

Carcinoma Intraductal da Mama

Ely Chaves *

*Membro Honorário da Sociedade Brasileira de Mastologia. Fellow, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC. Membro do Comitê Internacional para Classificação Histológica dos Tumores, Organização Mundial de Saúde - OMS

R. Bras. Mast. Vol. 4; n° 1; 5 a 13, 1994

Endereço para correspondência

Dr. Ely Chaves
Avenida Pedro II, 780
João Pessoa, Paraíba
CEP 58013-420
fone (083) 2213358

Sumário

O autor tece considerações sobre o carcinoma intraductal (carcinoma ductal *in situ*) com referência especial aos aspectos histológicos e as diversas formas de tratamento desta neoplasia.

Reconhece a necessidade de dividir o carcinoma intraductal em vários subtipos de acordo com o grau nuclear. Dos carcinomas intraductais o comedocarcinoma *in situ* é o que apresenta o pior prognóstico. Entre os fatores que contribuem para a sua maior agressividade estão o maior pleomorfismo das células neoplásicas, índice de proliferação celular, maior possibilidade de associação com a invasão oculta e a multicentricidade, o elevado índice de aneuploidia e a superexpressão da proteína *neu* do oncogene *HER-2/neu*.

Os diversos subtipos histológicos de carcinoma intraductal são descritos, com particular referência ao comedocarcinoma *in situ*, carcinoma micropapilar, carcinoma de células aderentes, carcinoma apócrino com padrão sólido, carcinoma de células claras e carcinoma *in situ* com padrão de células em "anel de sinete", carcinoma cístico hipersecretor.

Summary

The author deals with the intraductal carcinoma (ductal carcinoma *in situ*) with special reference to the histological aspects as well as the various forms of treatment instituted. Among the intraductal carcinomas the comedocarcinoma *in situ* is the one that presents the worse prognosis. Among the factors that contribute to the greater aggressivity of this histologic subtype are the greater chance to be associated with the occult invasion and multicentricity, the elevated index of aneuploidia, the super expression of the protein *neu* of the oncogene *HER-2/neu*.

The author describes in detail the various subtypes of intraductal carcinoma including the comedocarcinoma *in situ*, the carcinoma micropapillar, carcinoma cribiformis, apocrine carcinoma, clinging carcinoma, clear cell carcinoma, solid carcinoma, clinging carcinoma "signet-ring type" cystic hypersecretory carcinoma.

Introdução

Um carcinoma *in situ* em qualquer localização anatômica implica num crescimento epitelial com características morfológicas de malignidade e sem propriedade invasivas. Esta lesão passou a ser melhor estudada após a publicação de Broders (6) em 1932. Segundo este grande pesquisador o carcinoma *in situ* traduz uma condição na qual as células epiteliais malignas e suas progêneses são encontradas perto das células ancestrais antes destas sofreram transformações malignas. As células tumorais permanecem confinadas com uma membrana basal localizada na junção epitélio/ tecido conjuntivo. De acordo com as observações de Broders, as células malignas substituem progressivamente as células não malignas. Os primeiros trabalhos so-

bre carcinoma ductal *in situ* da mama foram de autoria de Cheap (8) e Bloodgood no início deste século. Bloodgood (5) reservou o termo comedocarcinoma para caracterizar o carcinoma ductal *in situ*, cujo exame histológico revelava uma necrose central intraductal tipo comedonica. Na opinião de Bloodgood tratava-se de uma lesão benigna pré-cancerosa enquanto que para Lewis e Geschickter (19) a lesão representava um carcinoma de crescimento lento e de baixo grau de malignidade.

Os primeiros casos de carcinoma ductal *in situ* (carcinoma intra-ductal) eram representadas por lesões extensas, geralmente palpáveis ao exame físico e com dimensões médias de 6 cm, tomando as vezes todo um quadrante mamário. Não raramente estes tumores mostravam focos de microinvasão e até mesmo de carcinoma oculto e o tratamento tradicionalmente empregado para estes casos era a mastectomia. Nos seus casos de carcinoma intraductal, Silverstein et. al. (25) encontraram tumor residual em 68% e focos de microinvasão em 13%. O diâmetro médio dos tumores diagnosticados era de 4,1 cm. Atualmente com o advento da mamografia de alta qualidade sistemática o grande número de carcinomas intraductais diagnosticados apresenta pequenas dimensões, tendo em média 0,5 a 1,0 cm. Com uso da mamografia a incidência do carcinoma intraductal cresceu bastante. Atualmente nos grandes serviços, cerca de 20% dos carcinomas mamários são da variedade intraductal.

Várias classificações histológicas tem aparecido na literatura merecendo destaque especial as propostas por Lagios et. al. (18) e por Tavassoli (28), ambas baseadas na graduação histológica.

Reproduzimos a seguir a classifica-

Esquema de Graduação Patológica do Carcinoma Ductal *In Situ* da Mama (18)

Subtipo	Definição	Riscos de Recidiva Local após Excisão
I Comedão	Alto grau nuclear. Padrão de crescimento sólido. Necrose (+++)	7/31
II Cribiforme/ papilar c/ necrose	Alto grau nuclear. Necrose (+++). Arquitetura papilar/cribiforme	2/5
III Cribiforme intermediário	Baixo grau nuclear. Arquitetura cribiforme. Necrose +/-	1/10
IV Micropapilar/cribiforme/não papilar/cribiforme. Ausência de necrótico	Baixo grau nuclear. Arquitetura papilar/cribiforme. Ausência de necrose	0/23

ção histológica do carcinoma ductal *in situ* de autoria de Lagios et. al. (18).

Tavassoli (28) reconhece 3 graus de carcinoma intraductal: alto, moderado e baixo. No grupo de alto grau estão incluídos os carcinomas intraductais exibindo atipia citológica e necrose, além dos carcinomas intraductais em "anel de sinete". Todos os comedocarcinomas e muitos carcinomas intraductais apócrinos pertencem a este grupo. Pertencem ao grupo de grau moderado, os carcinomas sólidos cribiformes ou micropapilares sem necrose central, bem com a variante de células claras ou de outras variantes mostrando uma mistura de dois tipos celulares uniformes. Dentro do grupo de baixo grau pertencem os carcinomas cribiformes e micropapilares com uma população de células uniformes, sem necrose ou atipias celulares.

Tanto na classificação de Lagios et al. (18) como na de Tavassoli, a graduação elevada está associada clinicamente a um maior risco de recidiva local, o inverso ocorrendo com os tumores de baixo grau.

Estudos levados a efeito com a citometria de fluxo tem mostrado que a aneuploidia observada no carcinoma invasivo está associada a períodos curtos de recidivas bem como de sobrevidas diminuídas (16). Sabe-se que a maioria dos carcinomas intraductais do tipo comedônico é

aneuploide, enquanto que a maioria dos carcinomas cribiformes e micropapilares é diploide. Contudo não existe até o momento dados definidos que permitem discriminar as alterações epiteliais atípicas dos carcinomas intraductais (9). Mais recentemente tem-se estimado o grau de atividade proliferativa dos tumores malignos pelo número de regiões organizadoras nucleares argirófilas (AgNORs). Estas regiões representam segmentos de DNA com gens ribossômicos e que são em parte responsáveis pelo desenvolvimento de nucléolos contendo RNA. O número e a intensidade de AgNORs reflete a ativi-

dade de transcrição e relaciona-se com o ritmo de proliferação celular (1,10).

Trabalhos recentes procuram estabelecer critérios para discriminar as hiperplasias epiteliais das hiperplasias atípicas e dos carcinomas intraductais, através do uso de marcadores da atividade proliferativa tais como o AgNORs e o Ki-67. Bem como relacioná-las com o prognóstico destas lesões. (10).

Em relação com os receptores hormonais, tem-se observado que os receptores estrogênicos estão presentes em menos de 20% dos carcinomas ductais *in situ* do tipo comedônico (comedocarcinoma *in situ*) e em mais de 50% das variedades cribiformes e papilares do carcinoma intraductal. Estes achados aparecem refletir, segundo Tavassoli (28) o grau de pouca diferenciação das células do comedocarcinoma *in situ*.

O oncogene erb-B2 (*Neu*) tem sido pesquisado no carcinoma intraductal. 42 de 45 casos de carcinoma intraductal estudados mostraram uma super expressão de proteína *neu*. A presença desta proteína em casos de comedocarcinoma *in situ* tem sido relacionada com o rápido crescimento da neoplasia (30) sendo confirmada através de follow-ups clínicos (10).

