

ISSN 0104-8058
volume 14
número 3
jul - ago - set/2004

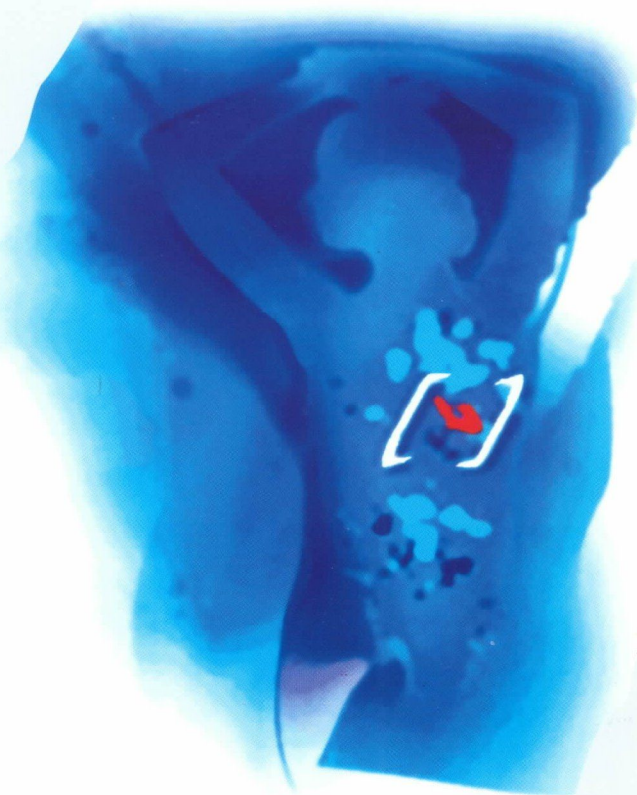
Revista Brasileira de

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.²

Femara pode ser prescrito como primeira terapia hormonal ou após a paciente ter recebido anti-estrógeno.¹

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 idosos:

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 idosos.

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, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior Efficacy of letrozole (Femara[®]) 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 - TM= 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 BrasileiraSBM - Praça Floriano, 55 - sala 801 - CEP 20031-050 - Centro - Rio de Janeiro-RJ
Tel.: (21) 2262-7306/2220-7111 - Fax: (21) 2524-6227/e-mail: secretaria@sbmastologia.com.br

volume 14

número 3

jul • ago • set/2004

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 Piato (SP)

Tesoureiro Geral

Flávia Maria Souza Clímaco (RJ)

Tesoureiro Adjunto

Waldeir José de Almeida Jr. (MG)

Conselho Deliberativo

Alfredo Carlos S. D. Barros (SP)

Comissão Científica

Diógenes Luiz Basegio (RS)

A Revista Brasileira de Mastologia é um veículo oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia, com periodicidade trimestral, e destina-se à publicação de material científico de relevância, dentro da área de atuação que representa, na forma de artigos originais, artigos de atualização e relatos de casos.

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 0104-8058

1. Mastologia - Periódicos I. Sociedade Brasileira de Mastologia.
CDU 618.1905
CDD 618.1905

Sumário

Revista Brasileira de Mastologia

ISSN 0104-8058

volume 14
número 3
jul • ago • set/2004

89 A polêmica sobre o aumento do risco de câncer de mama associado à reposição hormonal na menopausa não termina tão cedo

Editorial

Laurival A. de Luca

91 Ultra-sonografia tridimensional da mama: uma expectativa

Artigo Original

Three-dimensional ultrasound of the breast: a expectation

Silvio Silva Fernandes
Alkindar Soares Pereira Filho
Carlos Antônio Barbosa Montenegro
Hilton Augusto Koch
Maria de Lourdes de Almeida Lima

95 Início e periodicidade de rastreamento mamográfico e seguimento das lesões provavelmente benignas segundo modelo biológico matemático do crescimento tumoral

Artigo Original

Beginning and periodicity of mammographic screening and follow-up for the probable benign lesion based on the biological and mathematical model of tumoral growth

Cláudio Kemp
Simone Elias
Geraldo Rodrigues
de Lima

102 Cicatriz radiada: frequência e associação com lesões esclerosantes papilíferas e lesões precursoras do câncer mamário em espécimes cirúrgicos

Artigo Original

Radial scar: frequency and association with papillary and sclerosing lesions and precursors of breast cancer in surgical specimens

Filomena Marino Carvalho
Kátia Maciel Pincerato
Jesus Paula Carvalho

107 O exame intra-operatório do linfonodo sentinela na realidade brasileira

Artigo de Revisão

The intraoperative examination of the sentinel node for the Brazilian reality

Cícero de Andrade Urban
Cristina Pelizzon
Felipe Zerwes
Antônio Frasson

112 Carcinoma ductal *in situ* surgindo dentro de um fibroadenoma

Relato de Caso

Ductal carcinoma in situ arising in a fibroadenoma

Rosemar Macedo Sousa Rahal
Marise Amaral Rebouças Moreira
Renato Tavares Daher
Tatiana Ferrari Jacinto
Ruffo de Freitas Júnior

115 Adenoma da lactação gigante em gestante adolescente

Relato de Caso

Giant lactating adenoma in pregnant adolescent

Eduardo Bruno Giordano
Augusto César Peixoto Rocha
Ana Helena Pereira Correia
Cristos Pritsivelis
Afrânio Coelho de Oliveira
Maurício Magalhães Costa
José Carlos Jesus Conceição

119 Biópsia do linfonodo sentinela em tumor filóide de alto grau da mama

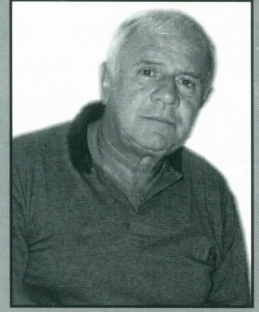
Relato de Caso

Sentinel lymph node biopsy in high grade phyllodes tumor of the breast

Gustavo Têdde
Racso Yule Queiroz

A polêmica sobre o aumento do risco de câncer de mama associado à reposição hormonal na menopausa não termina tão cedo

A imprensa médica, Qualis A, pode ser tão alarmante e sensacionalista quanto a imprensa leiga irresponsável!



Laurival A. de Luca
Professor emérito de Ginecologia da Faculdade de Botucatu/Universidade Estadual Paulista (UNESP); coordenador de Ensino de Mastologia do Instituto de Controle do Câncer

Dois estudos epidemiológicos de recente publicação, o Women's Health Initiative (WHI)⁽²⁾ e o Million Women Study (MWS)⁽³⁾, despertaram o temor latente do aumento do risco de câncer de mama (CM) em usuárias de terapia de reposição hormonal (TRH). Outra vez, as mulheres climatéricas e a classe médica imergiram em oceano de dúvidas, preocupação e sentimento de culpa. Os menos avisados, talvez a maioria de oncologistas, cardiologistas e um número sem fim de obstetras e ginecologistas, viram renascer a mensagem apocalíptica do *tratamento maldito*. A indústria farmacêutica, em pânico, busca desorientada novas alternativas, ou, em exaltação, lança açodada seus medicamentos não-esteroidais, visando a remover os antigos e eficientes estrogênios e procurando, em frenética campanha, substituir progestagênios de recente e de antiga consagração por fármacos mal conhecidos.

Cabe questionar, em defesa da verdade científica, por que os componentes associados da TRH não se mostraram culpados nas fases I, II e III de suas pesquisas. Por que, antes da contestação da sua inocuidade, não foram levantados indícios do risco? Como explicar a imensidão do abismo entre o conhecimento farmacológico dos esteróides sexuais e o aumento do risco de CM? Epidemiologistas, solucionem o enigma: se a progesterona causa câncer de mama, por que não se opõem à gravidez em jovens tratadas da doença? Por que não recomendam, sem restrições, a ooforectomia a portadoras de câncer de mama antes da menopausa? Por que estrogênios e progesterona sintéticos, usados nos contraceptivos hormonais orais em doses farmacológicas 20 vezes superiores às da TRH, não aumentam o risco? Por que o câncer de mama prevalece em mulheres na pós-menopausa, quando só há vestígios plasmáticos de estrogênio, e nada de progesterona? Por que não castrar na menacma para prevenir o câncer de mama, tão logo cumpridas as gravidezes programadas? Por que são recomendadas altas doses de progesterona a pacientes com CM metastático? Por que numerosas investigações observacionais não mostraram qualquer risco?

Por que as mulheres cujo CM foi diagnosticado durante o uso de TRH parecem ter melhor prognóstico? E por que portadoras atuais de CM, ex-usuárias, apresentam tumores menos agressivos do que aquelas que nunca utilizaram reposição hormonal?

Uma particular investigação realizada no Centro de Avaliação em Mastologia, em Botucatu⁽³⁾, comparando 157 portadoras de CM ex-usuárias de TRH (tempo médio de uso = 3,7 anos) com 97 portadoras não-usuárias, mostrou que, na pós-menopausa, ex-usuárias de TRH apresentam tumores malignos de melhor prognóstico que mulheres que passaram pelo tratamento. Essa conclusão teve como base as seguintes observações:

- volume médio do tumor menor ($p < 0,001$);
- predomínio de cirurgias conservadoras ($p < 0,0001$);
- maior número de tumores receptores hormonais positivos ($p < 0,0001$);
- não houve correlação entre TRH e marcadores HER-2 e p53.

Assim, na falta de evidências científicas respaldadas em estudos bem delineados, aleatórios e prospectivos, as perguntas não têm sentido. Esses são os argumentos contrários ao uso da TRH? É possível sua validade. Aceitá-los, no entanto, implica o reconhecimento de que toda pesquisa clínica, experimental e epidemiológica realizada antes de 2002 era falsa, induzindo-nos a erros desastrosos, com conseqüências imperdoáveis.

Temos saída? Acho que sim. Os dois estudos indicados no começo deste artigo, responsáveis pela celeuma, merecem críticas que não cabem ser discutidas nessa comunicação. O WHI não evidenciou aumento de risco para CM com a reposição mediante uso de estrogênios⁽⁴⁾.

Em resumo, as evidências atuais me autorizam a tecer as seguintes recomendações para nossa utilização prática e objetiva da TRH:

- 1) a TRH combinada contínua ou seqüencial está associada a maior risco relativo de incidência de CM. Aumenta o risco com a duração do tratamento;
- 2) o risco desaparece com a suspensão do tratamento (para tranqüilidade de ex-usuárias);
- 3) não ha evidências de que outros fatores (história de lesões proliferativas e de antecedentes hereditários) aumentam o risco em usuárias;
- 4) o uso isolado de estrogênios não aumenta o risco de CM. Ao contrário, diminui, e sua utilização não deve ser desencorajada, quando indicada, em mulheres sem útero. O pequeno risco de acidente vascular cerebral (AVC) deve ser comunicado às pacientes, recomendando-se o tratamento com pequenas doses e por tempo limitado⁽⁴⁾;
- 5) em mulheres com útero, o uso prolongado requer proteção endometrial pela progesterona. Embora não tenhamos evidências sobre risco/benefício, sugerimos o uso trimestral durante 14 dias;
- 6) a tibolona tem menor risco e é alternativa adequada;
- 7) o maior inconveniente do uso da progesterona (em TRH combinada) é aumentar a densidade radiológica das mamas, diminuindo a sensibilidade diagnóstica da mamografia, o que não implica, necessariamente, aumento de risco;
- 8) seja qual for o esquema escolhido, a reposição hormonal só merece indicação se houver sintomas ou sinais evidentes de hipoestrogenismo. O tratamento pode ser mantido durante três a cinco anos, após o qual a enorme quantidade de novas informações será avaliada, norteando a interrupção ou a continuidade do tratamento;
- 9) a prudente individualização e a seleção de cada caso devem prevalecer sobre estudos epidemiológicos contraditórios. Mas, em qualquer caso, as pacientes precisam ser esclarecidas acerca dos benefícios e dos eventuais riscos, no mínimo para proteção judicial do médico;
- 10) mais de 60 anos de experiência clínica universal respaldam o reconhecimento da resposta gratificante da qualidade de vida à reposição hormonal bem orientada. As evidências atuais não são suficientes para justificar a arrogante e imprudente condenação da TRH.

As mulheres que foram tratadas de CM, e estão aparentemente curadas, podem receber tratamento hormonal quando portadoras de síndrome climatérica?

Não há respostas definitivas. Dois trabalhos recentes apresentam resultados divergentes. Em 2001, numa metanálise de 11 estudos observacionais com grupo controle⁽⁵⁾, foram verificadas recidivas em 4,2% das que receberam TRH *versus* 5,4% das que não a receberam, ou seja, resultados favoráveis. Em fevereiro de 2004, Holmberg e Anderson⁽⁶⁾, publicaram os resultados de trabalho prospectivo e randomizado. Essa investigação foi suspensa porque os resultados mostraram recidivas de 14,4% entre as que passaram por TRH *versus* 4,09% entre as que não passaram. Portanto, resultados muito desfavoráveis. Neste último trabalho, porém, há fatores de confusão que deixam algumas dúvidas: não há menção da idade nos dois grupos, cerca de um quarto dos casos, nos dois grupos, era de axilas positivas e grande número de pacientes não foi submetido a cirurgias conservadoras, levantando a suposição de que os tumores eram grandes. Se existiam pacientes jovens nos dois grupos, e levando-se em conta outros fatores de pior prognóstico (axila positiva e tumores volumosos), os resultados devem ser considerados com cautela.

Referências bibliográficas

1. WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the WHI randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
2. BERAL V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
3. NAHÁS EP, LINDSAY SC, UEMURA G, NAHÁS J, VÉSPOLI HM, DALBEN I et al. Influência da terapêutica hormonal prévia ao diagnóstico do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa. In press 2004.
4. WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
5. COL NF, HIROTA LK, ORR RK et al. Hormone replacement therapy after breast cancer: a systematic review and quantitative assessment of risk. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2357-63.
6. HOLMBERG L, ANDERSON H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer: is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363: 453-5.

Ultra-sonografia tridimensional da mama: uma expectativa

Three-dimensional ultrasound of the breast: a expectation

Silvio Silva Fernandes¹
Alkindar Soares Pereira Filho²
Carlos Antônio Barbosa Montenegro³
Hilton Augusto Koch⁴
Maria de Lourdes de Almeida Lima⁵

Resumo

Neste trabalho foram estudadas imagens sólidas das mamas, em 30 pacientes, através de ultra-sonografia tridimensional (US 3D) e mamografia num estudo comparativo, tendo-se como padrão-ouro a histopatologia. Obteve-se como resultado deste trabalho uma especificidade para a US 3D de 100% e uma sensibilidade de 61%. O valor preditivo positivo para a US 3D foi de 100%, e o valor preditivo negativo, de 63%. Para a mamografia os índices encontrados foram: 77% de sensibilidade e 83% de especificidade. Valor preditivo positivo de 87% e valor preditivo negativo de 71%. As imagens da US 3D foram classificadas como: padrão retrátil (malignidade) e padrão compressivo (benignidade). As mamografias foram classificadas conforme a classificação Bi-Rads. Os resultados corroboraram o objetivo do trabalho, que foi demonstrar a eficiência da US 3D diante da lesão sólida da mama já existente, visto que a sua especificidade foi muito alta.

Abstract

Thirty patients with breast solid images were studied through three-dimensional ultrasound (3D US) compared with mammography, using histopathology as gold standard. The 3D US images were classified as: retractile pattern (malignancy) and compressive pattern (benign). Mammograms were classified according to Bi-Rads classification. Specificity of 3D US was 100% and sensitivity was 61%. The positive predictive value for 3D US was 100% and the negative predictive value was 63%. Specificity of mammography was 83% and sensitivity was 77%. The positive predictive value for mammography was 87% and the negative predictive value was 71%. The results confirm the efficacy of 3D US, when there is a pre-existent solid lesion on the breast, as its specificity was very high. This is a new method with on evolution machines. With the education of the medical operator, allied to the evolution of machines, 3D US will be of great value on research of breast diseases.

Unitermos

Mamografia
Ultra-sonografia tridimensional
Câncer de mama
Padrão retrátil
Padrão compressivo

Key words

Mammography
Three-dimensional ultrasonography
Breast cancer
Retractile standard
Compressive standard

Recebido em 30/6/2001.

Aceito para publicação em 15/1/2004.

1. 28^ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro; Universidade Gama Filho (UGF).

2. 28^ª Enfermaria da Santa Casa/RJ.

3. Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); Clínica de Ultra-Sonografia Botafogo.

4. UFRJ; Serviço de Radiologia da Santa Casa/RJ.

5. UFRJ; Clínica de Ultra-Sonografia Botafogo.

Trabalho realizado para obtenção do título de mestrado junto ao Departamento de Radiologia da UFRJ, desenvolvido na Clínica de Ultra-Sonografia Botafogo e no Serviço de Ginecologia da Santa Casa/RJ.

Introdução

O câncer de mama vem tendo aumento importante no número de novos casos, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Em alguns países essa doença já representa a principal causa de mortalidade da população feminina e grave problema de saúde pública, pois as despesas com pacientes apresentando neoplasias de mama são altas.

A ultra-sonografia surgiu das aplicações técnicas ao desenvolvimento dos sonares, no período entreguerras, na detecção de submarinos e de cardumes de peixes na pesca industrial⁽¹¹⁾.

Em 1952, Wild e Reid realizaram os primeiros estudos que deram início ao desenvolvimento da ultra-sonografia mamária⁽¹⁴⁾. Os grupos de Wagai e Kobayashi, no Japão, e de Kossof e Jellins, na Austrália, publicaram os primeiros estudos clinicamente importantes no início dos anos 1970⁽¹⁴⁾. A partir de então o método começou a ser utilizado, tendo havido um contínuo aprimoramento dos equipamentos, com melhor resolução da pele até uma profundidade de cerca de 5cm.

A necessidade de boa resolução espacial é indiscutível, entretanto o parâmetro mais importante para boa imagem da mama é a resolução do contraste, que determina a habilidade de demonstrar variações sutis entre o tecido normal e o patológico.

