

ISSN 0140-8058

Revista Brasileira de

# Mastologia

VOLUME 15, NÚMERO 1, MARÇO de 2005





Revista Brasileira de

# Mastologia

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Fundador: Antonio Figueira Filho

## EDITOR

Alfredo Carlos S. D. Barros

## EDITORES ASSOCIADOS

Carlos Ricardo Chagas  
Juvenal Mottola Jr.

## CORPO EDITORIAL

Diógenes Basegio  
Presidente

Ana Leide Guerra dos Santos  
Ana Lucia R. R. Gomes  
Ana Rosa Oliveira Dellagiustina  
Elizete Martins dos Santos  
Ivo Carelli  
Jacir Balen  
José Couto Oliveira Filho  
José Roberto Filassi  
Julia Y. Shinzato  
Letícia Guerra Monteiro Pinheiro

Maria Aparecida Cardoso  
Maria do Socorro Maciel  
Marianne Pinotti  
Marilana Geimba de Lima  
Rita de Cássia Dardes  
Sergio Tessaro  
Teresa Cristina A. Oliveira  
Thiers Deda  
Vicente Tarricone  
Vinícius Milani Budel

## EX-PRESIDENTES

Alberto Coutinho (1959-61)  
Jorge de Marsillac (1962-63)  
Eduardo Santos Machado (1964-65)  
Carlos Zanotta (1966-67)  
Alberto Coutinho (1968-69)  
Adayr Eiras de Araújo (1970-71)  
João Luiz de Campos Soares (1972-73)  
Jorge de Marsillac (1974-75)  
Alberto Coutinho (1976-77)  
João Sampaio Góes Jr. (1978-82)  
Hiram Silveira Lucas (1982-86)  
José Antonio Ribeiro Filho (1986-89)  
Antonio Figueira Filho (1989-92)  
Marconi Luna (1992-95)  
Henrique M. Salvador Silva (1995-98)  
Alfredo Carlos S. D. Barros (1998-2001)  
Ezio Novais Dias (2001-2004)

## SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Fundador: Alberto L. M. Coutinho

### Gestão 2005-2007

Presidente  
Vice-Presidente Norte  
Vice-Presidente Nordeste  
Vice-Presidente Centro-Oeste  
Vice-Presidente Sudeste  
Vice-Presidente Sul  
Secretário-Geral  
Secretário-Adjunto  
Tesoureiro-Geral  
Tesoureiro-Adjunto

Diógenes L. Basegio (RS)  
Ewaldo Lúzio Fôro de Oliveira (PA)  
Cláudia Studart Leal (PB)  
Maria de Fátima Brito Vogt (DF)  
Jairo Luiz Coelho Júnior (MG)  
Carlos Gilberto Crippa (SC)  
Luiz Antonio Lopes Silveira (RJ)  
Marcos Desidério Ricci (SP)  
Rafael Henrique S. Machado (RJ)  
Plínio Gasperin Júnior (PR)

# NORMAS EDITORIAIS

## Informações Gerais

A Revista Brasileira de Mastologia é uma publicação oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia, com periodicidade trimestral. É indexada na base de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), sob o número ISSN 0140-8058. Os textos devem vir acompanhados de carta assinada pelo autor principal e por todos os co-autores para serem avaliados pelo Conselho Editorial e receberem aprovação para publicação. Os trabalhos devem ser enviados para: A/c Cátia Borges – Revista Brasileira de Mastologia – Rua Dr. Renato Paes de Barros, 750 cj 35 – CEP 04530-001 – Itaim Bibi – São Paulo – SP.

## Seções da revista

A Revista Brasileira de Mastologia publica os seguintes trabalhos:

1. Artigos originais, sejam prospectivos, experimentais ou retrospectivos.
2. Artigos de revisão, sob solicitação do conselho editorial.
3. Relatos de casos.

## Apresentação dos trabalhos

É necessário que os trabalhos sejam apresentados em três vias, em páginas separadas e numeradas no ângulo superior direito. Os artigos deverão ser enviados com no máximo 10 laudas (de 2.100 caracteres, com espaço), sem contar as referências. Para os artigos que contenham gráficos ou fotos, o número de laudas deverá ser menor, dependendo da quantidade de imagens. Devem ser também gravados e apresentados em disquete, mencionando-se o nome do arquivo e do software utilizado e a versão.

### a) Primeira página

- Título do artigo
- Nome(s) do(s) autor(es) e titulação(ões)
- Nome do Serviço onde foi realizado o trabalho
- Endereço, número do telefone, fax do autor principal e e-mail.

### b) Segunda página

- Resumo com, no máximo, 200 palavras
- Unitermos, no máximo cinco, formulados com base no vocabulário estruturado DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), que pode ser encontrado no endereço eletrônico [HYPERLINK "http://www.bireme.br" www.bireme.br](http://www.bireme.br)

### c) Terceira página

- Título em inglês
- Abstract
- Keywords

### d) Texto

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

## Referências bibliográficas

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

### a) Artigo em periódicos

DUPONT W, PAGE D. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 146-11.

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

### b) Capítulos de livros

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

### c) Livros

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

### d) Referência de trabalhos apresentados em eventos

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

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

AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION. Mammographic criteria for surgical biopsy of nonpal-

pable breast lesions. Report of the AMA Council on Scientific Affairs. Chicago: American Medical Association. 1989; 9-20.

### f) Referência de tese

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

### g) Artigo de periódicos em formato eletrônico

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

## Ilustrações

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

## Pontos a conferir

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

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



# Sumário

## EDITORIAIS

**5 Mensagem do presidente**

Diógenes Basegio

**7 Mastologia baseada em evidências**

Alfredo Carlos S. D. Barros

## ARTIGOS ORIGINAIS

**9 Avaliação da morbidade e funcionalidade do membro superior em mulheres submetidas à linfadenectomia axilar total e biópsia de linfonodo sentinela por câncer de mama**

Cristiane Milani Magaldi, Alfredo Carlos S. D. Barros, Fernanda Milani Magaldi, João Carlos Mantese, José Aristodemo Pinotti

**15 Detecção do linfonodo sentinela com injeções periareolar do corante azul patente V e peritumoral do <sup>99m</sup>Tc-fitato em carcinoma invasor de mama**

Carlos Ricardo Chagas, Maria Carolina Pinheiro Pessoa, Marconi Luna, José Sigiliano Gomes Filho, Roberto Alfonso Arcuri, Bianca Gutfilen, Lea Mirian Barbosa da Fonseca

**21 Linfonodo sentinela: experiência pessoal usando azul patente V em tumores de mama**

Rubens Murilo Athayde Prudencio, Érico Antonio Daia, Fábio Antonio Almeida Muniz, Rodrigo Soares, Maria do Carmo Assunção Queiroz, Simone Maschietto Bitencourt, Emilio Rengel

**29 Localização radioguiada de lesões mamárias não-palpáveis, exame anatomopatológico e biópsia de linfonodo sentinela no mesmo ato operatório**

Alfredo Carlos S. D. Barros, Maria Aparecida Cardoso, Lincon Jo Mori, Felipe Eduardo Andrade, Peng Yong Sheng, Maricelma S. A. Romano, Paulo Aguirre da Costa, Christina Helena T. Pelizon

**36 Efeito da terapia de reposição hormonal sobre a densidade mamária avaliada pela mamografia**

Sandra Helena Fernandes Mendes, Alkindar Soares Pereira Filho, Hilton Augusto Koch, Maria Célia Djahjah, Andréa Petrelli, Silvio Silva Fernandes

## RELATO DE CASO

**42 Carcinoma de células claras da mama**

Gustavo Lanza de Mello, Soraya de Paula Paim, Mauro Henrique Muniz Goursand, Janaína Dórea de Matos, Patrícia Bittencourt Marques, Renice Elias Fontes, Antônio Francisco de Souza, Wagner Antônio Paz

## ARTIGO DE REVISÃO

**45 Perfilamento genético no câncer de mama: uma breve revisão para o mastologista**

Auro del Giglio, Maria Aparecida Pinhal



**Sociedade Brasileira  
de Mastologia**

### **Sociedade Brasileira de Mastologia**

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

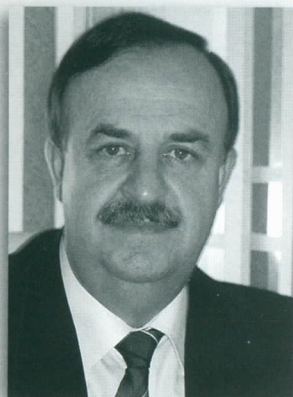
### **EXPEDIENTE**

**Revista Brasileira de Mastologia**, ISSN 0140-8058, é uma publicação trimestral da Sociedade Brasileira de Mastologia. A responsabilidade por conceitos emitidos nos artigos é exclusiva de seus autores.

**Tiragem:** 3.000 exemplares

**Produção:** Segmento Farma Editores Ltda. Rua Cunha Gago, 412, sala 21 – 05421-001 – Pinheiros, São Paulo - SP. Tel.: (11) 3039-5669 - e-mail: segmentofarma@segmentofarma.com.br

**Diretor geral:** Idelcio D. Patricio **Diretor executivo:** Jorge Rangel **Diretora comercial:** Anna Maria Caldeira **Diretor editorial:** Maurício Domingues **Coordenadora de marketing:** Eli Proença **Coordenadora editorial:** Caline Devèze **Diagramação:** Miguel Luis E. Simon **Revisão:** Michel Kahan Apt **Produção gráfica:** Fabio Rangel e Marcelo Barra **Cód. da publicação:** 1264.05.05



## Mensagem do presidente

**E**stamos iniciando uma nova gestão frente à Sociedade Brasileira de Mastologia (triênio 2005-2007) cientes que será um grande desafio. Entretanto, sinto-me, juntamente com a nova diretoria, preparado para esta nova empreitada.

Concorremos com chapa única, pois os mastologistas brasileiros entenderam e nos depositaram sua confiança, na certeza que continuaremos com o trabalho de quem nos antecedeu, nunca esquecendo que procuraremos fazer mais por nossa especialidade.

Teremos muitas lutas pela frente, mas somente as venceremos com a participação de todos os associados, por meio de suas idéias e de sua participação ativa.

Acreditamos que a Revista Brasileira de Mastologia, hoje conduzida por Alfredo Carlos S. D. Barros e sua equipe de colaboradores, dará continuidade ao trabalho bem desenvolvido pelo colega que o antecedeu (Maurício Magalhães Costa), mas também trará inovações que irão qualificar ainda mais este importante veículo científico de nossa Sociedade. É extremamente importante que os colegas façam da Revista Brasileira de Mastologia um meio para divulgar seu trabalho, pois muitas contribuições positivas são produzidas cientificamente no Brasil, mas muitas vezes não são divulgadas.

O Título de Especialista em Mastologia (TEMA) estará a cargo de uma comissão presidida por Mauricio Magalhães Costa, que terá grandes inovações, permitindo uma avaliação justa e criteriosa. A Escola Brasileira de Mastologia (EBM) será presidida por Antonio Frasson, que já programou oito cursos para o ano de 2005. A Semana Nacional de Incentivo à Saúde Mamária (SENAISM) terá grandes inovações, e estará na coordenação, juntamente conosco, Ezio Novais Dias.

Criamos novos Departamentos e resgatamos, por meio do Departamento de Imagem, presidido por Marconi Luna, a participação na prova de Título de Habilitação em Mamografia, juntamente com a FEBRASGO e o Colégio Brasileiro de Radiologia.

Iniciamos a discussão sobre a revalidação do TEMA e queremos dinamizar e atualizar nosso site, veículo importante de comunicação com o associado e com a comunidade leiga.

Portanto, peço a colaboração dos mastologistas brasileiros para que a nossa especialidade se consolide cada vez mais como uma das mais importantes especialidades médicas do país.

Um abraço cordial,

Diógenes Basegio





## Mastologia baseada em evidências

**A** necessidade de se aplicar um método sistemático para avaliar e hierarquizar a grande quantidade de publicações sobre determinado assunto, filtrando e facilitando a atualização do médico, serviu de base para a estruturação da Medicina baseada em evidências (MBE), que passou a ser aplicada em todas as especialidades médicas, agilizando a obtenção de respostas para questionamentos clínicos.

A resposta a um questionamento pode ser obtida pela leitura de estudos clínicos ou de metanálises e revisões sistemáticas. Os estudos clínicos podem ser classificados em duas grandes categorias: estudos observacionais e estudos experimentais.

Os estudos observacionais decorrem da observação passiva dos efeitos da prática clínica na comunidade. São de dois tipos: descritivos e analíticos. Os estudos descritivos são simples, do tipo relato de casos ou revisão de casuísticas. Os observacionais do tipo analítico fazem comparações de grupos e permitem que se testem hipóteses, como: "A reposição hormonal eleva o risco de câncer de mama?"

Existem dois tipos de estudos observacionais analíticos: coorte e caso-controle.

Estudos de coorte são baseados em um grupo de pessoas que passam a ser submetidas a determinada intervenção a partir de dado momento; ao contrário, o estudo caso-controle olha para trás a partir de um desfecho.

Apesar de terem grande importância, os estudos observacionais analíticos apresentam limitações conseqüentes aos seus possíveis vieses de seleção de pacientes e de estratégias de comparação. Estes vieses têm condição de ser enormemente reduzidos nos estudos experimentais, cujo protótipo é o estudo clínico randomizado e controlado.

A randomização é a melhor maneira de se evitar desvios, porque distribui de maneira semelhante nos grupos os fatores interferentes. Além disso, a pré-definição exata do que seria o desfecho procurado, freqüentemente complementada pelo uso do placebo e pela técnica do estudo duplo-cego, reduz mais ainda a chance da obtenção de conclusões não verdadeiras.

A integração de vários estudos de um mesmo tipo com mesma metodologia, visando responder a um certo questionamento, pode ser feita por meio de revisões sistemáticas e metanálises.

Os artigos de revisão de literatura comuns são produzidos geralmente por especialistas na área, que apresentam e discutem os resultados publicados. Esse tipo de revisão tem possibilidade de vieses gerados pela opinião do autor e pela experiência de seu grupo.

A revisão sistemática enfoca um questionamento clínico claramente definido. Baseia-se em exaustiva pesquisa bibliográfica para identificar somente os estudos relevantes e metodologicamente bem conduzidos sobre o tema. A revisão sistemática deve obrigatoriamente salientar os critérios de inclusão e exclusão dos artigos considerados em sua elaboração, limitar os vieses de seleção de artigos, analisar os textos com espírito crítico e sintetizar os estudos relevantes sobre um tópico específico.

A metanálise é o resultado da análise metamática (estatística) conjunta dos resultados dos diversos estudos identificados pela revisão sistemática. Metanálise é a revisão sistemática quantitativa, empregando-se métodos estatísticos para combinar e resumir os resultados de vários estudos, sendo os resultados dos artigos incluídos em uma metanálise classicamente apresentados em representação gráfica padronizada.

A hierarquização das evidências científicas visa ordenar os estudos sobre um assunto, priorizando aqueles que oferecem afirmações mais confiáveis.

A informação mais segura é aquela proveniente de metanálise de revisões sistemáticas que incluem estudos clínicos controlados randomizados. Devido ao grande número de pacientes envolvidos na metanálise, seus resultados têm mais chance de ser generalizados a todas as populações.

Em seguida, em ordem de hierarquia e de importância, vêm os estudos clínicos randomizados controlados, depois os estudos de coorte, seguidos pelos estudos de caso-controle. Por último, os estudos observacionais, as revisões de casuísticas, os relatos de caso e as recomendações de comitês de especialistas.

Nesta nova fase da Revista Brasileira de Mastologia vamos priorizar a publicação de artigos originais, privilegiando aqueles de maior valor dentro da MBE e artigos de revisão elaborados a convite do corpo editorial. Assim, esperamos modernizar a divulgação da produção científica mastológica nacional, engrandecendo-a nos padrões científicos atuais.

Alfredo Carlos S. D. Barros



Cristiane Milani Magaldi  
 Alfredo Carlos S. D. Barros  
 Fernanda Milani Magaldi  
 João Carlos Mantese  
 José Aristodemo Pinotti

Hospital das Clínicas  
 da Faculdade de  
 Medicina da USP e  
 Centro de Referência  
 da Saúde da Mulher  
 (Hospital Pérola Byington),  
 de São Paulo-SP

# AVALIAÇÃO DA MORBIDADE E FUNCIONALIDADE DO MEMBRO SUPERIOR EM MULHERES SUBMETIDAS À LINFADENECTOMIA AXILAR TOTAL E BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA POR CÂNCER DE MAMA

Rev bras Mastol 2005; 1:9-14

## UNITERMOS

Câncer de mama;  
 Linfadenectomia axilar;  
 Biópsia de linfonodo sentinela;  
 Morbidade no pós-operatório;  
 Linfedema.

## RESUMO

Objetivos: avaliar e comparar a incidência de linfedema, dor, restrição de movimento e déficit sensorial no membro superior, após linfadenectomia axilar total (LAT) e biópsia de linfonodo sentinela (BLS) para tratamento do câncer de mama. Método: neste estudo incluíram-se pacientes que realizaram ressecção segmentar de mama e LAT ou BLS. O grupo A (n = 100) formado por casos submetidos à LAT e o grupo B, por casos submetidos à BLS (n = 50). As pacientes foram analisadas por meio de questionário, no qual foram incluídos sintomas de linfedema, dor, restrição da amplitude de movimento e déficit sensorial após o procedimento cirúrgico. A avaliação fisioterapêutica foi realizada pela perimetria e goniometria de membros superiores. Resultado: no grupo A houve diferenças significativas ( $p < 0,05$ ) em todos os sintomas avaliados, existindo maior queixa de edema (31%), dor (58%), restrição do movimento (52%) e dormência (57%). No grupo B houve menor prevalência da sensação de edema (2%), dor (26%), restrição do movimento (24%) e dormência (20%), em todos os tempos estudados.

## INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o carcinoma mamário tem apresentado incidência e mortalidade crescentes<sup>11</sup>. No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), foram diagnosticados, em 2003, 41.610 novos casos, sendo 9.335 o número de óbitos esperados por esta neoplasia<sup>5</sup>. Tais dados levaram ao desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas com o objetivo de curá-la ou controlá-la, possibili-

tando às mulheres, após o tratamento, melhores condições de vida e menos seqüelas<sup>7</sup>. Para tanto, vários trabalhos têm validado a preservação da mama com equivalência na taxa de sobrevida, comparando-se com a mastectomia<sup>1,9</sup>.

A linfadenectomia axilar total (LAT) permite informações acuradas sobre o estadiamento, controle local da doença e planejamento da terapia sistêmica<sup>16</sup>. A necessidade da LAT é questionada, uma vez que grande

porcentagem de pacientes apresenta linfonodos livres. A biópsia do linfonodo sentinela (BLS) foi desenvolvida possibilitando qualidade de vida com menor morbidade, sendo alternativa oncológica válida e mais bem tolerada pelas pacientes que a LAT<sup>18</sup>. A BLS prediz a preservação ou ausência de metástases linfonodais no carcinoma infiltrativo inicial de mama<sup>7,10,18</sup>.

A morbidade do membro superior em mulheres submetidas à LAT tem sido bem documentada. A dor crônica (30%), os distúrbios sensoriais (hipoestesia) (35%), o edema (15%) e a limitação dos movimentos do braço (8%) foram os sintomas mais comuns, persistindo por dois a cinco anos após o procedimento cirúrgico. A severidade de tais sintomas tem grande impacto na realização das atividades diárias e incidência variando entre 5% e 74% dos casos<sup>12,17</sup>.

A ocorrência de linfedema varia de zero a 34% nas pacientes submetidas à LAT<sup>2,4,12,13,15,18</sup>. Em relação à BLS, a incidência de linfedema é menor quando comparada ao grupo da LAT, variando entre zero e 6%<sup>2,4,12,13,18</sup>.

A diminuição da função e da ADM do ombro há décadas tem sido reconhecida como um problema em mulheres submetidas à cirurgia mamária. Os movimentos mais acometidos são a rotação externa e a abdução, que podem persistir até um ano após o procedimento cirúrgico<sup>12,17</sup>.

A literatura é unânime<sup>2,4,12,13,18</sup> em relação à indicação e às vantagens da BLS em pacientes com linfonodos axilares negativos. No entanto, a discussão sobre a gênese desses sintomas ainda não está esgotada, existindo verdadeiras lacunas nas publicações científicas sobre o assunto.

## MÉTODO

Entre janeiro e dezembro de 2004 foram selecionadas pacientes com diagnóstico de câncer de mama, submetidas à cirurgia conservadora com LAT ou BLS, atendidas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), no Centro de Referência da Saúde da Mulher (CRSM), na Clínica Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti e na Clínica Prof. Alfredo Barros.

Foram avaliadas 150 mulheres, concordantes com o termo de consentimento livre e esclarecido. A partir da divisão dos grupos, de acordo com a cirurgia, as pacientes foram subdivididas conforme o tempo decorrido do procedimento cirúrgico em: 1 dia, 15 dias, 3, 6 e 18 meses.

Foi aplicado questionário contendo respostas afirmativas ou negativas para avaliação dos sintomas referidos pelas mulheres em relação à queixa de dor, edema, dormência e restrição da amplitude de movimento.

Para o exame da abdução do ombro foi utilizado um goniômetro (Carci<sup>®</sup>), estando a paciente com o tronco estabilizado. A perimetria foi realizada por meio da comparação entre os dois membros, medindo-se a circunferência 5, 10, 15 e 20 cm abaixo e acima do processo olécrano. Considerou-se linfedema se alguma das medidas apresentar diferença de pelo menos 2 cm entre as medidas dos membros superiores.

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística inferencial dos resultados foi utilizado o software *Statistica 5.3*. Para o estudo do efeito das variáveis independentes, aplicou-se a análise de variância. Quando atendidas as condições de distribuição normal dos dados, homogeneidade da variância e independência dos dados, foi aplicado o ANOVA, e quando não foram atendidas as condições, foi aplicado o teste de Kruskal Wallis.

## RESULTADOS

### Caracterização da amostra

As características das 150 mulheres avaliadas neste estudo podem ser observadas na tabela 1. A média de idade daquelas submetidas à BLS (61,2 anos) foi superior quando comparada à do grupo LAT (53,6 anos). O IMC médio das mulheres submetidas à BLS foi de 25,6 kg/cm<sup>2</sup> e no grupo LAT de 27,3 kg/cm<sup>2</sup>. Quanto ao lado da cirurgia, predominou o esquerdo, sendo de 52% no grupo de mulheres submetidas à BLS e 56% no LAT. Em relação ao número de linfonodos dissecados no grupo LAT, a média foi de 17,08, com variação entre 8 e 33 linfonodos; no grupo de pacientes submetidas à BLS, a média foi de 1,94, com variação entre 1 e 6 linfonodos. No grupo de mulheres submetidas à BLS todos os linfonodos estavam livres de comprometimento neoplásico. No grupo de mulheres submetidas à LAT o número de linfonodos comprometidos variou entre zero e 13. De acordo com o número total (n = 100) de mulheres avaliadas neste grupo, 60% apresentaram linfonodos livres; 22%, entre 1 e 3 linfonodos comprometidos; 12%, entre 4 e 9 e 6% apresentaram 10 ou mais linfonodos com comprometimento neoplásico.

Tabela 1. Caracterização das pacientes.

Variáveis	BLS (n = 50)	LAT (n = 100)	p
Média idade (anos) variação	61,2 39 – 82	53,6 31 – 80	0,05
Média IMC (kg/cm2) variação	25,6 17,85 – 39,11	27,3 19,03 – 40,27	0,02
Cirurgia lado direito (%)	24 (48)	44 (44)	0,56
Cirurgia lado esquerdo (%)	26 (52)	56 (56)	
Média de linfonodos dissecados variação	1,94 1 – 6	17 8 – 33	< 0,001
Média de linfonodos comprometidos variação	0 0	1,79 0 – 13	0,01
Tratamento quimioterápico			
sim	5 (10)	56 (56)	< 0,001
não	45 (90)	44 (44)	
Tratamento radioterápico (%)			
sim	16 (32)	34 (34)	0,42
não	34 (68)	66 (66)	

BLS: biópsia de linfonodo sentinela; LAT: linfadenectomia axilar total.

## Sensação de edema

No grupo submetido à BLS, o edema foi relatado em uma paciente (10%) 18 meses após o procedimento cirúrgico. No grupo de mulheres submetidas à LAT, esta queixa esteve presente em todos os tempos, sendo: 25% no primeiro dia, 20% no 15º. dia, 25% aos 3 meses, 50% aos 6 meses e 35% aos 18 meses (figura 1). No teste Kruskal Wallis, no fator edema e tempo os grupos não apresentaram diferenças significativas ( $p = 0,06$ ). O mesmo resultado não foi obtido no fator edema e procedimento cirúrgico realizado ( $p = 0,01$ ).