Há algumas décadas passadas

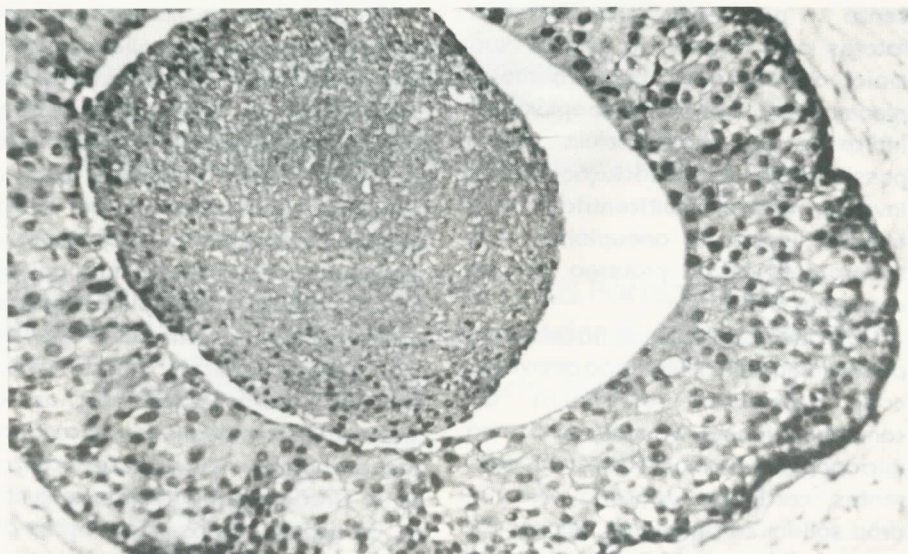
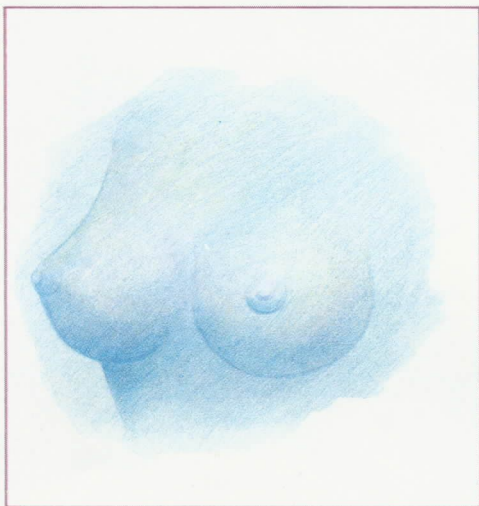


Fig.1 Comedocarcinoma *in situ*. Ducto revestido por uma população de células pleomórficas. Observar necrose central comedônica.

Megestat

(Acetato de megestrol)

*Terapia hormonal de 1ª linha
no câncer de mama e do endométrio.^(1,2)*



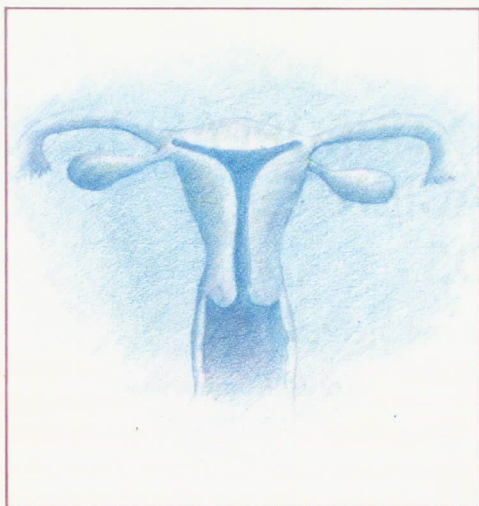
Megestat apresenta respostas significativas no câncer avançado de mama em mulheres pós-menopausadas:

- Megestat tem comprovada eficácia terapêutica.⁽³⁾
- Megestat possui mínimo perfil de efeitos colaterais.⁽³⁾

POSOLOGIA CÔMODA:

apenas 1 comprimido de 160 mg ao dia.

Dose Única Diária



A administração de Megestat no câncer do endométrio, mostra-se eficaz em todos os estágios:

- Megestat interrompe o sangramento uterino.⁽⁴⁾
- Megestat diminui o tamanho do útero.⁽⁴⁾
- Megestat melhora a sobrevida a longo prazo.⁽⁴⁾

POSOLOGIA:

1 comprimido de 160 mg duas vezes ao dia ou a critério médico variando de 40 a 320 mg ao dia.

*Megestat é um produto da Bristol-Myers Squibb,
líder mundial em pesquisa oncológica.*

Bibliografia

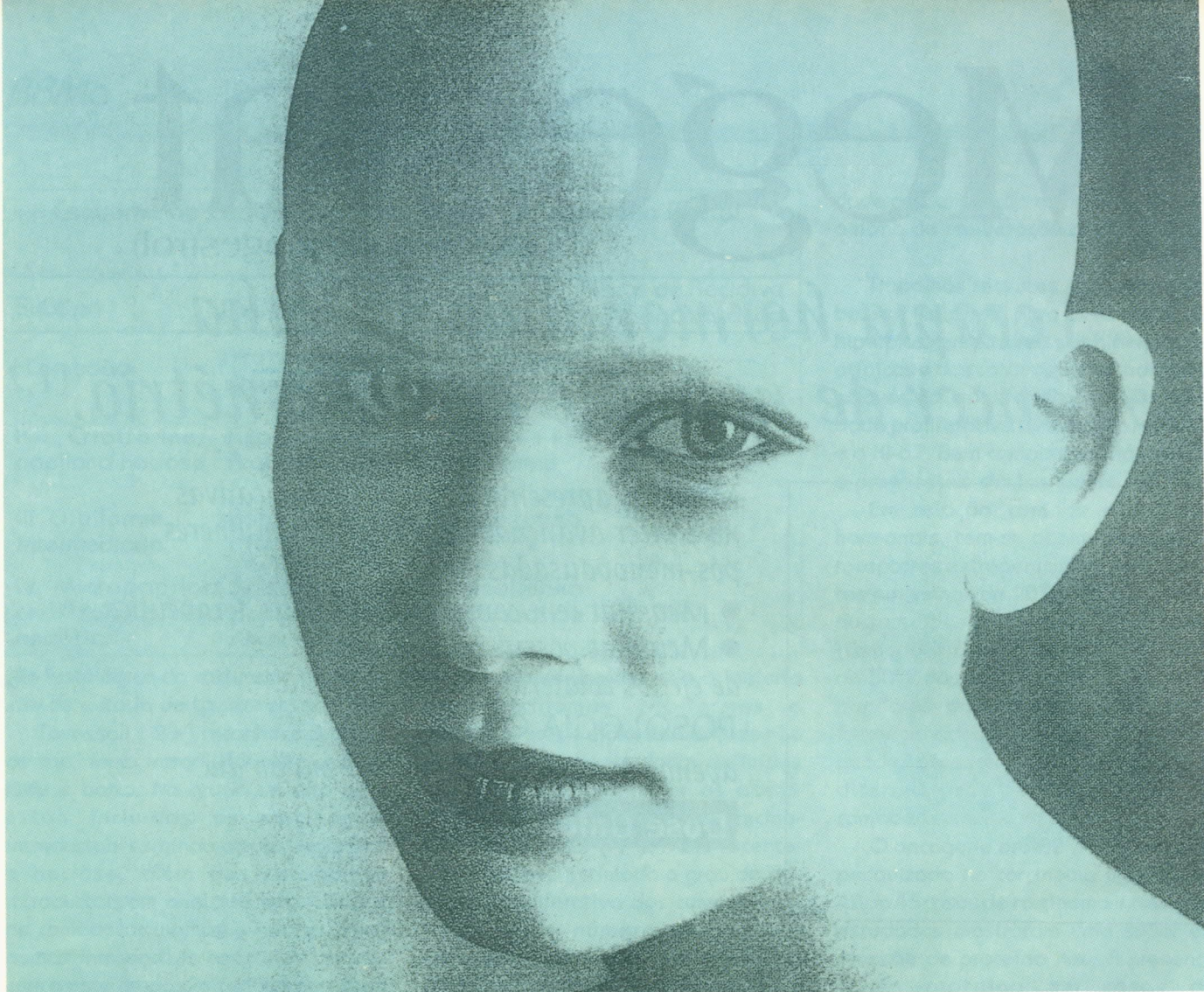
- 1 - Johnson, P.A. e cols: Megestrol Acetate as primary hormonal therapy for advanced breast cancer. *Seminars in Oncology* 15:34-37, 1988 (Suppl. 1).
- 2 - Piver, S.: Progesterone therapy for malignant peritoneal cytology surgical stage I endometrial adenocarcinoma. *Seminars in Oncology* 15:50-52, 1988 (Suppl. 1).
- 3 - Hormonal therapy for breast cancer, Bristol-Myers US Pharmaceutical and Nutritional Group, Evansville, 1987.
- 4 - Wentz W.B., *Seminars in Oncology* 1985; 12 (1) (suppl. 1): 23-27



LINHA ONCOLÓGICA

Bristol-Myers Squibb

Para maiores informações sobre eficácia, contra-indicações, advertências, precauções e reações adversas, consulte a bula do produto ou o Depto. Médico Científico, Av. João Dias, 1084 - Santo Amaro, SP. CEP 04724. Fone: 522-8111 - R. 115 ou 147.