A ultra-sonografia tridimensional (US 3D) engloba a imagem formada dos ecos ultra-sonográficos distribuídos num espaço tridimensional, enquanto a ultra-sonografia bidimensional (US 2D) aplica a imagem num plano bidimensional. A imagem da US 3D é processada em três etapas: 1. aquisição de dados 3D; 2. construção de módulos contendo as informações 3D; e 3. projeção e visibilização dos dados 3D num plano 2D⁽¹⁴⁾. A sonda (**Figura 1**) utilizada possui 5-13MHz para aquisição de volume com 30° acoplados ao Voluson 530D (Medison-Kretztechnik, Zipf, Áustria).

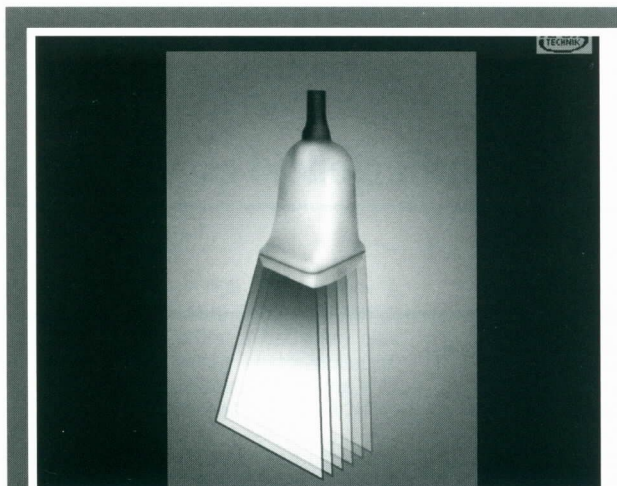


Figura 1: Sonda de volume linear para pequenas partes e 5-13MHz para aquisição de volume⁽¹¹⁾

A ultra-sonografia 3D fornece dados confiáveis a respeito da forma da lesão. Com frequência, os fibroadenomas apresentam base redonda, como uma moeda paralela à pele, embebida no tecido mamário. Além disso, a ultra-sonografia bidimensional em tempo real não é, na maioria das vezes, adequada para fornecer compreensão clara do aspecto da lesão tridimensional nos casos de formas mais complexas de fibroadenomas com imagens irregulares ou com lobos. Os conjuntos de dados (*datasets*) de volume da US 3D mostram compressibilidade da lesão objetiva maior do que a US 2D, porque, durante a palpação, a lesão é móvel e a probabilidade aumenta para que a ultra-sonografia 2D faça aferições de diâmetro profundidade-eixo, em diferentes posições, com a consequência de medir distâncias incorretas. A comparação da morfologia tridimensional da lesão antes e após a compressão com *datasets* de ultra-sonografia 3D fornece medidas corretas de *slices* (cortes). Existem três padrões teciduais predominantes circundando a lesão mamária e visíveis no plano frontal⁽¹⁷⁾: o *padrão compressivo* associado a lesões benignas, como os fibroadenomas; o *padrão retrátil* (**Figura 2**), que é muito sugestivo de malignidade; e o terceiro padrão, o *indeterminado*, teria a combinação dos padrões retrátil e compressivo⁽¹⁸⁾.

O objetivo desta pesquisa é definir o padrão das imagens 3D nos nódulos sólidos palpáveis da mama e compará-lo com os achados na mamografia e no exame histopatológico.

Material e método

Trata-se de estudo prospectivo, duplo-cego, onde o examinador que realiza a US 3D não sabe dos achados da mamografia, e o que realiza a mamografia não sabe dos achados da US 3D.

As pacientes, que apresentam lesões sólidas palpáveis nas mamas, independentemente de raça, sexo e patologias prévias de mama, porém com idades superiores a 34 anos completos, foram examinadas no Ambulatório de Mastologia da 28ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, Serviço do prof. Alkindar Soares, encaminhadas ao Serviço de Radiologia da Santa Casa da Misericórdia/RJ, serviço do Prof. Hilton Koch, para realizar o exame de mamografia, assim como à Clínica de Ultra-Sonografia Botafogo para a realização da US 3D. Após todos os exames de imagens realizados, as mesmas foram submetidas a confirmação histopatológica, quer pela biópsia excisional, quer pela biópsia incisional.

Os procedimentos de biópsias foram realizados no centro cirúrgico da 28ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia/RJ.

Todos os casos evidenciados foram investigados com transdutor de volume 3D linear, 5-13MHz, com 30° de setor de volume, combinado com o Voluson 530D (Medison-Kretztechnik, Zipf, Áustria).

Tabela – Classificação das imagens

	Benigna	Maligna
Forma	Ovalada, com o maior eixo paralelo à pele	Irregular, com o maior eixo perpendicular à pele, ou arredondada
Textura	Hipoecóica	Hipoecóica ou heterogênea
Bordas	Regulares com halo hiperecótico	Irregulares
Padrão 3D	Compressivo	Retrátil

As mamografias foram realizadas no mamógrafo Senographe DMR, da General Electric, com processadora Kodak. As imagens foram classificadas conforme a classificação de Bi-Rads.

Resultados

Apresentam-se 30 casos nesta pesquisa.

Destes, 23 pacientes são brancas e sete são negras. As idades variaram de 35 a 86 anos, sendo a maior incidência na quinta década de vida, com 12 pacientes.

As tumorações sólidas variaram de 1cm a 6cm de tamanho, com a localização mais freqüente no quadrante superior externo (QSE), com 20 casos; cinco casos retroaxilares; um caso no quadrante inferior externo (QIE); dois casos no quadrante inferior interno (QII); e um caso no quadrante superior interno (QSI).

A mama mais acometida foi a direita, com 16 casos; houve 14 na esquerda.

O resultado da ultra-sonografia 3D teve 23 casos compatíveis com o histopatológico, três não-compatíveis, um não-classificável e três indeterminados.

Os três casos não-compatíveis tiveram como resultado histopatológico *carcinoma ductal infiltrante*. No caso não-classificável, o achado histopatológico foi de tecido mamário denso e fibrosado. Os três indeterminados foram compatíveis com *carcinoma ductal infiltrante* (dois casos) e *processo inflamatório* (um caso).

A mamografia teve 24 casos compatíveis com a histopatologia, quatro não-compatíveis e dois não-visualizados.

Os quatro casos não-compatíveis com a mamografia foram confirmados pela histopatologia como *carcinoma ductal infiltrante* (dois casos), *fibroadenoma* (um caso) e *hiperplasia fibroadenomatosa* (um caso).

Os dois casos não-visualizados foram *fibroadenomas*.

A seguir mostramos uma imagem de padrão retrátil e uma de padrão compressivo, de nossa casuística.

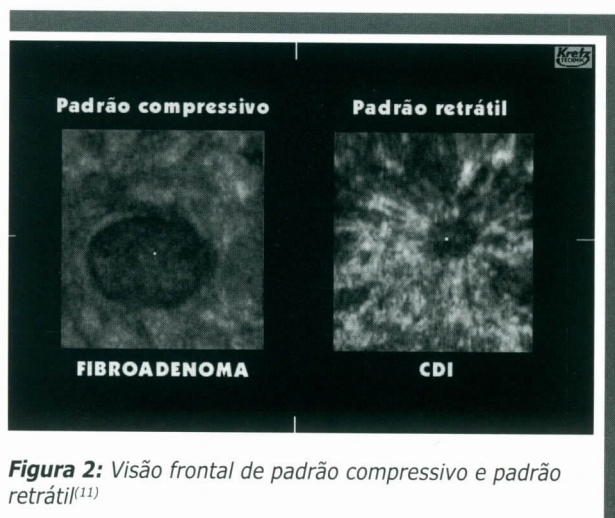


Figura 2: Visão frontal de padrão compressivo e padrão retrátil⁽¹¹⁾

Discussão

Deve-se ter em mente que o método ultra-sonográfico 3D está em fase inicial de observação quanto às características das imagens, portanto, com a educação dos olhos do operador, a tendência é cada vez mais ao acerto. Esse fato é de suma importância, pois nesta pesquisa pode-se verificar a melhor acuidade do operador ao longo da casuística.

A melhor indicação da US 3D é para mamas mais densas (pacientes mais jovens ou usuárias de hormônios), pois justamente por esse fator ocorreu a primeira falha da mamografia.

Outra grande indicação seria a complementação de resultados de mamografias com categoria 0 ou categoria III Bi-Rads, pois nesses casos a mamografia deixa dúvida quanto à imagem.

Fica claro que as imagens das lesões sólidas até o momento são mais bem estudadas e diagnosticadas quando a lesão é mais profunda no parênquima e tem um diâmetro menor do que 4cm, pois as retrações do parênquima circunvizinho à lesão são mais facilmente

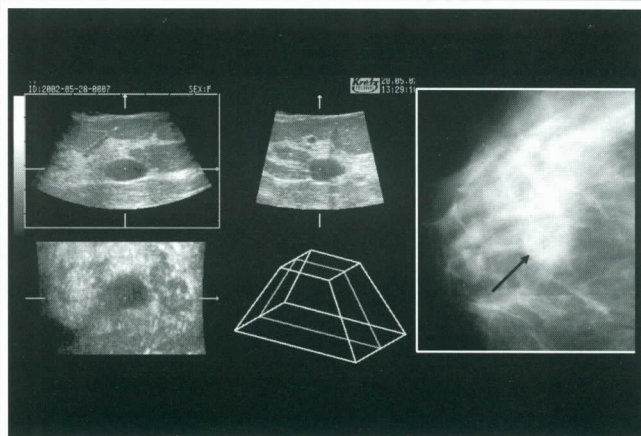


Figura 3: Caso 29 – Fibroadenoma (padrão compressivo); à dir., mamografia craniocaudal

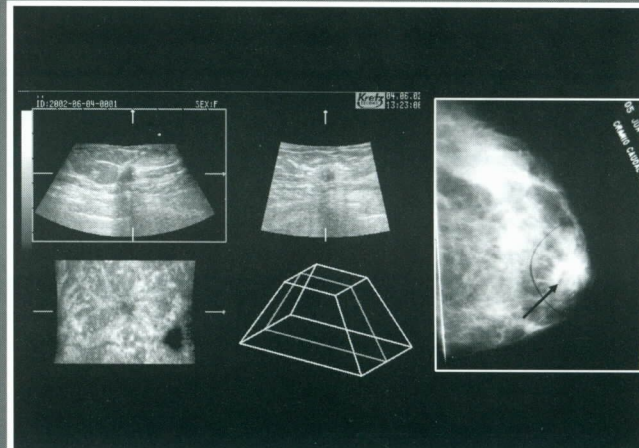


Figura 4: Caso 30 – Carcinoma ductal infiltrante (padrão retrátil); à dir., mamografia craniocaudal (imagem espiculada)

identificadas. Esse fato atenua-se quando colocamos o ponto de corte mais nas extremidades das lesões.

Não foi de grande valia o estudo com Doppler nas lesões sólidas das mamas, visto que somente evidenciava-se o Doppler em região peritumoral, e mesmo assim de fraca intensidade.

Em suma, é seguro dizer que os volumes da US 3D com movimento de imagem paralelo e sincrônico nos planos ortogonais correspondentes e modos 3D de representação diferentes oferecem análise dinâmica de detalhes anômicos das mamas, como, por exemplo, distorção

tecidual da arquitetura em casos de câncer de mama ou relação espacial no câncer de mama multifocal.

O alvo 3D oferece correlação de posições correta ou errada da agulha fina ou grossa durante a biópsia e influencia o procedimento em cada caso.

Tendo em vista os casos ilustrados anteriormente, poder-se-ia declarar que a US 3D da mama é exame intervencionista e de diagnóstico valioso, adequado à prática diagnóstica diária, e acréscimo importante à US 2D de mama, oferecendo novos aspectos propedêuticos para diferenciar lesões de mamas benignas de malignas.

Referências bibliográficas

1. ANDERSON MD. Oncology, Case Reports & Review. 1992. Vol. 7, n. 4.
2. BLAND KI, COPELAND III E. A mama: tratamento compressivo das doenças benignas e malignas. São Paulo: Manole, 1994.
3. COSTA MM. Câncer de mama para o ginecologista. Rio de Janeiro: Revinter, 1994.
4. EIRAS AL, KOCH HA, PEIXOTO JE. Parâmetros envolvidos na qualidade da imagem mamográfica: revisão dos fundamentos teóricos. Rev. Imagem 2000; 22: 143-8.
5. FERREIRA RS, PEIXOTO JE, KOCH HA, DREXLER G. Mamografia de alta resolução: uma avaliação do risco e do benefício. Radiol Bras 1998; 31: 221-6.
6. FRANCO JM. Mastologia: formação do especialista. São Paulo: Editora Ateneu, 1997.
7. KOCH HA, AZEVEDO CM, BOECHAT AL et al. Radiologia da mama: qualidade em mamografia. Radiol Bras 1996; 29: 257-69.
8. 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.
9. KOCH HA, RIBEIRO ECO, TONOMURA ET. Radiologia na formação do médico geral. Rio de Janeiro: Revinter, 1997.
10. LAMAS JM, PEREIRA MG, KOCH HA. Avaliação dos resultados de exames mamográficos para detecção precoce do câncer de mama em mulheres assintomáticas no Distrito Federal. Radiol Bras 2000; 33: 161-7.
11. MONTENEGRO CAB, REZENDE FILHO J, LIMA MLA. Ultra-som tridimensional. Atlas Comentado. Rio de Janeiro: Guanabara-Kogan, 2001.
12. MONTENEGRO CAB, LIMA MLA, LEITE SP, MATHIAS ML, REZENDE FILHO J. Ultra-som tridimensional da mama: um novo enfoque. Femina 2001; 29: 39.
13. OLIVEIRA C, LUNA M, ALMEIDA L. Lesões impalpáveis da mama: procedimentos invasivos. Rio de Janeiro: Revinter, 2000.
14. PASTORE AR, CERRI GG. Ultra-sonografia obstetrícia/ginecologia. Savier 2000; 54: 723.
15. RIBEIRO RC, SALTZ R. Cirurgia da mama. Rio de Janeiro: Revinter, 2001.
16. ROTTEN D, LEVAILLANT JM, ZERAT L. Analysis of normal breast tissue and of solid breast masses using three-dimensional ultrasound mammography. Ultras Obstet Gynecol 1999; 14: 114.
17. WEISMANN CF, FOSTNER R, PROKOP E, RETTENBACHER T. Three-dimensional targeting: a new three-dimensional ultrasound technique to evaluate needle position during breast biopsy. Ultras Obstet Gynecol 2000; 16: 359.
18. WEISMANN CF. Comunicação pessoal.

Endereço para correspondência

Silvio Silva Fernandes
Av. Embaixador Abelardo Bueno, 3.100/303
Barra da Tijuca
CEP 22775-040 – Rio de Janeiro-RJ
Telefax: (21) 2421-3040
e-mail: silviofernandes@ig.com.br

Início e periodicidade de rastreamento mamográfico e seguimento das lesões provavelmente benignas segundo modelo biológico matemático do crescimento tumoral

Cláudio Kemp
Simone Elias
Geraldo Rodrigues de Lima

Beginning and periodicity of mammographic screening and follow-up for the probable benign lesion based on the biological and mathematical model of tumoral growth

Resumo

A maioria dos ensaios clínicos controlados realizados sobre o rastreamento mamográfico mostra uma diminuição de cerca de 30% da mortalidade do câncer de mama, mais evidente nas mulheres acima dos 50 anos. O intervalo ideal de realização dos exames é ainda um ponto divergente, sendo que a maior parte das instituições norte-americanas orienta para um intervalo anual e o maior número dos países europeus tende a intervalos bienais. Tabar *et al.* mostraram um comportamento biológico diverso entre diferentes faixas etárias: o tempo de permanência média e também o tempo de duplicação tumoral revelaram-se menores nas mulheres mais jovens, concluindo que estas possuem tumores de crescimento mais rápido. Por meio desses dados, e considerando-se que o diâmetro mínimo de um tumor visível à mamografia é de cerca de 0,5cm, foi estabelecido um modelo biológico para o cálculo do diâmetro tumoral segundo seu tempo de duplicação conforme a faixa etária. Fundamentado nesse modelo justificou-se o intervalo do rastreamento mamográfico anual em mulheres entre 40 e 49 anos e bienal naquelas acima de 50 anos, exceto quando sob reposição hormonal ou alto risco. Justificou-se também, nas lesões provavelmente benignas, a realização do primeiro controle em seis meses, o que depois é feito anualmente.

Abstract

Most clinical and well-designed trials using mammographic screening have shown a reduction of about 30% of breast cancer mortality, mainly in women over 50 years old. The ideal interval for mammography is not a consensus. Most American institutions advise an interval of one year while most European countries indicate this exam every two years. Tabar et al. (2000) showed a variable biological behavior among the different age ranges: the average time of permanence and also the tumoral duplication period revealed to be smaller in young women. It may suggest that these women have a quickest tumor growth. Based on these data and taking into account that the minimal diameter for a mammographic visible tumor is around 0.5cm, a biological model was set up to calculate the tumor diameter, according to the duplication time considering the age. This model justifies the annual interval of mammographic screening for women between 40 and 49 years old and the biannual one for women over 50, except for patients under hormone treatment or with high risk for cancer. Also, the first control for patients with probable benign lesions should be within six months, with an annual follow-up.

Recebido em 16/3/2004.

Aceito para publicação em 30/6/2004.

Unitermos

Crescimento celular
Mamografia
Neoplasias mamárias

Key words

Cellular growth
Mammography
Breast neoplasm

Introdução

A maneira de determinar a periodicidade ideal do rastreamento depende do crescimento tumoral.

Há um período, ainda dentro da fase pré-clínica, em que o tumor é identificável pelo exame mamográfico. Esse período é definido como *tempo de permanência média* (TPM) e se constitui no intervalo da oportunidade para se detectar precocemente o tumor. Baseando-se no TPM pode-se estabelecer qual o intervalo mais adequado para o rastreamento.

