



Wilmar José Manoel
Carlos Inácio de Paula
Roberto Cesar De Conti
Deidimar Cassia Batista
Sergio Aidar

*Trabalho realizado no Hospital
Araújo Jorge da Associação de
Combate ao Câncer em Goiás.*

RECIDIVA LOCAL DE CÂNCER DE MAMA: RESSECÇÃO DE PAREDE TORÁCICA COM NOVA TÉCNICA DE RECONSTRUÇÃO

Rev bras Mastol 1996; 6:80-85

UNITERMOS

Câncer de mama;
Recidiva local;
Técnica cirúrgica.

RESUMO

Os autores apresentam uma nova técnica para reconstrução de parede torácica após ressecção ampla por recidiva local de neoplasia da mama. Quatro pacientes foram submetidas a ressecção de toda a espessura da parede torácica e a reconstrução realizada através de tela confeccionada durante o ato operatório com fios de aço 2.0. Não houve complicações pós-operatórias e duas pacientes foram a óbito por doenças sistêmicas 19 e 21 meses após o procedimento. Duas pacientes se encontram vivas e sem evidência de doença 53 e 61 meses após a cirurgia.

INTRODUÇÃO

As recidivas locais em câncer de mama acometem de 5 a 30% das pacientes, dependendo do estágio clínico inicial da doença.

A etiologia para tais recidivas é explicada através de três mecanismos^{1,2,3,4,5,6,17}: A – células tumorais residuais no campo operatório; B – secção de vasos linfáticos contendo células tumorais; C – disseminação por via hematogênica de células tumorais para a ferida operatória.

Freqüentemente as recidivas locais estão associadas a metástases à distância^{8,9}. O tratamento nestas pacientes

envolve, além da cirurgia ablativa, a radioterapia e a quimioterapia⁷. Embora uma grande maioria das pacientes com recidivas locais ou ganglionares já apresente doença sistêmica microscópica, a ressecção da lesão, associada à reconstrução imediata do arcaço osteocartilaginoso, possibilita, em alguns casos, uma melhora na sobrevida e uma acentuada melhora na qualidade de vida, evitando as manifestações referentes à invasão tumoral local, tais como dor, erosão, sangramento, infecção e sobretudo um desconforto psíquico¹⁰. Soma-se a estes fatores o mau resultado que as técnicas convencionais de radioterapia e quimioterapia oferecem em tais condições¹¹. Em torno de

35% das pacientes com recidiva local não evidencia doença sistêmica, sendo que nestes casos a abordagem cirúrgica radical possibilita o controle da doença, justificando a agressividade do procedimento necessário em tais casos¹².

Neste artigo, os autores querem enfatizar o tratamento das recidivas locais que comprometem a espessura da parede torácica, exigindo a abertura do tórax e o sacrifício de estruturas para uma satisfatória margem de segurança. Serão relatados somente os casos em que tiveram de ressecar grandes extensões da parede torácica incluindo pele, partes moles, ossos, cartilagens e estruturas intratorácicas. A reconstrução foi realizada com técnica desenvolvida pelos autores, criando uma nova alternativa ao alcance de uma equipe multidisciplinar que se dedique ao tratamento do câncer de mama.

MÉTODO E RESULTADOS

Quatro pacientes, no período de abril/91 a setembro/92, com recidiva local de neoplasia maligna da mama, tratadas por mastectomia simples ou mastectomia radical

modificada, foram submetidas a ressecção de toda a espessura da parede torácica com reconstrução plástica imediata.