PARA O MELHOR CONTROLE DO PIOR EFEITO COLATERAL DA TERAPIA ANTINEOPLÁSICA, DO PONTO DE VISTA DO PACIENTE: NÁUSEAS E VÔMITOS

- Previne a náusea e o vômito induzidos pela quimioterapia e radioterapia
- Maior eficácia antiemética do que a metoclopramida
- Melhora a qualidade de vida do paciente oncológico
- Aumenta a possibilidade de sucesso do tratamento do câncer
- Facilidade posológica
- Apresentações injetável e oral, que permite a continuação do tratamento em casa

Informações adicionais à disposição em nossa Divisão Científica. Promoção dirigida exclusivamente à Classe Médica

APRESENTAÇÃO: ZOFRAN INJETÁVEL 4mg/2ml — Caixa com 1 ampola. ZOFRAN INJETÁVEL 2mg/4ml — Caixa com 1 ampola. ZOFRAN COMPRIMIDOS 4mg — Caixa com 10 comprimidos em blister. ZOFRAN COMPRIMIDOS 8mg — Caixa com 10 comprimidos em blister. **INDICAÇÕES:** ZOFRAN está indicado para o controle da náusea e vômito induzidos por quimioterapia citotóxica ou radioterapia. **POSOLÓGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** Adultos: Na quimioterapia altamente emetogênica, a posologia recomendada, no primeiro dia, é de 1 ampola de Zofran 8mg, em infusão IV por 15 minutos, pelo menos 15 minutos antes da quimioterapia, seguida de duas doses adicionais, iguais à primeira, administradas, respectivamente, 4 e 8 horas depois. O tratamento deve ser continuado por via oral, com 1 comprimido de 8mg cada 8 horas até por 5 dias. Alternativamente, Zofran injetável pode ser administrado de acordo com o seguinte esquema: 8mg administrados através de injeção IV lenta (por bomba de infusão) ou infusão IV durante 15 minutos, pelo menos 15 minutos antes da quimioterapia, seguidos de uma infusão IV de 1mg/hora até 24 horas. Este esquema também é seguido por 1 comprimido de Zofran de 8mg cada 8 horas até por 5 dias. Na quimioterapia menos emetogênica, a posologia recomendada é de 1 ampola de 8mg de Zofran administrada através de injeção IV lenta ou infusão durante 15 minutos, pelo menos 15 minutos antes da quimioterapia, ou de 1 comprimido de Zofran de 8mg 1-2 horas antes da quimioterapia. Qualquer que seja o caso, o tratamento é seguido por via oral com 1 comprimido de 8mg de Zofran cada 8 horas até por 5 dias. **Pacientes idosos:** A eficácia e a tolerabilidade em pacientes com mais de 65 anos de idade foram similares às observadas em adultos mais jovens, indicando que não há necessidade de alterar a posologia ou via de administração em idosos. **Náuseas e vômitos induzidos por radioterapia:** Zofran pode ser dado por via oral, 8mg cada 8 horas. A primeira dose deve ser tomada 1-2 horas antes da radioterapia. A duração do tratamento dependerá da extensão do curso da radioterapia. **Crianças:** A experiência atualmente é limitada, mas ZOFRAN se mostrou eficaz e bem tolerado em crianças com idade acima de 4 anos, quando administrado intravenosamente na dose de 5mg/m² durante 15 minutos, imediatamente antes da quimioterapia, seguida por terapia oral, 4mg (um comprimido) cada 8 horas até por 5 dias. **Contra-indicações:** Hipersensibilidade a qualquer componente da preparação.

cloridrato de ondansetron
Zofran®

Melhor qualidade de vida
para o paciente oncológico

Glaxo
Glaxo do Brasil S.A.

PEQUISA - QUALIDADE - TRADIÇÃO

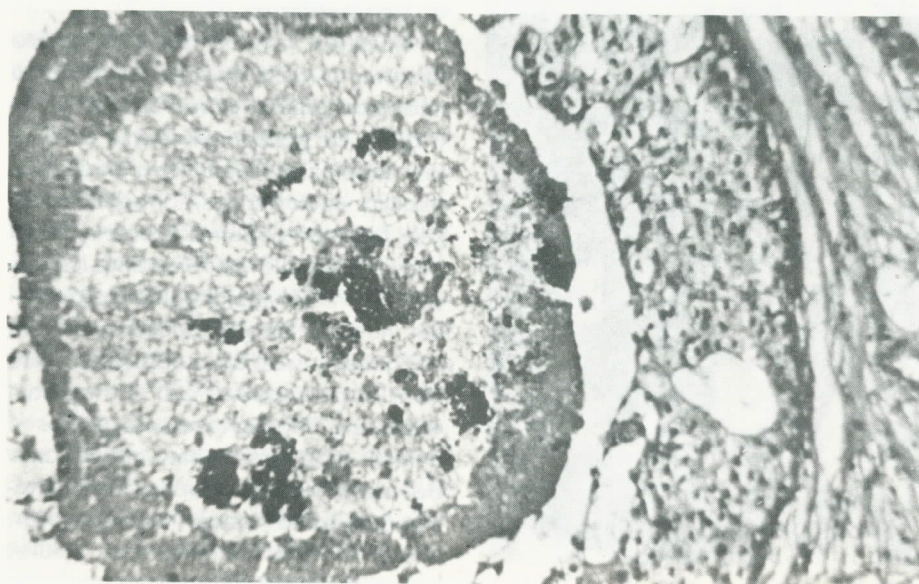


Fig.2. Comedocarcinoma In Situ. Observar necrose central com microcalcificações.

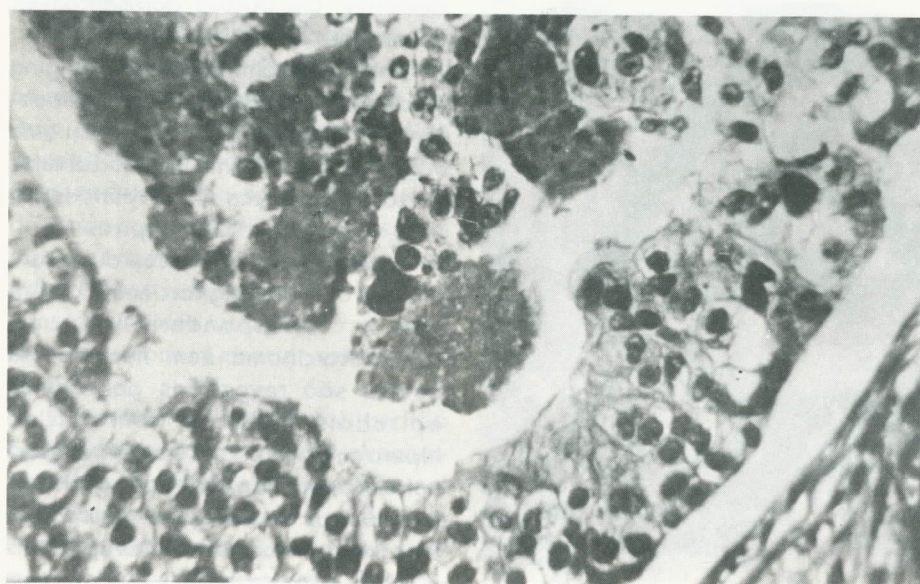


Fig.3 Comedocarcinoma In Situ. Ducto dilatado com necrose central parcialmente calcificada, envolvida por células pleomórficas.

patologistas e clínicos reconheciam a existência de apenas dois tipos histológicos de carcinoma *in situ*: carcinoma ductal *in situ* (intraductal) e carcinoma lobular *in situ*. A experiência baseada principalmente em follow-ups clínicos e estudos mamográficos mostrou a necessidade de dividir o carcinoma intraductal em vários subtipos entre os quais destacamos o padrão comedônico (comedocarcinoma *in situ*) e o padrão não-comedônico (carcinoma micropapilar e padrões sólidos,

carcinoma intraductal do tipo periférico, carcinoma de células claras, carcinoma intraductal de células em anel de sinete, carcinoma de células aderentes ("clinging carcinoma, carcinoma cístico hipersecretor, carcinoma intraductal apócrino"). É importante enfatizar que praticamente todas as neoplasias intraductais com excessão feita aos carcinomas papilares do tipo periférico se originam da unidade ductulo terminal-lobular.

Dos carcinomas intraductais, o

comedocarcinoma *in situ* é que apresenta o pior prognóstico. Entre os prognósticos que contribuem para uma maior agressividade deste tipo histológico estão o índice elevado de aneuploidia, maior possibilidade de estar associado à invasão oculta e a multicentricidade, maior pleomorfismo das células neoplásicas, elevado índice de proliferação celular, uma superexpressão da proteína *neu* do gene *HER-2/neu*. Tanto na classificação de Lagios (18) como na de Tavssoli (28) o comedocarcinoma *in situ*, devido aos núcleos grandes pleomórficos e discarióticos e pela presença de necrose pertence ao subtipo com alto grau nuclear. Lagios (18) tem demonstrado que os subtipos I e II de sua classificação (padrão comedão e cribiforme papilar com necrose) são caracterizados pelo alto grau nuclear e comportam uma maior possibilidade de recidivar dentro de um período de tempo mais curto, além de apresentarem uma maior chance de recidir na vizinhança imediata do local da biópsia.