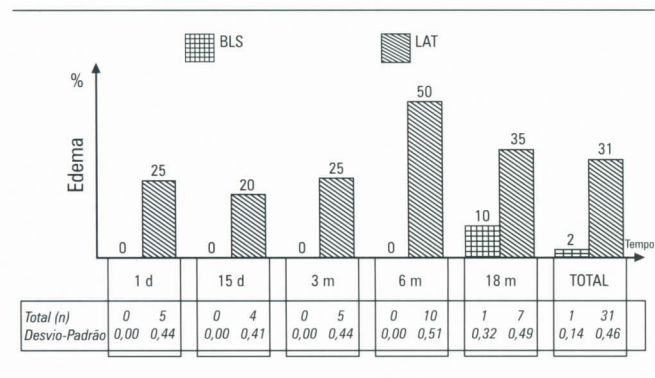


Figura 1. Distribuição percentual e desvio-padrão de pacientes que relataram edema, segundo tempo cirúrgico (d: dia/s; m: meses) e cirurgia realizada.

## Dor

Em relação ao grupo de mulheres submetidas à BLS, a incidência de dor foi de 30% no primeiro dia, 50% no 15º. dia, 30% aos 3 meses, 10% aos 6 e aos 18 meses. O grupo de mulheres submetidas à LAT apresentou 65% no primeiro e 15º. dia e aos 3 meses, 35% aos 6 meses e 60% aos 18 meses (figura 2). No teste Kruskal Wallis, no fator dor e tempo os grupos não apresentaram diferenças significativas ( $p = 0,27$ ). O mesmo resultado não foi obtido no fator dor e procedimento cirúrgico realizado ( $p = 0,003$ ).

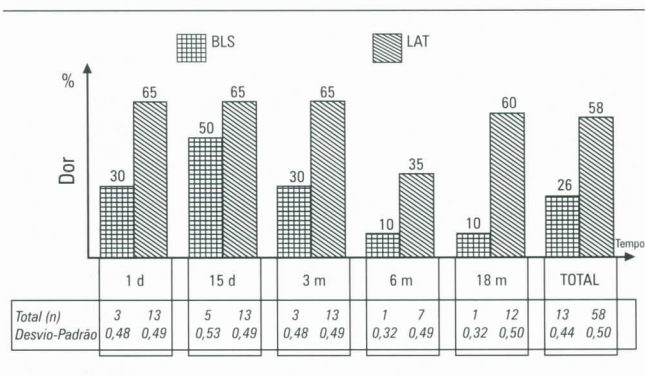


Figura 2. Distribuição percentual e desvio-padrão de mulheres que apresentaram dor, segundo tempo cirúrgico (d: dia/s; m: meses) e cirurgia realizada.

## Restrição do movimento do ombro

No grupo de mulheres submetidas à BLS a restrição da ADM ocorreu em 60% no primeiro dia, 50% no 15º. dia, zero aos 3 meses e 6 meses e 10% aos 18 meses. Considerando-se as 50 mulheres avaliadas o relato de restrição da ADM ocorreu em 24%. No grupo de mulheres submetidas à LAT a incidência à diminuição da ADM ocorreu em 70% no primeiro e 15º. dias e 3º. mês, 25% no 6º. e 18º. mês. Os dados demonstram média de 52% de pacientes com queixa de restrição da ADM neste grupo (figura 3). No teste Kruskal Wallis, no fator restrição e tempo os grupos apresentaram diferenças significativas ( $p = 0,003$ ). O mesmo resultado não foi obtido no fator restrição e procedimento cirúrgico realizado ( $p = 0,07$ ).

## Alterações sensitivas (dormência)

Em relação ao grupo de mulheres submetidas à BLS, a incidência do sintoma de dormência foi de 10% no primeiro dia, 20% no 15º. dia, 30% aos 3 meses, 20% aos 6 meses e 18 meses. Considerando-se as 50 mulheres avaliadas, o relato de “dormência” ocorreu em 20%. No grupo de mulheres submetidas à LAT a incidência do sintoma de dormência ocorreu em 25% no primeiro dia, 50% no 15º. dia, 75% aos 3 meses, 70% aos 6 meses e 35% aos 18 meses. Os dados de-

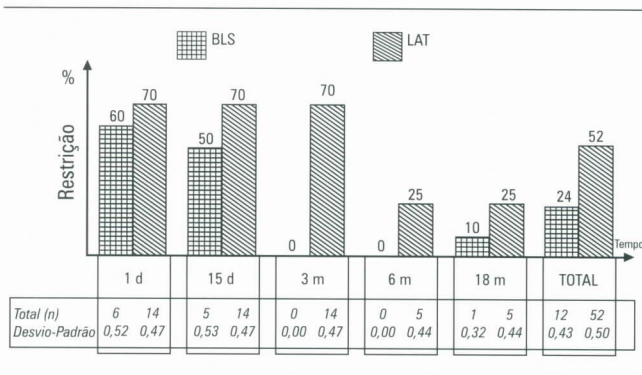


Figura 3. Distribuição percentual e desvio-padrão de pacientes que relataram restrição do movimento, segundo tempo avaliado (d: dia/s; m: meses) e cirurgia realizada.

monstram média de 57% de pacientes com tal sintoma neste grupo (figura 4). No teste Kruskal Wallis, no fator dormência e tempo decorrido do procedimento cirúrgico, os grupos apresentaram diferenças significativas ( $p = 0,004$ ). O mesmo resultado foi obtido quando se analisou o fator dormência e procedimento cirúrgico ( $p = 0,002$ ).

### Amplitude de movimento do ombro por goniometria

No grupo de mulheres submetidas à BLS, a média da ADM foi de  $100,5^\circ$  no primeiro dia,  $144^\circ$  no 15º dia,  $167,5^\circ$  aos 3 meses,  $171^\circ$  aos 6 meses e  $168,6^\circ$  aos 18 meses decorridos após o procedimento cirúrgico. No grupo de mulheres que realizaram LAT, a média da ADM de acordo com o tempo decorrido após o procedimento cirúrgico foi de  $92,05^\circ$  no primeiro dia,  $118,25^\circ$  no 15º dia,  $133,6^\circ$  aos 3 meses,  $145,75^\circ$  aos 6 meses e  $148^\circ$  aos 18 meses (Gráfico 1). O teste ANOVA apresentou  $p = 0,007$  quando comparado o procedimento cirúrgico e  $p = 0,58$  em relação ao tempo decorrido do procedimento.

### Perimetria do membro superior

O grupo de mulheres submetidas à LAT apresentou maior incidência de linfedema (12%) em comparação às mulheres submetidas à BLS (2%). Neste grupo, apenas uma paciente, com 18 meses de procedimento cirúrgico, apresentou aumento de 2 cm da circunferência do braço. No grupo LAT, a incidência de acordo com o tempo foi de 10% das pacientes no primeiro dia, 15% no 15º dia, 10% aos 6 meses e 25% aos 18 meses ( $p > 0,05$ ).

## DISCUSSÃO

O presente estudo confirma observações anteriores, que sugerem a associação da BLS à menor morbidade do braço, quando comparada à LAT<sup>4,8,13,14</sup>. Atual-

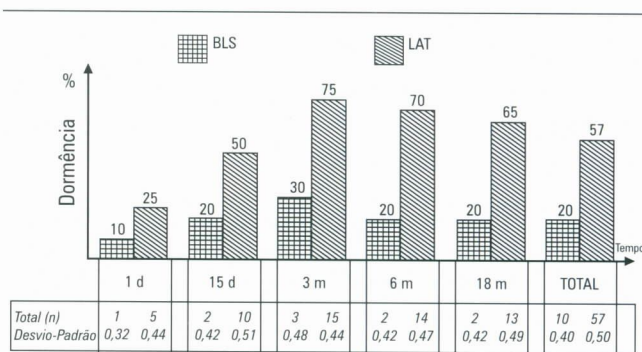


Figura 4. Distribuição percentual e desvio-padrão de mulheres que relataram dormência, segundo tempo de cirurgia (d: dia/s; m: meses) e procedimento cirúrgico.

mente, diferentes estudos têm sugerido que, além das dificuldades relacionadas à terapêutica, as mulheres com diagnóstico de câncer de mama também apresentam alterações na funcionalidade do membro superior, que interferem diretamente na qualidade de vida após o procedimento cirúrgico<sup>3,8</sup>.

Assim como descrito por Silberman e col.<sup>14</sup>, observou-se que as complicações da LAT são superestimadas, enquanto os aspectos negativos da BLS, subestimados, visto existir o entusiasmo científico que acompanha o desenvolvimento de nova técnica. Durante todos os períodos de avaliação das mulheres submetidas à BLS encontrou-se prevalência dos sintomas de edema, dor, restrição do movimento e dormência, porém com menor incidência em relação à LAT.

A dor e limitação de movimento foram os sintomas com maior prevalência no primeiro pós-opera-

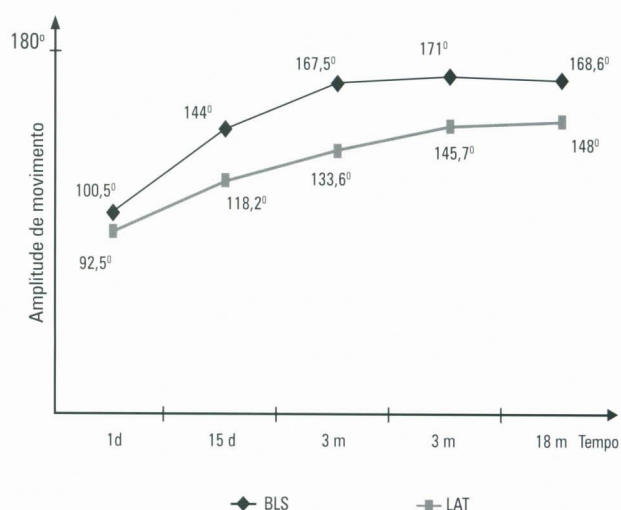


Gráfico 1. Variação da amplitude de movimento do ombro, em graus, segundo tempo cirúrgico (d: dia/s; m: meses) e cirurgia realizada.

tório nos dois grupos avaliados. Do mesmo modo, a avaliação pela goniometria encontrou, nesse período, diminuição de 70° na amplitude de movimento do ombro no grupo submetido à LAT e 66° no grupo submetido à BLS.

Blanchard e col.<sup>2</sup> destacaram que o sintoma mais prevalente nas pacientes avaliadas foi dor subjetiva no braço, sendo 33% no grupo submetido à LAT e 14% no grupo submetido à BLS. Entretanto, não apresentaram resultados relativos aos primeiros meses de seguimento cirúrgico.

Ao contrário do que ocorreu em relação à dor, que diminuiu gradativamente, a queixa da dormência persistiu 18 meses após o procedimento cirúrgico. Findo este período, o grupo de mulheres submetidas à BLS não apresentou diminuição desse sintoma em relação ao período anterior.

Peintiger e col.<sup>8</sup>, avaliando o movimento de abdução pela goniometria, encontraram que, no seguimento entre 9 e 12 meses após o procedimento cirúrgico, a média da abdução do ombro no grupo submetido à LAT foi de 143,8°, enquanto no grupo que realizou a BLS foi de 158,9°. Esse resultado foi confirmado por este trabalho, conforme pode ser observado no gráfico 1, e também confirmou os resultados de Schrenk e col.<sup>13</sup>, ao se demonstrar que as mulheres apresentavam diferenças significativas em relação à presença menor de dor ( $p = 0,003$ ), hipoestesia ( $p = 0,004$ ) e restrição da ADM ( $p = 0,003$ ) após a BLS, em relação à LAT. No entanto, esses sintomas diminuem cronologicamente nos grupos.

No tocante ao edema no membro superior, 31% das pacientes submetidas à LAT relataram esse sintoma, percentual superior ao diagnosticado pela perimetria, ao contrário do que demonstraram<sup>19</sup>, cuja incidência do linfedema objetivamente mensurado foi maior que as queixas referidas pelas pacientes.

A variedade de técnicas de mensuração dificultou a comparação entre os resultados deste trabalho e os da literatura. Alguns autores preferem medir a

circunferência do membro superior, analisando questionários enviados<sup>2</sup>, ou pela utilização de um ponto como referência<sup>16</sup>. Outros consideram dois pontos, sendo 10 cm acima e 10 cm abaixo do olécrano<sup>18</sup>, ou 2 cm proximal e distal ao epicôndilo<sup>4</sup>. Além da perimetria, a técnica desenvolvida por Kuhnke (1976), citada por Williams e col.<sup>20</sup>, determina a mensuração do linfedema, utilizando-se fórmula para calcular o volume do membro superior. No entanto, essa técnica tem a sua aplicabilidade inviável na rotina hospitalar.

Deve-se ressaltar a importância do tratamento fisioterapêutico precoce (primeiro pós-operatório) para manutenção da amplitude de movimento, tratamento antiálgico e prevenção do linfedema nos dois grupos avaliados<sup>6</sup>.

Os dados obtidos neste trabalho reforçaram a evidência de certos aspectos etiológicos que levam ao comprometimento da morbidade do membro superior, independentemente da extensão da dissecação axilar. Os dados permitem, no diálogo com as pacientes às quais se propõe a técnica do linfonodo sentinela, oferecer, com certa segurança, a previsão dos sintomas relacionados ao membro superior e da cronologia de seu desaparecimento, ajudando a controlar os fatores emocionais, tão presentes e intensos em pacientes com câncer de mama, desde o momento da notícia deste diagnóstico.

A introdução da metodologia de BLS no câncer inicial de mama propiciou vantagens em termos estéticos e funcionais do braço da mulher submetida a tratamento, reduzindo drasticamente o aparecimento de um dos principais estigmas dessas pacientes: o linfedema. Além disso, a mulher necessita sentir-se plena em sua funcionalidade orgânica, mesmo após o tratamento, para que possa desempenhar suas funções profissionais e pessoais, incluindo o retorno à prática esportiva.

O principal objetivo do tratamento integral do câncer de mama é obter-se a cura, com preservação da qualidade de vida. Nesse contexto, a BLS representou inquestionável avanço.

## KEY WORDS

Breast cancer;  
Axillary lymph node dissection;  
Sentinel lymph node biopsy;  
Postoperative morbidity;  
Lymphoedema.

## ABSTRACT

### EVALUATION OF THE ARM MORBIDITY AND FUNCTION IN WOMEN WHO UNDERWENT AXILLARY LYMPH NODE DISSECTION OR SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY FOR BREAST CANCER TREATMENT

Objectives: evaluate and compare occurrence of lymphedema, pain, motion restriction and sensory deficit in the upper homolateral limb after axillary lymph node dissection (ALND) and sentinel lymph node biopsy (SLNB) after breast cancer surgery. Method: a controlled study was designed to include patients who underwent breast conservative surgery and ALND or SLNB. Group A (n = 100) consisted who had ALND and group B, with patients after only SLNB (n = 50). All of them subjectively answer a questionnaire in which were included questions about incidence of lymphedema, pain, motion restriction and arm numbness after surgery. Physiotherapy examination was performed measuring circumference, and goniometry of the arm. Results: in the group A significant differences (p < 0,05) were seen in subjectively sensations, with significantly higher incidence of subjective swelling (31%), pain (58%), motion restriction (52%), arm numbness (57%). In group B there were less symptoms of subjective swelling (2%), pain (58%), motion restriction (24%), arm numbness (20%).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARROS ACSD. Tratamento cirúrgico do câncer de mama estádios I, II e III. In: Pinotti JA, Fonseca AM, Bagnoli VR. Tratado de Ginecologia – Condutas e rotinas da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP. Rio de Janeiro, Revinter. 2005.
2. BLANCHARD DK, DONOHUE JH, REYNOLDS C. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Arch Surg* 2003;138:482-8.
3. DUBERNARD G, SIDERIS L, DELALOGUE S et al. Quality of life after sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(7):728-34.
4. HAID A, KÖBERLE-WÜHRER R, KNAUER M et al. Morbidity of breast cancer patients following complete axillary dissection or sentinel node biopsy only: a comparative evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2002;73:31-6.
5. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Estimativa de incidência e mortalidade por câncer no Brasil para 2003. Disponível em: <http://www.inca.org.br>.
6. MAGALDI CM. Reabilitação pós-cirurgia mamária. In: Pinotti JA, Fonseca AM, Bagnoli VR. Tratado de Ginecologia – Condutas e rotinas da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP. Rio de Janeiro, Revinter. 2005.
7. NAIK AP, GEMIGNANI M, HEERDT A et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer in comparable with that of axillary lymph node dissection. A follow-up of 4008 procedures. *Ann Surg* 2004;240:462-71.
8. PEINTINGER F, REITSAMER R, STRANZL H, RALPH G. Comparison of quality of life and arm complaints after axillary lymph node dissection vs sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *B J Cancer* 2003;89:648-52.
9. PINOTTI JA, KEPKE EM, MATTA SR et al. Conservative surgery in the treatment of breast cancer: Its indication and initial results. *Breast Dis* 1987;1:3.
10. PINOTTI JA, BARROS ACSD. Carcinoma de mama. In: Pinotti JA, Barros ACSD. *Ginecologia Moderna*. Rio de Janeiro, Revinter. 2004.
11. RIES L, EISNER M, KOSARY C et al. SEER cancer statistics review, 1975-2000. Bethesda MD: National Cancer Institute. 2003.
12. SCHIJVEN MP, VIGERHOETS AJJM, RUTTEN HJT et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2002;29:341-50.
13. SCHRENK P, RIEGER R, SHAMIYEH A, WAYAND W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:608-14.
14. SILBERMAN AW, MCVAY C, COHEN JS et al. Comparative morbidity of axillary lymph node dissection and sentinel lymph node technique – implications for patients with breast cancer. *Ann Surg* 2004;240(1):1-6.
15. TENGRUP I, TENNVALL-NITBY L, CHRISTIANSSON I, LAURIN M. Arm morbidity after breast-conserving therapy for breast cancer. *Acta Oncol* 2000;39 (3):393-7.
16. VERONESI U, PAGANELLI G, GALIMBERTI V et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;349:1864-7.
17. VERONESI U. The sentinel node and breast cancer. *Br J Surg* 1999;86:1-2.
18. VERONESI U, PAGANELLI G, VIALE G et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349(6):546-53.
19. VERVERS JMMA, ROUMEN RMH, VIGERHOETS AJJM et al. Risk, severity and predictors of physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:991-9.
20. WILLIAMS AF, VADGAMAM A, FRANKS PJ, MORTIMER PS. A randomized controlled crossover study of manual lymphatic drainage therapy in women with breast cancer-related lymphoedema. *Eur J Cancer Care* 2002;11:254-61.

### Endereço para correspondência:

Cristiane Milani Magaldi  
Av. Brasil, 622  
01430-000 – São Paulo – SP  
E-mail: cmagaldi@hotmail.com



Carlos Ricardo Chagas  
 Maria C. P. Pessoa  
 Marconi Luna  
 José Sigiliano Gomes Filho  
 Roberto Alfonso Arcuri  
 Bianca Gutfilen  
 Lea Mirian B. da Fonseca

Pro-Echo/Hospital  
 Samaritano, Clínica de  
 Mastologia do Rio de  
 Janeiro e Santa Casa  
 de Misericórdia do  
 Rio de Janeiro-RJ

## DETECÇÃO DO LINFONODO SENTINELA COM INJEÇÕES PERIAREOLAR DO CORANTE AZUL PATENTE V E PERITUMORAL DO <sup>99m</sup>Tc-FITATO EM CARCINOMA INVASOR DE MAMA

Rev bras Mastol 2005; 1:15-20

### UNITERMOS

Câncer de mama;  
 Linfonodo sentinela;  
 Injeção periareolar.

### RESUMO

Objetivo: verificar o sucesso da localização do linfonodo sentinela (LS) com injeção periareolar de azul patente V em casos de carcinomas de mama, correlacionando-o a variáveis como, idade, tamanho da lesão, resultado da linfocintilografia pré-operatória, localização e grau histopatológico do tumor. A injeção peritumoral de <sup>99m</sup>Tc-fitato, realizada simultaneamente em toda a amostra – considerada padrão-ouro – permitiu o cálculo da sensibilidade da via periareolar e avaliar se os mesmos LSs eram marcados por ambas as técnicas. Métodos: realizaram-se 54 procedimentos para a biópsia do linfonodo sentinela (BLS) após injeções de 0,1 mCi de <sup>99m</sup>Tc-fitato, via peritumoral, seguidas de linfocintilografias mamárias, e de 2 mL de azul patente V periareolar. Resultados: as injeções com o corante conseguiram êxito em 53 casos (98,15%) versus 50 (92,59%) no método radioguiado, e no único insucesso do azul patente V também não houve marcação com o <sup>99m</sup>Tc-fitato. A sensibilidade da injeção periareolar foi de 100%. Entre as variáveis, somente o resultado da linfocintilografia influenciou significativamente na marcação do LS por ambos os métodos. Conclusão: a injeção periareolar conseguiu marcar o mesmo LS que a peritumoral, a despeito da localização do tumor. Tal constatação é importante, pois a via periareolar é mais simples, de rápido aprendizado e em lesões impalpáveis dispensa métodos especiais.

### INTRODUÇÃO

Durante os primeiros dez anos de realização da biópsia do linfonodo sentinela (BLS), nos quais milhares de procedimentos foram realizados em todo o mundo, observou-se que as injeções das substâncias utilizadas como marcadoras foram, inicialmente, feitas no interior do tumor, ou nas suas proximidades, seja no parênquima adjacente, via peritumoral (PT), ou em sua projeção na pele, intradérmica (ID), ou logo abaixo dela, subdérmica (SD)<sup>3,7,9,11,12,18,20</sup>.

A hipótese de as injeções feitas na parte central da mama marcarem os mesmos LSs, apoiada na presença da rica vascularização linfática na região do complexo areolopapilar (CAP), não começou a ser pesquisada de imediato<sup>16</sup>. No momento, observa-se uma maior frequência em seu emprego, reconhecendo-se uma redução da curva de aprendizado para a realização da BLS, com índices de sucesso elevados e poucos resultados falsos-negativos nas pesquisas realizadas. Além disso, acredita-se que a administração dos corantes na parte central da mama, utilizados isoladamente ou combinados com

radiofármacos, otimiza o método, ao dispensar o uso de equipamentos dedicados em tumores impalpáveis (para exame ultra-sonográfico ou estereotaxia)<sup>1,2,4,5,8,14-16</sup>.

Nesta pesquisa, realizou-se a injeção periareolar de azul patente V logo abaixo da pele, em quatro pontos, associada à administração peritumoral, SD, de <sup>99m</sup>Tc-fitato, a fim de observar se as duas vias apresentam os mesmos índices de sucesso na marcação do LS, a concordância corante/radiofármaco, bem como a influência de variáveis como idade, localização do tumor, tamanho da lesão, resultado da linfocintilografia pré-operatória, grau histopatológico do tumor e presença de metástases no LS.

## MÉTODO

Em uma análise prospectiva, 53 pacientes do sexo feminino com carcinoma invasor de mama, com tumores de até três centímetros de diâmetro máximo, axilas clinicamente negativas, com diagnósticos pré-operatórios realizados por cores biópsias ou por ressecções cuneiformes da papila, em casos de carcinoma de Paget, foram submetidas a 54 procedimentos para BLSs, uma vez que em uma delas o diagnóstico de carcinoma foi realizado, sincronicamente, em ambas as mamas. Preliminarmente, o projeto dessa pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Em todos os casos foi realizada a injeção de <sup>99m</sup>Tc-fitato por via peritumoral, em sua projeção subdérmica, e de azul patente V em quatro pontos, logo abaixo da pele, periareolar. A BLS foi realizada sob anestesia geral das pacientes, antes da retirada da lesão da mama, do quadrante ou da mastectomia, estabelecendo-se que a dissecação dos linfonodos axilares (DLNA), quando necessária, seria sempre com a retirada dos linfonodos encontrados em pelo menos dois níveis da axila. A DLNA foi indicada nas seguintes circunstâncias: presença de metástases em qualquer linfonodo isolado durante o exame anatomopatológico por citoimpressão, intra-operatória, por inclusão em parafina, ou por estudo imunoistoquímico; falta de concordância entre os assinalados por cada um dos marcadores; se nenhum, ou só um deles, lograsse detectar o LS; ou se a palpação durante a intervenção encontrasse nódulos suspeitos de abrigar células neoplásicas. Na figura 1 pode-se verificar a injeção do azul patente V por via periareolar.