A ressecção foi realizada sem a preocupação de preservar tecidos para o fechamento da ferida operatória. O local da recidiva foi marcado com ampla margem de pele radial em torno de lesão, ou lesões, quando a recidiva se tratava de múltiplos nódulos (figura 1). O mesmo procedimento foi adotado, incluindo biópsias de congelação, quando havia extensão da lesão para a pleura parietal, músculos intercostais, costelas, esterno e conteúdo mediastinal. Em um caso, o II, III, IV e V arcos costais foram ressecados numa extensão de 54 cm² e nos três casos remanescentes a ressecção incluiu o manúbrio esternal, o terço superior do corpo do esterno, o I, II, III, e IV arcos costais, bilateralmente, e os terços internos de ambas as clavículas (figuras 2 e 3). Em um desses casos houve necessidade de

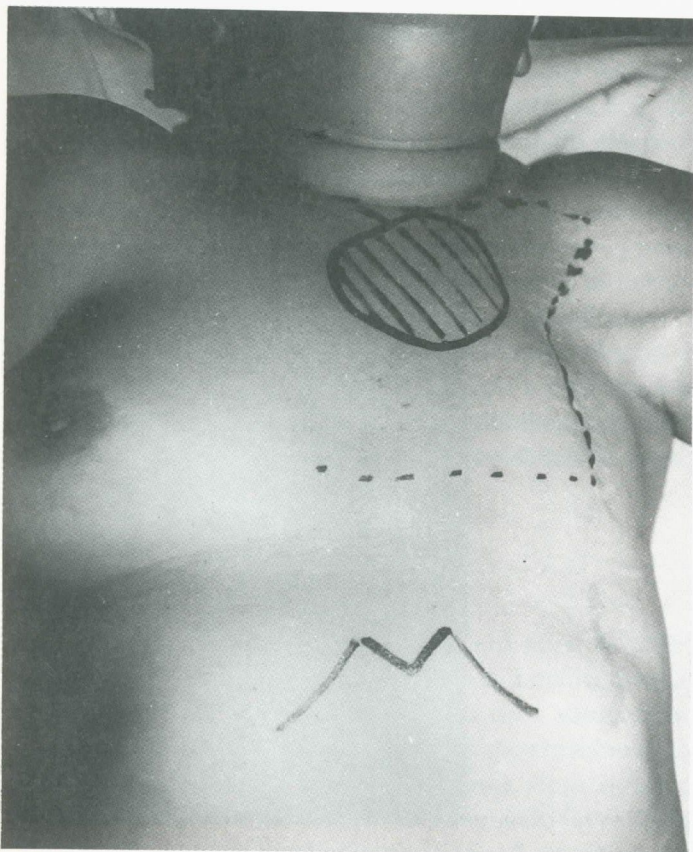


Figura 1 - Fotografia com desenho esquemático do local da recidiva e a incisão cirúrgica.



Figura 2 - Fotografia mostrando o defeito após a ressecção com margem, expondo os cotos das clavículas, os pulmões e estruturas do mediastino.

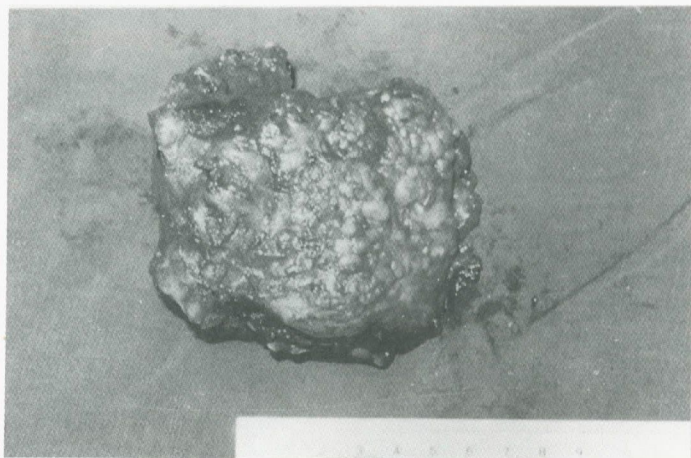


Figura 3 - Fotografia da peça cirúrgica obtida com a ressecção em monobloco da recidiva, medindo 54 cm², incluindo 1/3 interno das clavículas, parte de arcos costais bilaterais, 1/3 superior do esterno.

ligadura da veia braquiocefálica esquerda decorrente de invasão tumoral por extensão extranodal da cadeia mamária interna.