No carcinoma intraductal tipo comedônico os ductos são preenchidos por células neoplásicas pouco coesivas e que se tornam necróticas na porção central do ducto (fig.1). As células neoplásicas são geralmente grandes, hiper cromáticas e mostram perda de polaridade (fig.2) e alguns assumem eventualmente padrão apócrino, com citoplasma amplo e acidófilo. A porção central necrótica, intraductal é constituída por restos celulares (fig.3) e que tendem a sofrer calcificação e que são detectadas pela mamografia sob a forma de microcalcificações. De particular interesse na suspeita diagnóstica no exame mamográfico é a presença de calcificações irregulares tanto na sua forma como nas dimensões. Em algumas ocasiões tem-se observado reação desmoplásica do estroma periductal bem como infiltração linfoplasmocitária em torno dos ductos mamários afetados. Acreditamos que a infiltração linfoplasmocitária traduza um sinal incipiente de microinvasão do estroma. Contudo para

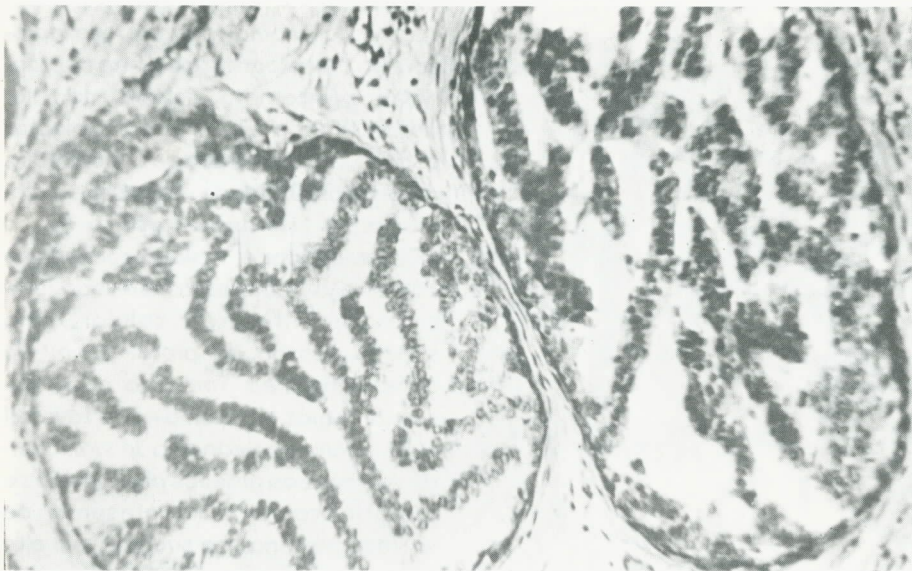


Fig. 4. Carcinoma Intraductal micropapilar. Numerosas projeções papilares intralumen, desprovidas de eixo conjuntivo vascular

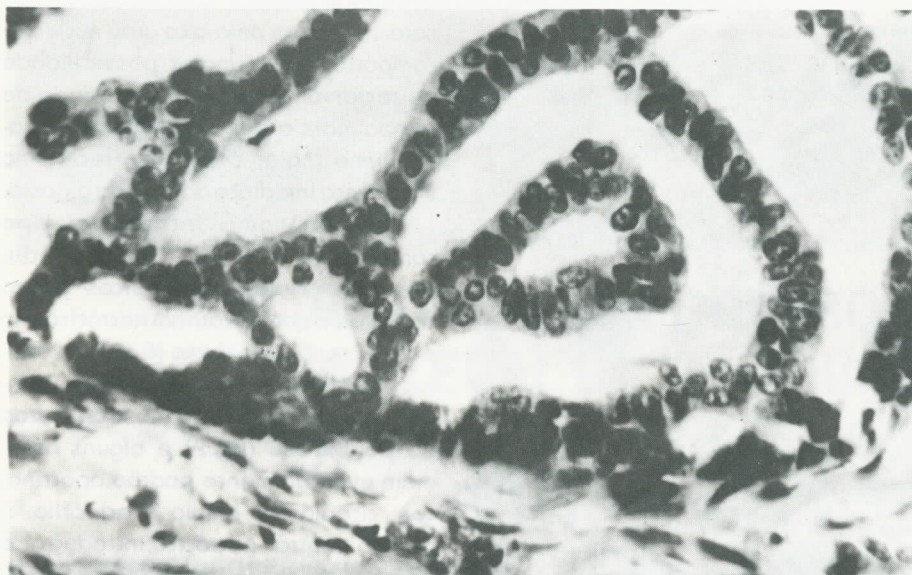


Fig.5. Carcinoma Intraductal micropapilar. Notar a formação de barras trabeculadas "rígidas" dispondo-se em arcadas e pontes romanas.

o diagnóstico de microinvasão torna-se imprescindível a demonstração de alterações da membrana basal bem com a presença de células tumorais em contacto direto com o estroma.

No subtipo histológico micropapilar as células neoplásicas se dispõem em tufo formando projeções papilares. Uma das características do carcinoma intraductal micropapilar é a formação de barras trabeculadas constituídas

por células neoplásicas com núcleo uniforme e hiper cromático e orientado perpendicularmente ao crescimento trabecular (fig. 4). As referidas estruturas imitam em seu crescimento estruturas serpentiformes, arcadas e pontes romanas (fig. 5). Em alguns casos as projeções micropapilares delimitam uma porção central necrótica (fig. 6). É importante lembrar que as projeções papilares intralumens são desprovidas de eixo conjuntivo-vascular no que difere do carcinoma intraductal papilar

do tipo periférico.

Constitui achado até certo ponto comum a associação do padrão micropapilar com o padrão cribiforme (fig. 7). No padrão cribiforme as células neoplásicas delimitam pequenos espaço microcísticos, arredondados, (fig. 8) e que podem conter o material necrótico ou calcificado em seus lumens (fig. 9). As células neoplásicas possuem núcleos arredondados ou ovais uniformemente distribuídos e sem tendência à superposição e mostram cromatina finamente dispersa. Rosen e Scott (22) descrevem uma variante de carcinoma micropapilar denominada carcinoma cístico hipersecretor. Neste subtipo histológico as células neoplásicas formam projeções papilares desprovidas de eixo conjuntivo vascular, imersas numa secreção acidófila. Os ductos apresentam-se geralmente dilatados (fig. 10)

Sob a denominação de "clinging carcinoma" (carcinoma de células aderentes), Azzopardi (3) descreveu uma variante de carcinoma intraductal cujos ductos neoplásicos são revestidos por uma ou poucas células atípicas.

Azzopardi (3) descreveu duas variedades do "clinging carcinoma". A primeira corresponderia a um comedocarcinoma sem necrose; os ductos são revestidos por células epiteliais atípicas com núcleo hiper cromático e com cromatina grosseira. Na segunda variedade os ductos neoplásicos aparecem revestidos por uma única camada de células epiteliais atípicas. Esta segunda variedade tem sido contestada por Tavassoli (28) que vê na mesma um exemplo de hiperplasia atípica. Mesmo na primeira variedade de "clinging carcinoma" descrito por Azzopardi (3), cortes histológicos adicionais terminam geralmente revelando áreas de comedocarcinoma com a clássica necrose central, o que invalidaria o diagnóstico e consequentemente a própria existência do "clinging carcinoma".

Na variante conhecida como carcinoma sólido, as células tumorais pre-

enchem totalmente o lumen ductal na ausência de necrose. Os ductos apresentam-se expandidos por células neoplásicas cuja morfologia é intermediária entre a do comedocarcinoma intraductal sem necrose central e o carcinoma lobular *in situ*. A fig. 11 mostra um exemplo da variante sólida do carcinoma intraductal observando-se certa monotonia celular. Em nossa opinião pessoal não acreditamos na existência do carcinoma intraductal sólido como tipo histológico definido. Nos casos desta variedade histológica que tivemos a oportunidade de estudar, a feitura de inúmeros cortes (200 cortes em média) terminam por revelar áreas com necrose comedônica na porção central das estruturas ductais ou a a caracterização de carcinoma (fig. 12)

No carcinoma intraductal de células claras as células tumorais no interior dos ductos apresentam citoplasma claro com margens distintas. Esta neoplasia pode assumir um sólido padrão ou um padrão sólido ou cribiforme. A necrose central é rara. Esta variedade não deve ser confundida com o carcinoma rico em glicogênio ou o carcinoma de células claras e que exibem franca invasão do estroma. Alguns carcinomas intraductais de células claras podem mostrar calcificação focal.

O carcinoma intraductal padrão apócrino tem sido raramente observado na literatura. As células que crescem no interior dos ductos apresentam citoplasma abundante, acidófilo e mostram moderada atipia nuclear. A disposição das células intralumen lembra um mosaico. O crescimento epitelial assume geralmente um padrão sólido ou cribiforme. Esta variedade tem sido confundida com hiperplasias e metaplasias apócrinas tão comumente observadas em associação com as alterações fibrocísticas e nas aberrações do desenvolvimento normal e involução do parênquima mamário.