### Análises estatísticas

A injeção peritumoral da substância radioativa foi considerada como o padrão-ouro para a determinação da sensibilidade do método da injeção periareolar do

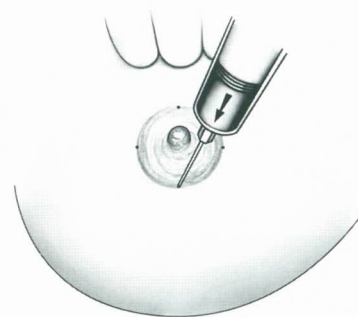


Figura 1. O desenho mostra o momento de injeção do corante em um dos quatro pontos periareolares, bem como os pontos azuis criados pelas injeções anteriores.

corante. O teste exato de McNemar foi utilizado para a análise da concordância das porcentagens de sucesso com um e outro método, e o teste de qui-quadrado exato de Pearson foi empregado para a análise das relações entre as variáveis respostas e cada uma das outras variáveis isoladamente. Os dados foram analisados utilizando o sistema SAS<sup>®</sup>, versão 8.2.

## RESULTADOS

### Distribuição de frequência dos casos de sucesso de cada método

Nos 54 casos em que foram realizados os procedimentos para BLS, a injeção periareolar do corante azul patente V obteve sucesso na marcação do linfonodo sentinela em 53 (98,15%), a peritumoral, radioguiada, em 50 (92,59%) e o método combinado, em 53 (98,15%), sendo relevante destacar que o único caso de insucesso com o método do corante também foi classificado como insucesso com a utilização do <sup>99m</sup>Tc-fitato (tabela 1).

O número de casos “positivos” detectados com o corante, entre os casos “positivos” da técnica radioguiada, foi de 50 em 50 (50/50), indicando uma sensibilidade de 100% do método do corante – intervalo de confiança de 95% (94,18%; 100%).

Tabela 1. Distribuições de frequência dos casos de sucesso/insucesso com cada método.

	Negativo		Positivo	
	N	%	N	%
Combinado	1	1,85	53	98,15
Sucesso com corante	1	1,85	53	98,15
Sucesso com tecnécio	4	7,41	50	92,59

## Variáveis contínuas

Idade das pacientes: a idade das pacientes variou entre 32 e 79 anos, média de 55,98 anos, desvio padrão de 11,10, mediana igual a 55. O sucesso na identificação do LS verificado em 53 dos 54 casos, por meio da injeção periareolar, desse estudo parece mostrar que ele pode ser conseguido em todo o grupo, a despeito da faixa etária de cada paciente – o caso de insucesso ocorreu em uma paciente de 62 anos. Como pode ser verificado com a utilização do corante, também não se detectou influência estatisticamente significativa da idade na frequência de sucesso com o uso do  $^{99m}\text{Tc}$ -fitato ( $p = 0,6857$ ) – os 49 casos de êxito englobaram todas as faixas etárias, 32 a 79 anos de idade, com média de 55,82 e mediana igual a 55 (desvio padrão de 11,06).

Tamanho das lesões: as dimensões variaram entre 0,4 e 3 cm – média de 1,75, desvio padrão de 0,5 e mediana igual a 1,7. A injeção de azul patente V não conseguiu ter sucesso em um único caso, em uma lesão com dois centímetros de diâmetro máximo; dessa maneira, observa-se que se pode marcar LSs em tumores com dimensões incluídas em toda a amostra. Não se encontrou influência estatisticamente significativa do tamanho do tumor na frequência de sucesso à injeção de corante ( $p = 0,874$ ). Como aconteceu com a injeção periareolar, também não se detectou com a peritumoral influência estatisticamente significativa do tamanho do tumor na frequência de sucesso com o uso de fitato de tecnécio ( $p = 0,1965$ ).

## Variáveis discretas

A tabela 2 apresenta os níveis de significâncias do teste de qui-quadrado exato de Pearson. Os casos em que se pode julgar que a relação exista estão assinalados com asteriscos.

Localização dos tumores: foram encontrados 23 tumores na mama esquerda e 31 na direita, com a seguinte distribuição em relação aos respectivos quadrantes: central, 12 casos; superior externo, 26 casos; inferior interno, seis casos; inferior externo, cinco casos; superior interno, cinco casos. O corante marcou o LS em 100% dos casos em todos os quadrantes, com exceção do quadrante central, onde estava localizado

o tumor no único procedimento de insucesso – sucesso positivo igual a 91,67% e sucesso negativo igual a 8,33%. O  $^{99m}\text{Tc}$ -fitato mostrou sucesso negativo em um caso localizado em cada um dos seguintes locais: QII, QSE, QIE e quadrante central, com percentagens de 16,67%, 3,5%, 20% e 8,33%. Respectivamente, os valores de  $p$  foram 0,5185 e 0,6362 para a injeção periareolar e para a peritumoral – portanto, sem diferença estatisticamente significativa.

Linfocintilografia pré-operatória: o exame linfocintilográfico foi positivo (conseguiu assinalar o LS) em 51 dos 54 procedimentos. Em todos esses casos o corante conseguiu marcar o LS (sucesso de 100%) e nos três casos negativos obteve sucesso em dois (66,67%). Por sua vez, a técnica radioguiada teve êxito em 50 dos 51 casos positivos (sucesso de 98,04%) e deixou de assinalar o LS em um deles (sucesso negativo de 1,96%). Ao contrário do que aconteceu com o corante, o  $^{99m}\text{Tc}$ -fitato não marcou nenhum LS nos três casos em que a linfocintilografia foi negativa (sucesso negativo de 100%). O nível de significância em relação à injeção peritumoral de  $^{99m}\text{Tc}$ -fitato foi representado por um valor de  $p = 0,0002$ , e para o uso do corante o valor foi maior ( $p = 0,0556$ ).

Grau histopatológico: fizeram parte da amostra 52 casos de carcinoma ductal invasores e todos foram corados pelo azul patente V, o que representou um sucesso de 100% em todos os três graus histopatológicos e não permitiu o cálculo da significância estatística. A injeção peritumoral do radiofármaco conseguiu marcar o LS em 13 lesões de grau I, 21 de grau II e 14 de grau III, respectivamente, 92,86%, 91,30% e 100% ( $p = 0,7835$ ).

Presença de metástases nos LSs: a injeção periareolar marcou linfonodos comprometidos em 11 procedimentos, com insucesso em um deles (sucesso positivo de 91,67%). A administração peritumoral conseguiu, por meio da marcação do LS, indicar a presença de metástases em 10 dos 12 casos (sucesso positivo de 83,33%). O teste de qui-quadrado permitiu encontrar um valor de  $p$  para a injeção de azul patente V, por via periareolar, e de  $[^{99m}\text{T}]\text{-fitato}$ , peritumoral, iguais a 0,2105.

## Características das marcações dos linfonodos sentinelas

Número de linfonodos sentinelas marcados por cada método: os números mínimos e máximos de LSs isolados em cada procedimento variaram de um a quatro em ambos os métodos; da mesma forma, as médias e as medianas foram idênticas, respectivamente, 1,38 e 1, com um desvio padrão de 0,71 e 0,73 para o corante e para o  $^{99m}\text{Tc}$ -fitato.

Tabela 2. Níveis de confiança (valores  $p$ ) dos testes de qui-quadrado exatos para a verificação da relação entre as variáveis respostas e as discretas.

Variável	Corante	Tecnécio
Quadrante (5 níveis)	0,5185	0,6362
Linfocintilografia	0,0556	0,0002
Grau		0,7835
Presença de metástases	0,2105	0,2105

Concordância versus discordância nos linfonodos sentinelas marcados por cada método: nos 50 casos em que ambos os marcadores tiveram sucesso, sempre houve a coincidência de pelo menos um LS ter sido marcado pelos dois métodos.

Método de diagnóstico das metástases nos linfonodos sentinelas: nos 11 casos em que foram detectadas células neoplásicas nos linfonodos sentinelas, quatro o foram, inicialmente, ainda no centro cirúrgico, com o uso da citoimpressão do LS pela inclusão em parafina, por coloração com hematoxilina-eosina (HE) em cinco, e por imunohistoquímica em duas.

Localização do linfonodo sentinela: coincidentemente, o local de incisão na pele para a BLS, indicado pelo local de maior captação pelo probe, foi sempre na parte mais baixa de implantação dos pêlos axilares (figura 2).



Figura 2. No desenho pode-se observar uma linha tracejada situada na linha mais baixa de implante dos pêlos axilares que, em todos os casos, coincidiu com o melhor local para se realizar a BLS. No quadrante superior externo da mama está representado um nódulo mamário.

## DISCUSSÃO

Este estudo baseou-se na hipótese de a mama funcionar como uma unidade biológica singular, e o término da drenagem linfática de todos os quadrantes ocorrer, principalmente, nos mesmos linfonodos axilares. Assim, as demonstrações de as injeções realizadas

na parte central das mamas marcarem os mesmos linfonodos confirmariam ser o LS o linfonodo que mais provavelmente abrigará doença metastática regional e que serve para um órgão – e não para cada tumor – não variando em função de sua localização<sup>2,3,6,10</sup>.

A injeção central das substâncias é de fácil execução, rápido aprendizado e dispensa a marcação guiada por estereotaxia ou ultra-sonografia, em caso de lesões impalpáveis, sem a necessidade do emprego de aparelhos dedicados, que muito encarece e dificulta os procedimentos para as BLSs. Talvez tenham sido esses os principais motivos incentivadores da realização deste trabalho. A marcação com sucesso com o corante azul patente V em 53 dos 54 casos permite propor a via central como via para a injeção desta substância, principalmente para as lesões impalpáveis, uma vez que as injeções precisam ser feitas minutos antes das cirurgias<sup>13</sup>.

Em todos os 53 procedimentos de sucesso, com os dois métodos ou somente com a injeção periareolar, a incisão para a BLS foi realizada na linha mais baixa de implantação dos pêlos na axila e próxima ao bordo externo do músculo peitoral, com a identificação ocorrendo em um campo operatório facilmente acessível, em local no qual o LS costuma ser encontrado em 94% dos casos. Nos 50 procedimentos nos quais os LSs estavam marcados pelo radioisótopo, este foi, exatamente, o local de maior captação obtido pelo *probe*; nas três oportunidades em que só houve marcação pelo azul, ali fez-se o corte cirúrgico e lá encontrou-se o LS. Todos os LSs azuis e/ou radiomarcados foram encontrados no nível I da axila, da mesma forma como aconteceu em 212 casos descritos por Borgstein e col. (2000)<sup>5</sup>.

Não foi identificado em nenhum caso LS fora da região axilar com as injeções subdérmicas – peritumorais e periareolares. Provavelmente exista lugar para as injeções profundas, principalmente quando o exame linfocintilográfico permanece negativo após as injeções próximas da superfície<sup>19</sup>. Causou surpresa em um dos casos a presença de vários linfonodos intramamários, localizados na trajetória entre o tumor e a axila, que não estavam comprometidos, enquanto o LS abrigava metástases. Não se pode afirmar se as vias linfáticas que levavam as substâncias à axila eram diferentes daquelas que drenavam aqueles linfonodos ou se existem duas possibilidades de relação entre os canais linfáticos e os linfonodos, uma na qual passariam pelo centro germinativo do nódulo e outra em que o contornam, conforme propôs Ludwig (1962)<sup>17</sup>. No caso em pauta encontraram-se dois LSs comprometidos por metástases e, após a DLNA, mais oito linfonodos comprometidos, enquanto nenhum dos intramamários possuíam metástases.

Em relação às duas variáveis contínuas que puderam ser avaliadas neste trabalho, idades das pacientes e tamanhos dos tumores, não foram observadas influências estatisticamente significativas para a frequência de sucessos por ambos os métodos, embora alguns autores considerem que talvez ocorra uma maior dificuldade de os marcadores transitarem pelas vias linfáticas nas mais idosas, por alterações causadas pelo envelhecimento, como a atrofia das diversas estruturas<sup>10</sup>.

Em relação às variáveis discretas, somente encontrou-se diferença estatisticamente significativa

entre as possibilidades de o exame linfocintilográfico ser positivo ou negativo estarem relacionadas com uma maior ou menor chance de detecção do LS. A importância desse tipo de mapeamento é indicar ao cirurgião a presença de linfonodo quente e a sua localização, principalmente quando situado fora da região axilar. Em relação à presença de metástases no LS, apesar de pequena casuística, não se encontraram diferenças significativas em relação ao tipo de substância marcadora (corante ou substância radioativa), conforme proposto por alguns autores<sup>4</sup>.

## KEY WORDS

Breast cancer;  
Sentinel lymph node;  
Periareolar injection.

## ABSTRACT

### BLUE DYE PERIAREOLAR AND <sup>99m</sup>Tc-PHYTATE PERITUMORAL INJECTIONS IN SENTINEL NODE LOCALIZATION FOR INVASIVE BREAST CANCER

Aim: this study was done with the aim to compare the results of the Patent Blue V periareolar injection with the <sup>99m</sup>Tc-phytate peritumoral subdermal injection in the sentinel lymph node (SLN) mapping in breast cancer patients. We tried to verify the rate of success of each method, as well as the sensitivity of the periareolar injection, considering the radioguided technique as gold-standart. Were also analyzed variables like age of the patients, tumour localization, size of the tumour, histologic grade and lymphoscintigraphic results. Methods: fifty-four cases of breast carcinomas were evaluated. The <sup>99m</sup>Tc-phytate injections were performed in a volume of 0.1ml and activity of 1.0 mCi, successive lymphoscintigraphy was always realized. Patent Blue V injections were made in a volume of 2.0 ml. Results: the periareolar technique was successful for the detection of the SLN in 53 cases (98.15%), the peritumoral technique in 50 cases (92.59%). The sensitivity of periareolar injection was 100% and among the variables studied only the pre-operative lymphoscintigraphy seemed to influence significantly in the successfullness of the detection of SN. Conclusion: The periareolar injection may detect the same SN as peritumoral <sup>99m</sup>Tc-phytate injection in spite of the localization of the tumour, what facilitates the procedure, because its easier and does not need special equipments to the injection in non-palpable lesions.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARROS A, CARDOSO MA, SHENG PY et al. Radioguided localization of non-palpable breast lesions and simultaneous lymph node mapping. *Eur J Nucl Med* 2002;29:1561-5.
2. BAUER TW, SPITZ FR, CALLANS LS et al. Subareolar and peritumoral injection identify similar sentinel nodes for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9(2):169-76.
3. BIANCHI P, VILLA G, BUFFONI et al. Different sites and modes of tracer injection for mapping the sentinel lymph node in patients with breast cancer. *Tumori* 2000;86(4):307-8.
4. BORGSTEIN PJ, PIJERS R, COMANS EF, VAN DIEST PJ, BOOM RP, MEIJER S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998;186(3):275-83.
5. BORGSTEIN PJ, MEIJER S, PIJERS RJ, VAN DIEST PJ. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 2000;232(1):81-9.
6. CABANAS RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39(2):456-66.
7. CADY B, STONE MD, SCHILER JG, THAKUR R, WANNER MA, LAVIN PT. The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch Surg* 1996;131(3):301-8.
8. CANAVESE G, GIPPONI M, CATTURICH A, DI SOMMA C, VECCHIO C, ROSATO F. Pattern of lymphatic drainage of

- the sentinel lymph node in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2000;74(1):69-74.
9. CODY III HS. Clinical aspects of sentinel node biopsy. *Breast Cancer Res* 2001;3(2):104-8.
  10. CODY III HS, FEY J, AKHURST T et al. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 2001;8(1):13-9.
  11. COX CE, DUPONT E, WHITEAD GF et al. Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. *Breast J* 2002;8(2):88-91.
  12. FONSECA LMB. Linfonodo sentinela. *Radiol Bras* 2002;35(5):III.
  13. GIULIANO AE, KIRGAN DN, GUENTHER JM, MORTON DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Arch Surg* 1994;220(3):391-401.
  14. KERN KA. Breast lymphatic mapping using subareolar injections of blue dye and radiocolloid: illustrated technique. *J Am Coll Surg* 2001;192(4):545-50.
  15. KERN KA. Concordance and validation study of sentinel lymph node biopsy for breast cancer using subareolar injection of blue dye and technetium 99m sulfur colloid. *J Am Coll Surg* 2002;195(4):467-75.
  16. KLIMBERG VS, RUBIO IT, HENRY R, COWAN C, COLVERT M, KOROURIAN S. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann Surg* 1999;229(6):860-5.
  17. LUDWIG J. Ueber Kurschlusswege der Lymphbahnen und ihre Beziehungen zur lymphogen Krebsmetastasierung. *Pathol Microbiol* 1962;25:329-34.
  18. MARTIN RCG, DEROSSIS AM, YEUNG H et al. Intradermal isotope injection is superior to intrammary in sentinel node biopsy for breast cancer. *Surgery* 2001;130(3):432-8.
  19. PAGANELLI G, GALIMBERTI V, TRIFIRÒ G et al. Internal mammary node lymphoscintigraphy and biopsy in breast cancer. *Q J Nucl Med* 2002;46(2):138-44.
  20. SHIVERS S, COX C, LEIGHT G et al. Final results of the department of defense multicenter breast lymphatic mapping trial. *Ann Surg Oncol* 2002;9(3):248-55.

**Endereço para correspondência:**

Lea Mirian Barbosa da Fonseca  
Av. Brigadeiro Trompowsky, s/n  
21941-590 – Rio de Janeiro – RJ  
E-mail: lmirian@hucff.ufrj.br



Rubens Murilo Athayde Prudencio  
 Érico Antonio Daia  
 Fábio Antonio Almeida Muniz  
 Rodrigo Soares  
 Maria do Carmo Assunção Queiroz  
 Simone Maschietto Bitencourt  
 Emilio Rengel

## LINFONODO SENTINELA: EXPERIÊNCIA PESSOAL USANDO AZUL PATENTE V EM TUMORES DE MAMA

Rev bras Mastol 2005; 1:21-28

Hospital e Maternidade São  
 Cristóvão, São Paulo – SP

### UNITERMOS

Linfonodo sentinela;  
 Carcinoma mamário;  
 Azul patente.

### RESUMO

O linfonodo sentinela (LS) é descrito como o primeiro linfonodo a receber a drenagem linfática da mama, podendo assim predizer o comprometimento metastático axilar, evitando a dissecação completa desta quando estiver livre. A identificação do LS pode ser feita por meio da utilização de radioisótopos ou corantes vitais, combinados ou não. A proposta deste artigo é demonstrar a experiência do Serviço de Diagnóstico e Tratamento das Doenças da Mama do Hospital e Maternidade São Cristóvão com uso exclusivo de azul patente V no carcinoma mamário. Método: O estudo foi realizado em duas fases. Fase I: entre julho de 1999 e setembro de 2001, 150 pacientes nos estágios Tis, T1 e T2 até três centímetros, com axila clinicamente negativa, foram submetidas a tratamento cirúrgico do câncer mamário, dissecação do LS e esvaziamento axilar completo. O LS foi identificado após injeção peritumoral de azul patente V. O objetivo foi comparar o comprometimento do LS e dos linfonodos axilares, a acurácia do método em predizer o comprometimento axilar e a taxa de identificação do LS. Fase II: foram estudadas 110 pacientes entre setembro de 2001 a setembro de 2003 com LS negativo e nas quais a axila foi preservada. O estudo histopatológico com hematoxilina-eosina foi realizado nas duas fases. Resultados: A identificação do LS na primeira fase foi de 95,3% (143/150 casos). Trinta casos tiveram LS positivo e axila também positiva. O LS foi negativo em 94/150 casos, assim como axila. A sensibilidade foi de 92,8%; falso-negativo, 7,1% e o valor preditivo negativo, 96,9%. Na fase II, 110 pacientes com idade média de 64,8 anos tiveram a axila preservada em consequência da negatividade do LS. Conclusão: A experiência usando o azul patente V para identificação do LS tem boa acurácia, baixo custo, fácil aplicação e resultados altamente confiáveis para predizer o comprometimento axilar. O seguimento da fase II, de até 24 meses, ainda não revelou recidiva axilar.

### INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna de maior incidência no sexo feminino nos dias atuais. No Brasil, em 2003, ocorreram 41 mil novos casos, com dez mil mortes. A biópsia do linfonodo sentinela (LS) é um novo componente do tratamento cirúrgico do câncer de mama que permite avaliação prognóstica sem o esva-

ziamento axilar completo, possibilitando menor morbidade à paciente<sup>5,7,8</sup>. O uso do corante vital azul patente V disponibiliza a técnica de maneira mais ampla, que poderá ser empregada com boa acurácia tanto em grandes centros médicos como naqueles de poucos recursos tecnológicos, conforme será apresentado (figura 1).

Os linfonodos axilares representam o sítio mais comum para onde ocorre a disseminação metastática do

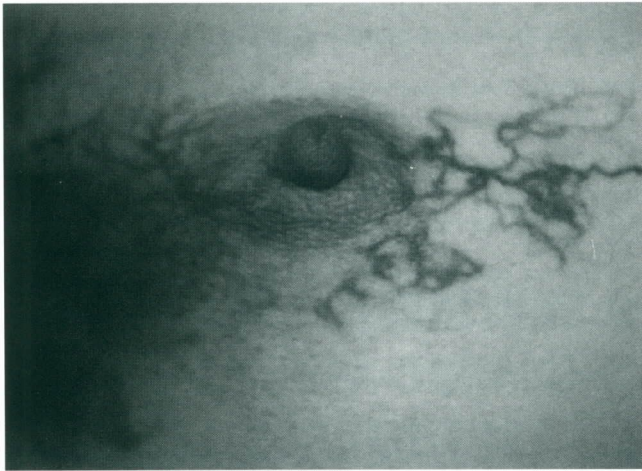


Figura 1. Difusão dérmica do corante.

carcinoma mamário. A difusão linfática para axila faz-se de maneira regular e progressiva, do nível I para o II e deste para o III em 98,7% das vezes. A presença de *skip* metástase (progressão fora do padrão seqüencial) é um evento extremamente raro, descrito em 1,3% dos casos<sup>6</sup>. O envolvimento linfonodal axilar é o mais importante fator prognóstico isolado no câncer de mama operável, o que leva ao emprego rotineiro da dissecação axilar pelo mastologista no tratamento dessa enfermidade. O diagnóstico cada vez mais precoce do câncer de mama tem levantado questionamentos sobre a necessidade de se realizar rotineiramente a dissecação axilar completa, em virtude do baixo índice de comprometimento metastático e da morbidade relacionada a esse procedimento (linfedema, paresia, lesão vasculonervosa, “síndrome da imunodeficiência do membro superior”, após o tratamento cirúrgico oncológico do câncer de mama)<sup>6,12</sup>.

No intuito de desenvolver um método de avaliação menos agressivo e confiável tem-se destacado nos últimos anos o estudo do LS como o primeiro linfonodo regional a receber células tumorais metastáticas. Primeiramente estudado em 1977 por Cabanas no câncer de pênis, em 1994 foi transposto para o câncer de mama por Giuliano, que, por meio do uso do corante *isosulfan blue* 1% em 174 pacientes, identificou o LS em 66% das pacientes, com acurácia de 96% em predizer o status axilar<sup>1</sup>.

A comprovação em grandes séries na literatura da capacidade do LS de estadiar corretamente a axila e selecionar as pacientes para dissecação axilar completa trouxe grande expectativa quanto à diminuição da morbidade relacionada a esse procedimento<sup>8-11</sup>. Inicia-se então nova etapa no conservadorismo do tratamento cirúrgico do câncer mamário. Nos últimos anos, ocorreu uma diminuição do tamanho dos tumores mamários diagnosticados em programas de *screening* mamográfico, de 2 cm para 1,5 cm em média, como conseqüência do maior acesso das pacientes aos exames imaginológicos.

cos. A técnica do LS combina-se de forma aditiva aos tratamentos cirúrgicos já consagrados do carcinoma mamário, propiciando um tratamento mais individualizado, menos agressivo, com menor tempo cirúrgico e de internação, conseqüentemente, com custo menor<sup>15</sup>.

Atualmente, a identificação do LS pode ser feita com a utilização de três técnicas (a do corante, a do radioisótopo e a combinação das duas). Todas apresentam resultados satisfatórios, embora a técnica combinada seja aquela com índices estatísticos discretamente melhores<sup>11,13</sup>. A experiência adquirida pela equipe, a padronização e o cumprimento de uma curva de aprendizado rigorosa vai propiciar bons resultados, no momento semelhantes aos dos radioisótopos isolados.

