que 1cm, entre 1 e 2cm, entre 2 e 5cm e maiores que 5cm. Os testes de validade foram aplicados para a PAAF, para a *core biopsy* e, após a associação de ambas em paralelo, considerando todas as lesões, para cada grupo separadamente, utilizando-se o exame histopatológico do espécime cirúrgico como padrão-ouro. Resultados: O diagnóstico após remoção completa das lesões mostrou 222 (84%) casos malignos e 42 (16%) benignos, sendo 245 (93%) palpáveis e 19 (7%) não-palpáveis. Para lesões menores que 1cm, a sensibilidade absoluta e completa, a especificidade e a taxa de material inadequado foram estatisticamente semelhantes entre a PAAF, a *core biopsy* e ambas associadas em paralelo ( $p > 0,05$ ). Nas lesões entre 1 e 2cm, a PAAF apresentou sensibilidade absoluta e completa, especificidade e taxa de material inadequado estatisticamente semelhantes às da *core biopsy* ( $p > 0,05$ ). A associação dos métodos mostrou sensibilidade absoluta ( $p = 0,007$ ) e taxa de material inadequado ( $p = 0,03$ ) estatisticamente superiores às da PAAF, o mesmo não acontecendo comparando-se a associação com a *core biopsy* empregada isoladamente, que não mostrou diferença estatística em nenhum parâmetro avaliado. Para lesões entre 2 e 5cm, os resultados foram semelhantes aos encontrados quando consideradas todas as 264 lesões. A *core biopsy* apresentou sensibilidade absoluta estatisticamente superior ( $p < 0,001$ ) e taxa de material inadequado estatisticamente inferior ( $p < 0,007$ ) em relação às da PAAF. A associação dos métodos mostrou sensibilidade estatisticamente superior ao emprego isolado de cada um deles ( $p < 0,05$ ). Para lesões maiores que 5cm, todos os resultados da PAAF e da *core biopsy* foram estatisticamente semelhantes ( $p > 0,05$ ). A associação dos métodos somente apresentou resultado estatisticamente superior para sensibilidade absoluta ( $p = 0,04$ ) comparada com a PAAF empregada isoladamente. Conclusão: A associação dos métodos é vantajosa na abordagem de lesões mamárias suspeitas de malignidade, considerando todos os grupos de lesões maiores que 1cm. Entretanto, nas lesões menores que 1cm, os resultados foram semelhantes entre a PAAF, a *core biopsy* e ambas associadas, identificando um grupo de lesão que apresenta resultados inferiores quando qualquer modalidade de punção-biópsia da mama é empregada.

## Unitermos

Biópsias por agulha  
Ultra-sonografia mamária  
Neoplasias mamárias/  
diagnóstico

## Key words

*Needle biopsy*  
*Breast ultrasonography*  
*Breast neoplasias/diagnosis*

Tese de doutorado apresentada ao curso de pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), área de concentração em Ginecologia e Obstetrícia, e defendida em 16 de maio de 2003.

Orientador: Cezar Alencar de Lima Rezende.

Co-orientadora: Helenice Gobbi.

Banca examinadora: Henrique Benedito Brenelli, da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp); Vicente Rosauro Vidal, da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF); e Agostinho Pinto Gouveia (BH-MG).