Os primeiros relatos sobre fração de crescimento tumoral em câncer de mama foram feitos por Gershon-Cohen *et al.*⁽⁴⁾, com base na observação de duas ou mais mamografias sucessivas antes da biópsia para o diagnóstico definitivo. Obteve-se o tempo médio de duplicação de 120 dias (variação de 23 a 209 dias). Spratt e Spratt⁽¹⁵⁾, apoiados em radiografias sucessivas de tumor primário ou metastático de pulmão, calcularam o tempo de duplicação (TD) em 83 dias (variação de 16 a 426 dias). Phillipe e Le Gal⁽¹³⁾ reportaram a fração de crescimento do tumor a partir de nódulos cutâneos de câncer de mama recidivados após tratamento, com média de 40 dias (variação de três a 211 dias). Outros estudos basearam-se em seguimento de metástases não-tratadas por quimioterapia, com média de 17,1 dias (variação de 3,4 a 86,1 dias)⁽⁸⁾, ou, indiretamente, nas porcentagens de células na fase de síntese de DNA por meio do índice de incorporação da timidina⁽¹⁰⁾, resultando em TD de 23,8 dias ou, ainda, observações em cultura de tecidos com TD de 24 a 36 horas⁽¹⁶⁾.

Esses valores tão distintos foram provenientes de observações de tumores avançados ou metastáticos, ou de pesquisas *in vitro*, feitas em condições ideais.

Mais próximos da condição real, alguns relatos sobre a determinação da fração de crescimento tumoral em mulheres assintomáticas por programas de rastreamento surgiram na literatura^(1, 5, 6, 16). Esses autores analisaram dados obtidos do Projeto de Demonstração de Detecção do Câncer de Mama [(Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP))] que permitiram obter esclarecimentos sobre o comportamento biológico do câncer na fase pré-clínica. Cálculos da fração de crescimento tumoral a partir do intervalo de tempo do menor tamanho (2,1mm), no qual nenhum câncer foi diagnosticado pelo exame mamográfico, até sua detecção, mostraram um tempo de duplicação médio de 325 dias (variação de 109 a 944 dias).

Esse programa, no entanto, sofreu críticas pelo fato de a amostragem não ter sido baseada na população e também por não ter sido aleatória (não houve grupo de controle). Além de revelar tendenciosidade, não foi possível testar os benefícios do programa.

A maioria dos ensaios clínicos aleatórios controlados evidenciou redução significativa na mortalidade

dessa doença, mostrando quais grupos etários são mais beneficiados pelo rastreamento: em mulheres entre 50 e 69 anos com mamografia em intervalos de dois anos houve um impacto real sobre a mortalidade por câncer de mama^(7, 14), embora estudos isolados não mostrem o mesmo resultado⁽¹¹⁾.

Em 2000, na avaliação feita 20 anos depois do programa de rastreamento aleatório em dois municípios suecos, Tabar *et al.*⁽¹⁷⁾ observaram uma redução de 30% na mortalidade numa população de 133.065 mulheres entre 40 e 74 anos. A redução foi de 34% naquelas entre 50 a 74 anos (intervalo de 33 meses entre os exames) e de 13% nas entre 40 e 49 anos (intervalo de 24 meses entre os exames). Nesse estudo os autores encontraram um TPM dos cânceres de mama das mulheres entre 40 e 49 anos de 1,7 ano; na faixa de 50 a 59 anos, de 3,3 anos; e na faixa de 60 a 69 anos, de 3,8 anos. Esses dados mostraram que o tempo de duração da fase pré-clínica das mulheres mais jovens foi praticamente a metade daquele das mais idosas, demonstrando que a taxa de crescimento varia com a idade⁽¹²⁾. Conclui-se que o TPM das mulheres jovens (1,7 ano) reduz a probabilidade de um câncer ser identificado por mamografia em um rastreamento realizado a cada dois anos, tendo o seu benefício potencial obviamente diminuído quando feito nesse intervalo.

Ainda nesse estudo, os autores estimaram o tempo de duplicação do volume tumoral, baseando-se no tamanho de neoplasias diagnosticadas nas mamografias e no intervalo entre os exames. Calcularam que esse tempo é de 178 dias nas mulheres entre 40 e 49 anos e de 255 dias nas entre 50 e 74 anos. Segundo estimativas desse estudo, a redução da mortalidade por câncer de mama no grupo de mulheres entre 40 e 49 anos aumentaria para 19% caso esse exame fosse repetido anualmente.

Desejando-se transpor esses cálculos de duplicação do volume tumoral para a prática do diagnóstico, buscou-se um modelo matemático que estimasse esses valores na leitura biplanar da mamografia.

Material e método

Com base no tempo de duplicação do volume tumoral estimado nos trabalhos de Tabar *et al.*⁽¹⁷⁾ calculamos o diâmetro do tumor segundo o modelo biológico matemático exposto a seguir. Estabelecemos o diâmetro tumoral inicial de 0,5cm, o que corresponde à possibilidade de detecção no exame mamográfico.

Considerando a relação entre o raio de duas esferas, quando se duplica o volume, teremos:

$$\begin{aligned}
 V_1 &= \text{volume inicial} \\
 V_2 &= \text{volume duplicado} \\
 V_1 &= 4/3 \pi R_1^3 & V_2 &= 4/3 \pi R_2^3 \\
 V_1 &= 2 \cdot V_2 \\
 4/3 \pi R_2^3 &= 2 \cdot 4/3 \pi R_1^3 \\
 R_2^3 &= 2 \cdot R_1^3 \\
 R_2 &= R_1 \cdot \sqrt[3]{2} \\
 \sqrt[3]{2} &\cong 1,259
 \end{aligned}$$

Portanto R_2 é 26% maior que R_1 ($1,259 \cong 26\%$).

Conclui-se ainda que após a duplicação do volume tumoral, o raio inicial aumenta cerca de 26%, portanto o diâmetro aumenta também aproximadamente 26%.

Considerando-se que a leitura do exame mamográfico é biplanar e o limite para detecção de uma lesão nodular é, em média, cerca de 0,5cm de diâmetro, calculou-se o diâmetro dessa lesão para cada duplicação do volume tumoral com base nos tempos de permanência média nas mulheres entre 40 e 49 anos (TPM = 178 dias) e entre 50 e 74 anos (TPM = 255 dias).

Resultados

O gráfico a seguir condensa os resultados obtidos por meio de cálculos matemáticos baseados nos dados da duplicação tumoral propostos por Tabar *et al.*⁽¹⁸⁾.

Nas pacientes entre 40 e 49 anos (linha superior), nas quais o tempo de duplicação tumoral é de 178 dias (aproximadamente seis meses), pode-se observar que, após duas duplicações (12 meses), ocorre uma variação do diâmetro de 0,5cm para 0,79cm (diferença de 0,29cm), atingindo cerca de 56% do diâmetro inicial e tornando o crescimento facilmente detectável na radiografia. Já nas pacientes acima de 50 anos (linha inferior) o tumor atingirá essas dimensões apenas após 18 meses.

Alguns exemplos serão mostrados a seguir, correlacionando a duração da fase pré-clínica (não-palpável) com o tempo de duplicação tumoral de algumas lesões, ilustrando o modelo biológico aqui exposto.

Quando o carcinoma ductal *in situ* (CDIS) manifesta-se como microcalcificações, o tempo médio para ele tornar-se clinicamente detectável é de 4,8 anos. Na **Figura 1** pode-se comprovar essa evolução: o tempo de permanência média foi de 53 meses. A **Figura 2** mostra exemplo de paciente com 53 anos cuja mamografia de rastreamento em 1998 é negativa. O exame subsequente, após dois anos, surpreende, com o surgimento de microcalcificações agrupadas.

Caso a lesão inicial seja um nódulo, verificam-se diferenças importantes no tempo de progressão para a doença detectada na ausência de rastreamento. Essa desigualdade se dá de acordo com o grau de diferenciação, por exemplo. Esse tempo é mais longo nos tumores de baixo grau. Assim, para os tumores grau 1 o período é de cerca de 6,6 anos; no grau 2, em torno de 2,9 anos; e no grau 3 a média é de 2,3 anos.

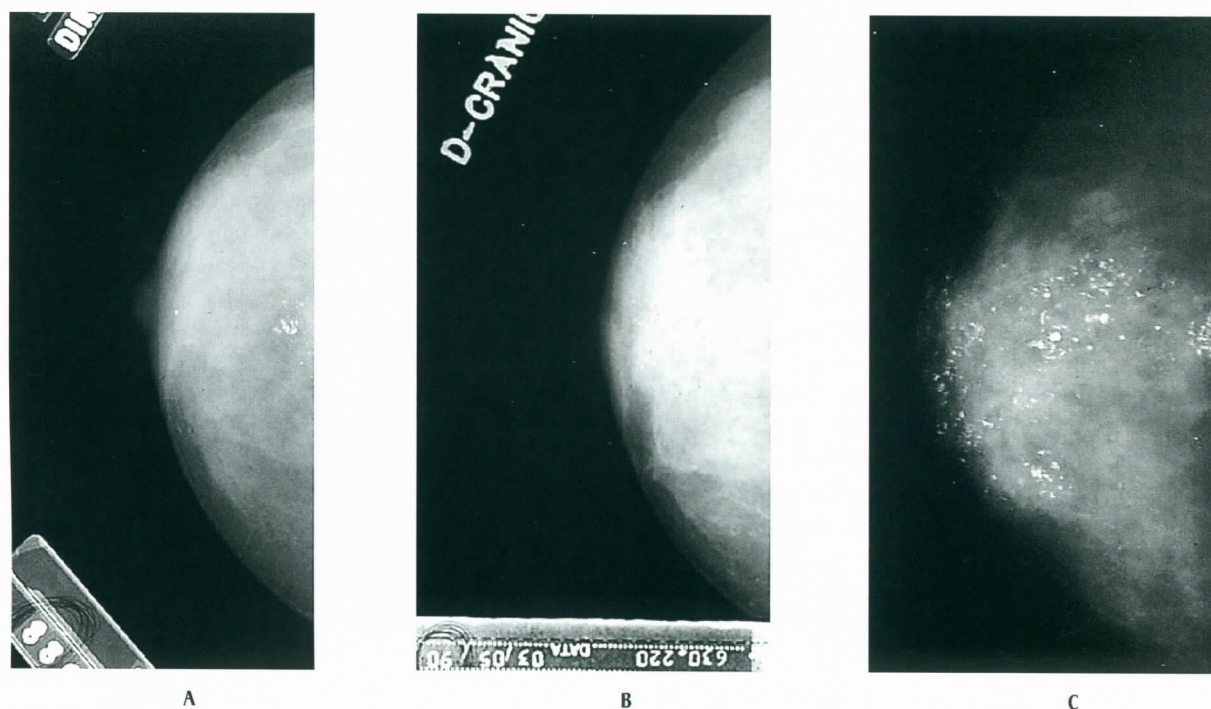


Figura 1: Evolução do carcinoma ductal *in situ* (TPM = 53 meses). A: microcalcificações agrupadas; B: após dois anos, sem alterações significativas; C: cinco anos após a primeira mamografia – carcinoma invasivo

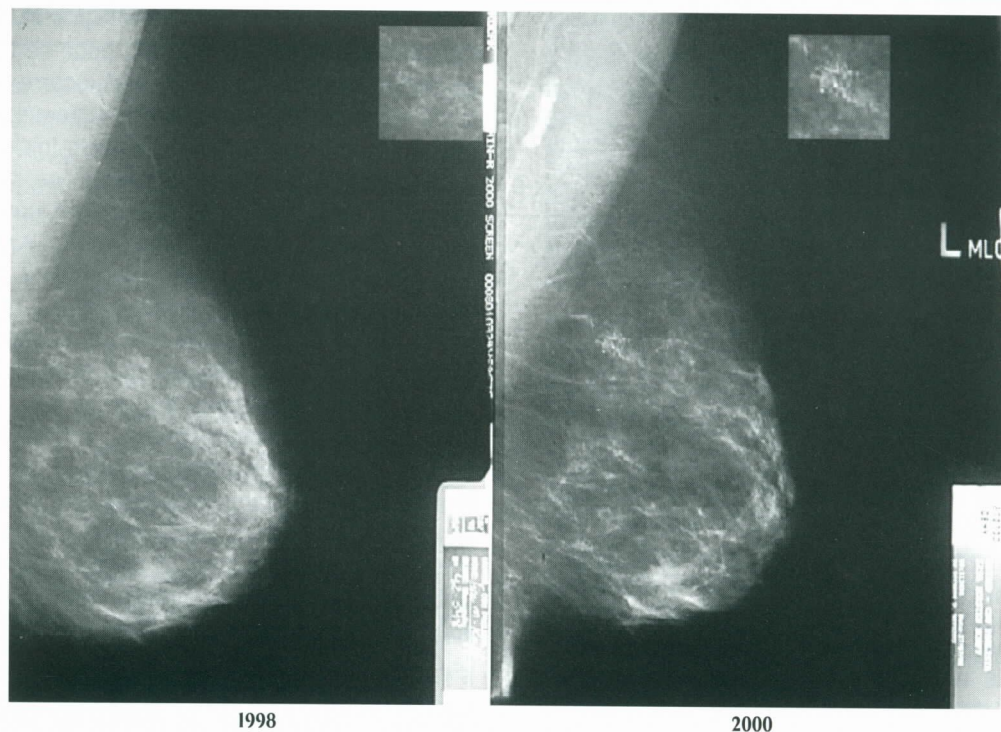


Figura 2: Controle bienal em paciente > 50 anos. Exame de 1998 – normal; exame de 2000 – microcalcificações suspeitas

A **Figura 3** ilustra a detecção de uma lesão inicial, com cerca de 0,5cm diâmetro (29/11/2000), que progrediu para 1,3cm em 15 meses (19/02/2002).

Esses exemplos sugerem um padrão de evolução que confirma o modelo biológico de crescimento tumoral proposto com base nos dados de Tabar *et al.*⁽¹⁸⁾.

Já os tumores que exibem crescimento muito rápido, excedem o proposto no modelo e são detectados clinicamente antes da realização do próximo rastreamento constituem os designados *carcinomas de intervalo* (**Figura 4**).

A idade ideal para o início do rastreamento mamográfico, bem como a periodicidade mais adequada, tem sido questão freqüente de debate na literatura.

Os ensaios clínicos demonstraram que o rastreamento mamográfico de mulheres entre 50 e 69 anos, feito com um intervalo nunca superior a dois anos, apresenta uma redução da mortalidade por câncer de 33%. Nas mulheres entre 40 e 49 anos o impacto foi menor, porém significativo, isto é, redução de 13% na taxa de mortalidade por essa doença ao se realizar a mamografia com intervalo de 18 meses. Descobriu-se que essa diferença deveu-se principalmente às características biológicas distintas dos tumores de pacientes abaixo e acima dos 50 anos (tempo de permanência média e tempo de duplicação tumoral). Tabar *et al.*⁽¹⁸⁾ concluíram que esses índices poderiam ser melhora-

dos para 19% caso o rastreamento fosse realizado anualmente.

Hipoteticamente, se o rastreamento fosse efetuado a intervalos mais curtos, de seis meses, o que nas mulheres entre 40 e 49 anos corresponde a uma duplicação do volume tumoral, a variação do diâmetro seria de 26% (de 0,5cm para 0,62cm). Essa diferença, em torno de 1mm, poderia não ser perceptível na leitura biplanar mamográfica, haja vista o grande número de variáveis a serem consideradas (aquisição da imagem, processadora, filme, proporção de tecido fibroglandular e adiposo, topografia da lesão) e a experiência do imaginologista.

Contudo, considerando esse mesmo intervalo em mulheres acima de 50 anos, após seis meses a variação do diâmetro seria menor, de 0,5cm para 0,59cm, portanto ainda menos significativa.

Na periodicidade anual, o que nas mulheres entre 40 e 49 anos corresponde a duas duplicações tumorais, esse diâmetro aumentaria 52% (de 0,5cm para 0,79cm), atingindo quase 3mm, o que torna o crescimento mais facilmente detectável. Paralelamente, nas mulheres acima de 50 anos, essas dimensões serão atingidas apenas após 18 meses.