A utilização da técnica do LS com azul patente V depende inicialmente da curva de aprendizado. Baseados na experiência e em dados da literatura, acredita-se que 30 casos sejam um número razoável e nota-se também que a acurácia melhora a partir deste patamar. A utilização isolada desse corante vital apresenta algumas vantagens, a saber: baixo custo; método tecnicamente de fácil reprodutibilidade; aplicabilidade imediata em clínicas e hospitais com arsenal tecnológico primário, sem necessidade de propedêutica ou internação prévia ao ato principal. Os efeitos colaterais relatados e observados incluem: reações de hipersensibilidade (< 1/1000) incluindo urticária azul; edema angioneurótico; edema de glote e choque.

Entre as dificuldades com a técnica, a principal é a de ser altamente cirurgia-dependente, bem como a localização do LS em outros sítios que não o axilar, como na cadeia mamária interna (2% a 5%), na região interpeitoral e na intramamária, ocorrendo em menos de 1% dos casos.

O presente estudo teve por objetivo mostrar a experiência do Serviço de Diagnóstico e Tratamento das Doenças da Mama do Hospital e Maternidade São Cristóvão de São Paulo, com uso exclusivo do azul patente V no câncer mamário inicial em duas fases: primeiramente sendo realizada a exérese do LS, seguida da dissecação axilar completa, que visava cumprir uma curva de aprendizado de toda a equipe, bem como obter a creditação da técnica para, posteriormente, somente o LS ser retirado quando negativo para células neoplásicas, interrompendo-se neste ponto o procedimento.

## MÉTODO

A primeira fase do estudo foi realizada no período de julho de 1999 a setembro de 2001, quando foram estudados 150 casos de pacientes portadoras de carcinoma mamário submetidas a quadrantectomia

(88 casos) e mastectomia (62 casos) exclusivamente no Serviço de Diagnóstico e Tratamento das Doenças da Mama do Hospital e Maternidade São Cristóvão, cujos critérios de inclusão foram tumor de até 3 cm, axila clinicamente negativa, ausência de quimioterapia prévia, biópsia prévia até uma semana, ausência de mamoplastia, sendo excluídas pacientes grávidas, tumores multicêntricos e axila clinicamente positiva.



Figura 2. Ampola de azul patente V, agulhas 30 x 7 e 13 x 4, anti-séptico e gaze (arsenal mínimo de acessórios para realização da técnica do LS).

Todas as pacientes receberam 2 a 4 mL de azul patente V, corante da família do trifenilmetano que, quimicamente, corresponde ao sal sódico de bis (dietilamino-4-fenil)(hidroxi-5-dissulfo-2,4-fenil) metanol anidrido, injetados superficialmente ao tumor e na face voltada para a axila, em média 20 a 30 minutos antes do início da cirurgia (figura 3).

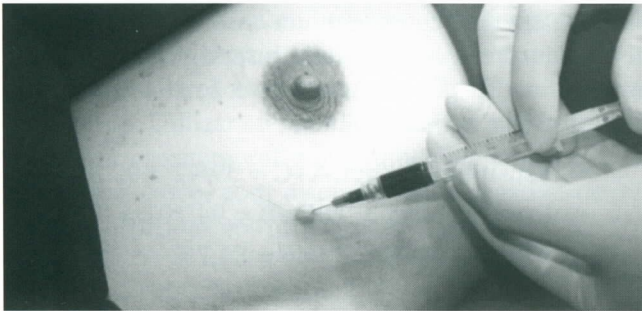


Figura 3. Injeção peritumoral do azul patente V.

Realizou-se uma incisão em “S” itálico de aproximadamente 3 cm na borda lateral do músculo peitoral, distando 1 cm da pilificação axilar. Procedeu-se à cuidadosa dissecação da gordura axilar à procura do ducto linfático azul (aferente) ou do linfonodo azul, o LS, de acordo com o diagrama de Cox (figuras 5, 6 e 7).

Utilizando a mesma incisão ou ampliando-a, realizou-se o esvaziamento axilar completo, ou seja, os três níveis de Berg. Nos tumores situados no quadrante

súpero-lateral ou naqueles em que haviam condições adequadas, optou-se por incisão única, acessando o LS e a axila com auxílio de afastadores com fonte luminosa, como no caso das incisões periareolares.

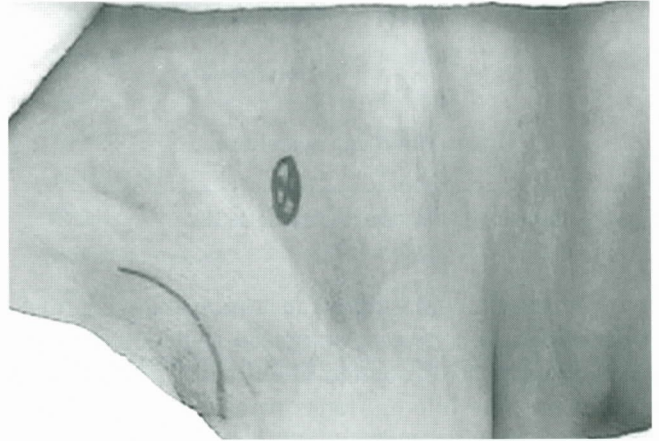


Figura 4. Incisão axilar com tumor no QSE da mama direita.

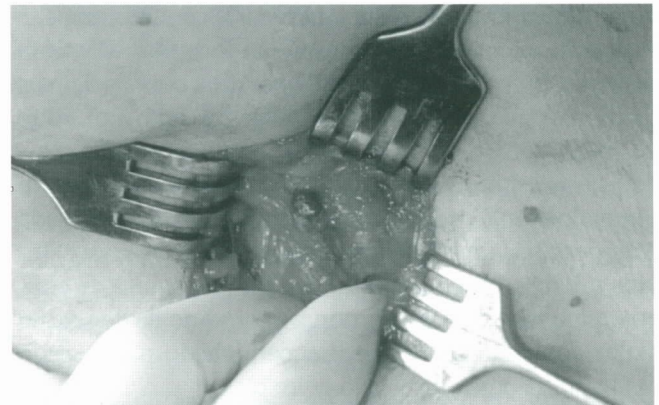


Figura 5. Identificação do LS e do ducto linfático, cinco minutos após a incisão.

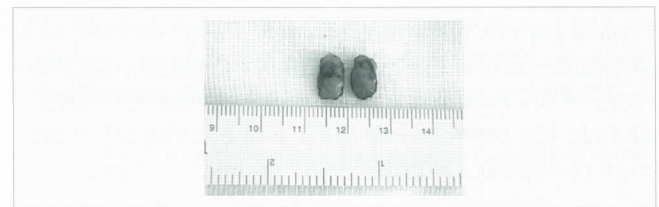


Figura 6. Linfonodo sentinela seccionado.

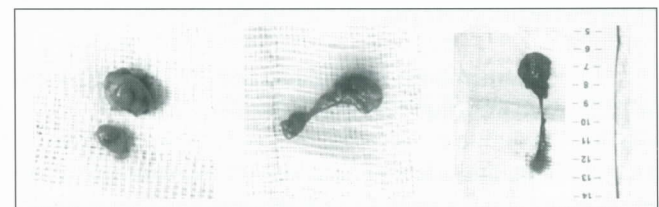


Figura 7. Formas de apresentação do LS.

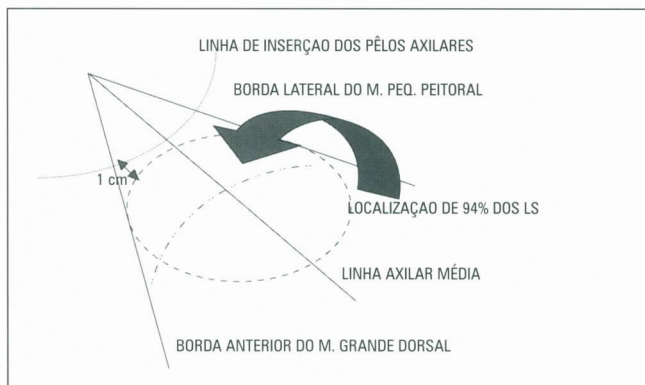


Figura 8. Diagrama de Cox para localização do LS.

De acordo com a rotina anatomopatológica, o LS foi considerado se tivesse coloração azul, determinado pela impregnação do corante. O linfonodo foi dissecado e seccionado no hilo em fatias paralelas de aproximadamente 3 mm, de cada superfície, de todas as fatias, submetido a um *imprint* e corado subsequentemente pela tionina. Foi escolhida uma fatia mais representativa e foi feito cortes por congelamento, corados pela tionina. Realizaram-se três a cinco cortes consecutivos, e o restante do material foi fixado em formol a 10% para posterior inclusão em blocos de parafina com as demais fatias não congeladas. Na parafina foi feito um corte de rotina corado pelo HE (hematoxilina-eosina) e mais dois cortes subsequentes também corados pelo HE com intervalos de 50 micra. Imunoistoquímica foi realizada para pesquisa de células epiteliais só quando houve dúvida microscópica nos cortes do HE. A pesquisa de citoqueratina não foi feita de rotina. O produto da dissecação axilar completa foi também encaminhado para estudo em parafina para correlação entre eles.

Na segunda fase do estudo, passada a curva de aprendizado da equipe e do patologista, e após a experiência com os primeiros 150 casos, foi proposto um protocolo para conservação axilar naqueles casos nos quais o LS era negativo, protocolo este submetido à aprovação da Comissão Científica e Conselho Médico Técnico do Hospital e Maternidades São Cristóvão, iniciado em setembro de 2001 e que segue até o presente momento. Os critérios de inclusão foram baseados naqueles estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Mastologia em novembro de 2000: tumores de até 3 cm; axila negativa, excluídos os T<sub>x</sub>; lesões multicêntricas; cirurgias prévias que alteram a circulação linfática, quimioterapia ou radioterapia prévia.

O consentimento informado foi obtido em todos os casos após esclarecimento das pacientes.

A técnica de identificação do LS e o exame anatomopatológico intra-operatório e em parafina foram realizados conforme descrito e comprovado na primeira fase.

## RESULTADOS

Foram estudados até o presente momento 260 pacientes, sendo 150 casos da primeira fase. Destes, 88 foram submetidos a quadrantectomia e 62 a mastectomia. A média de idade foi de 63,5 anos (34 a 86 anos). A localização dos tumores apresentou-se como sendo: 70,5% nos quadrantes laterais, 14,2% nos quadrantes mediais e 15,5% na região retroareolar. De acordo com o estadiamento TNM, os tumores eram: Tis – 4 casos, T<sub>1</sub> – 86 casos, T<sub>2</sub> – 60 casos (tabela 1).

Tabela 1. Distribuição por estágio dos casos submetidos a exérese do LS e dissecação axilar completa *versus* tipo de cirurgia.

Estadiamento	Quadrantectomia	Mastectomia
Tis	3	1
T1A	0	0
T1B	19	1
T1C	50	16
T2	16	44
Total	88	62

O LS foi identificado em 143 casos, com taxa de identificação de 95,3%, sendo encontrados mais de um LS em 32 casos. Nos 30 casos iniciais, a taxa de identificação foi de 94% e atualmente a taxa global é de 97%. Em 39 casos nos quais a axila foi positiva, o LS foi concordante. Em sete casos, a axila estava negativa e o LS era o único positivo. Em três casos, o LS foi negativo e a axila positiva, tendo sido identificadas micrometástases nos linfonodos axilares ao exame em parafina em dois casos. Em um caso houve dificuldade de interpretação no estudo histológico, cujo diagnóstico final foi de micrometástase. Em 94 casos o LS foi negativo e a axila, também.

- Sensibilidade =  $A/A+C = 39/42 = 92,8\%$
- Especificidade =  $D/D+B = 94/101 = 93\%$
- VPP =  $A/A+B = 39/46 = 84,7\%$
- VPN =  $D/C+D = 94/97 = 96,9\%$
- FP =  $B/B+D = 7/101 = 6,9\%$
- FN =  $C/A+C = 3/42 = 7,1\%$

A sensibilidade do método foi de 92,8%, com especificidade de 93%, valor preditivo negativo de 96,9% e falso-negativo de 7,1%.

Foram dissecados 167 LSs com média de 1,16. O total de linfonodos axilares dissecados foi de 3.087, com média de 21,58.

A fase II do estudo, iniciada em setembro de 2001, conta hoje com 110 casos. A média de idade

é de 64,8 anos, a taxa de identificação do LS é de 97%. São 15 casos de Tis, 73 casos de T<sub>1</sub> e 22 casos de T2 (tabela 2).

Tabela 2. Estadiamento dos casos submetidos a exérese somente do LS versus tipo de cirurgia realizada.

Estadiamento	Quadrantectomia	Mastectomia	Total
Tis	6	9	15
T1A	5	0	5
T1B	22	2	24
T1C	40	4	44
T2	14	8	22
Total	87	23	110

Em relação ao tipo histológico houve predomínio do carcinoma ductal invasivo com 43 casos (30,09%), carcinoma lobular invasivo com 23 casos (20,90%), carcinoma ductal *in situ* com 15 casos (13,63%), carcinoma mucinoso com 14 casos (12,72%), carcinoma tubular e papilífero com 4 casos de cada tipo (3,63%), carcinoma lobular *in situ* com 3 casos (2,72%) e, finalmente, os tipos medular, cribriforme e apócrino com 1 caso cada (0,90%), além de 2 casos de hiperplasia ductal atípica e 1 de lesão esclerosante complexa (tabela 3).

## DISCUSSÃO

Iniciou-se o uso do corante vital para identificação e biópsia do LS no câncer de mama em outubro de 1991, no John Wayne Cancer Institute, pioneiro nos estudos do LS com melanoma. Giuliano e col. selecionaram 174 pacientes com carcinoma mamário T<sub>1</sub> a T<sub>3</sub>, sem cirurgia pregressa. Utilizaram *isosulfan blue* intraparenquimatoso, intra e peritumoral, conseguindo identificar o LS em 65% dos casos, com resultado falso-negativo de 12% (5/42) ocorridos nos primeiros 87 casos<sup>4</sup>.

A divulgação dos resultados com corante vital isolado – principalmente o azul patente V, mostra que a técnica apresenta acurácia e índices de falso-negativo semelhantes aos encontrados com as demais técnicas<sup>2</sup>. E naquelas mamas de pequeno e médio volume, com baixo índice de gordura, sem biópsia prévia, em pacientes mais jovens, o índice de localização é maior<sup>2,20</sup>.

A experiência individual da equipe (cirurgiões-patologistas) e a padronização da técnica de biópsia do LS, volume de corante injetado, tempo de espera, local a ser injetado e realização ou não de massagem são eventos que devem sempre ser ressaltados, e têm papel importante nos resultados finais, assim como a

Tabela 3. Tipos histológicos dos carcinomas encontrados na fase II do estudo.

Tipo histológico	n (%)
Ductal invasivo	43 (30,09)
Lobular invasivo	23 (20,90)
Ductal <i>in situ</i>	15 (13,63)
Mucinoso	14 (12,72)
Tubular	4 (3,63)
Papilífero	4 (3,63)
Lobular <i>in situ</i>	3 (2,72)
Medular	1 (0,90)
Cribriforme invasivo	1 (0,90)
Apócrino	1 (0,90)

Tabela 4. Localização dos LS encontrados nas fases I e II do estudo.

Local	n	%
Nível I	252	97,33
Nível II	02	0,76
Nível II (Rotter)	01	0,38
Intramamária	01	0,38
Mamária interna	03	1,15
Total	260	100

identificação do LS ou do linfático azul, bem como a intensidade da coloração do LS<sup>19</sup>. Quando se tem mais de um linfonodo corado, qual será o sentinela? Na experiência realizada, retiraram-se todos os linfonodos corados, em 70% das vezes um LS; em 25%, dois LSs; e em 5%, três LSs. Acredita-se que a palpação digital das estruturas axilares após a exérese do linfonodo corado é de fundamental importância, devendo se retirar todos aqueles que apresentam suspeita clínica de comprometimento. A palpação dos linfonodos pode ser um método falho quando da realização prévia de PAAF ou de biópsia percutânea com agulha grossa, já que estes podem desencadear linfadenite reacional, levando à exérese superestimada dos linfonodos axilares<sup>17,18</sup>.

Na fase I do estudo tinha-se por objetivo estabelecer a curva de aprendizado, que, atualmente e por consenso, deve ser de 30 casos. Embora se acredite que 150 casos seja um número alto, ele propiciou a validação da técnica de localização e também de processamento dos linfonodos, além da uniformização do treinamento da equipe.

A biópsia do LS em tumores de até 3 cm já é hoje uma realidade preconizada pela Sociedade Brasileira de Mastologia, o que diminui a morbidade da cirurgia do câncer mamário ao se evitar a linfadenectomia clássica que apresenta mínimos benefícios terapêuti-

cos no grupo com axila negativa, já que o LS poderá fornecer uma avaliação prognóstica adequada<sup>3,4,6,7</sup>.

A linfadenectomia axilar completa traz, entre outros aspectos mórbidos, o linfedema, presente em até 26% dos casos; o efeito psicológico negativo frente a este; a imunodepressão do membro afetado; celulites; parestesias; neuropatias; escápula alada; restrições à mobilização do braço; seromas e a rara complicação, mas temida, que é o surgimento do linfoangiosarcoma (síndrome de Stewart–Treves).

A biópsia do LS representa um avanço científico. Aliado a isso, apresenta diminuição do tempo cirúrgico e da permanência hospitalar – 98% dos casos recebem alta em 24 horas – contribuindo sobremaneira para a redução dos gastos financeiros com o procedimento hospitalar, propiciando ao paciente o retorno precoce às atividades diárias normais e antecipando o prognóstico, o que favorece o início mais precoce do tratamento adjuvante. Apresenta menor agressão local, com resultado estético satisfatório. A biópsia do LS tem propiciado a utilização de atos operatórios já definitivos para diagnóstico e tratamento em situações de inconclusão nos exames por congelação intra-operatória (lesões papilíferas, microcalcificações, lesões intraductais proliferativas atípicas, cicatrizes radiadas)<sup>16</sup>.

Quanto à dificuldade de identificação do LS azul, destacam-se aquelas mamas com predomínio gorduroso, linfonodos com intensa lipossustituição ou aqueles maciçamente comprometidos por metástases<sup>14</sup>. O tempo da injeção até a identificação do LS, hoje já se sabe, não deve exceder 30 minutos, sendo ideal 5 minutos. O volume a ser injetado é de 3 mL, e na maioria absoluta das vezes apresenta resultado satisfatório<sup>4,5</sup>. Utilizou-se a massagem local de rotina, o que se acredita contribuir para o aumento da identificação do LS. O azul patente V apresenta incidência rara de hipersensibilidade (1/1000), urticária, edema angioneurótico, laringoespasmos e choque. Deixa coloração azulada no local de injeção que permanece de 24 a 48 horas na maioria dos casos, raramente persistindo por um período longo, como nos casos em que se faz radioterapia sobre o sítio azul. A excreção é biliar e predominantemente urinária, que se completa em 48 horas.

A técnica de biópsia do LS utilizando o corante vital apresenta preços sensivelmente menores, representando apenas 1,6% do custo total do procedimento, enquanto com o uso do tecnécio este valor é de 37,9%, conforme se vê na tabela 5. Isso disponibiliza o uso do corante para instituições com menos recursos, já que apresenta resultados confiáveis e de fácil reprodutibilidade. As pacientes submetidas a quadrantectomias com exérese do LS recebem alta com 24 horas em geral.

Tabela 5. Custo do procedimento de acordo com a técnica para quadrantectomia com exérese do LS.

	Azul patente		Tecnécio		Combinada	
	R\$	%	R\$	%	R\$	%
Técnica	31,50	1,60	1.211,60	37,9	1.243,10	38,5
Diária (1)	299,60	14,83	299,60	9,4	299,60	9,3
Serviços hospitalares	512,53	25,37	512,53	16,0	512,53	15,9
Medicamentos	546,04	27,03	546,04	17,1	546,04	16,9
Materiais	314,89	15,59	314,89	9,8	314,89	9,7
SADT*	315,22	15,60	315,22	9,9	315,22	9,8
Total	2.019,78	100	3.199,88	100	3.231,38	100

Valores em reais (R\$), de acordo com tabela auxiliar de custos do HMSC.

\* Mamografia, ultra-sonografia e biópsia aspirativa da mama. Quando realizado core biopsy, é acrescido o valor de R\$ 327,00 (cotação: setembro de 2003).

## KEY WORDS

Sentinel node;  
Breast cancer;  
Blue patent.

## ABSTRACT

### SENTINEL LYMPH NODE: PERSONAL EXPERIENCE USING PATENT BLUE IN BREAST CANCER

Sentinel lymph node (SLN) is described precisely as the first regional lymph node to receive lymphatic drainage of the breast, and can predict axillary involvement, avoiding unnecessary dissection of lymph nodes, when the sentinel node is free of metastases. The identification of (SLN) is done using radioisotopes and may be associated with vital dyes or not. Our purpose is to demonstrate our exclusive experience using Patent Blue V in breast cancer. Methods: Phase I – Between July 1999 to September 2001, 150 patients, Tis, T1 and T2 until 3 cm, axilla clinically negative, underwent a breast cancer excision, sentinel lymph node dissection (SLND) and an axillary lymph node dissections (ALND). The SLN was identified after Blue Patent V injection peritumoral. As final histologic study we had compared the metastases in the SN and axillary metastases, also the accuracy to predict if axillary node had metastases and test the efficacy of detection of SN using Patent Blue V. Phase II - We studied 110 patients between September 2001 to September 2003 with SLN negative, this is only dissected. Histopathologic study with hematoxylin-eosin was performed at the two phases. Immunohistochemistry was performed only in doubtful cases. Results: In phase I the SLN was identified in 143/150 cases (95,3%). In thirty cases the SLN was positive and ALN either. The SLN was negative in 94/150 cases and ALN too. Sensibility was 92,8 % false negative was 7,1% and predictive negative value was 96,9%. In phase II, 110 patients with mean age was 64,8 years. If SLN negative, the ALN was conserved. Conclusion: The experience, using Patent Blue for the identification of the SN had good accuracy, showing that with a method of easy use, low cost, it is possible to predict axillary metastases avoiding axillary dissection and its side effects. The follow up of 24 months does not revealed any axillary recurrence in phase II.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARROS ACSD, PIATO JRM, PINOTTI JA. Avaliação do LS no câncer de mama por técnica de medicina nuclear: experiência inicial. *Rev Bras Med* 1999;56:14-7.
2. BORGSTEIN PJ, MEIJER S, PIJERS R. Intradermal blue dye to identify sentinel lymphnode in breast cancer. *Lancet* 1997;349:1668-9.
3. EUROPEAN INTITUTE OF ONCOLOGY OF MILAN. Breast cancer. 3rd ed. In: Treatment protocols. Milan. 1999. 57p.
4. GIULIANO AE, JONES RC, BRENNAN M, STATMAN R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2345-50.
5. GIULIANO AE. Mapping a pathway for axillary staging. *Arch Surg* 1999;134:195-9.
6. SILVERSTEIN MJ. Axillary lymphnode dissections for T1a breast carcinoma: is it indicated? *Cancer* 1994;73:664-7.
7. VERONESI U, PAGANELLI G. Sentinel node scintigraphy and surgery in breast cancer. In: European Institute of Oncology. Protocol. Milan. 1996. 6p.
8. VERONESI U, PAGANELLI G, VIALE G. Studio clinico randomizzato: confronto tra dissezione ascellare di principio e dissezione ascellare eseguita in base all'esame del linfonodo sentinella in pazienti com carcinoma mammario di piccole dimensioni. Milano: Istituto Europeo de Oncologia. 1997. 14p.
9. VERONESI U. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997;349:1864-7.
10. VERONESI U. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in large series. *J Nat Cancer Inst* 1997;91:368-72.
11. VIALE G. Intraoperative examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *Cancer* 1999;85:2433-8.
12. TAFRA L, LAMIN DR, SWANSON MS et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg* 2001;233 (1):51-9.
13. SERNIG, RAJTAR M, BORROSS G et al. Comparison of vital dye-guided lymphatic mapping and dye plus gamma probe-guided sentinel node biopsy in breast cancer. *World J Surg* 2002;26(5):592-7.
14. SCHRENK P, REWBERGER W, SHAMIYEH A, WAYAND W. Sentinel node biopsy for breast cancer: does the number of sentinel nodes removed have an impact on the accuracy of finding a positive node? *J Surg Oncol* 2002;80(3):130-6.
15. KRAG DN. The sentinel node for staging breast cancer: current review. *Breast Cancer* 1999;6(3):233-6.