# Diagnóstico do tumor de mama pelo ultra-som tridimensional: utilização da sonda linear-volumétrica de 4,5-13MHz

## Unitermos

Ultra-som mamário  
tridimensional  
Tumor mamário

## Key words

*Breast ultrasonography*  
*Breast tumor*

**Objetivo:** Analisar comparativamente o ultra-som tridimensional (US 3D) no diagnóstico do tumor palpável da mama. **Pacientes, material e método:** Um total de 92 pacientes, todas elas com lesões palpáveis, foram examinadas pelo US 3D, utilizando-se sonda linear-volumétrica de 4,5-13MHz. Sessenta e três casos foram biopsiados para exame histopatológico (padrão-ouro). Cortes multiplanares do tumor foram obtidos, o longitudinal servindo para o estudo sonográfico convencional (US 2D) e o frontal para a investigação 3D do tecido circunvizinho à lesão. As imagens em 3D permitiram a classificação em dois padrões distintos: compressivo (benigno) e retrátil (maligno), com base no comportamento das traves hiperecóticas do tecido fibroso periférico ao tumor – reação fibrosa expansiva (padrão compressivo) ou convergente, radiada e estelar (padrão retrátil). A associação entre as variáveis foi avaliada pelo teste do qui-quadrado, sendo calculados os indicadores epidemiológicos para validação dos procedimentos. **Resultados:** Foram encontrados 29 carcinomas. A análise dos resultados do US 3D (corte frontal) mostrou sensibilidade de 76% e especificidade de 100%. A mesma análise, limitada ao US 2D (corte longitudinal), revelou sensibilidade de 93,1% e especificidade de 94,1%. **Conclusão:** Através da sonda linear-volumétrica de 4,5-13MHz, tanto o US 2D como o US 3D foram notáveis para o diagnóstico do tumor palpável da mama. O último mostrou melhor especificidade, porém menor sensibilidade que o US 2D.

Tese submetida ao corpo docente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de doutor em medicina, e defendida em 10 de novembro de 2003.

Área de concentração: radiologia e áreas afins. Linha de pesquisa: diagnóstico de mama por imagem.

Orientadores: Hilton Augusto Koch; Carlos Antonio Barbosa Montenegro.

Banca examinadora: Alkindar Soares Pereira Filho; Jorge de Rezende Filho; Marconi Luna; Maurício Magalhães Costa; Radiá dos Santos Koch. Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da UFRJ.



# FASLODEX<sup>®</sup>

## FULVESTRANTO

**O primeiro supressor do receptor de estrógeno.**  
Nova alternativa para o tratamento de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa após hormonioterapia prévia.

- **Tão eficaz quanto anastrozol<sup>1,2</sup>**
- **Administração injetável IM mensal**

FXA.04.A.004



**AstraZeneca**   
**ONCOLOGIA**

Inovando pela vida.

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

[www.faslodex.com.br](http://www.faslodex.com.br)

1. Howell A, Robertson JFR, Quaresima 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 Clin Oncol 2002; 20 (16): 3396-3403

2. Osborne CK, Pippen E, 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 Clin Oncol 2002; 20 (16): 3386-3395.

## FASLODEX®

### FULVESTRANTO

250 mg/ 5 ml

#### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução injetável (líquido viscoso) para uso intramuscular. Embalagem com uma seringa preenchida, contendo 5 ml da solução injetável, acompanhada de uma agulha estéril descartável.

#### USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO

Cada 5 ml contém:

Fulvestranto ..... 250 mg

Excipientes q.s.p. .... 5 ml

Excipientes: álcool etílico, álcool benzílico, benzoato de benzila e óleo de ricínio.