A reconstrução nestes casos foi realizada com uma nova alternativa de reconstrução da parede torácica, criada pelos autores, que consiste na confecção de uma tela com fios de aço 2-0, ligando verticalmente os arcos costais inferior e superior que não foram ressecados e horizontalmente, com o mesmo tipo de fio, os cotos das costelas ressecadas formando assim uma tela (figura 4) para a sustentação dos retalhos musculares ou miocutâneos para a cobertura do defeito da parede torácica, com melhor e mais rápida recuperação pós-operatória (figuras 5, 6 e 7).

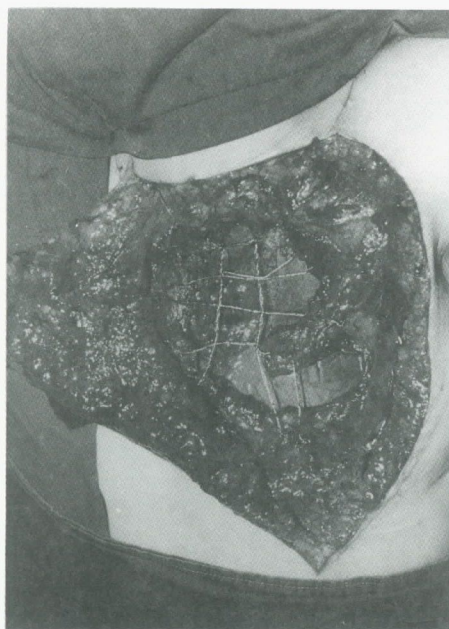


Figura 4 - Fotografia da tela de fio de aço 2.0 sendo confeccionada.

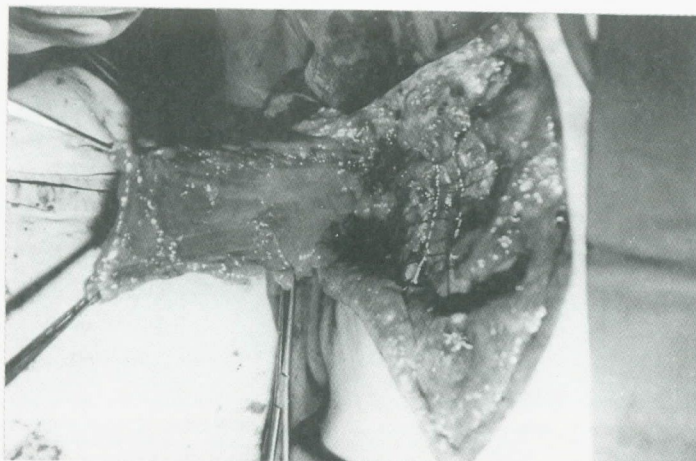


Figura 5 - Retalho do músculo peitoral maior contralateral usado para recobrir a tela.

Paciente 1

M.M.S.A., 44 anos, foi submetida há oito anos a mastectomia radical modificada por carcinoma ductal infiltrante da mama direita, T2NOMO, sem nenhuma outra modalidade terapêutica complementar. Após 6 anos de seguimento apresentou recidiva em cadeia mamária interna ipsilateral, tendo sido submetida a radioterapia e quimioterapia com adriamicina, ciclofosfamida, fluorouracil,



Figura 6 - Aspecto do retalho muscular colocado sobre a tela.

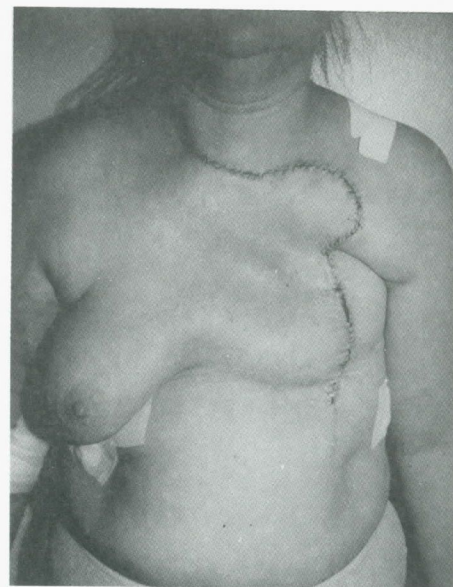


Figura 7 - Aspecto final em pós-operatório imediato.