16. KLAUBER-DE MORE N. Sentinel lymph node biopsy: is it indicated in patients with high-risk ductal carcinoma-in-situ and ductal carcinoma in situ with microinvasion? *Ann Surg Oncol* 2000;7(9):636-42.
17. FRENEAUX P. Value of macroscopic analysis for authentication of axillary sentinel nodes detected by Patente Bleu dye alone during breast cancer surgery. *Ann Pathol* 2000;20(6):545-8.
18. HOUVENAEGHEL G, MARTINO M, JACQUEMIER J et al. Risk of stage underestimation of breast cancer by sentinel lymph node biopsy method. *Bull Cancer* 2003;90(5):467-73.
19. HAYNES G, GARSKE D, CASE D, SHEN P, LEVINE EA, PERRIER ND. Effect of massage technique on sentinel lymph node mapping for cancer of the breast. *Ann Surg* 2003;69(6):520-2.
20. NOS C, FRENEAUX P, LOUIS-SYLVESTRE C et al. Macroscopy quality improves the reliability of blue-dye-only sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10(5):525-30.

**Endereço para correspondência:**

Rubens Murilo Athayde Prudêncio  
Rua Pedro Nolasco da Cunha, 536  
03227-140 – São Paulo – SP  
E-mail: jtprudencio@uol.com.br



Alfredo Carlos S. D. Barros  
 Maria Aparecida Cardoso  
 Lincon Jo Mori  
 Felipe Eduardo Andrade  
 Peng Yong Sheng  
 Maricelma S. A. Romano  
 Paulo Aguirre da Costa  
 Christina Helena T. Pelizon

*Clínica Prof. Alfredo  
 Barros, Núcleo de  
 Mastologia do Hospital  
 Sírio-Libanês e  
 Laboratório Diagnóstika,  
 São Paulo – SP*

## LOCALIZAÇÃO RADIOGUIADA DE LESÕES MAMÁRIAS NÃO-PALPÁVEIS, EXAME ANATOMOPATOLÓGICO E BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA NO MESMO ATO OPERATÓRIO

*Rev bras Mastol 2005; 1:29-35*

### UNITERMOS

Lesões mamárias não-  
 palpáveis;  
 Biópsia radioguiada;  
 Biópsia de congelação;  
 Linfonodo sentinela.

### RESUMO

O objetivo deste estudo foi apresentar uma nova estratégia para o manejo de lesões mamárias suspeitas de malignidade, a qual combina a localização radioguiada (ROLL), mapeamento de linfonodo sentinela (LS), exame da congelação e, se necessário, ressecção segmentar da mama e biópsia linfonodal. Foram estudados 115 casos (101 lesões mamárias não-palpáveis suspeitas de malignidade e 14 cânceres não-palpáveis descobertos por mamotomia prévia). Na véspera da cirurgia foi injetada no centro da lesão (ou na área do clipe pós-mamotomia) uma solução contendo 0,2 ml de dextram e 15 MBq de <sup>99m</sup>Tc, por orientação ultrasonográfica ou estereotáxica. No dia seguinte, todas as pacientes foram submetidas à biópsia cirúrgica orientada por probe detector de radiação gama, radiografia da peça cirúrgica e exame de congelação. A taxa de confirmação de remoção das lesões foi de 100%, sendo que o LS foi mapeado por linfacintilografia em 97,4% (112/115). O exame anatomopatológico intra-operatório revelou 29 carcinomas infiltrativos, 13 carcinomas ductais in situ, 11 hiperplasias atípicas, 42 alterações fibrocísticas e 6 resultados inconclusivos. Na comparação com os resultados verificados no exame definitivo ou parafina notaram-se 3 (2,9%) resultados falsos-negativos e nenhum falso-positivo. O LS foi imediatamente biopsiado 50 casos de malignidade, dos quais 3 estiveram comprometidos pelo exame citológico na hora e mereceram dissecação axilar completa. Em conclusão, ROLL e biópsia de LS podem ser empregados simultaneamente mediante uma injeção única de <sup>99m</sup>Tc ligada a dextram. Esta técnica possibilita exame de congelação, cirurgia conservadora, biópsia de LS e dissecação axilar total se necessário.

Sabe-se atualmente que a biópsia de linfonodo sentinela (LS) pode predizer de forma precisa a presença de metástases linfonodais axilares em pacientes com câncer de mama invasivo inicial<sup>14</sup>. Acurácia de quase 100% foi observada em tumores não-palpáveis, sendo que estes tipos de lesões podem ser manejados simultaneamente pela localização com radioisótopo e biópsia radioguiada do LS<sup>16</sup>.

Apesar de o método do fio-guia metálico ser hoje o procedimento mais comumente utilizado para localização pré-operatória de lesões não-palpáveis submetidas a biópsias cirúrgicas a céu aberto, um novo procedimento denominado ROLL (*radioguided occult lesion localization*) descrito por Luini e col. em 1998 vem ganhando progressiva aceitação em todo o mundo<sup>10,13</sup>. Esta nova técnica, ao mesmo tempo em que

permite a localização e a centralização na peça das lesões, evita os inconvenientes do método do fio-guia<sup>3</sup>.

Em casos de carcinomas iniciais diagnosticados por meio da técnica de ROLL, a biópsia radioguiada de LS pode ser combinada no mesmo ato operatório, o que acrescenta grandes vantagens práticas.

É apresentada neste trabalho uma nova opção para o manejo de lesões mamárias subclínicas, altamente suspeitas de malignidade, ou com malignidade comprovada previamente por mamotomia, que emprega ROLL análise intra-operatória histopatológica de lesões não-palpáveis e, se necessário, ressecção segmentar da mama e biópsia radioguiada de LS.

## MÉTODO

Cento e quinze casos de lesões mamárias não-palpáveis suspeitas, em 112 mulheres assintomáticas, com idade média de 51,3 anos (34 a 82), no período compreendido entre fevereiro de 1999 e dezembro de 2004, no Hospital Sírio-Libanês, em São Paulo, foram selecionados para este estudo. Todas as pacientes apresentavam lesões mamárias não-palpáveis suspeitas de câncer de mama ou tinham o diagnóstico de carcinoma por mamotomia. Vinte casos (17,3%) foram classificados como Bi-Rads 5, 71 casos (61,7%) como Bi-Rads 4, e 10 (8,6%) como Bi-rads 3, de acordo com a classificação do Colégio Americano de Radiologia; outros 14 casos (12,1%) correspondiam a de *clips* colocados após mamotomia foram também incluídos no estudo. Em todas as pacientes os linfonodos da cadeia axilar não eram palpáveis (N<sub>0</sub>).

No dia anterior ao da cirurgia foram administrados por meio de uma única injeção 0,2 ml de solução contendo partículas de dexam (peso molecular de 2-4 nm) marcada com 15 MBq de <sup>99m</sup>Tc. Para tanto, foi posicionada uma agulha de 20 gauge no centro da lesão suspeita, através de orientação estereotáxica por mamografia (figura 1). Um pequeno volume (0,1 ml) de solução salina foi injetado imediatamente após a administração do colóide, para se evitar o refluxo através da agulha, o que poderia interferir na captação da irradiação detectada durante a cirurgia.

Após a remoção da agulha foram realizadas linfocintilografias mamárias em gama-câmara convencional, com a paciente em posição supina, com os braços completamente abduzidos. Imagens cintilográficas foram obtidas 30 minutos e três horas após a injeção, para confirmação da marcação da lesão suspeita e do LNS (figura 2). O tempo de exposição foi de 180 segundos por imagem, utilizando-se colimador de alta resolução e matriz de 128 x 128 pixels.

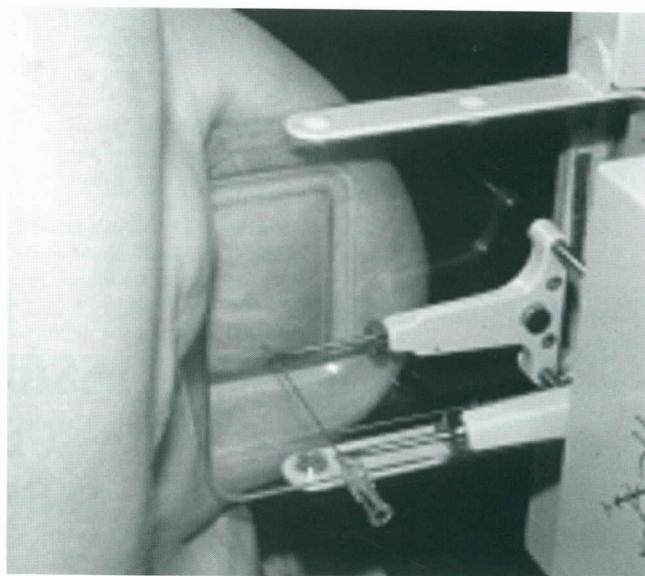


Figura 1. Injeção estereotáxica de <sup>99m</sup>Tc ligada a dexam.

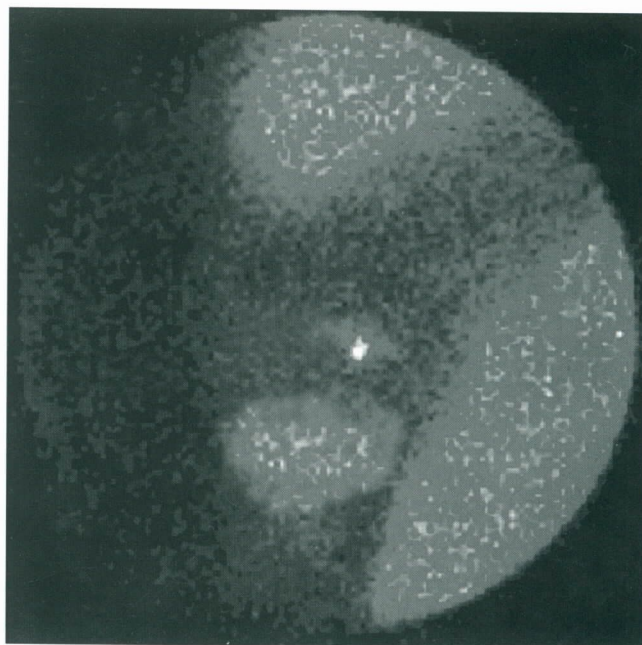


Figura 2. Cintilografia demonstrando a área de ROLL e a área do LS com atividade radioativa.

A biópsia cirúrgica da lesão foi efetuada no dia seguinte, orientada por *probe* para detecção de radiação gama (Navigator, RMD Inc., Watertown, MA, EUA), cuja captação é convertida em sinais acústicos e numéricos (figura 3). A frequência e a intensidade desses sinais são diretamente proporcionais à quantidade de irradiação captada.

Por meio de pequena incisão (3 a 4 cm) sobre a pele, na área de maior captação de radiação, correspondente à projeção da lesão na pele, o cirurgião facilmente realiza a biópsia, inserindo o *probe* na loja cirúrgica, em diferentes ângulos. Apenas 10% da taxa

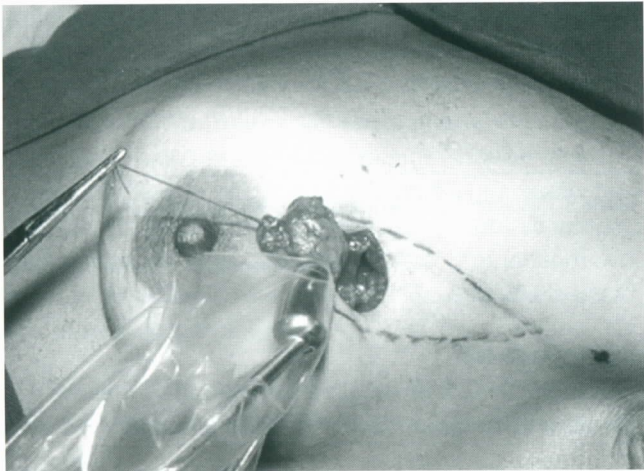


Figura 3. Biópsia cirúrgica radioguiada.

de radiação total deve remanescer no leito cirúrgico após a excisão do tecido mamário para que seja considerada adequada a quantidade de tecido ressecado.

É recomendada a margem de ressecção de 1 cm em torno da área suspeita. Rotineiramente, o tecido excisado é depositado em dispositivo plástico multi-perfurado quadriculado, sobre o qual é radiografado, para confirmação da exérese da lesão e também para sua orientação espacial, permitindo ao patologista a escolha do local para análise através de *imprint* citológico e de cortes por de congelação (figura 4).

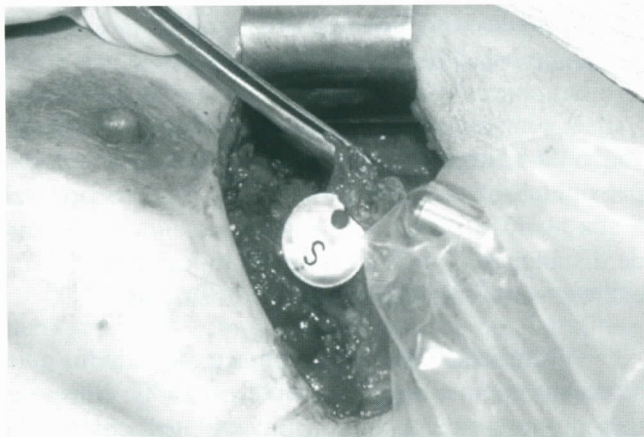


Figura 4. Biópsia de LS orientada por probe.

O tecido excisado é submetido a cortes seriados a cada 3 a 4 mm, os quais são examinados em lentes de magnificação de 10x para identificação das áreas suspeitas para exames microscópicos. Os *imprints* citológicos são coletados e analisados por microscopia óptica. As áreas suspeitas pela macroscopia ou pela citologia, desde que maiores que 5 mm, são submetidas a cortes seriados em criostato ou micrótomo ma-

nual e a análise histopatológica imediata. As lesões menores que 5 mm não devem ser submetidas a cortes intra-operatórios, para que se evite o dano do material excisado, de forma a preservá-lo completamente para a realização dos exames histopatológicos após inclusão em parafina, e a exames imunoistoquímicos. Nestes casos, a biópsia baseia-se somente nos achados citológicos.

Quando é diagnosticada uma lesão maligna, o tratamento cirúrgico indicado é na mesma hora realizado, através de ressecção segmentar. Nos carcinomas invasores e em certos carcinomas ductais *in situ* (comedo e alto grau nuclear), os LS identificados são retirados através de dissecação radioguiada. Apesar das diferentes localizações dos tumores na mama, a retirada do LS é sempre realizada pela própria incisão utilizada na mama. O uso de válvulas longas iluminadas facilita muito a exposição da axila, que é atingida via espaço retromamário, rente à aponeurose do músculo peitoral maior.

Os LS são fatiados a cada 1 mm de intervalo após resfriamento (semicongelação), para realização de *imprint* citológico intra-operatório. De acordo com os resultados desta análise, os demais linfonodos axilares são dissecados ou não. A análise definitiva do LS é realizada posteriormente, quando este é cortado a cada 50  $\mu$ m de intervalo e corado com hematoxilina e eosina para microscopia óptica.

## RESULTADOS

A taxa de acerto da remoção das lesões suspeitas, ou das áreas marcadas com *clip*, foi de 100%. Em 103 casos (88,5%) a radiografia do primeiro espécime retirado comprovou a correção da excisão, e nos outros 12 casos (11,5%) foram necessárias novas ampliações até a confirmação da saída do material desejado.

Exceto em três casos foi possível mapear o LS pela linfocintilografia; portanto, a taxa de identificação do LS foi de 97,4%. A tabela 1 mostra a localização do LS, lembrando-se que o simples mapeamento do LS não implica sua retirada, o que só ocorreria em casos de malignidade com infiltração e em certos casos de carcinoma ductal *in situ*.

Um total de 101 casos foi examinado por exame anatomopatológico intra-operatório (69 agrupamentos de microcalcificações, 27 pequenos nódulos e 5 assimetrias focais). Outros 14 casos tinham *clip* colocado após mamotomia (5 carcinomas invasivos e 9 carcinomas *in situ*).

Tabela 1. Localização dos linfonodos sentinelas que foram identificados em 112 casos.

	n	%
Axila	97	86,6
Axila e cadeia torácica interna	10	8,9
Cadeia torácica interna	5	4,5

Os resultados da análise intra-operatória por congelação podem ser vistos na tabela 2, na qual estão excluídos 14 casos antes submetidos à mastotomia.

Tabela 2. Resultados imediatos de exame de congelação de 101 casos de lesões não-palpáveis.

	n	%
Carcinoma infiltrativo	29	28,7
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	13	12,8
Hiperplasia atípica	11	10,8
Alteração fibrocística	42	41,5
Resultado inconclusivo	6	5,9

Considerando-se binariamente os resultados de benignidade e malignidade e excluindo-se os resultados inconclusivos, houve concordância entre os resultados imediatos intra-operatórios e diferidos em parafina em 92 dos 95 casos (96,8%). Não houve resultado falso-positivo e ocorreram 3 (2,9%) falsos-negativos: 2 casos de hiperplasia atípica e 1 caso de alteração fibrocística, que foram posteriormente diagnosticados como carcinoma ductal *in situ*.

No momento da cirurgia, a malignidade foi diagnosticada em 57 casos, 14 por mastotomia prévia e 43 por análise intra-operatória, sendo 22 carcinomas ductais *in situ* e 35 carcinomas infiltrativos. Todas correspondiam a lesões não-palpáveis, que ao microscópio mediram até 5 cm de diâmetro, e foram tratadas por cirurgia conservadora.

O LS foi biopsiado em 50 casos: 17 carcinomas ductais *in situ* e 33 carcinomas infiltrativos (5 casos de carcinoma ductal *in situ* de baixo grau, sem comedocrose, e 2 de carcinoma infiltrativo, com componente ductal *in situ* muito extenso, deixaram de ter o LS biopsiado).

A tabela 3 apresenta os resultados das biópsias de LS, não havendo discrepância entre os exames intra-operatório por *imprint* citológico e o definitivo, em cortes por

inclusão em parafina. Os 3 casos de LS positivo intra-operatório foram complementados por dissecação linfonodal completa e nestes o LS foi o único envolvido.

Tabela 3. Resultado das biópsias de LS axilar realizadas em 50 casos.

	Exame intra-operatório		Exame definitivo	
	-	+	-	+
Carcinoma ductais <i>in situ</i>	17	0	17	0
Carcinoma infiltrativo	30	3	30	3

Vale reportar que, em cinco vezes nas quais, entre os carcinomas infiltrativos, o LS foi localizado na cadeia torácica interna, duas o foram de forma exclusiva e três em concomitância com outro na axila. A biópsia foi feita em três casos e o LS esteve sempre livre; nos outros 2, indicou-se primariamente radioterapia nesta região.

## DISCUSSÃO

Os programas de *screening* mamográfico para diagnóstico do câncer de mama aumentaram o número de pacientes com lesões mamárias suspeitas de malignidade, assim como o de carcinomas iniciais da mama, em sua maioria clinicamente ocultos e diagnosticados por *core biopsy* ou mastotomia.

A abordagem inicial fundamental para a realização de cirurgia nestes casos é feita pela marcação pré-operatória acurada da lesão, de modo a orientar a sua posição exata, com margem menor que 1 cm de distância da borda da lesão para possibilitar a sua exérese causando o mínimo dano cosmético.

A localização de lesões com a técnica do fio-guia representou um avanço marcante em 1980<sup>9</sup>. Mas esse método apresenta alguns inconvenientes, como desconforto local, posicionamento errado, migração do fio, transecção acidental e permanência de fragmentos metálicos.

Além do mais, a marcação com fio-guia força o cirurgião a realizar a dissecação ao longo do fio, o que nem sempre representa o menor percurso ou o caminho mais prático para se atingir o objetivo.

Na marcação com radioisótopo, a possibilidade de se verificar a presença da radioatividade permite mais facilmente a identificação do local exato da le-

são, possibilitando acesso cirúrgico mais conveniente em termos práticos e estéticos<sup>8</sup>.

A técnica de marcação radioguiada é comprovadamente eficaz, retirando-se menor volume tecidual e possibilitando melhor centralização da lesão no espécime excisado<sup>11,15</sup>. Contudo, considera-se ainda a radiografia da peça cirúrgica ponto imprescindível para confirmação da remoção da lesão e também para a orientação do patologista.

Tradicionalmente, as técnicas de ROLL e a biópsia de LS não são realizadas simultaneamente porque interferências podem decorrer a partir da interação entre esses dois procedimentos, como a migração do colóide a partir do local de injeção em direção aos vasos linfáticos, interferindo de forma adversa na marcação do tumor, ou a sobreposição de áreas de captação radioativa<sup>4</sup>. Por isso, ROLL e a biópsia de LS têm sido efetuados quase sempre separadamente. Quando usados em uma mesma intervenção cirúrgica, a maioria dos serviços emprega dois tipos diferentes de radiocolóide, um para a marcação da lesão mamária e outro para a identificação do LS.

Em 2001, Feggi e col.<sup>6</sup> foram os primeiros a demonstrar que a realização simultânea do ROLL e localização do LS era possível; utilizaram como carreador um nanocolóide, com peso molecular menor que 80 nm, marcado com tecnécio-99m.

Tanis e col.<sup>15</sup> também concordaram que tanto a biópsia de LS quanto a exérese cirúrgica radioguiada são factíveis com a administração de um único radiofármaco no centro da lesão. Contudo, os autores realizaram uma segunda marcação da lesão mamária, com a inserção de um cateter contendo um fio-guia, sob anestesia local.

Nas publicações italianas sobre ROLL, somente macroagregados com grandes partículas de albumina sérica foram utilizados como veículo carreador<sup>10,11,18</sup>. Esse grupo de autores recomenda para a marcação simultânea do LS uma outra injeção (subdérmica) de nanocolóide composto de partículas menores.

O dextram também é substância útil para o mapeamento do LS nos casos de carcinomas mamários, levando às mesmas taxas de identificação do LS e de sensibilidade da biópsia do LS com relação à predição do status linfonodal, semelhantes às observadas com outros colóides<sup>12</sup>. É composto de partículas colóides variando de 2 a 4 nm de peso molecular e é bem mais barato que os demais colóides, especialmente a albumina. Nossa experiência mostra que o uso de partículas de dextram possibilita a realização concomitante

da técnica de ROLL e mapeamento de LS com apenas uma injeção única, o que é bem prático e bem tolerado pelas pacientes.

Como a biópsia radioguiada do LS é um método seguro e preciso para detecção dos linfonodos axilares comprometidos por metástases em pacientes com diagnóstico de câncer de mama inicial e o ROLL, uma excelente opção para a abordagem de lesões não-palpáveis, é válido que se proponha a realização combinada desses dois métodos, tanto nos casos de inclusão de *clip* metálico pós-mamotomia como para a biópsia de congelação de lesões suspeitas.

Um aspecto que merece ser discutido nessa nova abordagem é a possibilidade de realização de biópsia de congelação em lesões não-palpáveis (agrupamento de microcalcificações, assimetrias focais e nódulos sólidos).

A despeito da orientação dos *guidelines* para patologistas não recomendarem a realização rotineira de biópsia de congelação em lesões mamárias não-palpáveis, detectadas por mamografia<sup>17</sup>, quando ela é levada a efeito sob orientação de protocolos específicos, baseados em adequada comunicação entre patologistas categorizados, radiologistas e cirurgiões, os resultados obtidos são acurados e fidedignos.

Bianchi e col. afirmam que a biópsia de congelação é perfeitamente exequível na maioria das lesões mamárias não-palpáveis<sup>2</sup>. Para esses autores, o procedimento é mais fácil nos casos de opacidades mamográficas, quando as áreas suspeitas são identificadas à macroscopia do material retirado; porém, também pode ser preconizado nos casos em que as microcalcificações constituem as únicas alterações. Os diagnósticos de benignidade ou de malignidade são acurados e foram confirmados em 623 dos 650 casos (95,8%) de sua experiência.

Em outra expressiva casuística, Ferreira e col., na Clínica Mayo, nos EUA, reviram 1.490 biópsias de congelação de mama, orientadas por fio-guia, em pacientes que apresentavam lesões não-palpáveis descobertas pela mamografia<sup>7</sup>. A acurácia do diagnóstico intra-operatório foi de 97,7%. Em 77 casos (5,2%), o diagnóstico foi adiado para análise em parafina. Não houve nenhum diagnóstico falso-positivo, e os resultados falsos-negativos totalizaram apenas 0,5% dos casos. Os autores concluíram que a biópsia de congelação intra-operatória de alterações mamárias subclínicas marcadas com fio-guia e confirmadas pela radiografia da peça cirúrgica resulta em diagnóstico acurado e seguro.