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

#### CARACTERÍSTICAS

**Propriedades Farmacodinâmicas:** Fulvestranto é um agente antineoplásico e é o primeiro de uma nova classe de antiestrogênicos que tem um novo modo de ação, que leva à supressão da proteína dos receptores de estrogênio, sendo descrito como supressor do receptor de estrogênio (supressor de RE). Fulvestranto é um antiestrogênio não-agonista (puro), que bloqueia completamente a ação trófica do estrogênio sem qualquer atividade agonista parcial (estrogênio-like). Fulvestranto tem alta afinidade de ligação ao receptor de estrogênio, e a ligação ocorre de maneira competitiva, comparavelmente ao estradiol. Fulvestranto é um inibidor potente e reversível do crescimento *in vitro* das células de câncer de mama humano sensível ao estrogênio e tem maior potência e eficácia do que o tamoxifeno. Fulvestranto inibe o crescimento de xenoinxertos do câncer de mama humano sensível ao estrogênio no camundongo nu, e é mais efetivo que o tamoxifeno na prevenção do surgimento de tumores das células de câncer de mama humano do xenoinxerto e suprime o crescimento de tumores de mama por até duas vezes mais do que o tamoxifeno. Fulvestranto inibe o crescimento *in vitro* de células de câncer de mama resistentes ao tamoxifeno e de tumores de mama resistentes ao tamoxifeno *in vivo*. **Efeitos no tecido de câncer de mama *in vivo*:** Estudos clínicos em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama primário e com RE positivo mostraram que fulvestranto significativamente suprimiu a expressão dos RE, comparativamente a placebo e tamoxifeno. Houve também diminuição significativa da expressão dos receptores de progesterona (RP), consistente com os dados pré-clínicos, que demonstraram que fulvestranto não tem atividade estrogênica agonista intrínseca. **Efeitos no câncer de mama avançado:** Dois estudos clínicos de fase III foram finalizados, com 851 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado que houve recorrência da doença ou após terapia endócrina adjuvante ou progrediu após terapia endócrina para doença avançada. Estes estudos compararam fulvestranto a um inibidor da aromatase de terceira geração, o anastrozol, em relação à segurança e à eficácia. **FASLODEX** mostrou taxa de resposta objetiva de 20,7% em um dos estudos e de 17,5% no outro, com benefício clínico a longo prazo. **FASLODEX** foi pelo menos tão eficaz quanto o anastrozol em termos de resposta objetiva, benefício clínico, tempo para progressão, tempo para falha de tratamento e qualidade de vida. **FASLODEX** mostrou maior duração de resposta em ambos os estudos. No estudo norte-americano, a duração média da resposta foi de 19,3 meses para **FASLODEX** e de 10,5 meses para o anastrozol. No outro estudo (no resto do mundo), a duração média da resposta foi de 14,3 e 14,0 meses para **FASLODEX** e anastrozol, respectivamente. Este dado somente é representativo da população estudada, e não pode ser assumido para pacientes de outras populações. Não há dados de eficácia que suportam o uso de **FASLODEX** em pacientes na pré-menopausa com câncer de mama avançado. **Efeitos no endométrio na pós-menopausa:** Os dados pré-clínicos de fulvestranto sugerem que ele não vai ter efeito estimulador no endométrio na pós-menopausa. Um estudo em voluntárias saudáveis na pós-menopausa mostrou que, em comparação ao placebo, fulvestranto 250 mg levou a significativa redução da estimulação do endométrio em pacientes previamente tratadas com 20 mcg por dia de etinil estradiol. Isso demonstra o potente efeito antiestrogênico no endométrio na pós-menopausa. **Propriedades Farmacocinéticas:** Após administração intravenosa ou intramuscular, fulvestranto é rapidamente depurado a uma taxa aproximadamente igual à do fluxo sanguíneo hepático (10,5 ml de plasma/min/kg). Entretanto, a injeção intramuscular de longa ação de **FASLODEX** mantém as concentrações plasmáticas de fulvestranto dentro de uma faixa estreita (de 2 a 3 vezes) em um período de pelo menos 28 dias após administrado. A administração de 250 mg de fulvestranto 1 vez ao mês (28 dias  $\pm$  3 dias) resulta em acúmulo limitado, atingindo-se o estado de equilíbrio depois de aproximadamente 3 a 6 doses. No estado de equilíbrio há uma diferença aproximada de 2 vezes entre os valores de  $C_{max}$  e  $C_{min}$  ( $C_{max}$  15,8  $\pm$  2,4 ng/ml,  $C_{min}$  7,4  $\pm$  1,7 ng/ml, AUC 328  $\pm$  48 ng.dias/ml). Os resultados dos estudos de fulvestranto em dose única são preditivos da farmacocinética com múltiplas doses. Nenhuma diferença no perfil farmacocinético de fulvestranto foi detectada com relação à idade (faixa de 33 a 89 anos). **Absorção:** Fulvestranto não