O carcinoma intraductal do tipo "anel de sinete" é uma neoplasia muito rara. A sua existência tem sido contestada por muitos investigadores (28).

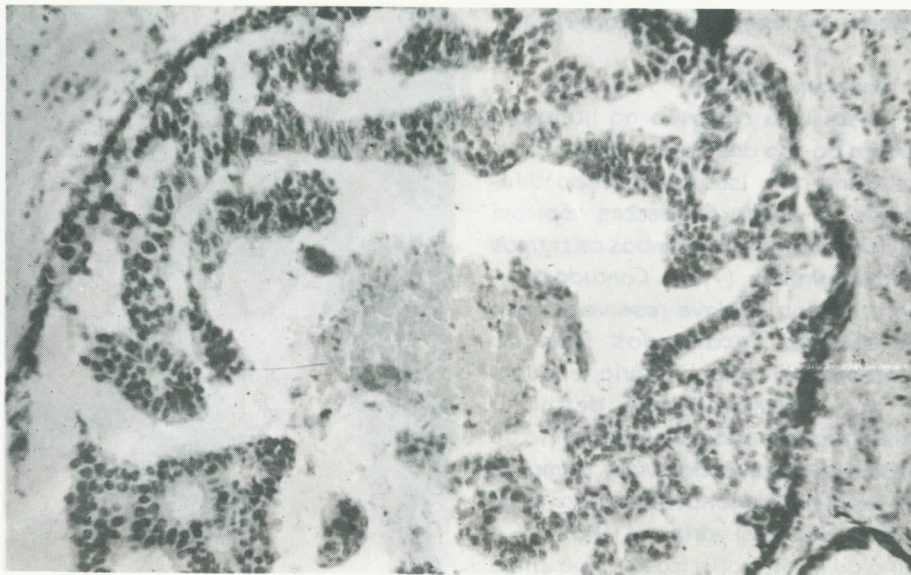


Fig. 6. Carcinoma Intraductal micropapilar com necrose central.

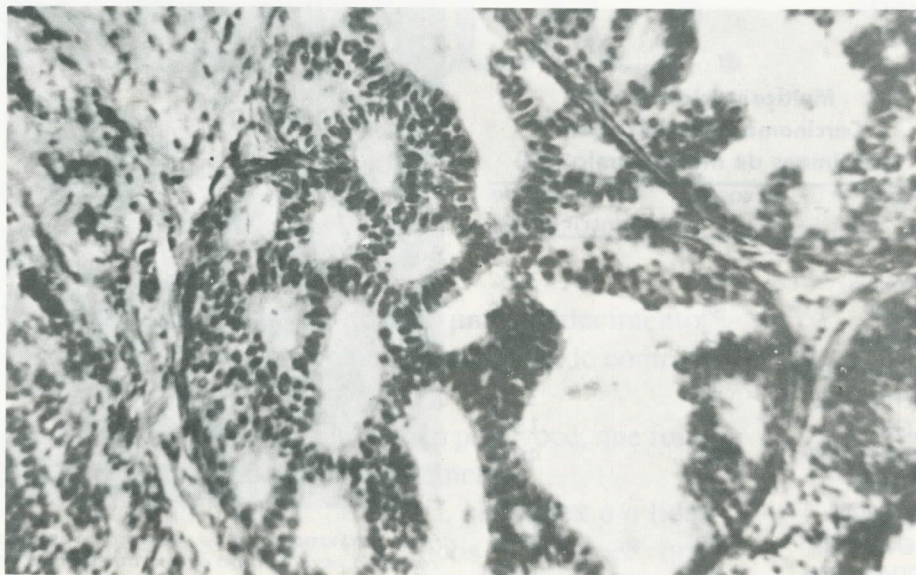


Fig. 7. Carcinoma Intraductal micropapilar com áreas de carcinoma cribiforme.

Em algumas ocasiões o carcinoma intraductal se estende intraluminamente aos ductos terminais dos lóbulos mamários. Este achado tem sido referido na literatura (3) sob a designação de "cancerização lobular". Na figura 13 mostramos um exemplo de "cancerização lobular" ao lado de um carcinoma intraductal tipo comedônico. Apesar desta lesão ter sido interpretada como uma extensão de um carcino-

ma intraductal em direção aos lóbulos mamários a nossa interpretação é de que se trata de um carcinoma intraductal com origem na unidade ductulo terminal-lobular e distendendo os ductos intralobulares. Na verdade carcinomas *in situ* que envolvem a unidade ductulos terminal-lobular são de difícil caracterização especialmente quando ambos, ductos e lóbulos são envolvidos ao mesmo tempo por células neoplásicas

grandes e pleomorficas. (fig.14)

Multicentricidade

Existe uma confusão na literatura quanto ao uso dos termos multifocal e multicêntrico e isto tem gerado diferenças na avaliação destes tópicos. Muitos autores usam ambos os termos indistintamente. (7,29). Contudo o termo multicentrico deve ser reservado para os tumores localizados fora do quadrante do tumor primário, enquanto que multifocalidade define a existência de outros tumores dentro do mesmo quadrante do tumor primário. (11,12). A multicentricidade no carcinoma intraductal varia de 12 a 45% e em algumas estatísticas atinge cifras de 64% a 76% (7,17,20).

A incidência de multicentricidade no carcinoma intraductal é mostrado abaixo.

Multicentricidade do Carcinoma Intraductal em Espécimens de Mastectomia (27)

autor	nº casos	Percentual de multicentricidade
LAGIOS	53	32%
GUMP	54	40%
BROW	83	33%
VON REUDEN	47	38%
SCHWARTZ	50	36%
SCHU	51	18%
TINNEMANS	25	40%
FISHER	27	0%
ASHIKARI	74	30%
FENTIMAN	82	23%
SILVERSTEIN	98	46%
HOLLAND	82	1%
TOTAL	742	33%

* Tarter, PI. Management of Nonpalpable Breast Cancer: Treatment Options. In Nonpalpable Breast Cancer. Herman, G, Schwartz, IS e Tarter, PI (eds). Igaku-Shoin, NY, 1982

O envolvimento bilateral das mamas no carcinoma intraductal tem sido referido com menor frequência. Shah et al (24) relatam uma incidência entre 10% a 15% dos carcinomas intraductais (2,31,32,33). Outros autores estimam uma incidência mais baixa de envolvimento bilateral (20, 21,, en-

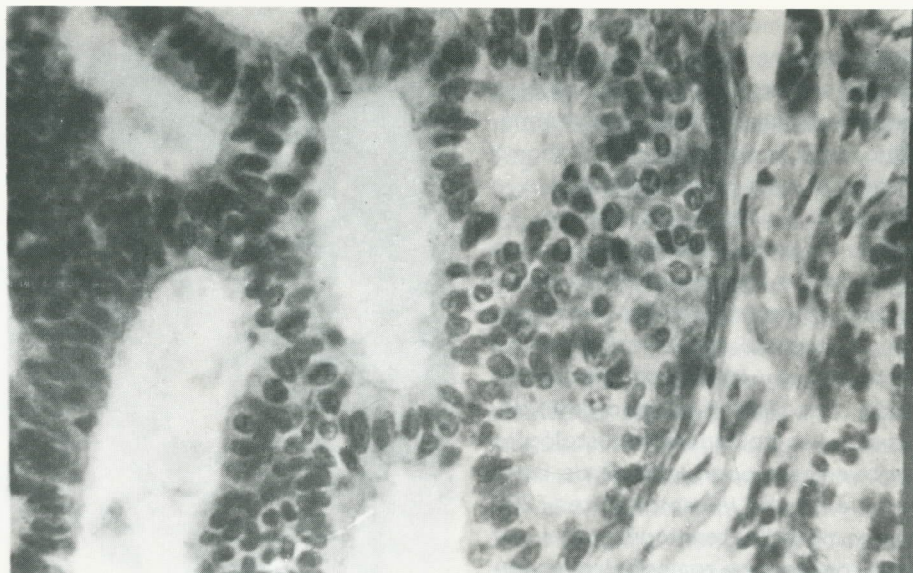


Fig. 8. Carcinoma Intraductal ariliforme. Notar a formação de espaços microcísticos bem definidos. As células neoplásicas são uniformes e hiperaromáticas.