Resultados semelhantes foram obtidos por Dorel-Le Theo e col.<sup>5</sup>. Os resultados das biópsias de congelação foram precisos em 744 dos 783 casos relatados

(95%). Os diagnósticos de benignidade foram modificados na análise em parafina em 39 casos (taxa de falsos-negativos de 5%). Resultados inconclusivos com posterior análise em parafina para obtenção do diagnóstico definitivo ocorreu em 8 casos (1%). É importante ressaltar que nenhum resultado falso-positivo foi obtido pela biópsia de congelação em toda a casuística.

Não se tem notícia de experiência clínica publicada com exame anatomopatológico de lesões mamárias não-palpáveis realizado com critério que resulte em acurácia não aceitável.

A formação de um grupo multidisciplinar de especialistas, composto por cirurgiões, patologistas, radiologistas e médicos nucleares, trabalhando em conjunto na mesma cirurgia, é essencial para o sucesso da técnica aqui apresentada.

Considerando nossos resultados, temos a opinião que a combinação ROLL, biópsia de congelação e, se necessário, biópsia radioguiada do LS por meio de uma injeção única de dextran marcado com  $^{99m}\text{Tc}$ , representa uma válida opção para pacientes com lesões mamárias subclínicas altamente suspeitas de malignidade.

## KEY WORDS

Non-palpable breast lesions;  
Radioguided biopsy;  
Frozen section;  
Sentinel lymph node.

## ABSTRACT

### RADIOGUIDED LOCALIZATION OF NON-PALPABLE BREAST LESIONS, INTRAOPERATIVE ANATOMOPATHOLOGICAL ANALYSIS AND SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY AT THE SAME SURGERY

The aim of this study was to test a new strategy for management of nonpalpable breast lesions suspicious of malignancy that combines radioguided occult lesion localization (ROLL), sentinel lymph node (SLN) mapping, intraoperative diagnosis and, if necessary, immediate conservative surgery and SLN biopsy. The study comprised 101 cases of nonpalpable breast lesions suspicious of breast cancer and 14 nonpalpable breast cancers diagnosed by mammotomy. On the day before surgery, 0.2 ml solution of dextran labeled with 15 MBq of  $^{99m}\text{Tc}$  was injected into the center of the lesions under image guidance. All patients underwent open surgical biopsy guided by gamma probe, radiographic control of the specimen and intraoperative analysis. The rate of confirmation of lesion removal was 100% and the rate of simultaneous SLN mapping was 97.4% (112/115). Intraoperative analysis revealed 29 infiltrating carcinomas, 13 ductal carcinomas in situ, 11 atypical ductal hyperplasias, 42 fibrocystic changes and 6 inconclusive results. There were 3 (2.9%) false-negative results in the intraoperative analysis and no false positive cases. SLN was immediately biopsied in 50 patients with malignancy determining and 3 were cytologically positive for metastasis full axillary dissection. In conclusion ROLL and SLN pursuit can be employed simultaneously when dextran is used as tracer. This technique allows intraoperative diagnosis, immediate breast surgery, intraoperative SLN analysis and full axillary dissection when needed.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARROS ACSD, CARDOSO MA, SHENG PY et al. Radioguided localization of non-palpable breast lesions and simultaneous sentinel lymph node mapping. *Eur J Nucl Mol Imaging* 2002;29:1561-5.
2. BIANCHI S, PALLI D, CIATTO S et al. Accuracy and reliability of frozen section diagnosis in a series of 672 non-palpable breast lesions. *Am J Clin Pathol* 1995;103:199-205.
3. De CICCO C, PIZZAMIGLIO M, TRIFIRÒ G et al. Radioguided occult lesion localization (ROLL) and surgical biopsy in breast cancer. Technical aspects. *Q J Nucl Med* 2002;46:145-51.
4. De CICCO C, TRIFIRÒ G, INTRA M et al. Optimised nuclear medicine method for tumour marking and sentinel node detection in occult primary breast lesion. *Eur J Nucl Mol Imaging* 2004;31:349-54.
5. DOREL-LE THEO M, DALES JP, GARCIA S et al. Efficacité de l'examen peropératoire des lésions infracliniques mammaires: étude sur une série de 791 cas. *Bull Cancer* 2003;90(4):357-62.
6. FEGGI L, BASAGLIA E, CARCIONE S et al. An original approach in the diagnosis of early breast cancer: use of the same radiopharmaceutical for both non-palpable lesions and sentinel node localization. *Eur J Nucl Med* 2002;28:1589-96.
7. FERREIRO JA, GISVOLD JJ, BOSTWICK DG. Accuracy of fro-

- zen-section diagnosis of mammographically directed breast biopsies. *Am J Surg Pathol* 1995;19(11):1267-71.
8. GALLEGOS HERNANFEZ JF, TANIS PJ, DEURLOO EE et al. Radioguided surgery improves outcome of therapeutic excision in non-palpable invasive breast cancer. *Nucl Med Commun* 2004;25:227-32.
  9. KOPANS DB, LUCA S. A modified needle-hookwire technique to simplify preoperative localization of occult breast lesions. *Radiology* 1980;134:781.
  10. LUINI A, ZURRIDA S, GALIMBERTI V, PAGANELLI G. Radioguided surgery of occult breast lesions. *Eur J Cancer* 1998;34:204-5.
  11. LUINI A, ZURRIDA S, PAGANELLI G et al. Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions. *Brit J Surg* 1999;86:522-5.
  12. OFFODILE R, HOH C, BARSKY SH et al. Minimally invasive breast carcinoma staging using lymphatic mapping with radiolabeled dextran. *Cancer* 1998;82:1704-8.
  13. PAGANELLI G, LUINI A, VERONESI U. Radioguided occult lesion localization (ROLL) in breast cancer: maximizing efficacy, minimizing mutilation. *Ann Oncol* 2002;13:1839-40.
  14. REINTGEN D, GIULIANO A, COX CE. Sentinel node biopsy in breast cancer: an overview. *Breast J* 2000;6:299-305.
  15. TANIS PJ, DEURLOO EE, VALDÉS OLMOS RA et al. Single intralesional tracer dose for radioguided excision of clinically occult breast cancer and sentinel node. *Ann Surg Oncol* 2001;8(10):850-5.
  16. VERONESI U, PAGANELLI G, GALIMBERTI V et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph node. *Lancet* 1997;349:1864-7.
  17. ZAFRANI B, CONTESSO G, EUSEBI V et al. Guidelines for the pathological management of mammographically detected breast lesions. *Breast* 1995;4:52-6.
  18. ZURRIDA S, GALIMBERTI V, MONTI S, LUINI A. Radioguided localization of occult breast lesions. *Breast* 1998;7:11-3.

**Endereço para correspondência:**

Alfredo Carlos S. D. Barros  
Rua Dr. Renato Paes de Barros, 750 – cj. 35  
04530-001 – São Paulo – SP  
E-mail: clinab@terra.com.br



Sandra Helena F. Mendes  
 Alkindar Soares Pereira Filho  
 Hilton Augusto Koch  
 Maria Célia Djahjah  
 Andréa Petrelli  
 Silvio Silva Fernandes

## EFEITO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL SOBRE A DENSIDADE MAMÁRIA AVALIADA PELA MAMOGRAFIA

*Rev bras Mastol* 2005; 1:36-41

*Serviço de Ginecologia  
 (28ª Enfermaria) e  
 Serviço de Radiologia  
 – Hospital Geral da Santa  
 Casa da Misericórdia  
 do Rio de Janeiro – RJ*

### UNITERMOS

Terapia de reposição hormonal;  
 Densidade mamária;  
 Mamografia.

### RESUMO

Objetivo: observar alterações na densidade mamária à mamografia relacionada à terapia de reposição hormonal. Método: foram avaliadas 108 mulheres sem terapia prévia com, no mínimo, doze meses da menopausa e divididas em três grupos. Três preparados hormonais (um combinado contínuo, um combinado cíclico e um estrogênio isolado) foram utilizados com mamografias realizadas antes e após seis semanas da medicação. Resultado: os três preparados utilizados na terapia de reposição hormonal aumentaram a densidade mamária avaliada pela mamografia. Este aumento correspondeu a 46,29%, com o maior ocorrendo no grupo do combinado contínuo. Conclusão: A terapia de reposição hormonal aumenta a densidade mamária precocemente, parecendo variar de acordo com o esquema utilizado.

### INTRODUÇÃO

A terapia de reposição hormonal (TRH) é o tratamento padrão para os sintomas do período climatérico, que se caracteriza fundamentalmente pela queda progressiva dos níveis estrogênicos. A reposição hormonal melhora sintomas como fogachos, alterações emocionais, atrofia urogenital<sup>13,16,18</sup> colabora na prevenção do desenvolvimento da osteoporose<sup>13,18,20</sup> e apresenta dados conflitantes quanto à proteção cardiovascular<sup>6,7,20</sup> e a doença de Alzheimer<sup>13,18,20</sup>.

Com essa importante ação preventiva contra doenças potencialmente graves, parece haver redução da taxa de mortalidade global entre as mulheres na menopausa usuárias de terapia de reposição hormonal. Existe, entretanto, fatores e condições que limitam o seu uso e que constituem uma barreira para a prescrição e aderência ao tratamento. O entusiasmo decorrente dos efeitos benéficos é comprometido por questões ainda não esclarecidas quanto ao fato de a terapia de reposição hormonal poder ocultar ou retardar o diagnóstico precoce do câncer de mama<sup>12</sup>.

O aumento da densidade radiológica do parênquima mamário na vigência da terapia de reposição hormonal, que ocorre em parte significativa das pacientes, pode de fato levar ao obscurecimento de alguns tipos de lesões mamárias suspeitas e ao aparecimento de densidades assimétricas à mamografia, que pode ser um sinal indireto de neoplasia mamária<sup>5,12</sup>.

Vários trabalhos<sup>1,3,4,9,10,15</sup> vêm demonstrando elevação na densidade mamária em usuárias de terapia de reposição hormonal e, conseqüentemente, diminuição da sensibilidade e especificidade na detecção do câncer. Baixa especificidade pode aumentar os custos no controle do câncer de mama e baixa sensibilidade diminui sua efetividade<sup>10</sup>.

## MÉTODO

O estudo foi realizado no período de setembro de 2002 a dezembro de 2003, no ambulatório de climatério da 28ª Enfermaria da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro. Foram incluídas 119 mulheres na pós-menopausa que iniciaram a TRH com, no mínimo, 12 meses de amenorréia, independentemente da idade, raça, massa corporal ou paridade. Apenas duas mulheres já haviam feito TRH anteriormente e interrompido a medicação seis meses antes deste estudo. Eram pacientes clinicamente sem contra-indicações absolutas para a terapia hormonal e com mamografia de avaliação dentro dos critérios estabelecidos. Foram excluídas previamente as mulheres portadoras de densidades assimétricas, mamoplastias, nódulos e microcalcificações agrupadas suspeitas.

A TRH foi ministrada sob a forma de estrogênio isolado ou estrogênio associado a progestagênio (contínuo ou cíclico).

As pacientes foram distribuídas em três grupos:

- Grupo 1 – Estrogênio associado a progestagênio contínuo. (estradiol 2 mg + acetato de noretisterona 1 mg)
- Grupo 2 – Estrogênio associado a progestagênio cíclico. (estradiol 2 mg + acetato de ciproterona)
- Grupo 3 – Estrogênio isolado (estradiol 1 mg)

As usuárias do grupo 3 (estrogênio isolado) eram hysterectomizadas, avaliadas pela sintomatologia climatérica e aumento do hormônio folículo estimulante (FSH) ou laudos histopatológicos de ooforectomia bilateral associada (menopausa cirúrgica).

A densidade mamária foi avaliada em dois momentos distintos da pesquisa por meio de mamografias. Uma avaliação inicial nas incidências médiolateral oblíqua e craniocaudal, quando as pacientes foram admitidas no serviço sem uso prévio de TRH. A outra avaliação com seis semanas de uso apenas na incidência mediolateral oblíqua. Esta observação foi feita utilizando-se a descrição da composição do parênquima mamário em quatro padrões, segundo o laudo mamográfico no Sistema BI-RADS:

1. A mama é quase inteiramente constituída de gordura.
2. O tecido adiposo é predominante, porém com escassas áreas fibroglandulares.
3. O tecido mamário é heterogeneamente denso.
4. O tecido mamário é extremamente denso.

Todas as avaliações foram realizadas pelo mesmo radiologista sem conhecimento da TRH utilizada. Como algumas mamografias, após seis semanas de terapia, mostrassem aumento, embora se mantivessem dentro do mesmo padrão de densidade, foi proposta subdivisão de cada categoria em 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4a, 4b, para que pequenas modificações na densidade mamográfica pudessem ser registradas.

Para a análise das modificações da densidade do parênquima mamário, após o uso da TRH neste estudo, foi empregado o teste não-paramétrico do qui-quadrado. Adotou-se o nível de significância de 5% de probabilidade ( $P < 0,05$ ) segundo Rodrigues<sup>17</sup>.

O aparelho utilizado foi o mamógrafo Senographe DMR, da General Electric, com processadora Kodak. O filme foi o Min R2000 Kodak.

O presente trabalho foi submetido à apreciação e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro antes do início da coleta de dados.

## RESULTADOS

Iniciaram o estudo 119 mulheres, porém apenas 108 concluíram o trabalho. A perda de 11 pacientes deveu-se ao não-comparecimento para a segunda avaliação mamográfica.

A idade de início da TRH nas pacientes variou de 35 a 75 anos. A paciente com 35 anos apresentou menopausa prematura e foi usuária do preparado combinado cíclico. A média e mediana de idade foi 52,5 anos. No

grupo 1, a média de idade foi 55,5 anos e a mediana, 56. No grupo 2, a média foi 50 anos e a mediana, 51. No grupo 3, a média foi 51 e a mediana, 52,5 anos.

Das 108 pacientes estudadas houve aumento da densidade mamária em 50 mulheres submetidas a TRH no período de seis semanas (46,29%). A densidade mamária foi maior no grupo 1, no qual 33 das 42 usuárias do combinado contínuo apresentaram aumento (78,57%). No esquema cíclico, a densidade aumentou em 11 das 36 usuárias (30,55%), e nas 30 pacientes do grupo 3, usuárias do estrogênio isolado, foi encontrado aumento em 6 (20%).

### Análise estatística das variações da densidade mamográfica

Do total de 50 mulheres que apresentaram aumento da densidade mamográfica com o uso da TRH, avaliaram-se as modificações antes e após seis semanas (Quadro 1).

Padrão	Antes	Após
1 a	13	-
1 b	-	6
2 a	24	6
2 b	-	12
3 a	13	13
3 b	-	8
4 a	-	5
4 b	-	-
Total	50	50

Aplicado o teste não-paramétrico de qui-quadrado, apresentou valor igual a 54,82 ( $P = 0,000$ ), considerado significativo ao nível de 1%.

Após este resultado, adotou-se o critério de considerar baixa densidade mamográfica os níveis 1 e 2, e alta os níveis 3 e 4. Com isso, resultaram os dados constantes do quadro 2 para que se procedesse ao emprego do teste não-paramétrico de qui-quadrado.

Padrão	Antes	Após	Total
Baixa 1-2	37	24	61
Alta 3-4	13	26	39
Total	50	50	100

O teste de qui-quadrado igual a 7,10 ( $P = 0,007$ ) indica que houve uma modificação significativa entre os valores antes e após.

No grupo 1, em que 42 mulheres usaram preparado combinado contínuo (E2 2 mg + NETA 1 mg), 33 mulheres tiveram aumento das densidades mamográficas, resultando nos valores do quadro 3.

Padrão	Antes	Após
1 a	10	-
1 b	-	4
2 a	15	5
2 b	-	7
3 a	8	9
3 b	-	5
4 a	-	3
4 b	-	-
Total	33	33

Aplicado o teste não-paramétrico de qui-quadrado, apresentou valor igual a 34,06, indicando valor significativo ( $P = 0,000$ ).

O mesmo procedimento de considerar baixa densidade mamográfica os padrões 1 e 2, e alta densidade mamográfica os padrões 3 e 4, revelaram valores do quadro 4.

Padrão	Antes	Após	Total
Baixa 1-2	25	16	41
Alta 3-4	8	17	25
Total	33	33	66

O teste de qui-quadrado igual a 5,22 ( $P = 0,022$ ) indica que houve uma modificação significativa entre os valores antes e após.

Os grupos 2 e 3, com pequenas amostras, estão apresentadas nos quadros 5 e 6, respectivamente, com as freqüências observadas.

Nota-se que as freqüências antes, observadas nos grupos 2 e 3, tiveram uma tendência de se modificar para os padrões de maior densidade mamográfica após o uso da TRH.

Quadro 5. Distribuição de freqüências quanto aos padrões de densidade mamográfica, antes e após seis semanas, em usuária de E2 2 mg + Ac 1 mg (grupo 2).

Padrão	Antes	Após
1 a	2	-
1 b	-	1
2 a	6	1
2 b	-	3
3 a	3	3
3 b	-	2
4 a	-	1
4 b	-	-
TOTAL	11	11

Quadro 6. Distribuição de freqüências quanto aos padrões de densidade mamográfica, antes e após seis semanas, em usuárias de E2 1 mg (grupo 3).

Padrão	Antes	Após
1 a	1	-
1 b	-	1
2 a	3	-
2 b	-	2
3 a	2	1
3 b	-	1
4 a	-	1
4 b	-	-
Total	6	6

## DISCUSSÃO

Neste estudo sobre a avaliação da densidade mamária em usuárias de três preparados hormonais freqüentemente prescritos na 28ª Enfermaria da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro neste período, encontrou-se um aumento de 46,29%. O combinado contínuo foi o que mais apresentou elevação. Os achados na literatura, embora conflitantes devido a prováveis esquemas e doses diferentes, também demonstram maior aumento da densidade nos preparados hormonais combinados contínuos<sup>1,3,4,9,15</sup>. No estudo, a maioria das pacientes iniciou a TRH na faixa etária de 51 a 60 anos nos três grupos, porém, o grupo do combinado contínuo era o mais idoso, assim como o tempo da menopausa também era o maior. Mulheres idosas preferem o combinado contínuo devido à maior resistência ao retorno da menstruação. Provavelmente, mamas mais lipossustituídas poderiam ter um impacto maior na resposta à TRH. Segundo Kavanagh e col.<sup>8</sup>, o uso da TRH reduz a sensibilidade do rastreamento mamográfico para câncer de mama, especialmente em mulheres entre 50 e 69 anos de idade.

As alterações na densidade mamária já se encontravam presentes, precocemente, com apenas seis semanas de uso em algumas mulheres. Lundström e col.<sup>11</sup> demonstram em seu estudo que o aumento da densidade já é notado na primeira visita após início da TRH e durante o seguimento, pouca mudança ocorre no status mamográfico.

A avaliação de mamas densas consome mais tempo e tem diagnóstico dificultado, estando associadas com elevadas taxas de falso-positivo. Este aumento significativo na proporção de tecido fibroglandular em relação ao tecido adiposo tem relação direta com os resultados da mamografia. A importância de uma boa imagem mamográfica é fundamental para se detectar precocemente o câncer de mama e, portanto, a atual preocupação do uso crescente da TRH. Este aumento na densidade mamográfica pode ser difuso, focal ou multifocal em 17% a 73% das mulheres, e essas alterações são limitadas a paciente em uso da terapia<sup>1</sup>.

Segundo Boyd e col.<sup>2</sup>, extensas áreas mamograficamente densas de tecido mamário estão fortemente associadas a um aumento do risco de câncer. Esse aumento da densidade mamária pode reduzir a sensibilidade mamográfica e impedir o diagnóstico de cânceres clinicamente ocultos. O atraso na detecção do tumor pioraria o prognóstico da doença.

Mandelson e col.<sup>14</sup> relatam que a densidade mamária parece ser o maior fator de risco para câncer de intervalo, aquele diagnosticado após mamografia negativa. Em seu estudo a sensibilidade mamográfica foi de 80% entre mulheres com mamas predominantemente gordurosas e 30% em mulheres com mamas extremamente densas.

Há uma necessidade urgente em se esclarecer a natureza biológica e o significado das mudanças na densidade mamográfica durante a TRH e sua relação com o risco de câncer mamário<sup>11</sup>.

Estudos como o de Weiss e col.<sup>19</sup>, parecendo demonstrar que o progestagênio tem um efeito proliferativo na mama e que o regime combinado aumenta o risco de câncer, necessitam ser confirmados para que a orientação da TRH possa ser revista.

Neste estudo, o estrogênio isolado 1 mg, considerada baixa dose, foi o grupo que apresentou a menor alteração na densidade. A baixa dose parece ser atualmente uma alternativa à TRH. Novas avaliações com baixas dosagens, incluindo regimes combinados necessitam de análises.

As densidades mamárias encontradas com os hormônios utilizados em cada grupo neste estudo não devem ser extrapoladas para todos os outros tipos de regime terapêutico.

## KEY WORDS

Hormonal replacement therapy;  
Breast density;  
Mammography.

## ABSTRACT

### EFFECT OF HORMONAL REPLACEMENT THERAPY ON BREAST DENSITY SCREENED THROUGH MAMMOGRAPHY

Objective: observe the effects of hormonal replacement therapy (HRT) on breast density through mammography screening. Methods: The study population included 108 women at least twelve months after menopause, without previous therapy, and divided into three groups. Three hormonal preparations (continuous combined, cyclic combined and single estrogen) were employed with mammographies taken before and six weeks after medication. Results: the three regimens employed in HRT increased breast density as assessed through a mammography. This increase corresponded to 46.29%. The largest increase was found in the continuous combined group. Conclusion: The HRT favors the early increase of breast density and appears to vary in accordance with the regimen adopted.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BERKOWITZ JE, GATEWOOD OMB, GOLDBLUM LE, GAYLER BW. Hormonal replacement therapy: mamographic manifestations. *Radiology* 1990;174:199-201.
2. BOYD NF, LOCKWOOD GA. Mammographic densities and risk of breast cancer among subjects with a family history of this disease. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1404-8.
3. COLACURCI N, FORMARO F, DE FRANCISCIS P et al. Effects of different types of hormone replacement therapy on mammographic density. *Maturitas* 2001;40:159-64.
4. EREL CT, ESEN G, SEYISOGLU H et al. Mammographic density increase in women receiving different hormone replacement regimens. *Maturitas* 2001;40:151-7.
5. FERREIRA JA, GRINBAUM ML, FERNANDES CE. O que se pode e o que não se pode dizer sobre o Million Women Study. *Terapêutica Hormonal no climatério feminino*. Editora Segmento: São Paulo, 2004. p 35-46.
6. GRADY D, HERRINGTON D, BITTNER V et al. Cardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy. *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II)*. *JAMA* 2002;288(1):49-57.
7. HERRINGTON DM, REBOUSSIN DM, BROSNIHAN KB et al. Effects of estrogen replacement on progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-9.
8. HULLEY S, GRADY D, BUSCH T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. (HERS). *JAMA* 1998;280:605-18.
9. HURD W. Menopausa. In: *Novak-Tratado de Ginecologia*. Editora Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1996. p 696-716.
10. KAVANAGH AM, MITCHELL H, GILES GG et al. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. *Lancet* 2000;355:270-4.
11. LAYA MB, GALLALHER JC, SCHERIMAN JS, LARSON EB, WATSON P, WEINSTEIN L. Effects of postmenopausal hormonal replacement therapy on mammographic density and parenchymal pattern. *Radiology* 1995;196:433-7.
12. LAYA MB, LARSON EB, TAPLIN SH, WHITE E. Effect of estrogen replacement therapy on the specificity and sensitivity of screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:643-9.
13. LUNDSTRÖM E, WILCZEK B. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: effects of continuous combination, unopposed transdermal and low-potency estrogen regimens. *Climacteric* 2001;4(1):42-8.
14. MACCHETTI AH, MARANA HRC, ANDRADE JM et al. Alterações mamográficas relacionadas à terapia de reposição hormonal. *Femina* 2001;29(6):365-9.
15. MACHADO LV. Climatério. In: *Endocrinologia Ginecológica*. MEDSI Editora Médica e Científica: Rio de Janeiro, 2000. p 97-120.
16. MANDELSON MT, OESTREICHER N, PORTER PL et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval and screen-detect cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1081-7.
17. MARUGG RC, MOOREN MY, HENDRIKS JHCL, ROLLAND R, RUIJS SHJ. Mammographic changes in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Eur Radiol* 1997;7:749-55.
18. MASSAD AM. Terapia de reposição hormonal. Onde estamos? Para onde iremos? *Femina* julho 2000; 28 (6): 299-310.
19. MELO NR, POMPEI LM, FERNANDES CE. Quais são as reais indicações da terapia hormonal no climatério? *Terapêutica hormonal no climatério feminino*. Editora Segmento: São Paulo, 2004. p 93-101.
20. RODRIGUES PC. *Bioestatística*. EDUFF: Niterói, 2002. p 119-23.
21. SENDAG F, COSAN TM. Mammographic density changes during different postmenopausal hormone replacement therapies. *Fertil Steril* 2001;76:445-50.
22. SPEROFF L, GLASS RH, KASE NG. Menopausa e terapia hormonal pós-menopausa. In: *Endocrinologia ginecológica clínica e infertilidade*. Editora Manole: São Paulo, 1995. p 611-80.