No entanto, se optássemos pelo rastreamento bienal em mulheres abaixo de 50 anos, teríamos quatro duplicações tumorais, ou seja, o tumor atingiria dimensões de, no mínimo, 1,24cm de diâmetro, o que possivelmente

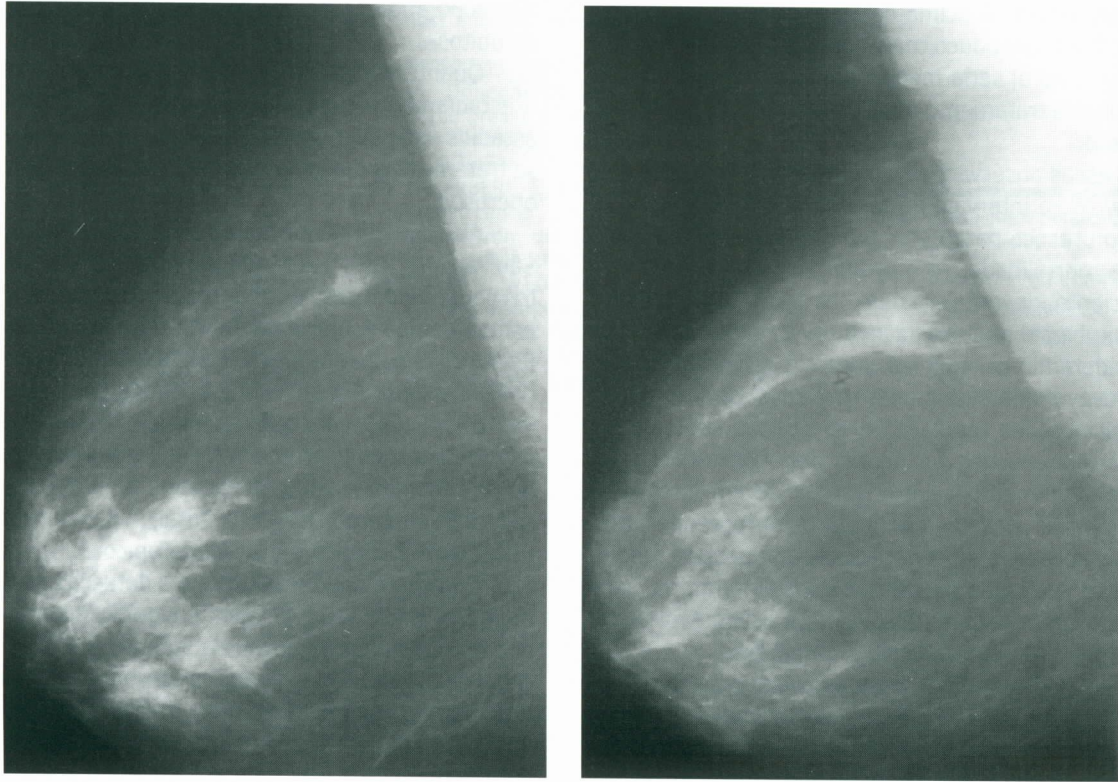
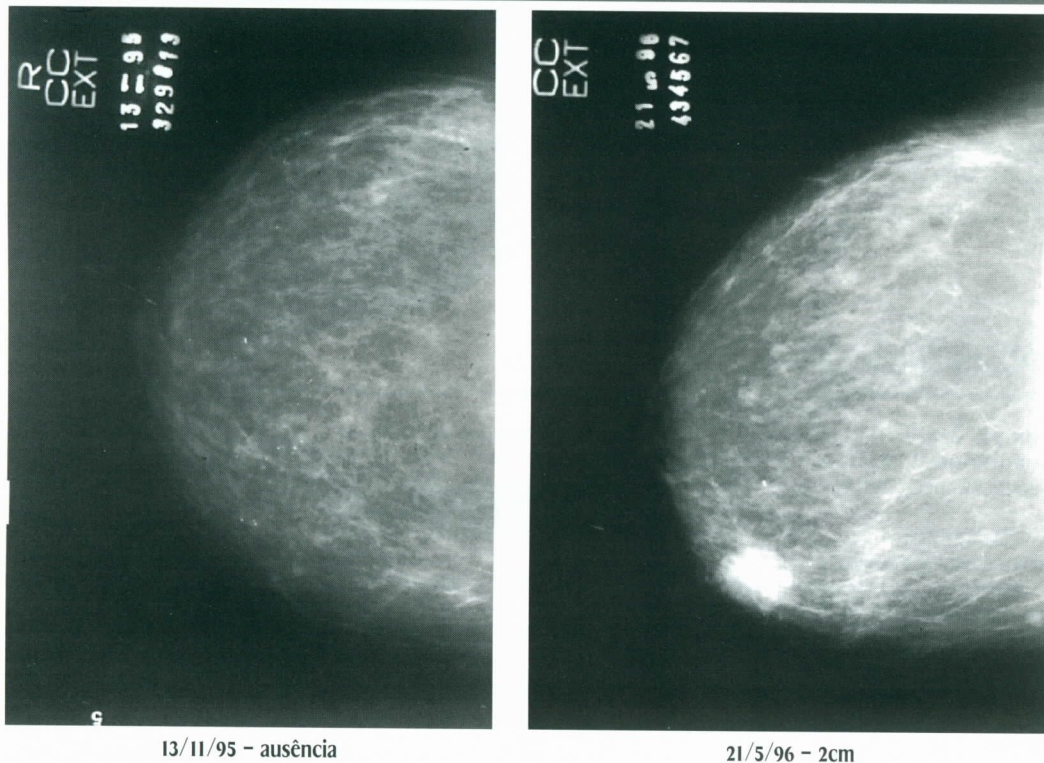


Figura 3: Duração da fase pré-clínica e tempo de duplicação do tumor. Observa-se nódulo de 0,5cm (à esq.), que após 15 meses apresenta 1,2cm de diâmetro (à dir.). O crescimento revela quatro duplicações do volume tumoral nesse intervalo, de acordo com o modelo biológico de crescimento tumoral apresentado



13/11/95 - ausência

21/5/96 - 2cm

Figura 4: Carcinoma de intervalo. A radiografia à esq. não apresenta lesões. Após seis meses, a paciente notou nódulo no quadrante ínfero-medial da mama, onde a radiografia revelou nódulo de 2cm

incluiria tratamento quimioterápico, sem dúvida de maior custo. Já para aquelas acima de 50 anos, esse intervalo bienal resultaria em pouco mais que duas duplicações, e o diâmetro tumoral seria menor que 0,95cm, mantendo os benefícios de tratamento mais conservadores e menos dispendiosos.

Após essas observações, confirmam-se os dados de Tabar *et al.*⁽¹⁸⁾: o intervalo de rastreamento objetivando a detecção precoce para obter um impacto real e significativo na mortalidade, sem prejuízo desses índices ou para a paciente, deverá ser anual nas pacientes entre 40 e 49 anos e bienal naquelas acima de 50 anos.

Considerando-se agora o controle radiográfico de lesões provavelmente benignas [nódulos circunscritos e microcalcificações regulares e agrupadas segundo o *breast imaging reporting and data system* (BI-RADS III)], o primeiro seguimento deverá realizar-se em intervalo mais curto – seis meses – no intuito de surpreender um tumor mais agressivo, ou seja, aquele que possui crescimento muito acelerado desde o seu surgimento, daí ser denominado *carcinoma de intervalo*. Se assim evoluir, o prosseguimento da investigação é obrigatório.

Já se as lesões se mostrarem estáveis nesse período (probabilidade de 2% de risco para malignidade), subentende-se que o tempo de duplicação é mais longo, o que faz essa variação ser ainda menor do que aquela calculada para a média estipulada de 178 ou 255 dias. Desse modo, após o primeiro controle semestral, pode-se proceder a controles habituais anuais, agora com ínfima chance de a lesão ser maligna. Isso reduz a ansiedade da paciente e o ônus gerado por exames mais frequentes.

O diagnóstico precoce dessa doença vem se tornando relevante por atingir a mulher em sua fase socialmente mais ativa e também pelo ônus gerado aos cofres públicos.

Observando-se a distribuição dessa neoplasia maligna na população segundo a faixa etária, com base nos registros hospitalares de câncer do estado de São Paulo no período 2000-2001, vê-se que a incidência aumenta

muito a partir dos 40 anos, permanecendo constante até os 60 anos. O mesmo pode-se constatar para a taxa de óbitos.

Quanto à distribuição dessas neoplasias conforme o estadiamento clínico, observa-se que 80% estão nos estádios mais avançados (II, III, IV), nos quais utilizam-se tratamentos mais radicais e, conseqüentemente, mais onerosos.

Ainda segundo dados da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP), nesse período (2000-2001) foram gastos para atendimento e tratamento do câncer de mama no estado de São Paulo cerca de R\$ 230 milhões, sendo que R\$ 37 milhões foram gastos com atendimento ambulatorial e hospitalar; R\$ 30 milhões, com radioterapia; e quase R\$ 165 milhões, com quimioterapia⁽³⁾. Fica evidente que se o diagnóstico ocorrer em fases mais iniciais, ou seja, na de carcinoma *in situ* ou estádios Ia e Ib, os gastos se reduzirão em torno de 70% do total, já que haverá apenas tratamento cirúrgico e/ou radioterápico.

Convém ainda ressaltar que a detecção de CDIS em mulheres entre 40 e 49 anos é significativamente mais alta do que naquelas acima de 50 anos⁽²⁾. O CDIS atinge cerca de 37% a 47% de todos os cânceres detectados pela mamografia nas mulheres mais jovens e de 21% a 37% nas mais idosas. Muito embora se desconheça a história natural do CDIS e esse seja achado em 0,2% a 14% das necropsias de mulheres que morreram por outras causas que não o câncer da mama, muitos casos irão progredir para tumor invasivo quando não-tratados.

Baseando-se nas evidências discutidas, propõe-se rastreamento mamográfico anual para mulheres entre 40 e 49 anos; bienal para mulheres acima de 50 anos; e anual para usuárias de reposição hormonal ou quando de alto risco.

O seguimento de lesões provavelmente benignas (nódulos circunscritos e microcalcificações regulares e agrupadas conforme o BI-RADS III) deverá ser, no início, de seis meses e, depois, anual.

Referências bibliográficas

1. BAKER LH. Breast Cancer Detection Demonstration Project. Five years summary report. *Cancer* 1984; 53: 96.
2. FEIG SA. Determination of mammographic screening intervals with surrogate measures for women 40-49 years. *Radiology* 1994; 193: 311-4.
3. FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO – FOSP. http://www.fosp.saude.sp.gov.br/arquivos/at_mama.html. Acessado em 10/02/2004.
4. GERSHON-COHEN J, BERGER SM, KLICKTEIN HS. Roentgenography of breast cancer moderating concepts of "biologic predeterminism". *Cancer* 1963; 16: 1961.
5. HEUSER LS, SPRATT JS, POLLS HC Jr. Relation between mammary cancer growth kinetics and the intervals between screenings. *Cancer* 1979; 43: 857.
6. HEUSER LS, SPRATT JS, KUHNS JG. The association of pathologic and mammographic characteristics of primary human breast cancer with slow and fast growth rates and with axillary lymph node metastases. *Cancer* 1984; 53: 96.
7. KERLIKIOESKE K, GRADY D, BARCLAY J, SICKELS EA. Positive predictive value of screening mammography by age and family history of breast cancer. *JAMA* 1993; 270(20): 2444-50.
8. LEE YT, SPRATT JS Jr. Rate of growth of soft tissue metastases of breast cancer. *Cancer* 1972; 29: 344.
9. LEE CH. Screening mammography: proven benefit, continued controversy. *Radiol Clin N Am* 2002; 40: 395-407.
10. MALAISE EP, CHAVADURA N, TUBIANA M. The relationship between growth rate, labeling index and histological

- type of human solid tumor. Eur J Cancer, 1973; 9: 305.
11. MILLER AB, TO T, BAINES CJ, WALL C. Canadian National Breast Screening Study 2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 1490-9.
 12. PEER PGM, VAN DIJCK JAAM, HENDRIKS JHCL. Age dependent growth rate of primary breast cancer. Cancer 1993; 71: 3547-51.
 13. PHILLIPE E, LE GAL Y. Growth of seventy-eight recurrent mammary cancers: quantitative study. Cancer 1968; 21: 461.
 14. SHAPIRO S, SMART CR, COSTANZA ME, HENSON DE. Guidelines for breast cancer screening. Cancer Supplement 1992; 69(7): 2001-2.
 15. SPRATT JS, SPRATT TL. Rates of growth of pulmonary metastases and host survival. Ann Surg 1964; 159: 161.
 16. SPRATT JS, SPRATT TL. Growth rates. In: Donegan W, Spratt JS. Cancer of the Breast. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 1995. p. 317-45.
 17. FAGERBERG G, CHEN HH. Efficacy of breast cancer screening by age new results from the Swedish two-county trial. Cancer 1995; 75: 2507-17.
 18. TABAR L, VITAK B, CHEN HH et al. the Swedish two-county trial twenty years later. In: Feig SA. The Radiologic Clinics of North America. Philadelphia: WB Saunders Company. 2000; 625-52.

Endereço para correspondência

Cláudio Kemp

Rua Botucatu, 527 - Vila Clementino

CEP 04023-061 - São Paulo-SP

Tels: (11) 5575-3451/5084-3108

Fax: (11) 5561-0610

e-mail: kempmama@uol.com.br

A melhor opção em cirurgia mamária

Silimed Comércio

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

SILIMED



Cicatriz radiada: freqüência e associação com lesões esclerosantes papilíferas e lesões precursoras do câncer mamário em espécimes cirúrgicos

Filomena Marino Carvalho¹
Kátia Maciel Pincerato²
Jesus Paula Carvalho³

Radial scar: frequency and association with papillary and sclerosing lesions and precursors of breast cancer in surgical specimens

Resumo

A cicatriz radiada (CR) é uma entidade de patogênese pouco clara, com apresentação morfológica comum a alguns papilomas e adenoses esclerosantes, o que nos motivou a verificar a real associação entre essas lesões e a sua possível relação com lesões precursoras do câncer mamário e carcinomas. Estudamos retrospectivamente 532 espécimes mamários. O diagnóstico de CR foi feito em 54 (10,1%) casos, 27 (50%) dos quais associados à lesão papilífera; 38 (70%), à adenose esclerosante; e 43 (79,6%), a pelo menos uma dessas lesões ($p < 0,001$). O diagnóstico de hiperplasia atípica foi mais freqüente nos espécimes com CR (25,9% x 8,8%) ($p = 0,005$). Embora os casos com CR apresentassem maior freqüência de associação com carcinoma *in situ* ou invasivo (35,2% x 26,6%), essa combinação não foi significativa. A união da CR com as lesões papilíferas e esclerosantes sugere provável relação etiopatogênica e a possibilidade de que representem estádios evolutivos do mesmo processo. A maior probabilidade de achado de lesões proliferativas epiteliais intraductais atípicas em espécimes com CR reforça a necessidade de ampliação cirúrgica por ocasião desse diagnóstico em biópsias por agulha grossa, sugerindo que a CR possa, *per se*, representar lesão de risco, eventualmente relacionada às já conhecidas.

Abstract

*Radial scar (RS) is an entity of obscure pathogenesis that shares morphologic patterns with some sclerosing papillomas and adenosis, fact that had motived us to verify the real association between these lesions. We studied retrospectively 532 breast specimens. The diagnosis of RS was done in 54 (10.1%) cases, of these 27 (50%) associated to papillary lesions, 38 (70%) to sclerosing adenosis and 43% (79.6%) to at least one of these lesions ($p < 0,001$). The atypical hyperplasia diagnosis was more frequent in specimens with RS (25.9% x 8.8%) ($p = 0,005$). Although the diagnosis of *in situ* or invasive carcinoma was more frequent among specimens with RS (35.2% x 26.6%), this association was not significant. The association of RS with papillary lesions and sclerosing adenosis was significant suggesting a probable pathogenetic relation between these entities and the possibility that they are evolutive stages of the same process. The higher probability of atypical intraepithelial lesions in specimens with RS supports the need of surgical biopsy after the diagnosis of RS by core biopsies and suggests that the RS could, *per se*, represent a risk lesion, perhaps related to the known ones.*

Recebido em 13/7/2004.

Aceito para publicação em 30/9/2004.

Unitermos

Patologia
Doença benigna da mama
Cicatriz radiada
Lesões precursoras
Câncer mamário

Key words

Pathology
Benign breast disease
Radial scar
Precursor lesions
Breast carcinoma

1. Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP).
 2. Divisão de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.
 3. Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da USP.
- Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Introdução

A cicatriz radiada (CR) é uma lesão mamária benigna, de gênese pouco conhecida, caracterizada histologicamente por porção central fibroelastótica com inclusões ductulares compostas por células epiteliais e mioepiteliais, circundada por unidades lobulares radialmente dispostas, mostrando alterações císticas e proliferativas variáveis (**Figura 1**). A lesão se apresenta com contornos estrelados, gerando imagens radiológica e macroscópica similares ao carcinoma. O padrão histológico pseudo-infiltrativo, por sua vez, gera dificuldades diagnósticas no diferencial com o carcinoma invasivo, particularmente o tipo histológico tubular. Alguns autores chegaram a supor que essas lesões corresponderiam a carcinomas tubulares incipientes⁽³⁾, ou mesmo a um estágio no desenvolvimento de muitos carcinomas invasivos⁽¹¹⁾. Sua associação com lesões precursoras e com carcinoma invasivo tem sido a principal indicação de excisão, sobretudo quando responsáveis por imagens radiológica e não-incidentais⁽⁹⁾. Mais recentemente, a cicatriz radiada tem sido relacionada ao risco para o câncer de mama⁽⁵⁾. Os aspectos histológicos de inclusão ductular em meio a esclerose são, por vezes, vistos em outras lesões esclerosantes como a parede de papilomas, sobretudo os maiores e mais complexos, e as adenoses esclerosantes, sugerindo alguma relação entre essas lesões.

Nossa proposição é estudar a frequência do diagnóstico histológico de CR em nosso material, a sua associação com lesões papilíferas e adenose esclerosante, e a união com carcinoma invasivo e lesões precursoras deste.

Método

O estudo foi retrospectivo, todos os exames anatomopatológicos de espécimes mamários encaminhados a um dos autores (F.M.C.), no ano de 2001, foram pesquisados. Foram incluídos espécimes provenientes de qualquer tipo de procedimento, desde que tivessem representado pelo menos três blocos de parafina com tecido mamário. Foram recebidos 532 espécimes no período com a quantidade de tecido mamário mínima requerida. Realizaram-se 35 biópsias por agulha grossa (*core biopsy*), 170 biópsias por agulha grossa assistidas a vácuo (mamotomia), 115 setorectomias, 34 mastectomias subcutâneas, 41 mastectomias totais, 41 quadrantectomias e 55 mamoplastias. O número de lâminas em cada caso variou de 3 a 63 (média = 12,7), e a idade das pacientes, de 15 a 91 anos (média = 49 anos).

Todos os casos foram revistos pelo mesmo patologista (F.M.C.), que notificou a presença de CR, papiloma intraductal em ductos de qualquer tamanho, adenose esclerosante, lesões proliferativas epiteliais atípicas e carcinoma invasivo.