é administrado por via oral. **Distribuição:** Fulvestranto mostrou distribuição rápida e extensa e o volume aparente de distribuição no estado de equilíbrio foi extenso (de aproximadamente 3 a 5 l/kg), o que sugere que a distribuição do composto é em sua maior parte extravascular. Fulvestranto teve alta ligação a proteínas plasmáticas (99%) quando em concentrações maiores do que aquelas para uso clínico. Frações lipoprotéicas de VLDL, LDL e HDL parecem ser os principais componentes ligantes. O papel da globulina de ligação do hormônio sexual, se existente, não pôde ser determinado. Nenhum estudo foi conduzido para determinar a ligação protéica competitiva droga a droga, como já relatado com interações deste tipo, envolvendo a ligação de albumina e  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida. **Metabolismo:** A biotransformação e a disponibilidade de fulvestranto em humanos foi determinada após administração intramuscular e intravenosa de fulvestranto marcado com  $^{14}C$ . O metabolismo de fulvestranto parece envolver combinações de várias vias análogas de biotransformação dos esteróides endógenos, incluindo oxidação, hidroilação aromática e conjugação com ácido glicurônico e/ou sulfato nas posições 2-, 3- e 17- dos núcleos esteroideais e oxidação da cadeia sulfoxido. O metabolismo de fulvestranto em humanos apresenta um perfil similar de metabólitos em relação a outras espécies. Os metabólitos identificados são menos ativos ou exibem atividade similar à de fulvestranto em modelos antiestrogênicos. Estudos usando preparações hepáticas humanas e enzimas humanas recombinadas indicam que a CYP 3A4 é a única isoenzima P450 envolvida na oxidação de fulvestranto; entretanto, as vias não-P450 parecem ser mais predominantes *in vivo*. **Excreção:** Fulvestranto foi rapidamente depurado pelas vias hepatobiliares, sendo a taxa global determinada pelo modo de administração. A excreção foi por via fecal e a eliminação renal dos metabólitos da droga foi desprezível (menor que 1%). **Dados de segurança pré-clínica:** **Toxicidade aguda:** A toxicidade aguda de **FASLODEX** é baixa. Em roedores, a dose letal mediana foi maior que 70 mg/kg após administração intramuscular (mais que 400 vezes a dose clínica), maior que 50 mg/kg após administração intravenosa e maior que 2000 mg/kg após administração oral. **Toxicidade crônica:** **FASLODEX** foi bem tolerado em todas as espécies animais nas quais foi testado. Nos estudos de toxicidade com doses intramusculares múltiplas em ratos e cachorros, a atividade antiestrogênica de **FASLODEX** foi responsável pela maioria dos efeitos vistos, particularmente no sistema reprodutor feminino, mas também em outros órgãos sensíveis a hormônios em ambos os sexos. Não houve evidência de outra toxicidade sistêmica em ratos com doses de até 10 mg/rato a cada 15 dias por 6 meses ou em cachorros com doses de até 40 mg/kg a cada 28 dias por 12 meses. Em estudos com cachorros, após administração oral e intravenosa, foram vistos efeitos no sistema cardiovascular (alterações discretas do segmento S-T no ECG com dose oral e parada sinusal em um cachorro com a dose intravenosa), mas esses efeitos ocorreram em animais expostos a doses bem mais altas de **FASLODEX** que aquelas administradas em pacientes ( $C_{max}$  > 40 vezes) e foram, então, considerados insignificantes para a segurança da dose clínica em humanos. **Mutagenicidade:** **FASLODEX** não mostrou potencial genotóxico. **Toxicologia reprodutiva:** **FASLODEX** mostrou efeitos sobre a reprodução e o desenvolvimento embrionário/fetal consistentes com sua atividade antiestrogênica, em doses similares à dose clínica. Em ratos, **FASLODEX** causou redução reversível da fertilidade das fêmeas e da sobrevivência do embrião (em doses de 0,01 mg/kg/dia e acima), distócia e incidência aumentada de anormalidades fetais, incluindo curvatura do tarso. As coelhas que receberam **FASLODEX** em dose  $\geq$  1 mg/kg/dia não mantiveram a gravidez e, em doses de até 0,25 mg/kg/dia, houve aumento do peso placentário e perda pós-implantação, mas sem efeito no desenvolvimento fetal. **Carcinogenicidade:** Um estudo de carcinogenicidade em ratos, por dois anos (administração intramuscular), mostrou aumento da incidência de células tumorais granulosa benignas de ovário em fêmeas que receberam altas doses, 10 mg/rato/15 dias. A indução nestes tumores é consistente com as alterações do mecanismo regulador (*feedback*) relacionada farmacologicamente em níveis gonadotrópicos causados por antiestrogênio nos ciclos dos animais. Entretanto, este achado não é considerado clinicamente relevante para o uso de fulvestranto em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado.