23. THURFJELL EL, HOLMBERG LH. Screening mammographic: sensitivity and specificity in relation to hormone replacement therapy. *Radiology* 1997;203:339-41.
24. WEISS LK, BURKMAN RT, CUSHING-HAUGEN KL et al. Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk. *Obst gyn* 2002;100:1148-58.
25. WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS. Risks and benefits of estrogen plus pro-

gestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288 (3):321-33.

**Endereço para correspondência:**

Sandra Helena Fernandes Mendes  
Rua Carlos Halfeld, 27 – apto. 902  
Niterói – RJ  
E-mail: sandrahfm@zipmail.com.br



Gustavo Lanza de Mello  
Soraya de Paula Paim  
Mauro H. M. Goursand  
Janaína Dórea de Matos  
Patrícia Bittencourt Marques  
Renice Elias Fontes  
Antônio Francisco de Souza  
Wagner Antônio Paz

Hospital Mário Penna  
Belo Horizonte – MG

## CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS DA MAMA

Rev bras Mastol 2005; 1:42-44

### UNITERMOS

Carcinoma de células claras;  
Carcinoma de mama.

### RESUMO

O carcinoma de células claras é uma variação rara do carcinoma ductal infiltrante, com poucos casos descritos na literatura. Os autores relatam o caso de uma paciente com nódulo em mama esquerda de lenta evolução, com exames de imagem suspeitos e confirmação histológica de carcinoma mamário. Foi submetida à tumorectomia com realização de exame de congelação per-operatório que mostrou-se positivo para neoplasia maligna, sendo o tratamento cirúrgico final a mastectomia simples esquerda com biópsia do linfonodo sentinela. A paciente está em uso de tamoxifeno e livre de doença há dois anos e nove meses.

### INTRODUÇÃO

O carcinoma de células claras é uma variação rara do carcinoma ductal infiltrante, com poucos casos descritos na literatura<sup>1</sup>. Suas células contêm grande conteúdo de lípidos, por isso sua denominação na língua inglesa é *lipid rich*. Quando são processadas para o estudo histológico, o material lipídico se desprende, proporcionando um grande vacúolo citoplasmático. A presença de lípidos pode ser demonstrada por cortes a fresco em microscopia eletrônica ou em processos especiais de preservação lipídica<sup>2,3</sup>. Por ser uma variação de tumor infiltrante da mama, deve ser tratado como tal, seguindo os padrões de conduta para seu estadiamento inicial (cirurgia, quimioterapia primária ou adjuvante e radioterapia)<sup>1,3</sup>.

### APRESENTAÇÃO DO CASO

Trata-se de A. R., 77 anos, solteira, religiosa, que procurou o Serviço de Mastologia do Hospital

Luxemburgo em 21/05/2001 queixando-se de nódulo em mama esquerda, de crescimento lento e indolor, com aproximadamente 18 meses de evolução. Nesse período não notou nenhuma outra alteração de tamanho, forma e volume da mama, bem como nódulos axilares ou descarga papilar. Nenhuma propeidética havia sido feita até o momento.

A paciente apresentava como história gineco-obstétrica menarca aos 13 anos, menopausa aos 52 anos, nuliparidade e negava uso de anticoncepcional oral e/ou terapia de reposição hormonal. Em sua história pregressa relatava tireoidectomia há vários anos, em uso regular de tireoxinas. Apresentava, ainda, história familiar negativa para câncer de mama, ovários, intestinos e outros.

Ao exame físico, apresentava fossas supraclaviculares e infraclaviculares livres. Ambas as axilas e a mama direita não apresentavam alterações à inspeção e à palpação. Em mama esquerda palpava-se área

nodular mal-delimitada, endurecida, móvel na união dos quadrantes mediais, periareolar, medindo 1,8 x 1,3 cm. Com hipótese diagnóstica de carcinoma de mama esquerda T<sub>1c</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> (estádio I), foram solicitados: mamografia, ultra-sonografia de mama, exames laboratoriais e biópsia de fragmentos do nódulo em mama esquerda.

A paciente retornou em 06/06/2001 com mamografia datada de 24/05/01, que mostrava tecido glandular apresentando densidade aumentada para a idade, presença de densidade assimétrica e calcificações heterogêneas de permeio na união dos quadrantes mediais da mama esquerda. (figura 1). A ultra-sonografia mamária mostrava nódulo sólido, hipoeecóico, heterogêneo, com limites imprecisos e contornos irregulares, sem sombra acústica posterior, em QSM da mama esquerda, às 10 h, 2,5 cm do mamilo e 1,1 cm da pele, medindo 2,1 x 1,4 cm (figura 2). O exame histológico da biópsia de fragmentos mostrou tratar-se de carcinoma mamário, sugerindo exérese da lesão para um maior esclarecimento diagnóstico. O restante dos exames encontrava-se normais.



Figura 1. Mamografia BIRADS 0.

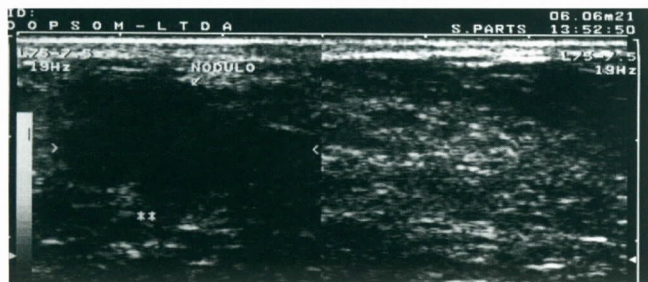


Figura 2. Ultra-sonografia.

A paciente foi submetida, então, à tumorectomia, e a peça cirúrgica foi enviada para exame de congelação peroperatório, cujo resultado foi positivo para carcinoma mamário invasor. Diante desse resultado, optou-se pela mastectomia simples esquerda, devido à localização periareolar do tumor e à relação mama/tumor desfavorável, com biópsia do linfonodo sentinela em axila esquerda.

O diagnóstico anatomopatológico final foi de carcinoma mamário infiltrante de células claras da mama de 3,0 x 1,8 cm (figura 3), com linfonodo sentinela apresentando hiperplasia linfóide reacional sem acometimento neoplásico.

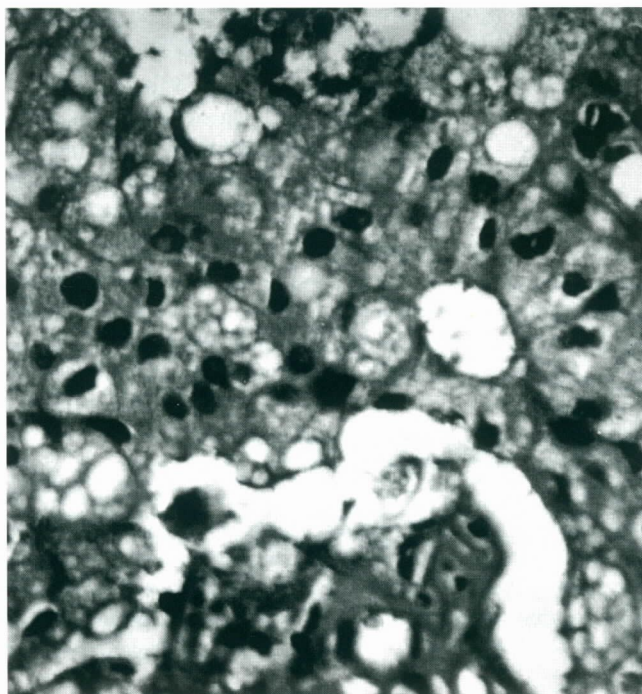


Figura 3. Aspecto microscópico.

A dosagem dos receptores hormonais foi positiva, sendo a paciente encaminhada à oncologia clínica, onde está sendo submetida a hormonoterapia de 20 mg/dia de tamoxifeno. Encontra-se em controle ambulatorial sem sinais de recorrência após dois anos e nove meses de seguimento.

## COMENTÁRIOS

O carcinoma de células claras é uma variante rara do carcinoma ductal infiltrante<sup>1</sup>. É caracterizado pela presença de material lipídico em seu interior, que durante a fixação da peça se desprende proporcionando um grande vacúolo. Dessa imagem microscópica resultou o nome "células claras"<sup>2,3</sup>. Seu prognóstico

é melhor que o do carcinoma ductal, pois, além de acometer mulheres mais idosas, possui menor potencial metastatizante. A importância de seu diagnóstico está no fato de esse tumor poder imitar outras formas de malignidade que podem metastatizar na mama<sup>4</sup>. Alguns autores recomendam a investigação de possíveis tumores renais, uma vez que o aspecto microscópico da célula tumoral se assemelha muito ao do tumor de células claras do rim, o que justifica sua denominação e obriga-nos a excluir uma possível origem metastática da lesão<sup>4</sup>.

O carcinoma de células claras deve ser tratado como um tumor ductal invasor e, quando indicado, nos utilizarmos da quimioterapia e da radioterapia<sup>1,3,4</sup>.

Nesse caso apresentado, por se tratar de um tumor  $pT_{2p}N_0M_0$ , periareolar, indicou-se a mastectomia simples, e a biópsia do linfonodo sentinela mostrou axila livre. A paciente, devido à idade e à sua condição física, foi encaminhada para tratamento adjuvante com hormonoterapia, permanecendo livre de doença e em controle ambulatorial há dois anos e nove meses.

---

## KEY WORDS

Lipid rich cells carcinoma;  
Breast carcinoma.

---

## ABSTRACT

### LIPID RICH CELLS CARCINOMA

Lipid rich cells carcinoma is a rare invasive ductal carcinoma variety with few cases in literature. The authors report a case of a patient with a left breast lump, slowly growth, suspicious image exams and histological finding of breast carcinoma. She underwent lumpectomy with frozen-section that confirmed tumor, followed by a mastectomy and investigation of the axilla by sentinel lymph node biopsy. The patient is currently free of disease with tamoxifen.

---

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RAMOS CV, TAYLOR HB. Lipid-rich carcinoma of the breast - a clinicopathologic analysis of 13 examples. *Cancer* 1994;54:812.
2. VAN BOGAERT U, MALDAGUE P. Histologic variants of lipid-rich carcinoma of the breast. *Virchows Arch Pathol Anat Histol* 1987;485:345.
3. LAPEY JD. Lipid-rich mamary carcinoma - diagnosis by cytology. Case report. *Acta Citol* 1987;31:120.
4. DIANA R, EUSEBI V. Clear cell tumors of the breast. *Semin Diagn Pathol* 1997;14:175.

**Endereço para correspondência:**  
Wagner Antônio Paz  
Rua Guajajaras, 2241  
30180-101 – Belo Horizonte – MG  
E-mail: glmello@zipmail.com.br



Auro del Giglio  
 Maria Aparecida Pinhal

Faculdade de Medicina  
 da Fundação ABC,  
 Santo André – SP

## PERFILAMENTO GENÉTICO NO CÂNCER DE MAMA: UMA BREVE REVISÃO PARA O MASTOLOGISTA

Rev bras Mastol 2005; 1:45-50

### UNITERMOS

Câncer de mama;  
 Perfilamento genético.

### RESUMO

O câncer de mama é uma entidade heterogênea do ponto de vista clínico e molecular, tendo o estudo das diferenças entre diversos tumores de mama já fornecido diversos fatores de prognóstico e preditivos, como a expressão tumoral de receptores hormonais e para *erbB-2*, que têm implicações prognósticas e preditivas importantes para o tratamento dessas pacientes. A avaliação simultânea da expressão de milhares de genes hoje é possível pela técnica de perfilamento genético desses tumores e pode nos fornecer padrões de expressão gênica (assinaturas moleculares) que possivelmente revolucionarão, em um futuro próximo, modelos prognósticos dessa doença, além de fornecer informações preditivas muito mais precisas de resposta a tratamentos específicos. Espera-se também que o perfilamento genético dos tumores mamários possa ampliar os conhecimentos acerca do seu processo de carcinogênese e fornecer novos alvos moleculares para abordagens terapêuticas no futuro. Revisou-se brevemente neste artigo os princípios técnicos do perfilamento genético, assim como alguns dos dados já presentes na literatura acerca deste procedimento em pacientes com câncer de mama.

Sabemos que o câncer é uma doença que resulta principalmente de mutações adquiridas e, em cerca de 5% dos casos, herdadas. Com o mapeamento do genoma humano e avanços na tecnologia molecular, surgiu a oportunidade para o estudo da heterogeneidade molecular dos diferentes tumores por meio da avaliação simultânea da expressão de milhares de genes presentes em um tumor. Esse tipo de estudo, denominado perfilamento genético, permite distinguir padrões de expressão de múltiplos genes de um dado tumor que se constituem em verdadeiras assinaturas moleculares típicas, por exemplo, de um grupo de pacientes com câncer de mama que, apesar de ter acometimento de linfonodos axilares, poderá ter

um prognóstico melhor que o esperado. Tais padrões ou assinaturas moleculares estão emergindo paulatinamente à medida que os estudos de perfilamento genético passam a associar determinados subgrupos de pacientes com diferentes histórias naturais de suas doenças a esses padrões específicos de expressão gênica (assinaturas moleculares).

### ASPECTOS TÉCNICOS BÁSICOS

Os aspectos técnicos envolvidos no perfilamento genético de tumores que serão brevemente revistos a seguir podem ser encontrados em várias referências<sup>4,5,9</sup>.

## HIBRIDIZAÇÃO

Serão discutidos alguns aspectos técnicos básicos importantes para o entendimento da tecnologia do *microarray* ou perfilamento gênico, visto que tal tecnologia baseia-se especificamente no ensaio de hibridização. Será descrito, portanto, inicialmente, o princípio da hibridização.

A formação de uma dupla fita de DNA ou DNA/RNA por meio da associação entre duas cadeias complementares se estabiliza a partir das pontes de hidrogênio que se formam entre as bases nitrogenadas constituintes dos nucleotídeos componentes de cada fita. O rompimento entre as pontes de hidrogênio que mantêm a dupla fita polinucleotídica (DNA e/ou DNA/RNA) denomina-se desnaturação e pode ocorrer *in vitro* por meio do aumento da temperatura. Caso incube-se o DNA desnaturado com uma seqüência de nucleotídeos de DNA ou mesmo de RNA contendo isótopos radiativos em sua estrutura molecular (sonda), ocorrerá, se existir complementaridade entre as bases nitrogenadas da sonda e da fita de DNA desnaturada, a associação (hibridização) entre ambas. O resultado deste tipo de hibridização entre a sonda marcada e complementar a uma seqüência da fita de DNA desnaturada ou molécula de RNA é uma estrutura dupla hélice contendo como um de seus componentes a sonda, marcada radiativamente ou com fluorescência.

A detecção da presença de um fragmento de DNA marcado significa, portanto, que houve hibridização e, por conseguinte, complementaridade entre a sonda e uma seqüência específica de nucleotídeos presentes no DNA marcado. Tais reações de hibridização permitem, portanto, detectar uma determinada seqüência em uma mistura contendo inúmeros fragmentos de DNA ou RNA, graças à especificidade condicionada pela complementaridade entre as bases nitrogenadas da sonda e do fragmento de DNA ou RNA procurado (figura 1). Cumpre ser observado que, na técnica de perfilamento genético, centenas ou milhares de genes podem ser analisados concomitantemente.

No núcleo de todas as células existem cromossomos nos quais se distribui o seu material genético, o ácido desoxirribonucléico (DNA). Fragmentos desse DNA presente nos cromossomos denominados genes codificam proteínas específicas, de acordo com a seqüência particular de nucleotídeos que compõem esse fragmento de DNA. A síntese de proteínas se faz por meio da síntese de moléculas de RNA mensageiro (RNAm) complementares às porções exônicas das moléculas de DNA que constituem os genes. Essas moléculas de RNA mensageiro, por sua vez, migram para o citoplasma da célula onde, formando

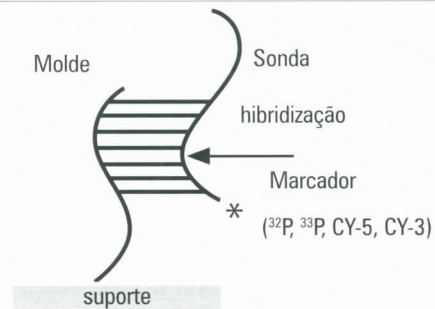


Figura 1. Esquema da técnica de hibridização. As fitas em preto representam as cadeias polinucleotídicas e aquelas em azul, as pontes de hidrogênio que se formam entre as bases nitrogenadas. A sonda, complementar à fita molde que está fixa a um suporte (membrana de náilon ou nitrocelulose), pode ser marcada com compostos radioativos ou compostos fluorescentes.

complexo com os dos ribossomos e os RNAs transportadores, dão origem às proteínas que lhes correspondem. Portanto, em um dado momento, podemos assumir que o conjunto de moléculas de RNAm presentes em uma célula representa o conjunto de genes que nela está potencialmente se expressando por meio da síntese de suas proteínas.

As moléculas de RNAm têm em uma de suas extremidades um conjunto de nucleotídeos cuja base nitrogenada é a adenina (cauda poliadenilada). Esta particularidade das moléculas de RNAm permite a sua separação do conjunto de moléculas de RNA presentes em um dado preparado celular. Tal separação pode ser feita através de uma coluna de celulose ligada a um oligonucleotídeo constituído de várias timinas (oligo-dT), que é complementar à cauda poliadenilada presente no RNAm. Após a eluição dessa coluna, tem-se uma solução enriquecida em RNAm. Essa separação do RNAm é necessária, pois apenas cerca de 4% do RNA total de uma célula é constituído de RNAm. As moléculas de RNAm são muito frágeis, e para facilitar a sua manipulação experimental pode-se, a partir delas, proceder-se à síntese de moléculas de DNA (cDNA), que lhes são complementares e, por sua vez, muito mais resistentes. Submete-se, assim, a solução contendo RNAm a uma reação catalisada pela enzima transcriptase reversa, que converterá o RNAm em cDNA. Cada molécula de cDNA, por ter sido sintetizada a partir de uma molécula de RNAm de acordo com a sua seqüência de nucleotídeos, é composta apenas pelas regiões exônicas do gene original do qual se transcreveu essa molécula de RNAm. Nos genes há também porções intrônicas, às quais não há correspondência no mRNA por não terem sido transcritas. Portanto, o conjunto das moléculas de cDNA representa fielmente as porções exônicas do conjunto de genes que se expressa em um dado preparado celular por ocasião do isolamento do seu RNAm.

A técnica de perfilamento genético consiste na obtenção a partir do mRNA extraído de um dado tumor ou tecido, um cDNA que possa servir de base para a criação de um conjunto de oligonucleotídeos específicos representativos de genes que se expressam em um dado tecido de interesse. Esses oligonucleotídeos são então fixos a uma membrana em posições

específicas (figura 2). Caso haja complementaridade entre o mRNA extraído do tumor, que, por sua vez, é marcado com radicais fluorescentes, e algum dos oligonucleotídeos presos à membrana, haverá hibridização que será evidenciada por fluorescência, graças à marcação prévia do mRNA (figura 3). Moléculas de cDNA, produzidas a partir de RNAm, como descrito

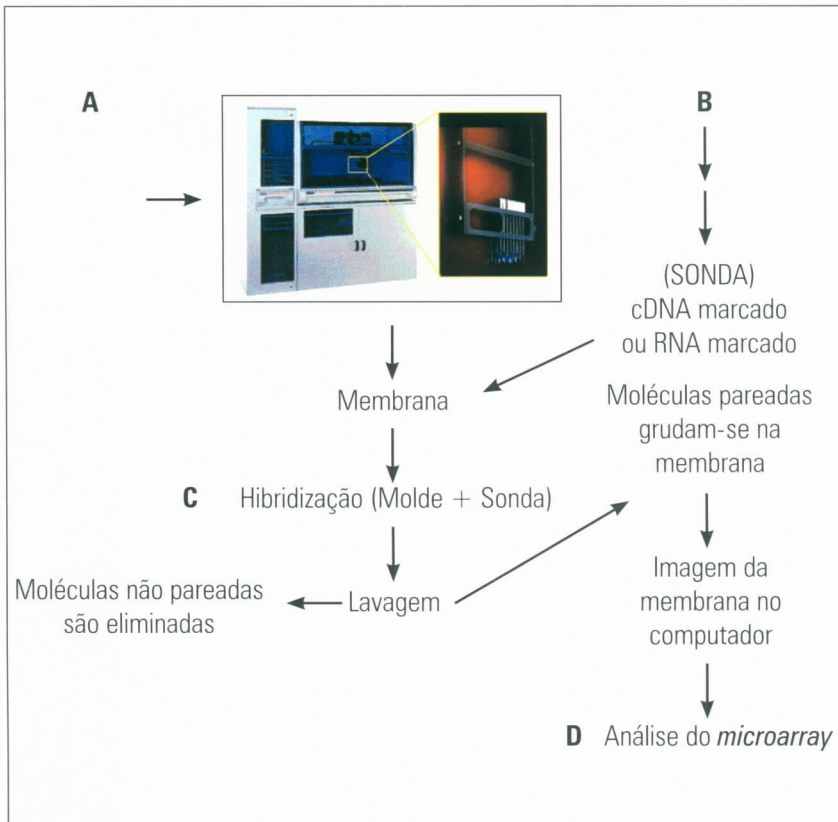


Figura 2. Etapas da tecnologia do perfilamento genético. A) Seqüências conhecidas de genes, oligonucleotídeos específicos são imobilizados em uma membrana de náilon ou nitrocelulose, sintetizando, dessa maneira, o molde que servirá de suporte para a realização da hibridização. B) Extrai-se o RNAm de um tecido tumoral ou de um tecido que se quer estudar, sintetiza-se o cDNA marcando-o com nucleotídeos fluorescentes, ou ainda o próprio RNAm poderá ser marcado diretamente e servir como sonda, como discutido anteriormente. C) Em seguida, o cDNA ou cRNA é exposto à membrana contendo os oligonucleotídeos conhecidos que correspondem a diversos fragmentos de genes cuja expressão se quer estudar (hibridização). A hibridização é revelada por meio da fluorescência na região da membrana. D) Com a ajuda de programas de computador específicos, toda a informação obtida, as múltiplas hibridizações que ocorreram, pode ser integrada na forma de assinaturas moleculares.

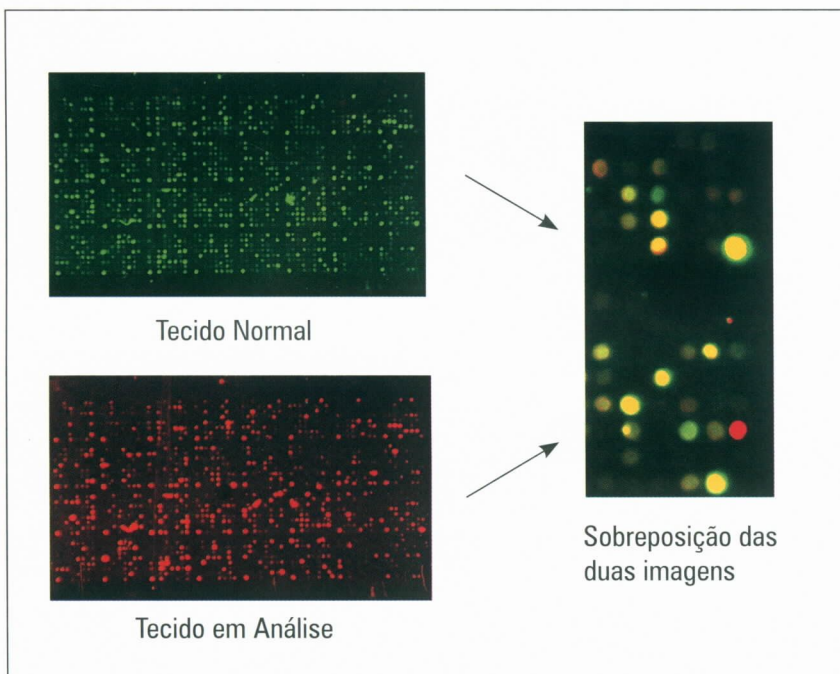


Figura 3. Hibridização de um *microarray*. Em verde e vermelho tem-se representada a hibridização com as sondas marcadas com os compostos fluorescentes; a sonda marcada com composto fluorescente verde representa a expressão de genes em um tecido normal. A hibridização em vermelho representa a expressão de genes em um tecido em análise, como um tecido tumoral ou um tecido proveniente de outra patologia. Quando se sobrepõem as duas imagens com a ajuda do programa específico de computação obtêm-se pontos marcados em fluorescência verde, vermelha e amarela. Os pontos fluorescentes em amarelo representam os genes expressos em ambas as células, células normais e células em estudo.