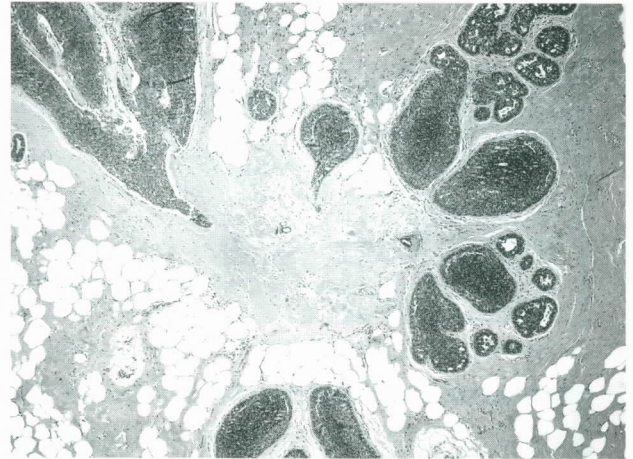


Figura 1: Cicatriz radiada examinada em pequeno aumento microscópico – porção central fibroelastótica circundada por unidades lobulares radialmente dispostas (hematoxilina-eosina 40x)

A incidência de CR nos espécimes com lesões papilíferas e esclerosantes foi avaliada através de *odds ratio* (razão de risco). A associação entre a CR e as demais lesões foi feita através do teste binomial. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados

Foram encontrados 54 (10,1%) casos de CR entre os 532 espécimes estudados. Desses, somente três corresponderam a biópsias por agulha grossa (duas mamotomias e uma *core*). A idade das pacientes com esse diagnóstico variou de 32 a 75 anos (mediana = 52 anos). Dos 54 casos de CR, 27 (50%) estavam associados a lesão papilífera; 38 (70%), a adenose esclerosante; e 43 (79,6%), a pelo menos uma dessas lesões (**Tabela 1**). Considerando a lesão papilífera, OR apresentou valor igual a 11,58 com IC (6,16-21,7), indicando a sua maior incidência nos espécimes com CR. Constatação análoga foi observada para a adenose esclerosante, com OR = 8,65 com IC 4,64-16,13, e para a combinação lesão papilífera e/ou adenose esclerosante, com OR = 11,79 com IC (5,89-23,6). Por outro lado, o diagnóstico de lesão papilífera foi feito em 65 entre os 532 casos estudados, 27(41,5%) dos quais associados a cicatriz radiada ($p < 0,001$) (**Tabela 2**). Adenose esclerosante foi observada em 141 (26,5%) dos 532 casos, dos quais 38 (26,9%) com CR ($p < 0,001$) (**Tabela 3**). Do total de casos, 162 tinham lesão papilífera ou adenose esclerosante e, destes, 43 (26,5%) tinham CR. Entre os 370 casos que não tinham lesão papilífera ou adenose esclerosante, somente 11 (2,9%) tinham CR ($p < 0,001$) (**Tabela 4**).

Tabela 1 – Achado de lesões papilíferas e adenose esclerosante em espécimes com cicatriz radiada

	Lesão papilífera	Adenose esclerosante	Lesão papilífera e/ou adenose esclerosante	Total
CR	27 (50%)	38 (70%)	43 (79,6%)	54
Sem CR	38 (7,9%)	103 (21,5%)	119 (24,9%)	478
Total	65	141	162	532

Tabela 2 – Achado de cicatriz radiada em espécimes com lesões papilíferas

	Presença de CR	Total de espécimes
Grupo com lesão papilífera	27 (41,5%)	65
Grupo sem lesão papilífera	27 (5,8%)	467
Total	54	532

Tabela 3 – Achado de cicatriz radiada em espécimes com adenose esclerosante

	Presença de CR	Total de espécimes
Grupo com adenose esclerosante	38 (26,9%)	141
Grupo sem adenose esclerosante	16 (4%)	391
Total	54 (10,1%)	532

Tabela 4 – Achado de cicatriz radiada em espécimes com lesão papilífera e/ou adenose esclerosante

	Presença de CR	Total de espécimes
Grupo com lesão papilífera/adenose esclerosante	43 (26,5%)	162
Grupo sem lesão papilífera ou adenose esclerosante	11 (2,9%)	370
Total	54	532

Quatorze (25,9%) casos de CR estavam associados a hiperplasia epitelial atípica, ductal ou colunar, na própria lesão ou no tecido mamário vizinho. No grupo de espécimes sem CR, esse número foi de 42 (8,8%) ($p = 0,005$) (**Tabela 5**). Em 19 (35,2%) casos de CR havia carcinoma ductal *in situ* ou carcinoma invasivo no tecido mamário circunjacente. Entre os espécimes sem CR, 127 (26,6%) apresentavam carcinoma *in situ* ou invasivo ($p = 0,206$) (**Tabela 6**).

Discussão

A CR é uma lesão geralmente incidental no tecido mamário, e freqüentemente múltipla. Ocasionalmente pode ter dimensão suficiente para gerar imagem mamográfica densa e espiculada, similar aos carcinomas invasivos⁽⁸⁾. Sua patogênese não é conhecida. Proliferação de células miofibroblásticas e a seguinte substituição dessas por colágeno e fibras elásticas, com conseqüente

Tabela 5 – Associação entre cicatriz radiada e hiperplasia epitelial atípica

	Hiperplasia atípica	Total de espécimes
Grupo com CR	14 (25,9%)	54
Grupo sem CR	42 (8,8%)	478
Total	56 (10,5%)	532

Tabela 6 – Associação entre cicatriz radiada e carcinomas

	Carcinoma <i>in situ</i> ou invasivo	Total de espécimes
Grupo com CR	19 (35,2%)	54
Grupo sem CR	127 (26,6%)	478
Total	146 (27,4%)	532

desarranjo arquitetural, caracterizam a evolução natural dessas lesões⁽¹⁾. Entretanto não se conhece o que levaria a essa seqüência de eventos. Fatores de crescimento estromais e vasculares estudados em CR têm alterações qualitativamente similares aos carcinomas⁽²⁾. Proliferações miofibroblásticas exuberantes têm sido descritas associadas a lesões papilíferas e lesões esclerosantes complexas⁽⁴⁾, estas últimas correspondentes a CR com dimensão superior a 1cm.

A CR compartilha aspectos histológicos, como proliferação miofibroblástica e inclusões ductulares em meio a fibroelastose, por vezes encontrados em lesões papilíferas e adenose esclerosante. De fato, entre as primeiras descrições, ela foi interpretada como uma lesão papilífera⁽²⁾, embora, na prática, geralmente não seja considerada como tal.

Os achados morfológicos comuns entre algumas lesões papilíferas, algumas adenoses esclerosantes e a CR fizeram com que procurássemos investigar a frequência com que essas alterações estão associadas, para, eventualmente, melhor compreender a sua etiopatogênese. Em antigo e interessante estudo tridimensional para explicação da gênese de várias alterações benignas da mama, Tanaka e Oota sugeriram que as lesões esclerosantes eram formadas a partir de proliferação de túbulos paralelos ao sistema ductal. Esses túbulos poderiam crescer externamente à parede dos ductos de origem, gerando a adenose esclerosante, ou para dentro da luz, originando papilomas esclerosantes⁽¹³⁾. Essa hipótese explica a freqüente associação entre essas lesões (**Figura 2**). Em ambas as situações pode ocorrer esclerose estromal, com inclusões desses ductulos neoformados originando a CR. É possível que essa lesão

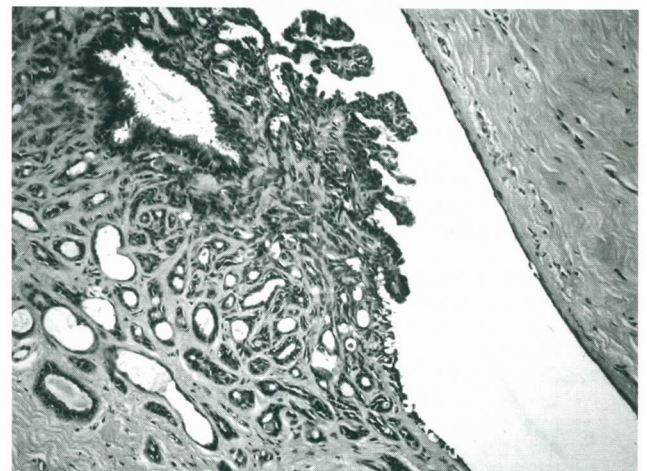


Figura 2: Ducto mamário exibindo simultaneamente proliferação ductular externa (tipo adenose) e endofítica (tipo papilífera) (hematoxilina-eosina 100x)

seja uma via final comum das anteriores. A frequência com que a CR aparece associada a lesões papilíferas ou adenose esclerosante traduz, provavelmente, um momento dessa evolução em que ainda é possível se reconhecer a lesão de base. Em nosso material, quase 80% dos casos de CR mostram alguma lesão papilífera e/ou adenose esclerosante na vizinhança. Os 20% restantes podem representar estádios mais avançados de evolução da doença, com desaparecimento do papiloma ou da adenose. Por outro lado, nos casos de adenose esclerosante e papilomas, o achado de CR é mais freqüente do que nos espécimes sem essas alterações (26,5% x 2,9%).

Os nossos resultados apontam para a interpretação da CR com uma evolução das lesões papilíferas e da adenose esclerosante. Nesse sentido, o diagnóstico histológico de CR deve requerer os mesmos cuidados aplicados às lesões papilíferas, como a necessidade de excisão e estudo histológico da totalidade da lesão^(7, 10).

Outra indicação para ampliação dessas lesões, após biópsias incisionais, decorre de sua associação com lesões precursoras e carcinomas. Sloane e Mayers (1993) encontraram hiperplasia ductal atípica em 10,8% das CR e carcinoma *in situ* em 9,5%. King *et al.* (2000) acharam 31% de hiperplasia ductal atípica em CR e carcinoma *in situ* em 6,3%. Em nosso material, essa união foi confirmada. A associação com carcinoma está relacionada a idade da paciente, tamanho da lesão e método de detecção. Cicatriz radiada em indivíduos abaixo dos 50 anos e com dimensões inferiores a 6-7mm raramente se associa a lesões precursoras ou carcinomas⁽¹²⁾. Lesões com tradução mamográfica têm maior associação com carcinomas do que lesões histológicas detectadas incidentalmente⁽⁹⁾.

Patterson *et al.* (2003) encontraram carcinomas *in situ* e invasivos em, respectivamente, 16,9% e 15,7% dos casos sintomáticos, enquanto que nos casos detectados em rastreamento essas incidências foram de 4,7% e 2,3%. Até pouco tempo, o interesse em relação à CR se restringia aos critérios diagnósticos, no sentido de diferencial com carcinomas, e à possível associação com estes. Entretanto estudos mais recentes sugerem que a CR seja um marcador de risco para câncer⁽⁵⁾. Estudo do Nurses Health Study com 1.396 mulheres demonstrou que a CR praticamente dobra o risco de câncer para todos os tipos histológicos de lesões benignas e que o seu desenvolvimento subsequente se faz indistintamente em ambas as mamas⁽⁵⁾. A associação com carcinoma e lesões precursoras e o papel da CR como marcador de risco para o câncer justificam a excisão total dessas lesões para comprovação histológica e exclusão de malignidade, ainda que os aspectos imaginológicos e as amostras parciais da lesão através de biópsias por agulha sejam bastante sugestivos de CR.

Referências bibliográficas

1. BATTERSBY S, ANDERSON TJ. Myofibroblast activity of radial scars. *J Pathol* 1985; 147: 33-40.
2. FENOGLIO C, LATTES R. Sclerosing papillary proliferations in the female breast. A benign lesion often mistaken for carcinoma. *Cancer* 1974; 33: 691-700.
3. FISHER ER, PALEKAR AS, KOTWAL N *et al.* A nonencapsulated sclerosing lesion of the breast. *Am J Clin Pathol* 1979; 71: 240.
4. GOBBI H, TSE G, PAGE DL *et al.* Reactive spindle cell nodules of the breast after core biopsy or fine-needle aspiration. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 288-94.
5. JACOBS TW, BYRNE C, COLDITZ G *et al.* Radial scars in benign breast-biopsy specimens and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 430-6.
6. JACOBS TW, SCHNITT SJ, TAN X *et al.* Radial scars of the breast and breast carcinomas have similar alterations in expression of factors involved in vascular stroma formation. *Hum Pathol* 2002; 33:29-38.
7. JACOBS, TW, CONNOLLY JL, SCHNITT SJ. Nonmalignant lesions in breast core needle biopsies. To Excise or not to excise? *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1095-110.
8. KENNEDY M, MASTERSON AV, KERIN M, FLANAGAN F. Pathology and clinical relevance of radial scars: a review. *J Clin Pathol* 2003; 56: 721-4.
9. KING TA, SCHARFENBERG JC, SMETHERMAN DH *et al.* A better understanding of the term radial scar. *Am J Surg* 2000; 180: 428-33.
10. LEE AH, DENLEY HE, PINDER SE *et al.* Excision biopsy findings of patients with breast needle core biopsies reported as suspicious of malignancy (B4) or lesion of uncertain malignant potential (B3). *Histopathology* 2003; 42: 331-6.
11. LINELL F, LJUNGBERG O, ANDERSSON I. Breast carcinoma: aspects of early stages, progression and related problems. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1980; 272(suppl): 14.
12. SLOANE JP, MAYERS MM. Carcinoma and atypical hyperplasia in radial scars and complex sclerosing lesions: importance of lesion size and patient age. *Histopathology* 1993; 23: 225-31.
13. TANAKA Y, OOTA K. A stereomicroscopic study of the mastopathic human breast. II. Peripheral type of duct evolution and its relation to cystic disease. *Virchows Archiv Path Anat* 1970; 349: 215-28.

Endereço para correspondência

Filomena Marino Carvalho
Rua Teodoro Sampaio, 352/154
CEP 05406-000 – São Paulo-SP
Tel: (11) 3061-2981
e-mail: filomena@usp.br

O exame intra-operatório do linfonodo sentinela na realidade brasileira

The intraoperative examination of the sentinel node for the Brazilian reality

Cícero de Andrade Urban¹
Cristina Pelizzon²
Felipe Zerwes³
Antônio Frasson⁴

Resumo

A biópsia do linfonodo sentinela (LS) é o tratamento-padrão para as pacientes com axila clinicamente negativa. O exame intra-operatório desse linfonodo é uma das mais importantes barreiras para a sua introdução nos países em desenvolvimento. Os autores realizaram uma análise crítica das diversas alternativas para a realidade brasileira, buscando viabilizar esse grande avanço no tratamento cirúrgico do câncer de mama para a maioria das pacientes.

Unitermos

Câncer de mama
Linfonodo sentinela
Anatomia patológica

Abstract

Sentinel node (SN) biopsy is the treatment standard for patients with clinically negative axilla. The intraoperative examination of this lymph node remains an important barrier to its implantation in underdeveloped countries. The authors critically analyzed the several available techniques of SN intraoperative examination for the Brazilian reality.

Key words

Breast cancer
Sentinel node
Pathology

Introdução

A recente introdução da técnica do linfonodo sentinela (LS), com sua rápida aceitação pelo mundo científico, gerou grandes expectativas de melhora no tratamento cirúrgico do câncer de mama. Deixou de ser uma alternativa ao esvaziamento axilar nas pacientes com axila clinicamente negativa para se tornar o tratamento-padrão em diversos centros no mundo. Isto devido a duas vantagens fundamentais: melhor estadiamento axilar em

comparação com o esvaziamento axilar radical, pois o exame do primeiro linfonodo é mais minucioso; e redução de morbidade em pacientes com axila negativa, devido a um procedimento cirúrgico menos extenso⁽¹⁻⁴⁾.

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) deu seu reconhecimento oficial, em reunião de consenso realizada em Salvador no final do ano 2000, e estabeleceu os critérios para o seu emprego em equipes tecnicamente preparadas⁽²⁾.

Com o número crescente de publicações (1.422 registradas no Medline até dezembro de 2003), parte das

Recebido em 15/1/2004.

Aceito para publicação em 30/1/2004.

1. Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba.

2. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo.

3. Centro de Mama da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

4. Instituto Europeu de Oncologia, Milão; Faculdade de Medicina da PUCRS; Hospital Israelita Albert Einstein.

controvérsias mais importantes relacionadas ao LS foi esclarecida, principalmente nos últimos dois anos. As dúvidas em relação à melhor técnica para sua identificação, quando indicar, o que fazer nos casos em que o LS estiver fora da axila, o índice de falso-negativos aceitável, a padronização do exame anatomopatológico, o significado clínico das micrometástases, a sobrevida global e livre de doença sem o esvaziamento axilar foram e continuam sendo submetidas a extensas investigações científicas⁽⁴⁾. Além disto, os cinco anos de *follow-up* do grupo de Milão, com um número considerável de pacientes e um índice de recidivas axilares e eventos sistêmicos menor do que o esperado, confirmam a eficácia e a segurança dessa técnica.

Embora o conceito do LS seja de simples compreensão e os seus benefícios potenciais de diminuição da morbidade associada ao esvaziamento axilar sejam evidentes, a sua introdução na prática é complexa. Depende da existência de equipe multidisciplinar, harmonicamente integrada e comprometida com a técnica: cirurgia, medicina nuclear e anatomia patológica trabalhando em conjunto. Além disso, requer período prévio de experiência antes de ser colocado na rotina oncológica de cada serviço⁽⁴⁾. Outra grande dificuldade, por parte de alguns profissionais, está em aceitar o novo, que exige reorganização mental e treinamento em novas técnicas.

Ultrapassada a barreira inicial do ceticismo, um dos grandes desafios para que a técnica do LS seja implantada em todo o mundo é a realização do exame anatomopatológico intra-operatório na forma ideal para ser o procedimento diagnóstico definitivo. O objetivo deste artigo foi realizar uma análise crítica do problema do exame intra-operatório do LS dentro da realidade brasileira e buscar as possíveis alternativas para o nosso meio.

Resultados com as diversas técnicas

Os resultados do exame intra-operatório de congelação e/ou *imprint* citológico do LS são bastante variáveis nas grandes séries da literatura (**Tabela 1**).