vincristina, sem resposta terapêutica. Foi submetida em setembro de 1992 a ressecção ampla da tumoração, com peça operatória de 14x9 cm que incluía terços internos das clavículas, I, II, III e IV arcos costais bilaterais, manúbrio esternal, terço superior do esterno e ligadura de veia braquiocefálica esquerda por extensão direta de gânglio da cadeia mamária interna. A reconstrução foi realizada pela confecção da tela de aço já referida e cobertura do defeito com retalho do músculo peitoral maior contralateral e pele adjacente. Evoluiu no pós-operatório com edema transitório do membro superior esquerdo. Fez recidiva em ossos e fígado 3 meses após o procedimento e foi a óbito 8 meses após a recidiva sistêmica, sem evidência de doença loco-regional.

Paciente 2

E.M.S.A., 48 anos, submetida a mastectomia radical modificada à esquerda em 1988 em outra instituição, radioterapia complementar e quimioterapia adjuvante. Em julho/91 desenvolveu recidiva no plastrão, tendo sido submetida a um reforço de radioterapia, sem resposta.

Desenvolveu em seguida recidiva na cadeia mamária interna ipsilateral, quando se submeteu a quimioterapia de segunda linha com fluorouracil, epirubicina e ciclofosfamida por 5 ciclos, sem resposta terapêutica. Em março de 1992 foi realizada ressecção ampla da parede torácica com peça cirúrgica de 13x12 cm que incluía os terços internos das clavículas, manúbrio esternal, I, II, III e IV arcos costais bilaterais, terço superior do esterno e tegumento comprometido. A reconstrução foi realizada com tela de aço, retalho muscular do peitoral maior contralateral e pele adjacente. Evoluiu sem complicações e após 9 meses de seguimento a parede torácica mostra-se livre de doença, porém com o aparecimento de metástases ganglionares na fossa supraclavicular esquerda. Fez derrame pleural 18 meses após o procedimento cirúrgico e evoluiu com linfangite e foi a óbito após 1 mês de tratamento do derrame pleural, através de pleurodese, sem evidência de doença loco-regional.

Paciente 3

D.B.S., 39 anos, apresentava em abril de 1989, tumoração que comprometia quase toda a mama direita e axila ipsilateral livre de metástases. Foi submetida a mastectomia simples e o anatomopatológico revelou tratar-se de fibrossarcoma grau III de anaplasia. Após 3 anos de seguimento apresentou recidiva local quando foi realizada toracectomia com peça cirúrgica de 16x12 cm que incluía os terços internos das clavículas, manúbrio esternal, terço superior do esterno, I, II, III e IV arcos costais bilaterais e

tegumento comprometido. A reconstrução se fez através de tela de aço e retalho miocutâneo do grande dorsal. Submeteu-se em seguida a radioterapia complementar e evoluiu sem complicações, encontrando-se sem evidência de doença após 4 anos e 5 meses de *follow up*.

Paciente 4

M.D.C., 51 anos, em março de 1990 foi submetida a mastectomia radical modificada à esquerda, por carcinosarcoma da mama. Apresentou recidiva local após 5 meses, quando foi submetida a ressecção da tumoração de partes moles com peça de 3x2,2 cm e a reconstrução realizada com retalho cutâneo local. O anatomopatológico foi de osteossarcoma grau III de anaplasia. Realizou-se então radioterapia como tratamento complementar. Em seguida apresentou nova recidiva desta vez em arcos costais, sob o retalho cutâneo. Foi então realizada toracectomia com peça cirúrgica de 9x6 cm que incluiu o II, III, IV e V arcos costais esquerdos. A reconstrução foi realizada com a tela de aço e cobertura com retalho do músculo reto abdominal contralateral e pele da região. Evoluiu sem intercorrências e atualmente se encontra sem evidência de doença 5 anos e 1 mês após a cirurgia.