#### INDICAÇÃO

**FASLODEX** é indicado para o tratamento de mulheres de qualquer idade e que estejam na pós-menopausa, portadoras de câncer de mama localmente avançado ou metastático, previamente tratadas com terapia endócrina, independentemente se a pós-menopausa ocorreu naturalmente ou foi induzida.

#### CONTRA-INDICAÇÕES

**FASLODEX** é contra-indicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade à droga ou a qualquer componente da fórmula.

#### PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Fulvestranto é metabolizado primariamente no fígado. Em estudos clínicos em pacientes com câncer de mama avançado, **FASLODEX** foi administrado a pacientes com insuficiência hepática leve (concentração de alanina aminotransferase maior que o limite superior de normalidade mas menor que duas vezes este limite superior) e não houve relação definida entre o *clearance* de fulvestranto e a insuficiência hepática. O perfil de segurança em pacientes com insuficiência hepática leve foi similar ao visto em pacientes sem insuficiência hepática. Deve-se ter cuidado com o uso de **FASLODEX** em pacientes com insuficiência hepática de moderada a severa, nos quais o *clearance* pode estar alterado. Deve-se ter cuidado antes de tratar os pacientes que tenham *clearance* de creatinina menor do que 30 ml/min (ver item Propriedades Farmacocinéticas). Deve-se ter cuidado antes de tratar os pacientes com sangramento, trombocitopenia ou em uso de anticoagulante. **Uso durante a gravidez e a lactação:** Como esperado com um antiestrogênio potente, estudos em animais têm mostrado toxicidade reprodutiva (ver item Dados de segurança pré-clínica). Fulvestranto é encontrado no leite de ratas em níveis significativamente maiores do que os níveis plasmáticos. O risco potencial para humanos é desconhecido. Além disso, o uso de **FASLODEX** deve ser evitado em gestantes ou lactantes.

#### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Fulvestranto não inibe significativamente nenhuma das isoenzimas principais do citocromo P450 (CYP) *in vitro*, e resultados de um estudo de farmacocinética clínica envolvendo co-administração de fulvestranto com midazolam também sugerem que as doses terapêuticas de fulvestranto não terão efeito inibitório na CYP3A4. Em adição, apesar de o fulvestranto ser metabolizado pela CYP3A4 *in vitro*, o estudo clínico com rifampicina não mostrou alterações do *clearance* de fulvestranto quando induzido pela CYP3A4 e indiretamente sugere que o *clearance* do fulvestranto não será afetado pelo inibidor CYP3A4.

#### REAÇÕES ADVERSAS

Aproximadamente 47% dos pacientes apresentaram reações adversas. Entretanto, somente em 0,9% dos pacientes a terapia foi suspensa devido a eventos adversos. Os eventos adversos mais comumente relatados foram ondas de calor, náuseas e reações no local da injeção e foram geralmente leves. As reações adversas observadas nos estudos clínicos são apresentadas a seguir: **Muito comum (> 10%):** **Cardiovasculares:** Ondas de calor, que foram predominantemente leves. **Comum (> 1 a 10%):**  **Gerais:** Reações no local da injeção incluíram dor leve e transitória e inflamação em 7% dos pacientes (1% das injeções), quando administradas injeções únicas de 5 ml; Cefaleia, geralmente leve; Astenia, normalmente leve ou moderada. **Gastrointestinais:** Distúrbios gastrointestinais incluindo náusea, vômito, diarreia e anorexia, que foram geralmente leves. **Pele:** Rash, geralmente leve. **Urogenital:** Infecções do trato urinário, geralmente leves.

#### POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Adultos (Incluindo Idosas):** A dose recomendada é de 250 mg, a ser administrada por via intramuscular na nádega, com intervalos de 1 mês, em injeção única de 5 ml. É recomendado que a injeção seja administrada lentamente. **Crianças:** Não é recomendado o uso em crianças ou adolescentes, já que a segurança e a eficácia não foram estabelecidas nestes grupos etários. **Pacientes com Insuficiência Renal:** Não é recomendado ajuste de dose para pacientes com *clearance* de creatinina maior do que 30 ml/min. A segurança e a eficácia não foram avaliadas em pacientes com *clearance* de creatinina menor do que 30 ml/min (ver item Precauções e Advertências). **Pacientes com Insuficiência Hepática:** Não é recomendado ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática leve. A segurança e a eficácia não foram avaliadas em pacientes com insuficiência hepática de moderada a severa (ver item Precauções e Advertências). **Idosas:** Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosas. **Interações Que Necessitam Ajuste de Dose:** Não existem interações droga/droga conhecidas que necessitem ajuste de dose. **Instruções de Uso:** • Remova a seringa de vidro da embalagem e verifique se não está danificada. • Retire a agulha (SafetyGlide™) da embalagem. • Quebre o selo de plástico branco que cobre o conector da seringa para remover a borracha de proteção (ver Figura 1). Coloque a agulha (SafetyGlide™) e gire-a para fixá-la ao conector. • Remova o envoltório da agulha. • Retire o excesso de ar da seringa (uma pequena bolha de ar pode permanecer). • Para uso conveniente, o bisel deve ser orientado para cima, como mostra a Figura 2. • Administre na nádega. Ative imediatamente o sistema de proteção da agulha após a aplicação, empurrando a alavanca até que a agulha esteja completamente coberta (ver Figura 3). • Confirme visualmente que o dispositivo esteja protegendo completamente a agulha. Se isso não acontecer, descarte imediatamente a agulha em um recipiente adequado. • A agulha SafetyGlide™ não necessita ser esterilizada antes do uso (agulha estéril), portanto, não deve ser manuseada antes do uso. A Becton Dickinson garante que o conteúdo de sua embalagem, fechada ou não danificada, é estéril, não-tóxico e não-pirogênico.

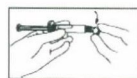


Figura 1

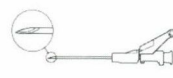


Figura 2  
Manter o bisel voltado para cima



Figura 3  
Ativação do dispositivo de proteção da agulha após o uso

#### SUPERDOSAGEM

Não há experiência em humanos com superdosagem. Estudos em animais não mostram outros efeitos além daqueles relacionados direta ou indiretamente à atividade antiestrogênica, que foram evidentes com doses altas de fulvestranto. Caso ocorra superdosagem, as pacientes devem ser tratadas sintomaticamente.

#### PACIENTES IDOSAS

Vide Posologia e modo de usar.

**PRODUTO NOVO; ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO SUA EFICÁCIA E SUA SEGURANÇA, QUANDO CORRETAMENTE INDICADO E UTILIZADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS, AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.**

MS - 1.1618.0114

Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097

Produzido por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG - Alemanha

para AstraZeneca do Brasil Ltda.

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo AstraZeneca, com exceção da marca

SafetyGlide™, de propriedade de Becton Dickinson and Company.