Alguns autores defendem que o exame de congelação não deve ser realizado, devido a seu potencial de perda de micrometástases no criostato, artefatos de congelação e erros de amostragem. Ku, em 1999, utilizando apenas o *imprint* citológico intra-operatório, corado com a técnica de Quickdif, não encontrou, em 478 pacientes da sua série, nenhum caso de falso-negativo no exame intra-operatório em LS grosseiramente positivos ou suspeitos. Estes, por outro lado, foram comuns em LS não-suspeitos e nos carcinomas lobulares ou de baixo grau. Nessas situações, a imunoistoquímica com a citoqueratina de baixo peso molecular, realizada no intra-operatório, conseguiu reduzir o índice de falso-negativos para 5%⁽⁵⁾.

Weiser *et al.*, através de exames de congelação com hematoxilina e eosina (HE) e imunoistoquímica (IHQ), em 890 pacientes submetidas a biópsia do LS, determinaram a sua sensibilidade a partir do tamanho tumoral e do padrão de metástases. A sensibilidade variou de 40%, nas pacientes com tumores T1a, até 76%, em T2. O exame intra-operatório, quando havia comprometimento metastático macroscópico, apresentou sensibilidade de 92%. Por outro lado, na presença de micrometástases, a sensibilidade passou para 17%. A congelação conseguiu evitar uma nova cirurgia na axila em 4% dos tumores T1a (6/143) e em 38% dos T2 (45/119). Chegaram à conclusão de que os benefícios deste exame aumentam com o tamanho tumoral e que ele não deve ser indicado para as pacientes com tumores minimamente invasivos⁽⁶⁾.

No estudo inicial realizado no Instituto Europeu de Oncologia, em Milão, em que as pacientes eram submetidas à biópsia do linfonodo sentinela seguida de esvaziamento axilar radical, o exame de congelação do linfonodo sentinela com a técnica tradicional apresentou acurácia de 64%, tendo sido encontrados 34% de linfonodos positivos na avaliação subsequente com parafina. Em virtude desse resultado insatisfatório, passou a ser aplicado, nesse instituto, um exaustivo exame de congelação, que consiste em 15 pares de cortes no linfonodo sentinela, com 4µm de espessura, em intervalos de 50µm, totalizando cerca de 60 cortes por linfonodo (30 em cada metade do linfonodo). A metade desses cortes é corada com HE e, quando esse resultado é considerado negativo ou duvidoso, a

Tabela 1 – Resultados do exame intra-operatório do linfonodo sentinela em grandes séries

Autor	Ano	n	Sensibilidade (%)	Acurácia (%)	VPN (%)
Veronesi ⁽⁷⁾	1997	163	-	83	-
Turner ⁽¹⁴⁾	1998	278	-	93	-
Viale ⁽¹¹⁾	1999	155	93,3	96,7	94,1
Gulec ⁽¹²⁾	2001	159	43,9	85,5	83,6

VPN = valor preditivo negativo.

outra metade é corada com citoqueratina. O índice de falso-negativos no exame intra-operatório, dessa forma, passou de 32,1% para 5,5%^(7, 8).

Importância relativa das micrometástases

À medida que se realiza um maior número de cortes e que se associa a imunoistoquímica, as micrometástases são encontradas com maior frequência no LS. Elas são difíceis de serem diagnosticadas nos exames intra-operatórios tradicionais e, portanto, responsáveis, muitas vezes, pelos seus elevados índices de falso-negativos (**Tabela 2**).

Existem evidências indiretas favorecendo a hipótese de que as micrometástases podem influenciar no prognóstico: 20% a 30% das pacientes com axila negativa apresentam recorrência da doença em cinco anos; tumores menores do que 1cm podem apresentar até 27% de positividade na axila em algumas séries e, além disso, existe um grupo de pacientes com axila negativa que se beneficia da quimioterapia adjuvante⁽⁴⁾.

Contudo existem outros pontos limitantes na relação das micrometástases com o prognóstico: ausência de estudos randomizados específicos; em estudos experimentais, menos de 0,1% das células se dirigem para a corrente sanguínea e sobrevivem mais do que 24h (células inviáveis e que não repercutem no prognóstico das pacientes); não se sabe quantas micrometástases são necessárias para influenciar o prognóstico, devendo-se considerar que podem se localizar em várias regiões dentro do linfonodo sem que se conheça o significado clínico desse fato⁽⁴⁾.

Portanto o seu significado biológico e a sua utilidade na tomada de decisões terapêuticas ainda são objeto de discussões na comunidade científica. A hipótese de que as micrometástases possam ser indicadores de mau prognóstico não foi confirmada. Além disso, ainda não

se sabe a sua relevância em termos de sobrevida livre de doença para a decisão do esvaziamento axilar e a indicação do tratamento adjuvante.

Linfonodo sentinela e diferenças norte/sul

Criticar técnicas inovadoras e que estão amplamente documentadas na literatura mundial como o LS é uma tarefa complexa. Não se pode cair no abismo da crítica improdutivo, aquela que julga fatos e acontecimentos a partir das pessoas que os geraram ou, no campo científico, a partir dos centros que os originaram e que os produziram. O LS no câncer de mama nasceu e se consolidou nos países desenvolvidos. A consequência natural é o surgimento de refinamentos técnicos que podem ser de difícil aplicação inicial nos países em desenvolvimento, mas que não devem inibir a sua realização⁽⁷⁾.

A crítica produtiva, por outro lado, é aquela que adapta os fatos e os acontecimentos ao ser. No caso do exame intra-operatório do LS, é necessário adaptá-lo à realidade brasileira e encontrar alternativas viáveis, de baixo custo, fácil acesso e sem prejuízo às pacientes. Uma técnica de exame intra-operatório, por melhor que seja, mas que necessite de um tempo muito longo de espera com a paciente anestesiada, que bloqueie um patologista ou que envolva exames de alto custo, como a imunoistoquímica, certamente não será aplicável à maioria dos centros brasileiros. Por outro lado, os benefícios às pacientes são incontestáveis, sendo necessário que estas dificuldades sejam superadas e que o maior avanço no manejo cirúrgico do câncer de mama dos últimos 20 anos possa ser acessível a todos.

A SBM apenas sugere que se faça o exame intra-operatório deste linfonodo, mas não define a técnica a ser empregada⁽²⁾. Por outro lado, as recomendações do College of American Pathologists Consensus Statement 1999 em relação ao LS são interessantes e facilmente aplicáveis (**Tabela 3**).

Tabela 2 – Metástases detectadas no linfonodo sentinela por HE e IHQ em grandes séries

Autor	Ano	n	LS+ (%)	Taxa de conversão da IHQ (%)
Turner ⁽¹⁴⁾	1998	103	43 (42)	14
McIntosh ⁽¹⁵⁾	1999	116	72 (62)	15
Schreiber ⁽¹⁶⁾	1999	210	47 (22)	9
Pendas ⁽¹⁷⁾	1999	478	134 (28)	11

LS+ = linfonodo sentinela positivo; IHQ = imunoistoquímica.

Tabela 3 – Recomendações do College of American Pathologists Consensus Statement⁽¹⁸⁾

- O linfonodo deve ser seccionado em 2mm e completamente submetido ao exame histopatológico
- Uma única secção microscópica de cada bloco do linfonodo é suficiente para análise
- O emprego da citoqueratina quando a histologia é negativa não está indicado
- No exame intra-operatório, as técnicas citológicas são preferíveis à de congelação

A ênfase recente, que é dada em Milão, para a biópsia do LS com anestesia local poderia ser a alternativa ideal, pois elimina a necessidade do exame intra-operatório. Ela é realizada como primeiro procedimento, e o linfonodo é examinado cuidadosamente em parafina. Após, em um segundo momento e sob anestesia geral, a paciente é submetida à cirurgia definitiva. Esta atitude pode ter particular importância também para as pacientes candidatas a quimioterapia ou hormonoterapia primária, com vistas à cirurgia conservadora, quando existe o risco de subestadiamento axilar. A desvantagem deste método é que, obrigatoriamente, todas as pacientes passarão por duas cirurgias^(9, 10).

A metodologia utilizada na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) é a do exame de congelação com trinta cortes, seguido da reavaliação em parafina de todo o material excedente. No Hospital Albert Einstein, em São Paulo, são realizados o *imprint* citológico e a avaliação extensa do linfonodo em parafina. No Hospital Nossa Senhora das Graças, em Curitiba, são feitos cortes no maior eixo do LS, combinando-se *imprint* e congelação. Em todos estes locais, as pacientes são devidamente informadas sobre o risco de uma reintervenção cirúrgica, no caso de positividade do LS no exame definitivo. Tomando-se estas precauções, pode-se prever

que aproximadamente 10%-15% delas serão submetidas a dois procedimentos.

A ausência de dados sobre as micrometástases torna a sua busca inviável do ponto de vista de custo/benefício. Os diversos ensaios clínicos relacionados ao tratamento adjuvante também não testaram suas hipóteses em cima destas e a sua real importância ainda é desconhecida para as decisões terapêuticas imediatas. Na realidade, é difícil estabelecer qual a melhor técnica de exame intra-operatório para o nosso meio. O Brasil é um país de grandes diferenças regionais, e é possível que se encontre mais de uma alternativa viável. O que é certo é que as mudanças e os progressos científicos no LS não podem excluir nem aumentar as diferenças entre as pacientes tratadas acima e abaixo da linha do Equador, visto que a universalidade é um dos seus grandes paradigmas.

Agradecimentos

Os autores agradecem as sugestões recebidas da Dra. Cristina Pelizzon, patologista do Hospital Israelita Albert Einstein, e do Dr. Felipe Zerwes, do Centro de Mama da PUCRS.

Referências bibliográficas

1. SCHWARTZ GF, GIULIANO AE, VERONESI U. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast. Pennsylvania; 2001. Cancer 2002; 94(10): 2542-51.
2. REUNIÃO NACIONAL DE CONSENSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA. Salvador; 2000. Revista Brasileira de Mastologia. Salvador: Sociedade Brasileira de Mastologia, 2000.
3. FRASSON A. A biópsia do linfonodo sentinela é melhor do que o esvaziamento axilar radical no estadiamento do câncer de mama não-palpável (No prelo).
4. URBAN CA, LIMA RS, SCHUNEMANN Jr E, FERREIRA M. Linfonodo sentinela para o mastologista. Rio de Janeiro: Editora Revinter. 2003. p. 1-74.
5. KU NNK. Pathologic examination of sentinel lymph nodes in breast cancer. Surg Oncol Clin North Am 1999; 8: 469-79.
6. WEISER MR, MONTGOMERY LL, SUSNIK B, TAN LK, BORGEN PI, CODY HS. Is routine intraoperative frozen-section examination of sentinel lymph nodes in breast cancer worthwhile? Ann Surg Oncol 2000; 7(9): 651-5.
7. 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(9069): 1864-7.
8. VERONESI U, PAGANELLI G, VIALE G et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: Results in a large series. J Natl Cancer Inst 1999; 91(4): 368-73.
9. ZERWES FP, FRASSON AL, GUTLINEN B, FONSECA LM. Identification of sentinel node in breast cancer. Journal Exp Clinical Cancer Research, 2002; 21(2): 155-8.
10. LUINI A, GATTI G, FRASSON AL et al. Sentinel lymph node biopsy performed with local anesthesia in patients with early stage breast carcinoma. Arch Surg 2002; 10(137): 1157-60.
11. VIALE G, BOSARI S, MAZZAROL G et al. Intraoperative examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. Cancer 1999; 85(11): 2433-8.

12. GULEC SA, SU J, O'LEARY JP *et al.* Clinical utility of frozen section in sentinel node biopsy in breast cancer. *Am Surg* 2001; 67(6): 529-32.
13. GIULIANO AE, KIRGAN DM, GUENTHER JM *et al.* Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220(3): 391-8.
14. TURNER RR, GIULIANO AE. Intraoperative pathologic examination of the sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol* 1998; 5(8): 670-2.
15. McINTOSH SA, GOING JJ, SOUKOP M *et al.* Therapeutic implications of the sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1999; 354(9178): 570.
16. SCHREIBER RH, PENDAS S, KU NN *et al.* Microstaging of breast cancer patients using cytokeratin staining of the sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol* 1999; 6(1): 95-101.
17. PENDAS S, DAUWAY E, COX CE *et al.* Sentinel node biopsy and cytokeratin staining for the accurate staging of 478 breast cancer patients. *Am Sur* 1999; 65(6): 500-6.
18. FITZGIBBONS PL, PAGE DL, WEAVER D *et al.* Prognostic factors in breast cancer. *Arch. Pathol Lab Med* 2000; 124(7): 966-78.

Endereço para correspondência

Antonio Frasson
Av. Ipiranga, 6.690/714 – Jardim Botânico
CEP 90610-000 – Porto Alegre-RS
e-mail: afrasson@pucrs.br

Rosemar Macedo Sousa Rahal
Marise Amaral Rebouças
Moreira
Renato Tavares Daher
Tatiana Ferrari Jacinto
Ruffo de Freitas Júnior

Carcinoma ductal *in situ* surgindo dentro de um fibroadenoma

Ductal carcinoma in situ arising in a fibroadenoma

Resumo

Este trabalho relata um caso de um carcinoma ductal *in situ* que se desenvolveu dentro de um fibroadenoma após cinco anos de conduta expectante de um nódulo não-palpável, detectado pela mamografia. Discute-se a raridade do caso, enfatizando a necessidade de um seguimento cuidadoso frente a lesões que estejam sendo acompanhadas clínica ou radiologicamente.

Abstract

This paper reports on a case of ductal carcinoma in situ arising inside a fibroadenoma, after five years of expectant management of a non-palpable nodule, detected through mammography. The discussion focus on the fact that this is a rare case and advocates need for a careful follow up of lesions under clinical or radiological treatment.

Introdução

O fibroadenoma é um tumor benigno de linhagem mista, incluindo um componente epitelial e outro estromal. Essa é a neoplasia mais freqüente da mulher jovem, com o pico de incidência variando de 15 a 39 anos. O tumor cresce a partir de um lóbulo mamário, provavelmente como resultado de uma sensibilidade aumentada aos estrógenos⁽⁴⁾.

Na sua história natural, apesar de não estar completamente elucidada, acredita-se que o tumor apresenta um crescimento rápido, geralmente chegando a 2 a 4cm e, em 60% a 70% dos casos, tornando-se estável, não mais alterando o seu tamanho. Aproximadamente 10%

dos tumores regridem espontaneamente e os outros 10% a 20% continuam aumentando⁽⁴⁾.

Como o fibroadenoma ocorre em mulheres jovens, a sua associação com o câncer de mama costuma ser pouco freqüente e, considerando a sua história natural, boa parte dos serviços especializados em mama, após obter o diagnóstico tríplex negativo (exame físico, mamografia/ultra-som e punção por agulha fina/biópsia por agulha grossa), oferece à paciente duas possibilidades: a conservação ou a ressecção da lesão.

Fazendo parte desse grupo, o Programa de Mastologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC/UFG) também adota essa conduta e, de acordo com o desejo da paciente, o tumor pode não ser

Unitermos

Câncer de mama
Fibroadenoma
Tratamento
Conduta expectante

Key words

Breast cancer
Fibroadenoma
Treatment
Expectant management

Recebido em 15/1/2004.

Aceito para publicação em 15/4/2004.

Trabalho realizado no Programa de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG).

ressecado, e ela passa a ser acompanhada com exame físico e ultra-sonografia semestralmente⁽³⁾.

Entretanto, a linhagem epitelial de um fibroadenoma é muito parecida com as células epiteliais do tecido mamário normal, incluindo a possibilidade de existência intratumoral de cicatrizes radiais, adenoses esclerosantes, metaplasia e formação de pequenos cistos⁽²⁾. Sendo assim, esse epitélio, em raras ocasiões, pode sofrer degeneração maligna. Em função dessa baixíssima associação, decidimos relatar um caso recentemente acompanhado no nosso serviço.

Relato de caso

Paciente de 57 anos, branca, casada, natural de Trindade, Goiás, compareceu pela primeira vez ao Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HC/UFG em novembro de 1996, queixando-se de metrorragia. Na ocasião foi diagnosticado mioma uterino e realizada histerectomia total vaginal, cujo estudo anatomopatológico confirmou o diagnóstico.

Em junho de 1997, a paciente retornou ao serviço queixando-se de sintomatologia climatérica. Foi solicitada mamografia para avaliar a possibilidade de terapia de reposição hormonal (TRH). Diante do resultado satisfatório do exame, foi prescrito estrogênio conjugado na dose de 0,625mg/dia.

A paciente fez seguimento anual, e em março de 1999 nova mamografia mostrou imagem nodular de contornos precisos medindo 1,5cm no seu maior diâmetro, sendo encaminhada ao Programa de Mastologia. Na inexistência de lesões palpáveis, e como a mamografia apontava para uma lesão benigna, optamos pelo seguimento anual.

A paciente não se consultou em 2001. Em 2002, após 18 meses do exame anterior, a mamografia revelou a persistência do nódulo de 1,5cm, que passou a apresentar limites imprecisos, além de alguns pontos de microcalcificações monomórficas adjacentes à lesão. A ultra-sonografia evidenciou um nódulo hipocóico, de limites imprecisos, com sombra acústica posterior (**Figura 1**). A partir daí foi sugerida e realizada a ressecção da lesão, após localização guiada por ultra-sonografia. A histologia evidenciou se tratar de um fibroadenoma, com a presença de um carcinoma ductal *in situ* no seu interior, assim como nas adjacências do mesmo (**Figuras 2 e 3**). As margens cirúrgicas eram exíguas.

Posteriormente foi realizada a ampliação de margens (quadrantectomia súpero-lateral direita), e a histologia confirmou que as margens estavam livres. O estudo imunistoquímico demonstrou a presença de receptores de estrogênio positivos e de receptores de progesterona, de modo não-conclusivo. O oncogene C-erbB-2 era positivo (+). A paciente foi submetida à radioterapia, tendo recebido 5.040cGy, e logo após foi iniciado o uso de tamoxifeno.

Comentários

No Programa de Mastologia do HC/UFG, há 11 anos temos adotado a conduta expectante frente aos nódulos palpáveis em mulheres jovens que apresentem clinicamente características de um tumor benigno (menor que 2cm, móvel, bem definido, superfície regular, ultra-sonografia mostrando nódulo hipocóico, contornos regulares, conteúdo homogêneo, diâmetro laterolateral maior que o ântero-posterior e sem sombra acústica posterior) e uma citologia mostrando células coesas sem atipias (diagnóstico triplíce negativo).