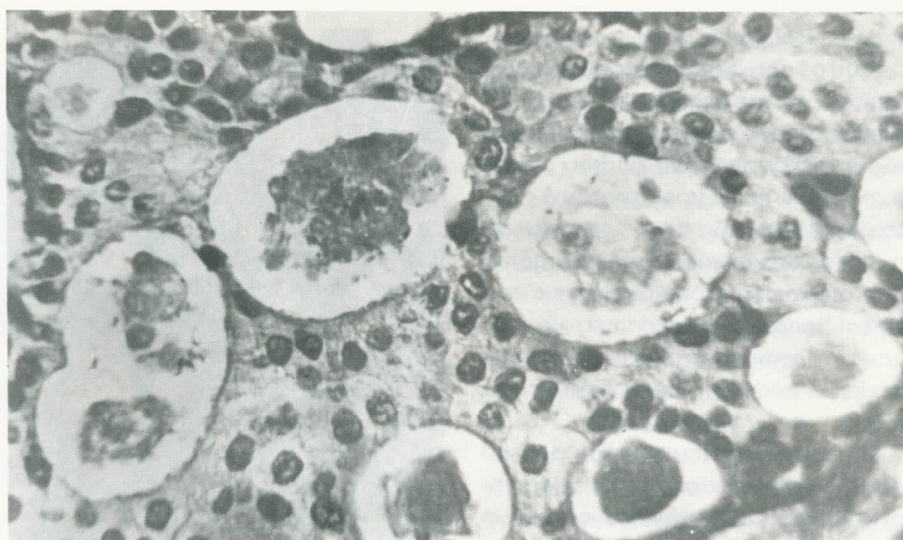


Fig.9. Carcinoma ariliforme. Presença de espaços microcísticos com lúmens bem definidos alguns contendo secreção ativa ou detritos celulares. As células neoplásicas exibem núcleos uniformes, hiperaromáticos e regularmente espaçados.

quanto para outros investigadores a ocorrência de câncer bilateral simultâneo pode ser tão alta como 30%. (26.30).

Nos carcinomas intraductais com dimensões acima de 2,5cm tem-se eventualmente observado focos de microinvasão. A incidência destes focos invasivos variam em média de 2 a 21% nos espécimens de mastectomia como podemos ver no quadro ao lado (27).

Focos Invasivos no Carcinoma Intraductal Observados em Espécimens de Mastectomia (27)

autor	nº casos	percentual com focos de microinvasão
ROSEN	53	6%
VON REUDEN	47	11%
CARTER	38	18%
ASHIKARI	74	2%
GUMP	54	13%
RINGGBERG	23	9%
LAGIOS	53	21%
FENTIMAN	82	16%
SILVERSTEIN	175	14%

GRACIAS
THANK YOU
DANKE
GRAZIE
MERCİ

OBRIGADO.

Não há nada mais gratificante para você do que um agradecimento, especialmente quando ele vem de uma paciente que está lutando contra o câncer de mama.

É um momento muito especial, tanto para ela quanto para você, que foi o responsável pela indicação de Nolvadex como tratamento.

Há vinte e um anos combatendo o câncer de mama, Nolvadex é o líder mundial na sua categoria. E isso se deve a médicos como você, que reconhecem a eficiência de Nolvadex, permitindo a muitas mulheres os benefícios de uma vida normal.

Em nome dessas pacientes, muito obrigado Doutor.

INFORMAÇÕES RESUMIDAS PARA PRESCRIÇÃO - Nolvadex®-D possui propriedades antiestrogênicas e compete com o estrogênio pelas ligações aos receptores nos órgãos-alvo.

INDICAÇÕES - Tratamento do câncer de mama. **CONTRA - INDICAÇÕES** - O Nolvadex®-D não deve ser administrado durante a gravidez. As pacientes na pré-menopausa devem ser cuidadosamente examinadas antes do tratamento a fim de que se exclua esta possibilidade. **PRECAUÇÕES** - Pode haver distúrbios na supressão de menstruação. **EFEITOS COLATERAIS** - Os efeitos colaterais relatados podem ser classificados como sendo causados pela ação antiestrogênica da droga, tais como, ondas de calor, corrimento vaginal, erupção cutânea, sangramento vaginal e prurido vulvar, ou como de teor mais geral intolerância gastrointestinal, dor tumoral, tontura e, ocasionalmente alopecia, retenção de fluidos. Quando os efeitos colaterais forem graves, as vezes é possível controlá-los através de uma simples diminuição das doses, sem que se perca o controle da doença. Se os efeitos colaterais resistirem à essa medida, pode ser necessário suspender o tratamento. **DOSES E ADMINISTRAÇÃO** - 20 mg ao dia em dose única ou fracionada. Não havendo resposta satisfatória, após 1 ou 2 meses, aumentar a dose para 20 mg duas vezes ao dia. **APRESENTAÇÕES** - Nolvadex®-D embalagens contendo 30 comprimidos brancos octogonais com 20 mg de tamoxifeno. **CONSERVAR EM LUGAR FRESCO. PROTEGER DA LUZ E DA UMIDADE. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

* Marca Registrada
Cod. 5/IB/018266

Para informações adicionais consulte o SIM - Serviço de Informações Médicas.



Wellcome – ZENECA
Laboratórios Wellcome - Zeneca Ltda.
Rodovia Raposo Tavares Km 26,9
CEP 06700-000 - Cotia - SP - Brasil

$\text{NoIvade}^* \text{-D}$
 $\text{NoIvade}^* \text{-D}$
 $\text{NoIvade}^* \text{-D}$

$\text{NoIvade}^* - D$ $\text{NoIvade}^* - D$ $\text{NoIvade}^* - D$

No Tratamento do Câncer de Mama.



TAMOXIFENO 10mg FARMITALIA

Uma nova opção para o seu receituário.

INFORMAÇÕES PARA RECEITUÁRIO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém: Citrato de tamoxifeno....15,2mg (equivalente a 10mg de tamoxifeno). Excipientes q.s. (Amido de Milho, Lactose, Polivinilpirrolidona, Glicolato de Amido e Sódio, Estearato de Magnésio).

INDICAÇÕES

TAMOXIFENO é indicado no tratamento paliativo do câncer avançado da mama.

CONTRA-INDICAÇÕES

Gravidez; hipersensibilidade conhecida ao tamoxifeno.

PRECAUÇÕES

TAMOXIFENO deve ser usado cautelosamente em pacientes

com leucopenia e trombocitopenia preexistentes. Apesar de observações ocasionais de leucopenia e trombocitopenia durante o tratamento com TAMOXIFENO, não há certeza de que tais efeitos sejam devidos à droga. Há relatos eventuais de diminuição transitória da contagem de plaquetas (com taxas de 50.000—100.000/mm³; raramente menos) em pacientes com câncer de mama sob tratamento com TAMOXIFENO. Não foi registrada qualquer tendência à hemorragia, retornando ao normal a taxa de plaquetas, mesmo com a continuação do tratamento.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Iniciar o tratamento com um comprimido duas vezes ao dia. Caso não ocorra resposta satisfatória dentro de um mês, aumentar a dose para dois comprimidos duas vezes ao dia.

APRESENTAÇÃO

Caixas com 30 comprimidos.

FARMITALIA CARLO ERBA

* TARTER, PI, Management of Nonpalpable Breast Cancer. Treatment Options. In: Nonpalpable Breast Cancer. Herman, G, Schwartz, IS e Tarter, PI (eds) Igaku-Shoin, New York, 1992

Tratamento

Antes do advento da mamografia todos os casos de carcinoma intraductal eram tratados mediante a mastectomia seguida ou não de dissecação axilar. Com este procedimento as recidivas locais e à distância eram raras variando de 0% a 9% como poderemos ver quadro abaixo.

Carcinoma Intraductal. Resultados do Tratamento pela Mastectomia (15)

Autor	Datas	n° pacientes	Recidiva local e Distância
LAGIOS	1972/80	48	2%
SUNSHINE	1960/72	68	9%
WESTBROCK	1950/70	63	2%
VAN REUDEN	1960/81	44	0%
KINNE	1/10/76	101	1%

* Harris, JA. Clinical Management of Ductal Carcinoma *In Situ*. In: Breast Diseases. Harris, JA, Hellman, S, Henderson, IC e Kinne, DW (eds). Lippincott, NY, 1991.

Com o emprego mais frequente da mamografia, carcinomas intraductais foram sendo diagnosticados com mais assiduidade. A existência de microcalcificações favorecia a detecção de tumores pequenos muitos se encontrando entre 0,5 a 1,0 cm. Surgiram novas opções terapêuticas entre as quais a excisão isolada e com boa margem dos tumores. Os resultados obtidos do tratamento do carcinoma intraductal com apenas a ressecção

Carcinoma Intraductal. Resultados do Tratamento com Excisão do Tumor apenas (15)

Autor	Follow-Up Meses	Recidiva	Recidiva com Invasão
Lagios	44	10%	4/8
Arnesson	45	17%	4/7
Proce	108	63%	12/22
Fischer	39	23%	3/5
Salvadori	70	37%	5/7
Gallager	100	38%	3/5
Carpenter	38	18%	1/5

ampla estão resumidos no quadro abaixo:

* Harris, JA. Clinical Management of Ductal

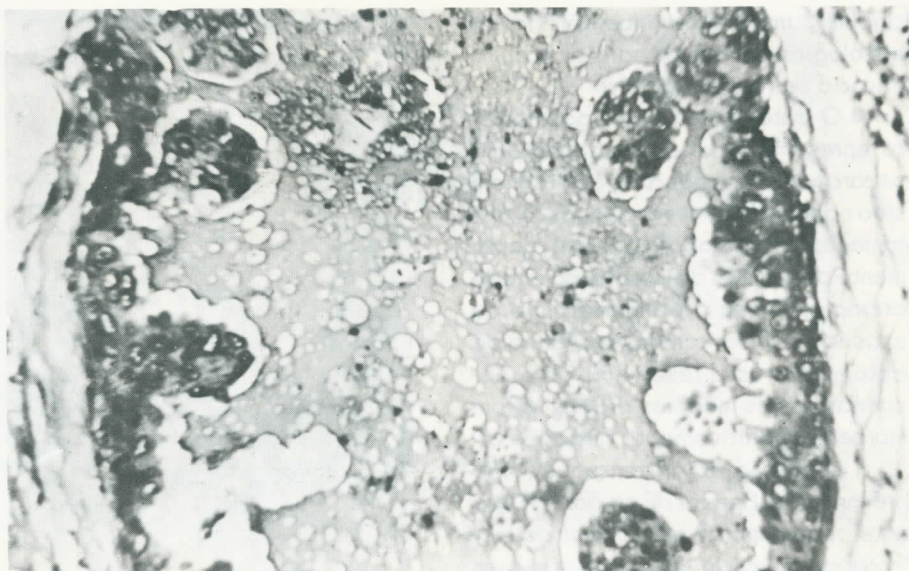


Fig. 10. Carcinoma intraductal cístico hipersecretor. O ducto apresenta-se distendido por material densamente acidófilo, lembrando colóide. Observar crescimento neoplásico micropapilar.

Carcinoma *In Situ*. Breast Disease. Harris, JA, Hellman, S., Henderson, IC e Kinne DW (eds). Lippincott, NY 1991

Os resultados obtidos com a cirurgia conservadora e radioterapia são mostrados no quadro abaixo. A recidiva do tumor mamário variou de 5 a 21% sendo que a metade destas recidivas estavam representadas por carcinoma

Resultados do Tratamento do Carcinoma Intraductal pela Cirurgia Conservadora e Radioterapia (15)

Autores	n° pacientes	Recidiva da mama	Recidiva c/ Invasão
Zafrani	54	5%	2/3
Kurtz	44	7%	3/3
Stotter	42	9%	4/4
Sollin	51	10%	2/5
Fischer	29	7%	1/2
Silverstein	96	7%	2/7
Bronstein	38	21%	5/8

intraductal e a outra metade por carcinoma invasivo.

*Harris, JA. Clinical Management of Ductal Carcinoma *In Situ*. In: Breast Disease. Harris, JA, Hellman, S, Henderson, IC e Kline, DW (eds). Lippincott, N. York, 1991

Lagios et al. (17) e Gump et al. (14), relataram resultados encorajadores com o tratamento dos carcinomas intraductais de pequenas dimensões mediante a tumorectomia ou ressecção segmentar. Foi demonstrado que os riscos de recidiva nos tumores com dimensões inferiores a 2,0 cm são baixos, provando

que o carcinoma intraductal representa uma forma indolente de carcinoma invasivo. Os critérios de elegibilidade para tumorectomia sem radioterapia nas pacientes com carcinoma intraductal foram assim resumidos por Lagios (18):

- O carcinoma intraductal deve ser detectado com base na microcalcificação.
- O carcinoma intraductal deve ter uma extensão de 2,5 cm ou menos, documentada histologicamente.
- As margens livres da lesão devem ser adequadas e confirmadas histologicamente.
- As mamas devem ser favoráveis para o exame clínico e mamográfico.
- Consentimento informado e paciente confiável que compreenda a opção que lhe está sendo oferecida.

Schnift (23) resume assim as condutas terapêuticas do carcinoma intraductal da glândula mamária:

- A mastectomia tem sido o tratamento tradicional e está associada a um índice de cura de quase 100%. O valor da dissecação axilar é debatível.
- Para as pacientes que estão sendo consideradas para um tratamento conservador torna-se impres-

cindível um estudo mamográfico e histológico cuidadoso para se aferir a eficácia da ressecção.

● O tratamento conservador parece representar uma opção razoável para os carcinomas intraductais que tenham sido adequadamente excisados. O tratamento conservador consiste geralmente da excisão da tumoração e radioterapia. O uso da tumorectomia ou excisão do tumor como única forma de tratamento, está reservada para pequenas lesões menores de 2 cm e com margens definitivamente negativas.

A dissecação axilar tem pouco sido preconizada. Apesar de se admitir que este procedimento seja capaz de melhorar a sobrevida das pacientes este tópico tem sido bastante contraditório. O único benefício em potencial da dissecação axilar é de assegurar a inteireza da mastectomia. A baixa mortalidade da dissecação axilar é a pequena chance de revelar uma doença invasiva não esperada faz desta alternativa um procedimento razoável quando usado em associação com a mastectomia. (13)

Referências Bibliográficas

1. Ashton, MA e Norris, HJ, Breast chapter 12. In: Pathology of Incipient Neoplasia. Henseon, DE e Albores-Saavedra, J (eds). Saunders, Filadelfia, 1993
2. Ashikari, R, Hajda, SI e Robbins, GF. Intraductal carcinoma of the breast (1960-1969) *Câncer*, 28:1182, 1971
3. Azzopardi, JG. Problems in Breast Pathology. Major Problems in Pathology, VI 11. Saunders, Filadelfia, 1979
4. Bloodgood, JC. Borderline Breast Tumors, *Ann Surg*, 93:235, 1931
5. Bloodgood, JC. Comedocarcinoma (or comedoadenoma) of female breast. *Am. J. Câncer*, 22:842, 1934
6. Broders, AC. Carcinoma *in situ* contrasted with penetrating epithelium, *JAMA* 99:1670, 1932
7. Carter, D e Smith, RL. Carcinoma *in situ* of the breast. *Cancer*, 52:14, 1983
8. Cheattle, GL. Early recognition of cancer of breast. *Br. Med. J*:1205, 1906.

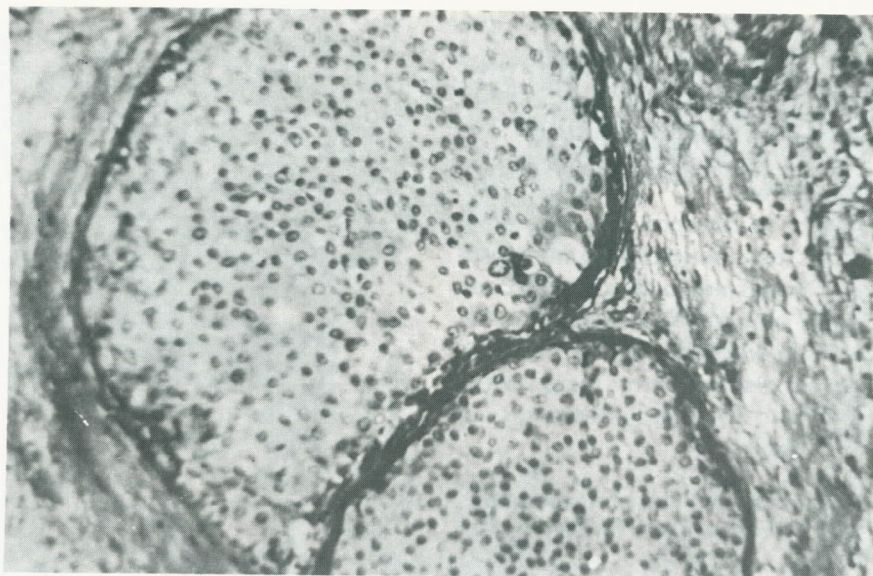


Fig. 11. Carcinoma Intraductal do tipo sólido. Notar proliferação de células neoplásicas uniformes. Ausência de necrose.

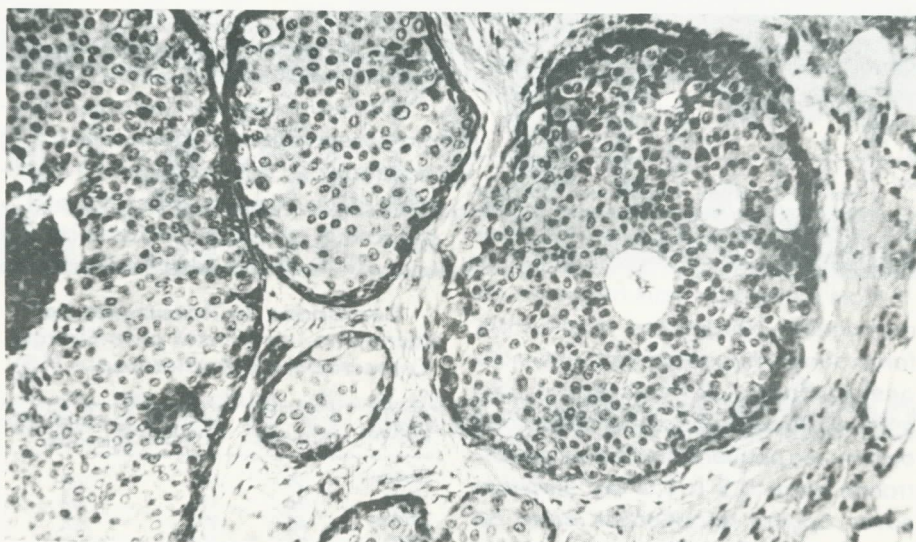


Fig. 12. Carcinoma Intraductal padrão sólido. Este padrão é visto raramente em sua forma pura e mostra como no presente caso áreas focais albiliformes com espaços microcísticos regulares. As células que revestem estes espaços estão orientadas radialmente.