SafetyGlide™

Reorder number 305917

Representação autorizada por Becton Dickinson, Laagstraat 57, B-9140 Temse - Bélgica

CDS maio/02

Mai/03

SAC: 0800-145578



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

### c) Terceira página

- Título em inglês
- Abstract
- Keywords

### d) Quarta página

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

### e) Texto

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

## Referências bibliográficas

Devem ser ordenadas alfabeticamente, com base no último sobrenome do autor principal, e numeradas. As citações serão identificadas no texto por suas respectivas numerações sobrescritas. Para apresentação das referências, devem ser adotados os critérios do International Committee of Medical Journal Editors, os quais podem ser consultados no endereço eletrônico [www.pucrs.br/biblioteca/vancouver.htm](http://www.pucrs.br/biblioteca/vancouver.htm). Exemplos:

### a) Artigo em periódicos

DUPONT W, PAGE D. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 146-151.  
Obs.: Quando houver mais de seis autores, deve-se mencionar os três primeiros seguidos de *et al.*

### b) Capítulos de livros

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

### c) Livros

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

### d) Referência de trabalho apresentado em evento

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

### e) Referência de trabalho de autoria da entidade

AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION. Mammographic criteria for surgical biopsy of nonpalpable breast lesions. Report of the AMA Council on Scientific

Affairs. Chicago: American Medical Association. 1989; 9-20.

### f) Referência de tese

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

### g) Artigo de periódico em formato eletrônico

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

## Ilustrações

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

## Pontos a conferir

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





1. O resumo está de acordo com o abstract?  sim  não
2. Os unitermos estão de acordo com as keywords?  sim  não
3. Na terceira página, consta o título em inglês?  sim  não
4. A carta de autorização para publicar o artigo, com a assinatura do autor e co-autores, foi enviada?  sim  não
5. A divisão de tópicos está correta?  sim  não
6. O artigo está com o número máximo de laudas?  sim  não
7. Referências
  - a) O número de referências está correto?  sim  não
  - b) Todos os artigos citados no texto estão presentes nas referências?  sim  não
  - c) Todos os artigos presentes nas referências estão citados no texto?  sim  não
  - d) Os artigos estão digitados de acordo com as normas da RBM?  sim  não
  - e) Os artigos estão em ordem alfabética?  sim  não
8. Tabelas
  - a) As legendas são auto-explicativas?  sim  não
  - b) As tabelas apresentam autores que não estão presentes nas referências?  sim (acrescentar nas referências)  não
9. Figuras e fotos
  - a) As legendas são auto-explicativas?  sim  não
  - b) Todas as figuras/fotos estão citadas no texto e vice-versa?  sim  não
10. Os valores numéricos (principalmente porcentagens) estão calculados corretamente?  sim  não
11. O disquete a ser enviado contém todo o texto do artigo em Word?  sim  não
12. As fotos eletrônicas estão em formato JPG com 300dpi?  sim  não