Para adotar essa conduta, consideramos a alta incidência de fibroadenomas em mulheres jovens e uma incidência mínima de carcinomas na faixa etária em que ele costuma ocorrer, associadas ao fato de que, em sua história natural, esse tumor se desenvolve por algum tempo e, em sua grande maioria (aproximadamente 60% a 70%), segue inalterado a partir daí.

As mulheres que fazem a opção pelo seguimento são vistas semestralmente, quando são submetidas a exame físico e ultra-som. No entanto, em sua maioria, as pacientes preferem que a lesão seja ressecada, em decorrência do medo e da angústia de que possa ser um carcinoma. Essa decisão ocorre mesmo após exaustiva explicação, por parte do mastologista, de que aquela lesão se trata de um tumor benigno.

No caso aqui relatado, apesar de a paciente ter 48 anos quando foi detectada a lesão, tratava-se de um nódulo não-palpável encontrado na mamografia. Inicialmente, como a lesão apresentava características de benignidade [*breast imaging reporting and data system* (BI-RADS III)], foi considerado para a paciente apenas o seguimento. Após três anos observou-se alteração das bordas do nódulo e, a partir daí, foi indicada a ressecção pós-localização ultra-sonográfica.



Figura 1: Ultra-sonografia de 2002 mostrando a imagem nodular hipocóica, com bordos irregulares e sombra acústica posterior

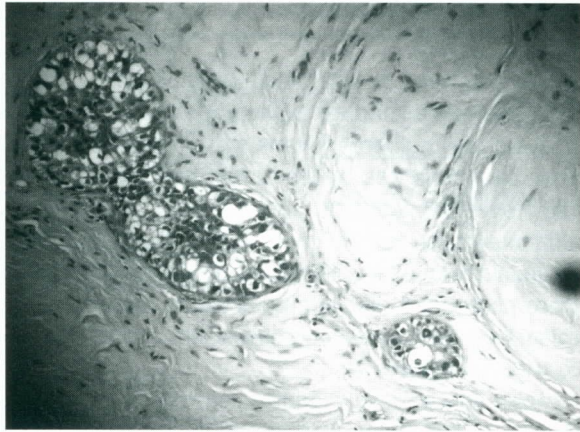


Figura 2: Fibroadenoma com estroma hialinizado e contendo ducto preenchido por células atípicas (HE 100x)

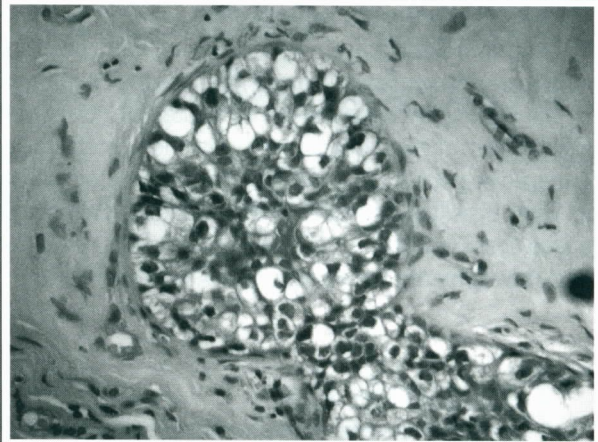


Figura 3: Detalhe do carcinoma in situ dentro do fibroadenoma (HE 200x)

Histologicamente nos chamou a atenção o fato de estarmos diante de um carcinoma ductal *in situ* crescendo dentro de um fibroadenoma. Observando em outras publicações, notamos que alguns autores têm relatado essa associação, entretanto o comum é que se trate de um carcinoma lobular *in situ* dentro de um fibroadenoma. Com frequência muito menor há a possibilidade de um carcinoma ductal *in situ*, ou invasor, estar confinado no fibroadenoma ou nas suas adjacências.

Este trabalho chama a atenção para a existência da associação entre o fibroadenoma e os carcinomas, princi-

palmente acima dos 29 anos. Segundo Cant *et al.*, considerando-se a frequência de fibroadenomas por faixa etária e a possibilidade de uma lesão maligna não ser percebida pela citologia, é esperado que um caso de câncer possa passar despercebido para cada 470 fibroadenomas em mulheres entre 15 e 19 anos, 1:133 na faixa etária de 20 a 24 anos e 1:9 casos nas mulheres acima de 29 anos⁽¹⁾.

Assim, considerando-se a possibilidade da existência das lesões associadas, é fundamental que, ao se optar pelo seguimento do nódulo, esse seja feito de forma semestral, reunindo o exame clínico e os métodos de imagem.

Referências bibliográficas

1. CANT PJ, MADDEN MV, CLOSE PM, LEARMONTH GM, HACKING EA, DENT DM. Case for conservative management of selected fibroadenomas of the breast. *Br J Surg* 1987; 74: 857-9.
2. DIAZ NM, PALMER JO, MCDIVITT RW. Carcinoma arising within fibroadenomas of the breast: a clinicopathological study of 105 patients. *Am J Clin Pathol* 1991; 95: 614-22.
3. FRANÇA JB, FREITAS JR R, CONTI RC, PHILOCREON GR. Conduta diagnóstica nos nódulos palpáveis da mama: rotina do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de Goiás. *Femina* 1993; 21: 932-43.
4. HUGHES LE, MANSEL RE, WEBSTER DJT. *Benign disorders and diseases of the breast. Concepts and clinical management.* 2 ed. London: Saunders; 2000.

Endereço para correspondência

Ruffo de Freitas Júnior
Av. T-4, 835/901 – Setor Bueno
CEP 74230-030 – Goiânia-GO
Tel./fax: (62) 224-7203
e-mail: ruffo@medicina.ufg.br

Adenoma da lactação gigante em gestante adolescente

Giant lactating adenoma in pregnant adolescent

Eduardo Bruno Giordano¹
Augusto César Peixoto Rocha¹
Ana Helena Pereira Correia²
Cristos Pritsivelis³
Afrânio Coelho de Oliveira⁴
Maurício Magalhães Costa⁵
José Carlos Jesus Conceição⁶

Resumo

O adenoma da lactação (AL) consiste no tumor sólido mamário mais freqüente em gestantes. Geralmente se apresenta como nódulo móvel, bem delimitado e menor que 3cm, raramente como tumor mamário gigante. Os autores relatam caso de AL em gestante de 15 anos que apresentou rápido desenvolvimento durante o segundo trimestre, tornando necessário tratamento cirúrgico. Apesar do grande volume tumoral, foi possível a realização de incisão periareolar, com resultado estético bastante satisfatório. Esses tumores comumente exibem crescimento durante a gravidez e regressão espontânea após o parto ou a lactação. A hipótese de doença maligna deve sempre ser considerada. Além do carcinoma de mama, o diagnóstico diferencial se faz com o fibroadenoma, o adenoma tubular, o abscesso e a galactocele. A ultra-sonografia é exame bastante útil na avaliação de nódulos mamários no ciclo gravídico-puerperal. A obtenção de amostra para estudo citológico pode ser feita através da punção aspirativa por agulha fina (PAAF). Além desses, a *core* biópsia constitui método seguro para obtenção de fragmentos para estudo histológico. A biópsia cirúrgica deve ser reservada aos tumores persistentes e volumosos, ou para quando não for possível afastar a hipótese de carcinoma mamário.

Abstract

The lactating adenoma (LA) is the most frequent cause of solid breast mass in pregnant women. They use to be movable, well-circumscribed, smaller than 3 centimeters and it rarely presents as a giant breast mass. The authors report the case of a 15-year-old pregnant adolescent that presented a rapid tumor enlargement during second trimester, requiring surgical excision. Despite of the large tumor size, a circumareolar incision was performed, with minimum cosmetic sequelae. The LA frequently enlarges during pregnancy and spontaneously shrinks after delivery or lactation. Due to rapid growth, the hypothesis of malignant disease should always be considered. Besides breast cancer, differential diagnosis includes: fibroadenoma, tubular adenoma, abscess and galactocele. Ultrasound is very useful in evaluation of breast lumps during pregnancy and lactation. The fine-needle aspiration can be helpful for cytologic diagnosis. Core biopsy is considered a safe procedure to obtain tissue samples for histologic study. Surgical excision is required only in bulky and persistent tumors or in doubtful cases, when breast cancer could not be dismissed.

Unitermos

Adenoma da lactação
Mama
Câncer

Key words

Lactating adenoma
Breast
Cancer

Recebido em 15/1/2004.

Aceito para publicação em 15/4/2004.

1. Setor de Mastologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ).
2. Serviço de Anatomia Patológica do HUCFF/UFRJ.
3. Serviço de Radiologia do HUCFF/UFRJ.
4. Setor de Mastologia do HUCFF/UFRJ.
5. Setor de Oncologia Ginecológica do HUCFF/UFRJ.
6. Serviço de Ginecologia do HUCFF/UFRJ.

Introdução

A gravidez é condição que impõe diversas alterações no trofismo mamário. Há aumento volumétrico em função de hiperplasia dos elementos glandulares, proliferação dos canais galactóforos e ramificação dos ductos mamários.

A elevação dos níveis de estrogênio, progesterona e prolactina determina expansão e arborização dos alvéolos. Conforme a evolução da gestação, ocorrem hipertrofia das células mioepiteliais e aumento do fluxo sanguíneo mamário.

No puerpério, em razão da diminuição da produção de estrogênio e progesterona, surge a galactogênese, ocasionando ingurgitamento mamário ainda mais marcante. Em decorrência dessas mudanças, o exame das mamas durante a gravidez e a amamentação é dificultado sobremaneira, assim como a detecção de nódulos menos evidentes.

A presença de nódulo mamário concomitante à gravidez requer avaliação minuciosa, para que seja afastada a possibilidade de doença maligna.

Apresentação do caso

M.S.L., 15 anos, primigesta, no curso da 27ª semana de gravidez foi encaminhada ao ambulatório de Mastologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), em função da presença de volumoso tumor ocupando os quadrantes superiores da mama direita. A paciente referia o aparecimento de pequeno nódulo ao final do primeiro trimestre da gravidez, que apresentou crescimento exagerado nos três meses seguintes. Queixava-se de desconforto, além de assimetria evidente entre as mamas.

À inspeção, a paciente apresentava abaulamento mamário significativo e visível aumento da vascularização, com dilatação da rede venosa sobre o tumor. A palpação evidenciou massa firme, móvel, de limites regulares e que acometia os quadrantes superiores da mama afetada, com cerca de 12cm de diâmetro. Não havia sinais flogísticos ou linfonodomegalia regional. O exame ultra-sonográfico mostrava tumor sólido, hipocogênico e homogêneo, medindo 116 x 91 x 83mm. A mama contralateral apresentava-se ecograficamente sem lesões.

Foi indicada excisão para fins diagnósticos e terapêuticos, por causa do desconforto causado. A possibilidade de doença maligna ainda não tinha sido afastada, tendo-se em vista a rápida evolução do quadro.

Na 29ª semana da gravidez, a paciente foi submetida a cirurgia sob anestesia peridural torácica. Foi realizada incisão periareolar de 180° em função do grande volume tumoral.

Foi colocado dreno de Penrose e foram realizados pontos de aproximação no parênquima mamário e na pele, com resultado estético final bastante satisfatório.

Ao exame macroscópico, a massa tumoral media 10 x 9 x 6,5cm e pesava 360g. Apresentava superfície pardacenta de aspecto lobulado, recoberta por cápsula delgada. A microscopia evidenciou lesão composta pela proliferação de túbulos, alguns dilatados e preenchidos por secreção eosinofílica luminal, revestidos por duas camadas de células com proeminente alteração secretória epitelial, caracterizando o adenoma da lactação (AL).

Discussão

Alguns autores acreditam que o AL seja lesão semelhante ao adenoma tubular, acrescido das alterações típicas do perfil hormonal da gestação, embora os adenomas presentes na gravidez apresentem componente lobular mais evidente. O AL é classificado no grupo das lesões epiteliais benignas da mama, nas quais o estroma não é neoplásico. Sua origem, embora controversa, pode ser primária ou desenvolver-se a partir de adenoma tubular ou fibroadenoma preexistentes. Ao exame histopatológico manifesta-se macroscopicamente como lesão tumoral bem delimitada e lobulada, por vezes envolta por pseudocápsula fibrosa. A microscopia evidencia túbulos que se dispõem em arranjo lobulado, revestidos por duas camadas celulares (células epiteliais e mioepiteliais), com atividade secretora epitelial marcante. Cerca de 5% dos casos mostram sinais de infarto.

O AL corresponde à maioria dos tumores de mama em gestantes jovens. Frequentemente se apresenta como um nódulo bem delimitado, firme e de aproximadamente 2 a 4cm de diâmetro. A idade média de aparecimento do quadro é de 25 anos. A presença de tumor de grandes proporções e rápido crescimento pode levantar suspeita de doença maligna. A diferenciação clínica com outros tumores benignos da mama é bastante difícil.

O exame inicial para avaliação de nódulo palpável em gestante ou lactante deve ser a ultra-sonografia. No entanto, os achados ultra-sonográficos são inespecíficos: massa circunscrita, ecotextura homogênea e reforço acústico posterior. Darling *et al.* avaliaram, através da ultra-sonografia, 15 pacientes com diagnóstico de AL, encontrando bordos bem delimitados em dez (67%); margens lobuladas em seis (40%) e pseudocápsula ecogênica em cinco (33%) (**Tabela**). O ultra-som permite, ainda, a diferenciação dos nódulos mamários císticos e sólidos. Sugerem ainda que a *core* biópsia guiada pela ultra-sonografia seja método bastante seguro no diagnóstico do AL. Em sua série de 11 casos de AL, a conduta expectante, após a biópsia por agulha grossa, foi adotada em dez. Uma paciente foi submetida à biópsia excisional em função da

persistência do nódulo após o ciclo gravídico-puerperal. Todas as sete pacientes que retornaram para reavaliação apresentaram involução dos tumores, tornando-se estes impalpáveis. Apesar de a fístula láctea ser descrita em pacientes lactantes submetidas à *core* biópsia, esse autor não obteve tal complicação⁽¹⁾.

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é exame ambulatorial de grande valia no diagnóstico dos nódulos palpáveis em gestantes e lactantes. Além de permitir diferenciação imediata entre nódulos sólido e cístico, possui boa sensibilidade para detecção do carcinoma mamário. Os índices de sucesso da PAAF estão relacionados à qualidade da amostra, assim como à experiência do citopatologista em patologia mamária. No entanto a *core* biópsia oferece maior precisão diagnóstica.

A mamografia apresenta sensibilidade bastante reduzida durante a gravidez e a lactação devido ao aumento da densidade radiográfica. A hipertrofia do parênquima mamário e o acúmulo de secreção láctea seriam os fatores determinantes⁽⁴⁾.

Atualmente, a ressonância magnética tem demonstrado sensibilidade elevada na detecção dos nódulos mamários não-perceptíveis à mamografia. No entanto a elevação dos níveis hormonais durante a gravidez e a lactação altera o realce do tecido mamário, indicando elevada captação do contraste (gadolinio), similar aos nódulos malignos da mama. Esse fenômeno é atribuído à elevada permeabilidade vascular tecidual durante a lactação. Tais

alterações limitam o uso da ressonância magnética para diagnóstico mamário em gestantes e lactantes.

Os tumores mamários concomitantes à lactação mais prevalentes são o adenoma da lactação, o fibroadenoma, a galactocele e o abscesso. Apesar de menos freqüente, o principal diagnóstico diferencial a ser excluído deve ser o carcinoma. A incidência do câncer mamário na gestação é bastante variável, correspondendo a 1% a 3% das



Figura 1: Assimetria mamária causada por adenoma da lactação gigante em gestante de 15 anos

Tabela - Aspectos ultra-sonográficos do adenoma da lactação (15 pacientes)

Bordos	Circunscritos	10 (67%)
	Irregulares ou maldefinidos	5 (33%)
Ecogenicidade	Hipoecóica	10 (67%)
	Isoecóica	3 (20%)
	Hiperecóica	2 (13%)
Ecotextura	Homogênea	7 (47%)
	Heterogênea	8 (53%)
Transmissão acústica	Reforço	10 (67%)
	Sombra	1 (7%)
	Mista	4 (27%)
Outros aspectos	Maior eixo paralelo ao tórax	15 (100%)
	Lobulações	6 (40%)
	Pseudocápsula	5 (33%)
	Vaso ou ducto central	5 (20%)

Adaptado de Darling *et al.*⁽¹⁾

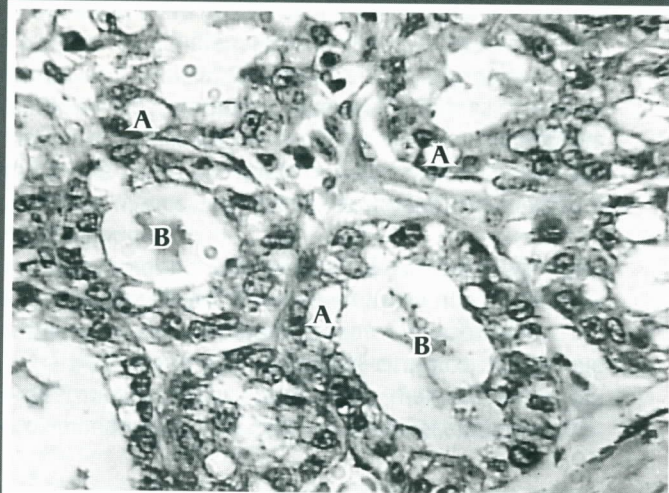


Figura 2: Microscopia evidenciando estruturas tubulares revestidas por células epiteliais com vacúolos citoplasmáticos (A) e secreção luminal (B), características do adenoma da lactação (HE 250x)

pacientes, aproximadamente, e acomete de uma a sete gestantes em cada 10 mil⁽¹⁾. O diagnóstico de câncer de mama associado à gestação comumente é feito nos estádios mais avançados. Frequentemente há acometimento dos linfonodos axilares, o que ajuda a diferenciação clínica dos tumores benignos da mama.