9. De Potter, CR, Praet, MM, Slavin, RE et al. Feulgen DNA content and mitotic activity in proliferative breast disease. A comparison with ductal carcinoma *in situ*. *Histopathology*, 11:1307, 1987
10. Dervan, PA, Gilmartin, LG, Loftus, BM, e Carney, DN. Breast carcinoma Kinetics. Argvrophilic nucleolar organizer regions counts correlate with ki 67 scores. *Am. J. Clin. Pathol.*, 92:401, 1989
11. Fischer, ER. The impact of pathology in Biologic, Diagnostic

Prognostic and Therapeutic Considerations in breast cancer. *Surg Clin North Amer*, 64:1073, 1984

12. Fischer, ER, Saas, R, Fischer, Bet al. Pathologic findings from the Nat. Surgical Adjuvant Project (Protocol 6). I- Intraductal carcinoma. (DCIS), *Cancer* 57:197, 1966

13. Frykberg, ER, Bland, KI e Copeland, EM. The detection and treatment of early breast cancer. In: *Advances in Surgery*, vol. 23. Tompkins, RK (editor). Year Book Medical Publishers. Chicago, 1990.

14. Gump, FE, Shikora, S, Habib, DV et al. The extent and distribution of cancer in breast with palpable tumors. *Ann Surg*, 204:384, 1986

15. Harris, JR. Clinical Management of ductal Carcinoma *in situ*. In: Breast Disease. Harris, JR, Hellman. Henderson, IC e Kinne. DW (eds) Lippincott, New York, 1991

16. Kallioliemi, OP, Blanc, G, Alavaikko, M et al. Tumor DNA ploidy as an independent prognostic factor in breast cancer. *Br. Ca.*, 56:637, 1987

17. Lagios, MD, Westdhal, PR, Margolin, et al. Duct Carcinoma *in situ*. Relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases and short-term treatment failures. *Câncer*, 50:1309, 1982

18. Lagios, MD Carcinoma ductal *in situ*. *Patologia e Tratamento*. In: Câncer da Mama em 1990, vl. I Cadu, BN e Bland, KI (eds). Clin Cirurg Amer Norte. Interlivros, 1990.

19. Lewis, D e Geschickter, CF. Comedocarcinoma of the breast. *Arch. Surg.*, 36:225, 1938

20. Rosen, PP, Senie, R, Schottenfeld, D et al. Noninvasive breast carcinoma. frequency of unsuspected invasion and implications for treatment. *Ann. Surg*, 189:377, 1979

21. Rosen O. Lobular carcinoma *in situ* and intraductal carcinoma of the breast. *Monogr Pathol*, 25:59, 1984

22. Rosen, PP e Scott, M. Cystic Hypersecretory duct carcinoma of the breast *Amer. J Surg Pathol*, 8:31, 1984

23. Schnitt, SJ. Pathology of *in situ* carcinoma. In: Breast Diseases. Harris, JR, Hellman, S Henderson, IC e Kine, DW. (eds) Uppincott, New York, 1991

24. Shap, JP, Rosen, PP, Robbins, GF. Pitfalls of local excision in the treatment of carcinoma of the breast. *Sug. Gynecol obstet*, 136:721, 1973.

25. Silvertein, MJ, Rosser, A, Gienson, E et al. Intraductal Breast carcinoma (DCIS). A therapeutic dilemma. *Proc. Soc. Clin Oncol*, 7:25, 1988

26. Sunshine, JB, Moseley, HS, Fletcher, WS et al. Breast carcinoma *in situ*. A retrospective review of 112 cases with a minimum 10 year follow-up. *Am. J. Surg*, 150:44, 1985

27. Tarter, PI Management of nonpalpable breast cancer: Treatment options. In Nonpalpable Breast Cancer.

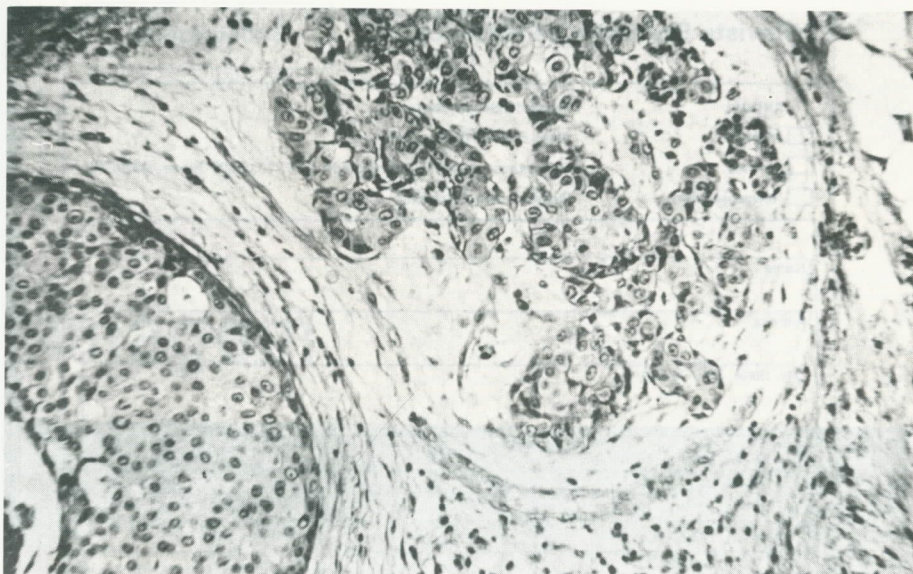


Fig. 13. Comedocarcinoma *In Situ* (carcinoma intraductal) com extensão lobular ("cancerização lobular")

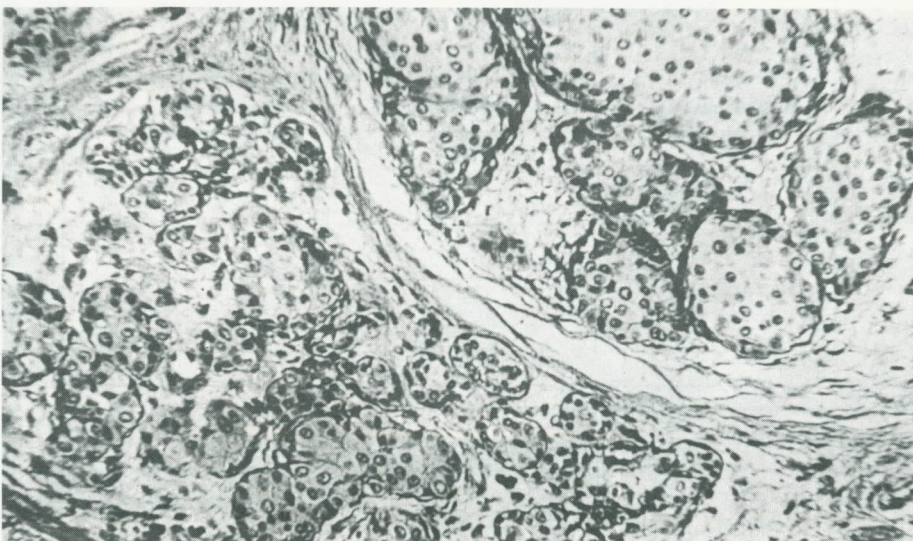


Fig. 14. Carcinoma *In Situ* com características celulares de carcinoma intraductal originando-se na unidade ductulo terminal-lobular. No presente caso a feitura de cortes histológicos escalonados não revelou envolvimento intraductal

Herman, G, Schwartz, IS e Tarter, PI, (eds), Igaku-Shoin, N. York, 1992

28. Travassoli, FA. Pathology of the Breast. Elsevier, New York, 1992

29. Tinnemans, JGM, Webber, T, Van der Sluis, RF et al. Multicentricity in non-palpable breast carcinoma and its implicatin for treatment. *Am. J. Surg*, 151:334, 1986

30. Tuluson, AB, Romay, G, Egger, H et al. A contribution to the natural history of breast cancer. V. Bilateral primary breast cancer: incidence, risks and diagnosis of simultaneous primary cancer in the oposite breast. *Arch*

Gynecol 237:85, 1985

31. Von Reuden DG, Wilson, RE. Intraductal carcinoma of the breast. *Surg. Gyneco Obstet*, 158:105, 1984

32. Westbrook, KC, Gallager, HS. Intraductal carcinoma of breast. A comparative study. *Am. J. Surg*, m 85:791, 1962

33. Webber, BL, Heise, N, Neifelt, JP et al. Risk of subsequent contralateral breast carcinoma in a populatin of patients with *in situ* carcinoma, *Cancer*, 47:2928 1981.