# Valeriane®

NIKKHO

## Extrato Seco de Valeriana officinalis

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

*Prescrito em  
receituário comum.*



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

**PADRONIZADO COM 0,8% DE ÁCIDOS VALERÊNICOS**

### Posologia

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



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

**APRESENTAÇÃO** - Embalagem contendo 20 drágeas. **USO ADULTO E PEDIÁTRICO. COMPOSIÇÃO** - Cada drágea contém: Extrato Seco de Valeriana officinalis 50 mg (\*). (\*) Padronizado com 0,4 mg (0,8%) de ácidos valerênicos. **Nomenclatura Botânica, Família e Parte Utilizada da Planta:** Valeriana officinalis L., Valerianaceae, raiz. **INFORMAÇÃO TÉCNICA - VALERIANE®** é um medicamento fitoterápico, sem efeitos hepatotóxicos ou nefrotóxicos, à base de extrato seco de Valeriana officinalis, que contém sesquiterpenos (ácido valerênico e seus derivados - valeranal, ácido acetoxivalerênico e ácido hidroxivalerênico) e valepotriatos (dihidrovaltrato, valtrato e acevaltrato), estandarizados e estabilizados. Os valepotriatos possuem uma ação a nível do corpo amigdalóide e sobre o hipocampo, demonstrando uma certa semelhança com os timolépticos e com os benzodiazepínicos. Possuem, ainda, uma ação espasmolítica, provavelmente por influenciarem na entrada de cálcio nas células musculares. Os sesquiterpenos, cujo principal constituinte é o ácido valerênico - encontrado na Valeriana officinalis -, agem, a nível bioquímico, inibindo o sistema enzimático responsável pela degradação do ácido gama-aminobutírico cerebral, resultando numa redução da atividade do Sistema Nervoso Central e num efeito estabilizante sobre o Sistema Nervoso Autônomo, desta forma, restaurando seu equilíbrio. Não potencializa os efeitos depressores do álcool, nem os efeitos dos hipnóticos. Não causa fadiga e não interfere com atividades laborativas. **INDICAÇÕES - VALERIANE®** está indicado para o tratamento das alterações provocadas pelo desequilíbrio do Sistema Nervoso Autônomo, estados de tensão, estresse e nos distúrbios do sono. **CONTRA-INDICAÇÕES - VALERIANE®** está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS** - Durante a gravidez e lactação, o produto deve ser utilizado sob estrita orientação médica. Como qualquer outro medicamento, não se recomenda sua utilização no primeiro trimestre da gravidez. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS** - Até o momento, não foram observadas interações com outros medicamentos. **REAÇÕES ADVERSAS** - Em geral, VALERIANE® é bem tolerado. Entretanto, raramente, podem ocorrer sensações de queimação retroesternal, dispepsia, diarreia ou reações alérgicas cutâneas. Em indivíduos suscetíveis, raramente podem ocorrer efeitos semelhantes aos da cafeína, como taquicardia e insônia. Tais efeitos desaparecem com a interrupção do medicamento. **POSOLOGIA E MODO DE USAR** - Adultos: 1 a 2 drágeas, três vezes ao dia, por 21 dias. Após esse período, 1 drágea, duas vezes ao dia, a critério médico. Crianças acima de 10 anos: 1 drágea, duas vezes ao dia, a critério médico. Crianças até 10 anos: 1 drágea ao dia, a critério médico. **SUPERDOSAGEM** - Até o momento, não existem relatos de casos de superdosagem. **PACIENTES IDOSOS** - Não há advertências ou recomendações especiais, sobre o uso do produto em pacientes idosos. Reg. MS nº 1.0014.0070 - **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA** - Química e Farmacêutica Nikkho do Brasil Ltda. Rua Jaime Perdigão, 431/445 - Ilha do Governador - Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 21.920-240 - SAC: 0800 282 9911 e (9-021-21) 3393-4266.

\*A PERSISTÊNCIA DOS SINTOMAS O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

VEICULAÇÃO DIRIGIDA EXCLUSIVAMENTE À CLASSE MÉDICA

O maior risco de recorrência do câncer de mama ocorre durante os 5 primeiros anos após o diagnóstico.<sup>1</sup> A decisão inicial do tratamento pode proporcionar maiores benefícios para a paciente.<sup>2</sup>

Arimidex®.

Eficácia e melhor tolerabilidade no tratamento adjuvante do câncer de mama inicial para pacientes\* recém-diagnosticadas ou em tratamento com tamoxifeno.<sup>3, 4</sup>

Arimide  
Anastrozol



O único Inibidor da Aromatase  
aprovado em adjuvância.

1- Saphner T *et al.* Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14 (10): 2738-46. 2 - Aapro MS *et al.* Three years' follow-up from the ATAC trial is sufficient to change clinical practice: a debate. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 80 Suppl 1 : S3-11; discussion S13-8. 3 - The ATAC trialists' group/ Anastrozole alone or in combination with tamoxifen *versus* tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002; 359 (9324):2131-9. 4 - Boccardo F *et al.* Anastrozole appears to be superior to tamoxifen in women already receiving adjuvant tamoxifen treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82 Suppl 1: S6-S7.

\* Pós-menopausa com receptor hormonal positivo.

AstraZeneca   
ONCOLOGIA

Inovando pela vida.

AstraZeneca do Brasil Ltda. • Rodovia Raposo Tavares, km 26,9 • CEP 06707-000 • Cotia/SP  
ACCESS net/SAC 0800 145578 - [www.oncologia-az.com.br](http://www.oncologia-az.com.br)