Assim como o carcinoma mamário, os tumores benignos na gravidez, como o fibroadenoma e, mais raramente, o adenoma tubular, podem se desenvolver rapidamente em resposta ao elevado nível hormonal. Convém salientar que o AL não é fator de risco para desenvolvimento do câncer de mama.

Sabe-se que a maioria dos adenomas da lactação regride após o término da gravidez e da amamentação. No entanto a exérese pode ser necessária, principalmente nos tumores de grande proporção.

Reeves *et al.* experimentaram com sucesso o uso de bromocriptina por três semanas, 5mg diários divididos em duas tomadas, em adenoma de 25 x 18cm de diâmetro. Relataram diminuição do tumor de, aproximadamente, um terço do volume inicial (7,5cm). Essa regressão permitiu a utilização de incisão cosmética para retirada da lesão. O autor afirma ainda que, caso ocorra remissão completa do tumor, a cirurgia pode ser dispensável.

Referências bibliográficas

1. DARLING MLR, SMITH DN, RHEI E, DENISON CM, LESTER SC, MEYER JE. Lactating adenoma: sonographic features. *Breast J* 2000; 6: 252-6.
2. REEVES EM, TABUENCA A. Lactating adenoma presenting as giant breast mass. *Surgery* 2000; 127: 586-8.
3. SCHNITT SJ, CONNOLLY JL. Patologia dos distúrbios mamários benignos. In: HARRIS JR, LIPPMANME, MORROW M, OSBORNE CK. *Doenças da mama*. 2 ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2002. p. 89-110.
4. SOROSKY J, SCOTT-CONNER C. Breast disease complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin No Am* 1998; 25: 353-63.
5. TALELE AC, SLANETZ PJ, EDMISTER WB, YEH ED, KOPANS DB. The lactating breast: MRI findings and literature review. *Breast J*, 2003; 9: 237-40.

Endereço para correspondência

Eduardo Bruno Giordano
Rua Dona Delfina, 43/401 - Tijuca
CEP 20511-270 - Rio de Janeiro-RJ
Telefax: (21) 2268-7619
e-mail: ebgiordano@rio.skydome.net

Biópsia do linfonodo sentinela em tumor filóide de alto grau da mama

Sentinel lymph node biopsy in high grade phyllodes tumor of the breast

Gustavo Tédde
Racso Yule Queiroz

Resumo

Duas pacientes com diagnóstico de tumor filóide de alto grau, unilateral, com crescimento rápido e relação tamanho tumoral/tamanho da mama desfavorável para a realização de cirurgia conservadora. As pacientes foram submetidas à mastectomia com preservação de pele e à biópsia do linfonodo sentinela (LS), detectado por linfocintilografia e pela utilização de detector portátil de radioatividade (*gamma probe*). Os LS biopsiados foram negativos nos exames anatomopatológicos e imunoistoquímicos. Não ocorreram complicações como dor, limitação da movimentação do ombro ou linfedema.

Abstract

Two patients with high grade phyllodes tumor diagnosis, unilateral, with quick development and desfavorable relation of tumor size to breast volume for breast-conserving surgery. The patients underwent skin-sparing mastectomy and sentinel lymph node biopsy detected by lymphoscintigraphy and utilization of portatil detector of radioactivity (gamma probe). The sentinel lymph nodes were removed with negative histology and immunohistochemistry results. Complications did not occur, including pain, limitation of shoulder motion or lymphedema.

Unitermos

Tumor filóide
Linfonodo sentinela
Mastectomia

Key words

*Phyllodes tumor
sentinel lymph node
Mastectomy*

Introdução

O tumor filóide foi descrito por Johannes Muller em 1838, possuindo uma grande quantidade de sinônimos. É um tumor relativamente raro, constituindo 0,3% a 0,9% de todos os tumores da mama. É caracterizado por proliferação epitelial e do tecido conjuntivo, sendo dividido em baixo e alto graus, este último com maior potencial de recidivas e metástases, perfazendo aproximadamente 25% do total de tumores filóides. Essa diferenciação é feita através do número de mitoses do estroma em dez campos de grande aumento (CGA). É considerado de alto grau quando há mais de dez mitoses

em dez CGA, além de alta celularidade, pleomorfismo e atipia nuclear. Também pode haver hiperplasia epitelial, com ou sem atipias. Raramente o epitélio pode transformar-se em carcinoma. Apesar de não ser comum, existe a possibilidade de recidivas locais e metástases em 2% dos casos, ocorrendo principalmente em pulmões e ossos, e menos comumente no fígado, no coração e nos linfonodos.

Esse tumor normalmente não é sensível a radioterapia ou quimioterapia. A hormonoterapia não é utilizada, mesmo que o tumor possua receptor de estrógeno.

O tratamento é basicamente cirúrgico, sendo que as alternativas são a excisão com margens livres de, aproximadamente, 1 a 2cm ou a mastectomia simples.

Recebido em 16/9/2004.

Aceito para publicação em 4/10/2004.

Clínica privada – Brasília, DF.

A linfadenectomia axilar não é realizada. Entretanto, atualmente, com o advento de técnicas de detecção do linfonodo sentinela (LS), que normalmente é o primeiro gânglio a ser acometido quando ocorre disseminação linfática, julgamos ser viável a sua biópsia em mastectomias para tratamento de tumor filóide de alto grau, possibilitando uma avaliação ganglionar e não aumentando a morbidade cirúrgica.

Relato de dois casos

Caso 1

Paciente com 46 anos, branca, sexo feminino, $G_3P_3A_0$, apresentava história de nódulo em mama esquerda (ME) que surgiu havia três meses. Ao exame, apresentava nódulo de 4,5 x 4cm, móvel, endurecido em quadrante súpero-externo (QSE) de ME. A mama contralateral, as axilas e as fossas supraclaviculares não tinham alterações. A mamografia mostrou imagem nodular de 5,5 x 3,4cm em QSE/ME, lobulada e com alta densidade. A ultra-sonografia evidenciou nódulo hipocóico, bem delimitado, lobulado, medindo 4,8 x 4,2 x 1,7cm em QSE/ME. A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) teve resultado citológico compatível com neoplasia bifásica, sugerindo fibroadenoma complexo. Foi indicada cirurgia, mas, por motivos pessoais, a paciente só foi operada sete meses depois, havendo um crescimento importante para 7,5 x 5,5cm. O anatomopatológico evidenciou tumor filóide de alto grau, 7cm no maior diâmetro (**Figura 1**) e 11 mitoses em dez CGA. As margens foram escassas.

Em função da relação de tamanho tumoral sobre volume da mama, optamos por mastectomia esquerda com preservação de pele e biópsia do LS axilar mais reconstrução imediata com retalho miocutâneo do músculo retoabdominal, sendo esta realizada por equipe de cirurgia plástica. Para pesquisa do LS foi feita injeção de fitato-tecnécio (Tc^{99m}) intradérmico retroareolar na véspera da cirurgia. Utilizamos *gamma probe* no intra-operatório para possibilitar o encontro dos LS (**Figura 2**). O resultado anatomopatológico final mostrou ausência de tumor residual na mama e dois LS examinados sem comprometimento. Realizamos também a imunistoquímica com citoceratina para pesquisa de micrometástases nos LS com resultado negativo.

Durante a evolução, houve uma discreta área de necrose em região abdominal doadora, com 2cm de diâmetro, sendo tratada conservadoramente. O resultado estético foi considerado muito favorável pelos médicos e também pela paciente. Não houve qualquer seqüela no ombro esquerdo, em função da realização da biópsia dos LS. Atualmente, a paciente encontra-se em seguimento, com seis meses de pós-operatório, sem sinais de recidivas local e regional e/ou metástases.



Figura 1: Macroscopia do tumor filóide

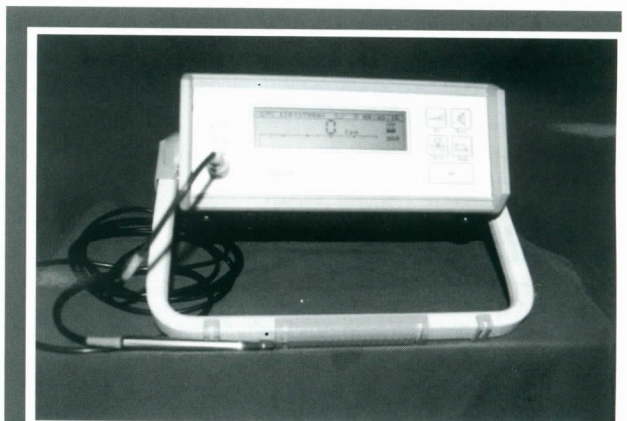


Figura 2: Detector portátil de radioatividade (gamma probe)

Caso 2

Paciente com 44 anos, branca, sexo feminino, $G_3P_3A_0$, mamoplastia redutora prévia, com história progressiva de ter sido submetida, em outro serviço, à exérese de dois tumores em mama direita (MD), sendo um localizado em quadrante inferior interno (QII) e o outro em quadrante superior interno (QSI). A mamografia prévia à cirurgia evidenciava um esboço nodular em QII/MD e a ultra-sonografia visualizava dois nódulos em MD, sendo um no QII e outro no QSI, o maior com 6,5cm em seu maior diâmetro. O anatomopatológico de ambos foi tumor filóide de alto grau, com tamanhos de 6cm o maior e 1,5cm o menor, apresentando margens comprometidas. Em função da relação de tamanho dos tumores sobre o volume da mama e também das localizações em quadrantes diferentes, optamos por mastectomia com preservação de pele mais biópsia do LS pela mesma incisão (**Figura 3**), com reconstrução imediata realizada por equipe de cirurgia plástica. Foi feita linfocintilografia mamária direita com injeção intradérmica periareolar de fitato- Tc^{99m} na véspera da cirurgia. Utilizamos o *gamma probe* no intra-operatório e identificamos dois LS em axila direita, que foram examinados durante o ato cirúrgico através de

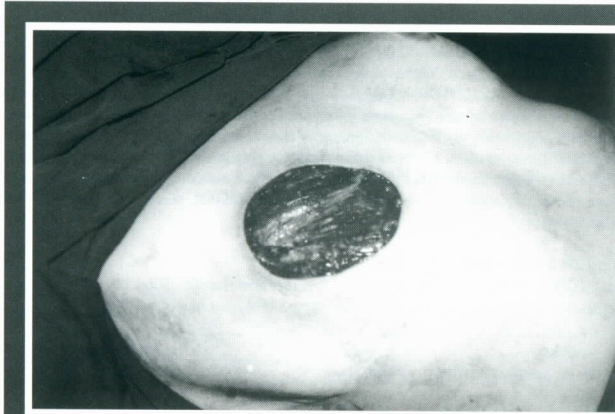


Figura 3: Mastectomia com preservação de pele

citologia de impressão *imprint*, com resultado negativo. O anatomopatológico revelou ausência de tumor residual na mama e hiperplasia reacional nos dois LS examinados. A imunoistoquímica com citoceratina para pesquisa de micrometástases nos LS foi negativa. A equipe da cirurgia plástica optou pela colocação de expansor de pele submuscular, pois a paciente possuía uma mama pequena e também não tinha uma área doadora abdominal adequada.

No momento, três meses após a cirurgia, a paciente encontra-se em seguimento clínico e em fase de enchimento do expansor, sem sinais de recidivas local e regional ou metástases. Também não apresenta nenhum tipo de seqüela em função da retirada dos LS.

Discussão

O tumor filóide é de ocorrência rara, perfazendo 0,3% a 0,9% de todos os tumores mamários⁽²⁾. Os tumo-

res de alto grau representam 25% do total de filóides⁽³⁾. Possuem disseminação principalmente pela via hematogênica, mas em 2% dos casos há disseminação linfática. O tumor filóide não responde bem a quimioterapia ou radioterapia. A hormonoterapia também não é eficaz. Portanto a principal modalidade terapêutica atualmente é a cirúrgica⁽⁵⁾. Podemos realizar cirurgia conservadora com, aproximadamente, 1 a 2cm de margens livres, ou a mastectomia simples, com ou sem reconstrução imediata, dependendo de fatores técnicos e/ou desejo da paciente. A linfadenectomia axilar é desaconselhada nesses casos em função da baixa probabilidade de comprometimento na região, exceto quando houver tumor axilar suspeito palpável⁽⁴⁾. Atualmente, com o advento de técnicas de biópsia do LS apresentando sensibilidade e especificidade bastante elevadas e praticamente sem morbidade associada, achamos viável essa prática, principalmente quando optarmos por mastectomia, pois a grande maioria dos LS está em nível I axilar e, muitas vezes, já seriam retirados no decorrer de uma mastectomia simples.

As vantagens da biópsia do LS são a possibilidade de exame detalhado, por causa dos vários cortes histológicos semi-seriados, e, também, o estudo através de imunoistoquímica, sem ocorrer aumento da morbidade cirúrgica. Além disso, caso haja, no anatomopatológico, um encontro casual de carcinoma associado, pode-se evitar uma nova abordagem axilar num segundo tempo cirúrgico, se os exames anatomopatológico e imunoistoquímico do LS forem negativos.

A probabilidade de disseminação axilar do tumor filóide é de 2%, similar à de um carcinoma intraductal. Nesses casos, alguns autores têm preconizado a biópsia do LS, principalmente quando tratado com mastectomia⁽⁴⁾. Portanto concluímos ser viável a realização da biópsia do LS quando utilizarmos a mastectomia para tratamento de tumor filóide de alto grau.

Referências bibliográficas

1. FUHRMAN GM. Sentinel lymph node mapping and biopsy for ductal carcinoma in situ and other controversial indications. *Am surg* 2004; 70(5): 403-6.
2. GUERRERO MA, BALLARD BR, GRAU AM. Malignant phyllodes tumor of the breast: review of the literature and case report of stromal overgrowth. *Surg Oncol* 2003; 12(1): 27-37.
3. KAPIRIS I, NASIRI N, A'HERN R, HEALY V, GUI GP. Outcome and predictive factors of local recurrence and distant metastases following primary surgical treatment of high-grade malignant phyllodes tumours of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27(8): 723-30.
4. MALLEBRÉ B, EBERT A, PEREZ-CANTÓ A et al. Das Cystosarcoma phylloides der Brust. Eine retrospektive Analyse Von zwölf Fällen. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996; 56(1): 35-40.
5. SHABBIR J, O'SULLIVAN JB, MAHMOOD S, BYRNES G. Phyllodes tumor of breast. *J Coll Physicians Surg Pak* 2003; 13(3): 170-1.

Endereço para correspondência

Gustavo Tédde
SEPS 710/910
Centro Clínico Via Brasil – sala 313
CEP 70390-100 – Brasília-DF
Tel: (61) 442-8313
Fax: (61) 442-8363
e-mail: gustedde@uol.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 monohidratada, 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. Subseqüentemente, 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 recidiva 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:

Incidência	Sistema	Reação adversa
Muito comuns (≥ 10%)	Vascular	rubores**
Comuns (≥ 1% e < 10%)	Geral	astenia**
	Músculoesquelética, tecido conjuntivo e osso	dor nas articulações/ enrijecimento**
	Sistema reprodutor e mama	secura vaginal**
	Pele e tecido subcutâneo	adelgaçamento do cabelo**
	Gastrointestinal	rash**
	Sistema nervoso	náusea, diarreia**
		cefaléia**
Raras (≥ 0,1% e < 1%)	Sistema reprodutor e mama	sangramento vaginal*
	Metabolismo e nutrição	anorexia**
		hipercolesterolemia**
	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 (Ver item Precauções e Advertências). **Insuficiência hepática:** Não se recomenda nenhuma alteração posológica (Ver 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

Ver 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 - Cotia - 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



Valeriane®

NIKKHO

Extrato Seco de Valeriana officinalis

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

*Prescrito em
receituário comum.*



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

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. **FORMAÇÃO TÉCNICA** - VALERIANE® é um medicamento fitoterápico, sem efeitos hepatotóxicos ou nefrotóxicos, à base de extrato seco de Valeriana officinalis, que contém sesquiterpenos (ácido valerênico e seus derivados - valerenal, ácido acetoxivalerênico e ácido hidroxivalerênico) e valepotriatos (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 estados de tensão, estresse e nos distúrbios do sono. **INDICAÇÕES** - VALERIANE® está indicado para o tratamento das alterações provocadas pelo desequilíbrio do Sistema Nervoso Autônomo, **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, dispêpsia, diarreia ou reações alérgicas cutâneas. Em indivíduos suscetíveis, raramente podem ocorrer efeitos semelhantes aos da cafeína, como taquicardia e insônia. Tais efeitos desaparecem com a interrupção do medicamento. **POSOLOGIA E MODO DE USAR** - Adultos: 1 a 2 drágeas, três vezes ao dia, por 21 dias. Após esse período, 1 drágea, duas vezes ao dia, a critério médico. Crianças acima de 10 anos: 1 drágea, duas vezes ao dia, a critério médico. Crianças até 10 anos: 1 drágea ao dia, a critério médico. **SUPERDOSAGEM** - Até o momento, não existem relatos de casos de superdosagem. **PACIENTES IDOSOS** - Não há advertências ou recomendações especiais, sobre o uso do produto em pacientes idosos. Reg. MS nº 1.0014.0070 - **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA** - Química e Farmacéutica Nikkho do Brasil Ltda. Rua Jaime Perdigão, 431/445 - Ilha do Governador - Rio de Janeiro - RJ - Cep: 21.920-240 - SAC: 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.¹ A decisão inicial do tratamento pode proporcionar maiores benefícios para a paciente.²

Arimidex®.

Eficácia e melhor tolerabilidade no tratamento adjuvante do câncer de mama inicial para pacientes* recém-diagnosticadas ou em tratamento com tamoxifeno.^{3, 4}

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