PRÓSTATA



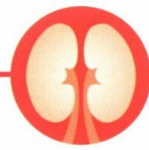
PULMÃO



MAMA



MIELOMA  
MÚLTIPLO



RIM

Proporcione qualidade de vida ao paciente com metástases ósseas



# ZOMETA®

ácido zoledrônico



ZOMETA® é  
comprovadamente  
eficaz no tratamento  
das metástases ósseas  
de diversos tipos de  
tumores.<sup>1 a 5</sup>

**ZOMETA® - ácido zoledrônico - Forma farmacêutica e apresentações:** Solução concentrada para infusão acondicionada em frasco-ampola de plástico incolor. Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 5 ml.

**Indicações:** • Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto (fraturas patológicas, compressão espinhal, radioterapia/cirurgia nos ossos ou hipercalemia induzida por tumor) em pacientes com tumor maligno avançado com comprometimento ósseo.  
• Tratamento da hipercalemia induzida por tumor.

**Posologia:** Para tratamento de metástases ósseas e de lesões osteolíticas em associação com terapêutica antineoplásica padrão, a dose recomendada é 4 mg administrada por infusão intravenosa durante 15 minutos, cada 3 ou 4 semanas. Para o tratamento da HIT - Hipercalemia induzida por tumor, a dose recomendada é de 4 mg administrada em infusão intravenosa única, durante 15 minutos. Pacientes que mostrarem resposta completa e recada ou que são refratários ao tratamento inicial, devem ser retratados com Zometa 8 mg administrado em infusão intravenosa única, durante 15 minutos. No entanto, deve haver espera de pelo menos uma semana antes do retratamento de forma a permitir uma resposta completa da dose inicial. Não deve haver ajuste de dose em pacientes com problemas renais leves a moderados.

**Contra-indicações:** Pacientes grávidas, lactantes, pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa ao ácido zoledrônico ou, outros bisfosfonatos ou a qualquer um dos componentes da formulação.

**Precauções e advertências:** Monitorar os parâmetros metabólicos padrões relacionados com a hipercalemia como, níveis séricos de cálcio, fósforo e magnésio, assim como de creatinina sérica. Em vista do impacto potencial dos bisfosfonatos na função renal, e a falta de amplos dados de segurança clínica em pacientes com insuficiência renal grave com Zometa, o seu uso nesta população não é recomendado. Em pacientes que necessitem de repetidas doses de Zometa, a creatinina sérica deve ser determinada antes da administração de cada dose. Se a função renal estiver deteriorada, o tratamento deve ser interrompido. Em função dos dados clínicos limitados para pacientes com insuficiência hepática severa, não há recomendações específicas para esta população de pacientes. Em pacientes com risco de insuficiência cardíaca, deve ser evitada a hidratação excessiva. Não há experiência em crianças.

**Interações medicamentosas:** O ácido zoledrônico não apresenta ligação importante às proteínas plasmáticas e às enzimas do P450 humano, in vitro, mas não foram realizados estudos formais de interação clínica. Recomenda-se precaução quando os bisfosfonatos são administrados com aminoglicosídeos, uma vez que estes agentes podem ter um efeito aditivo, resultando num nível sérico de cálcio mais baixo durante períodos mais prolongados do que o requerido. Deve-se ter cautela quando usado com outras drogas potencialmente nefrotóxicas. Também deve-se ter atenção à possibilidade de desenvolvimento de hipomagnesemia durante o tratamento. Em pacientes com mieloma múltiplo, o risco de disfunção renal pode ser aumentado quando bisfosfonatos intravenosos são utilizados em combinação com talidomida.

**Reações adversas:** As reações adversas ao ZOMETA são geralmente leves e transitórias, e semelhantes às relatadas para outros bisfosfonatos. Aumento da temperatura corporal, comumente, síndrome tipo gripe consistindo de febre, fadiga, arrepios, e dores nos ossos, juntas e/ou músculos; anemia; dor de cabeça; frequentemente, a redução da excreção de cálcio renal é acompanhada pela queda dos níveis séricos de fósforo; o cálcio sérico deve cair à níveis assintomáticos de hipocalcemia, ocasionalmente; reações gastrointestinais como, náuseas e vômitos; perda de apetite; reações no local da infusão como, vermelhidão ou inchaço; elevação da creatinina sérica, alguns casos de rash (erupção) e prurido; casos isolados de conjuntivite; alguns relatos de comprometimento da função renal, mas sem o estabelecimento da relação causal.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO ADULTO, RESTRITO A HOSPITAIS. - Reg. MS nº 1.0068.0154 -** Informações adicionais estão disponíveis mediante solicitação ao departamento médico da Novartis.

**Referências Bibliográficas:** 1. Monografia do Produto 2. Rosen L., Gordon D., et al - Long-Term Efficacy and Safety of Zoledronic Acid Compared with Pamidronate Disodium in the Treatment of Skeletal Complications in Patients with Advanced Multiple Myeloma or Breast Carcinoma. Cancer 98 (8): 1735-44 3. Saad F., Gleason D., et al - Long-Term Efficacy of Zoledronic Acid for the Prevention of Skeletal Complications in Patients with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer. JNCI vol 96 (11): pp 879-882 4. Berenson J and Hirschberg - Safety and Convenience of a 15-Minute Infusion of Zoledronic Acid. The Oncologist vol 9 (3): pp 319-329 5. Rosen L., Gordon D., et al - Zoledronic Acid Significantly Reduced the occurrence of Skeletal Related Events (SREs) in patients with Osteolytic Bone Metastases from Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and other Solid Tumor. Lung Cancer 2001 vol 34 (suppl): 67.



A vida com qualidade, nosso compromisso.  
[www.zometa.com.br](http://www.zometa.com.br)

**NOVARTIS**  
ONCOLOGIA

NOVARTIS BIOCÍENCIAS S.A.  
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90  
FAX 5532-4556 - São Paulo - SP - 04706-900  
Caixa Postal 21460 - @= Marca registrada  
[www.novartis.com.br](http://www.novartis.com.br)

Para mulheres menopausadas após tratamento  
adjuvante padrão com tamoxifeno

Tratamento de adjuvância  
estendida comprovado.

Essa é a confiança que  
FEMARA oferece.

FEMARA é a primeira e única opção com vantagens comprovadas em comparação  
ao placebo como tratamento de adjuvância estendida<sup>2</sup>

\* **42%** de redução da recidiva, independentemente do estado  
linfonodal axilar ou antes da quimioterapia (p=0,00003)<sup>1</sup>

\* **39%** de redução nas metástases à distância (p=0,003)<sup>1</sup>

\* **39%** de redução da mortalidade em pacientes com linfonodo axilar positivo (p=0,035)<sup>1</sup>

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

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-quirúrgico 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 (depuração) de creatinina < 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. Pós-menopausa endócrina, gravidez e lactação.  
Precauções e advertências: Considerar cuidadosamente o potencial de risco/benefício para pacientes com clearance (depuração) 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: cefaleia, náusea, edema periférico, fadiga e ondas de calor.  
Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação.  
Reg. MS: 1.00681.00. Medicamento de venda sob prescrição médica. Uso adulto.  
MATERIAL DESTINADO À CLASSE MÉDICA.

Referências:  
1. Dados de arquivo. Novartis Oncology, East Hanover, NJ; 2. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Updated analysis of the NCIC CTG MA.17 randomized placebo (P) controlled trial of letrozole (L) after five years of tamoxifen in postmenopausal women with early stage breast cancer [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol. 2004;23:87. Abstract 847.

**SIC**  
SERVICO DE INFORMAÇÕES  
AO CLIENTE  
0800 888 3003  
sic.novartis@  
pharma.novartis.com

**NOVARTIS**  
ONCOLOGIA

NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A.  
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90  
FAX 5532-4556 - São Paulo - SP - 04706-900  
Caixa Postal 21460 - @= Marca registrada  
[www.novartis.com.br](http://www.novartis.com.br)

**Femara**  
(letrozol)

anteriormente, podem, por sua vez, ser também amplificadas pela técnica de polimerase em cadeia (PCR), que é denominada, neste caso, RT-PCR, pois as moléculas de cDNA amplificadas foram obtidas, como viu-se, a partir da transcrição reversa do RNAm pela enzima transcriptase reversa.

Como descrito anteriormente, o mRNA total oriundo do tumor representa a somatória dos genes nele expressos em um dado momento. Avalia-se, dessa forma, simultaneamente, por meio da hibridização do mRNA tumoral total marcado com radicais fluorescentes com os milhares de genes representados por oligonucleotídeos fixos a uma placa, a expressão de milhares de genes de um dado tumor. Tal fato ocorre porque cada um desses oligonucleotídeos presos em posições predeterminadas da placa é capaz de hibridizar com uma molécula de mRNA fluorescente correspondente a um gene específico. A hibridização, pela marcação prévia do cDNA, é identificada por uma cor (fluorescência) diferente da não-hibridização (figura 3). Existem hoje placas para hibridização contendo oligonucleotídeos correspondentes a genes cuja expressão é característica de determinados processos patológicos como linfomas, carcinoma mamário etc. Programas de computador especiais podem, então, integrar simultaneamente todas essas informações oriundas da leitura das diferentes cores presentes na placa para cada posição desta, que possui, por sua vez, um oligonucleotídeo específico fixo a ela. Dessa forma, pode-se identificar quais oligonucleotídeos hibridizaram e quais não, ou seja, para quais desses oligonucleotídeos presos à placa existia na preparação tumoral uma molécula complementar de mRNA complementar e, portanto, capaz de, com eles especificamente, se hibridizar. Cada oligonucleotídeo que hibridizou corresponde, assim, a um gene que estava sendo expresso naquela preparação tumoral original da qual se derivou o mRNA que se marcou com radicais fluorescentes.

Existem basicamente duas estratégias estatísticas para se avaliar de forma computadorizada as milhares de informações oriundas da análise de cada placa: 1) estratégia supervisionada: determinados subgrupos de doentes com subtipos clinicamente identificáveis de uma dada doença, ou com uma evolução clínica pior ou melhor, são correlacionados com os dados obtidos pela análise das placas para se tentar avaliar a presença de padrões específicos (assinaturas moleculares) que correspondam a esses subgrupos de doentes separados por critérios clínicos; 2) estratégia não-supervisionada: o próprio programa de computador fornece padrões específicos de expressão gênica, independente das informações de cunho clínico, e se avalia, por sua vez, se a tais padrões corresponde um dado subgrupo

de pacientes ou um subgrupo com uma forma diferente de evolução de uma dada doença.

A metodologia do perfilamento genético, entretanto, não pode detectar alterações pós-translacionais ou epigenéticas – que podem alterar a síntese de proteínas em processos moleculares que ocorrem subsequentemente à síntese do RNAm – o que passa a ser passível de estudo com a tecnologia do proteoma, pelo qual é avaliado o perfil de expressão de proteínas expressas por um preparado celular. Um outro inconveniente da tecnologia do perfilamento genético é o fato de as células normais poderem se misturar às células tumorais de uma dada preparação em estudo, podendo modificar os resultados obtidos. Para tentar diminuir esse efeito de contaminação, técnicas de microdissecção de tumores em preparados celulares têm sido desenvolvidas. A técnica de perfilamento requer ainda tecido fresco, o que pode ser uma limitação para obtenção de material para estudo.

## PERFILAMENTO GENÉTICO E CÂNCER DE MAMA

Os primeiros estudos de perfilamento genético em tumores mamários procuraram, por meio de amplos painéis de oligonucleotídeos, selecionar um grupo destes com maior poder discriminante para agrupar todos os tumores estudados. Sorlie e col.<sup>8</sup> estudaram 78 tumores mamários e por um padrão de análise não supervisionado conseguiram selecionar, de 8.120 oligonucleotídeos, 456 que correspondiam a 427 genes cujas expressões variavam em maior intensidade entre as amostras estudadas. Com esse painel de 427 genes com maior poder de discriminação, os autores conseguiram agrupar os tumores estudados em alguns subgrupos: 1) epitelial basal; 2) epitelial luminal positivo para receptor de estrogênio (dois subgrupos); 3) ERB-2 positivos; e 4) similar a tecido mamário normal. Os autores observaram ainda que, em um total de 49 das 78 pacientes que tinham doença locoregional homogeneamente tratadas, a esses subgrupos molecularmente definidos correspondiam períodos de sobrevida global e de sobrevida livre de doença significativamente diferentes. Exemplificando, pacientes portadores dos padrões basal e ERB-2 positivos tiveram períodos de sobrevida global e livre de doença significativamente menores<sup>8</sup>.

Estudos recentes também demonstraram que tumores mamários que ocorrem no contexto de suscetibilidade genética a câncer de mama e ovário mediados por mutações constitucionais nos genes BRCA-1 e BRCA-2 têm também um padrão de perfilamento genético peculiar<sup>13</sup>.

Van de Vijver e col. avaliaram inicialmente 78 pacientes com carcinoma mamário de doença local-regional e, por um protocolo supervisionado, conseguiram isolar 70 genes cujo perfil de expressão conseguia discriminar, com uma razão de chance de 15, formando dois grupos: um grupo de bom prognóstico, no qual metástases a distância não se manifestaram e cinco anos de seguimento, e um outro de mau prognóstico no qual as metástases a distância se manifestaram durante sua evolução clínica<sup>11</sup>. A seguir, em outro estudo, esses autores analisaram 295 pacientes consecutivas com câncer de mama com idade inferior a 53 anos e com estádios clínicos I ou II, com 144 tendo linfonodos axilares positivos e 151, negativos. Em relação à assinatura molecular definida pelo perfil de expressão dos 70 genes estudados, 180 pacientes a tinham de mau prognóstico e 115, de bom prognóstico. A sobrevida livre de doença em dez anos foi de 50,6 *versus* 85%, e a sobrevida global em dez anos, de 54,6 *versus* 94,5%, respectivamente, para os grupos com a assinatura molecular de pior e melhor prognóstico. Em uma análise multivariada, a assinatura molecular do tumor emergiu como variável independente e significativa mais importante para um modelo contendo outros fatores de prognóstico dessa doença, como tamanho do tumor, acometimento linfonodal e uso de quimioterapia adjuvante.

Um achado interessante desse estudo foi a presença de pacientes de mau prognóstico de acordo com fatores de prognóstico convencionais portadoras de assinaturas moleculares favoráveis e vice-versa. Tal fato faz refletir se a tendência metastática do carcinoma mamário já não está presente desde um estágio incipiente da carcinogênese e, portanto, se identificada em pacientes por meio de uma assinatura molecular desfavorável, poderia qualificá-las para tratamentos mais agressivos mesmo na presença de fatores de prognóstico clássicos favoráveis como, por exemplo, pequeno tamanho do tumor e axila negativa<sup>11</sup>.

Recentemente, uma técnica diferente (por meio de RT-PCR), que avalia o perfil de um grupo de genes de um tumor partindo de tecido parafinado e arquivado, permitiu a investigadores separar quanto a resposta ou não a tamoxifeno um grande grupo de pacientes portadoras de câncer de mama com presença de expressão de receptores hormonais e axila negativa tratadas com tamoxifeno<sup>7</sup>. O painel de genes incluídos para avaliação nesse estudo era constituído de 16 genes selecionados em bancos de dados da literatura, estudos prévios de perfilamento genético a partir de tecido fresco e triados quanto à sua capacidade para discriminar grupos em relação ao prognóstico na vigência de tratamento com tamoxifeno em dois estudos anteriores, a partir de material parafinado e arquivado.

Os genes incluídos nesse painel estão relacionados à expressão de receptores estrogênicos e de CERB-2, invasão e proliferação tumorais. No painel ainda foram incluídos cinco genes de referência, cuja expressão varia pouco entre os tumores, para comparação (normalização) de seu perfil de expressão dos demais 16 genes em cada amostra entre diversos tumores. Por esse painel, os autores classificaram 668 pacientes incluídas no estudo NSABP-B14 com blocos disponíveis para estudo em três grupos de risco: baixo, intermediário e alto com chances de recaída sistêmica em dez anos de seguimento de, respectivamente, 6,8%, 14,3% e 30,5%. O valor prognóstico desse perfil de expressão foi independente do tamanho tumoral e da idade em análise multivariada. O perfil foi também preditivo de sobrevida global para essas pacientes<sup>7</sup>.

## PERSPECTIVAS FUTURAS

A possibilidade de se utilizarem painéis para estudo em amostras parafinadas e arquivadas abre a possibilidade de avaliação de um número muito maior de pacientes anteriormente incluídas em estudos clínicos com blocos dos seus tumores arquivados e disponíveis para estudo e para as quais conhecemos de antemão quais foram os tratamentos empregados e como evoluíram clinicamente. Esses estudos permitem antever, portanto, a possibilidade de a curto prazo individualizar-se o tratamento para cada uma das pacientes com câncer de mama com base em seus dados moleculares<sup>1</sup>. Exemplificando, além de permitir uma melhor avaliação da chance de resposta à hormonoterapia com tamoxifeno, do que a simples presença de expressão para receptores hormonais no tumor por imunoperoxidase, painéis de expressão gênica poderão ainda ser desenvolvidos para preverem a chance de resposta a determinados tipos de quimioterapia sistêmica hoje empregados para tratamento de pacientes com câncer de mama<sup>2,10</sup>. A possibilidade de avaliação simultânea de múltiplos genes abre ainda a possibilidade do estudo da carcinogênese mamária<sup>12</sup> e da participação nesse processo de células não-malignas presentes no estroma, a exemplo do que recentemente se descreveu com linfomas não-Hodgkin<sup>3</sup>, e que podem estar envolvidas no processo de progressão tumoral pela secreção de citocinas que estimulem a proliferação celular, a angiogênese tumoral etc. O perfilamento da expressão protéica em tumores mamários<sup>6</sup> também oferece oportunidades para estudos de novos fatores de prognóstico, para auxiliar a desvendar, juntamente com os dados oriundos da expressão do RNAm desses tumores, também vias moleculares importantes na carcinogênese dos tumores que, talvez, se constituam em alvos moleculares para o seu tratamento no futuro.

## KEY WORDS

Breast cancer;  
Gene expression profiling.

## ABSTRACT

Breast cancer is a heterogenous disease on the clinical and molecular standpoints. The study of the heterogeneity among different tumors has provided already important prognostic and predictive factors such as the evaluation of the tumor expression of hormonal receptors as well as of *herb-2*. The opportunity of evaluating simultaneously the expression of thousands of genes afforded by the gene profiling technique allow us to learn specific patterns of gene expression (molecular signatures) that can turn to have powerful prognostic and predictive therapeutic implications for these patients. We also expect from this technology new insights into breast cancer carcinogenesis and the suggestion of new molecular targets for newer and more specific therapies for this disease. We briefly review here the technical principles of this procedure and some of the data regarding the applications of this new technique in breast cancer patients.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAST RC Jr, HORTOBAGYI GN. Individualized care for patients with cancer - a work in progress. *N Engl J Med* 2004 30;351(27):2865-7.
2. CARACO Y. Genes and the response to drugs. *N Engl J Med* 2004 30;351(27):2867-9.
3. DAVE SS, WRIGHT G, TAN B et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 2004 18;351(21):2159-69.
4. GOLUB TR, SLONIM DK, TAMAYO P et al. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 1999 15;286(5439):531-7.
5. LIU ET, KARUTURI KR. Microarrays and clinical investigations. *N Engl J Med* 2004 15;350(16):1595-7.
6. MAKRETSOV NA, HUNTSMAN DG, NIELSEN TO et al. Hierarchical clustering analysis of tissue microarray immunostaining data identifies prognostically significant groups of breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004 15;10(18 Pt 1):6143-51.
7. PAIK S, SHAK S, TANG G et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004 30;351(27):2817-26.
8. SORLIE T, PEROU CM, TIBSHIRANI R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 11;98(19):10869-74.
9. STAUDT LM. Molecular diagnosis of the hematologic cancers. *N Engl J Med* 2003 May 1;348(18):1777-85. Erratum in: *N Engl J Med* 2003 Jun 19;348(25):2588.
10. STAUNTON JE, SLONIM DK, COLLIER HA et al. Chemosensitivity prediction by transcriptional profiling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 11;98(19):10787-92.
11. VAN DE VIJVER MJ, HE YD, VAN'T VEER LJ et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002 19;347(25):1999-2009.
12. WILSON CA, DERING J. Recent translational research: microarray expression profiling of breast cancer--beyond classification and prognostic markers? *Breast Cancer Res* 2004;6(5):192-200.
13. WOOSTER R, WEBER BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003 5;348(23):2339-47.

### Endereço para correspondência:

Auro del Giglio  
Rua Mariana Correa, 369  
01444-000 – São Paulo – SP  
E-mail: sandrabr@netpoint.com.br



XII Congresso Brasileiro de Mastologia  
Rio de Janeiro • Hotel Inter. Continental  
de 7 a 10 de setembro de 2005

Informações e  
Inscrições:  
JZ Congressos

---

Tel.: (21) 2266-9150  
mastologia@jz.com.br

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

## EDITORIAIS

### Mensagem do presidente

Diógenes Basegio

### Mastologia baseada em evidências

Alfredo Carlos S. D. Barros

## ARTIGOS ORIGINAIS

### Avaliação da morbidade e funcionalidade do membro superior em mulheres submetidas à linfadenectomia axilar total e biópsia de linfonodo sentinela por câncer de mama

Cristiane Milani Magaldi, Alfredo Carlos S. D. Barros, Fernanda Milani Magaldi, João Carlos Mantese, José Aristodemo Pinotti

### Deteção do linfonodo sentinela com injeções periareolar do corante azul patente V e peritumoral do <sup>99m</sup>Tc-fitado em carcinoma invasor de mama

Carlos Ricardo Chagas, Maria Carolina Pinheiro Pessoa, Marconi Luna, José Sigiliano Gomes Filho, Roberto Alfonso Arcuri, Bianca Gutfilen, Lea Mirian Barbosa da Fonseca

### Linfonodo sentinela: experiência pessoal usando azul patente V em tumores de mama

Rubens Murilo Athayde Prudencio, Érico Antonio Daia, Fábio Antonio Almeida Muniz, Rodrigo Soares, Maria do Carmo Assunção Queiroz, Simone Maschietto Bitencourt, Emilio Rengel

### Localização radioguiada de lesões mamárias não-palpáveis, exame anatomopatológico e biópsia de linfonodo sentinela no mesmo ato operatório

Alfredo Carlos S. D. Barros, Maria Aparecida Cardoso, Lincon Jo Mori, Felipe Eduardo Andrade, Peng Yong Sheng, Maricelma S. A. Romano, Paulo Aguirre da Costa, Christina Helena T. Pelizon

### Efeito da terapia de reposição hormonal sobre a densidade mamária avaliada pela mamografia

Sandra Helena Fernandes Mendes, Alkindar Soares Pereira Filho, Hilton Augusto Koch, Maria Célia Djahjah, Andréa Petrelli, Silvio Silva Fernandes

## RELATO DE CASO

### Carcinoma de células claras da mama

Gustavo Lanza de Mello, Soraya de Paula Paim, Mauro Henrique Muniz Goursand, Janaína Dórea de Matos, Patrícia Bittencourt Marques, Renice Elias Fontes, Antônio Francisco de Souza, Wagner Antônio Paz

## ARTIGO DE REVISÃO

### Perfilamento genético no câncer de mama: uma breve revisão para o mastologista

Auro del Giglio, Maria Aparecida Pinhal