DISCUSSÃO

Apesar de parecer que a recidiva local pós-mastectomia não afeta a sobrevida global em pacientes com câncer de mama avançado ou mesmo com doença inicial, as manifestações locais podem ser devastadoras para os pacientes¹⁹. Recidiva local seguida do tratamento primário do câncer de mama, varia de 5% no estágio clínico I até cerca de 25% nos estágios clínicos II e III. Estas recidivas se associam com metástases a distância, em 60 a 100% dos casos¹⁸. Recidiva na parede torácica por câncer de mama é resultante de uma variedade de fatores anatômicos e biológicos. O mais comum é o crescimento de metástases resistentes, tanto no sítio da cirurgia primária como metástases microscópicas em múltiplos locais a distância. Nesta situação, a recidiva em parede torácica representa um fator preditivo de doenças sistêmicas que se manifesta geralmente entre um e quatro meses¹⁶. Por outro lado, a recidiva local pode resultar de células residuais no campo operatório na ausência de doença sistêmica. Os locais mais comuns de recidiva são a cicatriz cirúrgica prévia, nódulos cutâneos ou subcutâneos e infiltração por células carcinomas da fáscia do músculo peitoral maior ou músculos intercostais. Pode também ocorrer invasão lítica do esterno e costelas pelo tumor ou extensão extracapsular de gânglios

mamários internos. Existe também recidiva com padrão inflamatório com invasão linfática microscópica intradérmica após cirurgia curativa para o carcinoma ductal invasivo não inflamatório. Recidiva na cicatriz cirúrgica é devida provavelmente a implantes microscópicos de células malignas durante a cirurgia curativa. A maioria das recidivas nodulares é cutânea ou subcutânea e provavelmente representa infiltração de linfáticos intradérmicos ou implantantes subdérmicos com invasão da epiderme. Recidiva local por tecido mamário residual depois de mastectomia é rara. Os resultados da sobrevida a longo prazo com cirurgia ou radioterapia isolada para os pacientes com recidiva local é pobre¹⁶. Probstfeld e col. estudaram 106 pacientes que desenvolveram recidiva na parede torácica depois do tratamento com a mastectomia radical, mastectomia radical modificada ou mastectomia simples¹³. As pacientes foram tratadas com a excisão simples da recidiva, radioterapia exclusiva ou excisão simples com um

seguimento de 6 meses a 12 anos. A excisão cirúrgica simples, mostrou recidiva em 62% dos casos, a radioterapia exclusiva 83% e a combinação de cirurgia e radioterapia em 30% dos casos. Outros autores fizeram uso de quimioterapia intra-arterial seguida de cirurgia, radioterapia e consolidação com quimioterapia sistêmica^{14,15} e conseguiram controle local em 15 de 16 pacientes que foram tratados com este método em 5 anos de seguimento.

A recidiva em parede torácica após mastectomia continua sendo um grande problema. Nossos dados e de outros autores sugerem que a cirurgia agressiva associada a quimioterapia e radioterapia podem proporcionar uma melhor qualidade de vida e em alguns casos uma maior sobrevida livre de doença. A reconstrução da parede torácica com tela de aço confeccionada durante o ato operatório, com fios de aço 2-0, representa uma alternativa barata e acessível a quaisquer instituições em nosso meio.

KEY WORDS

Breast cancer;
Local recurrence;
Surgical technique.

ABSTRACT

LOCAL RECURRENCE OF BREAST CANCER: RESECTION OF THE CHEST WALL WITH A NEW RECONSTRUCTION TECHNIQUE

The authors present a new technique for the reconstruction of the chest wall after major resection for local recurrence of breast cancer. Four patients were submitted to resection of all thickness of the chest wall and its reconstruction was done through using a mesh prepared during the operation, with 2.0 steel suture threads. No post-operative complications were observed and two patients died 19 and 21 months due to systemic disease. Two patients are alive without evidence of the disease 53 and 61 months after the surgery.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AUCHINCLOSS H. The nature of local recurrence following radical mastectomy. *Cancer* 1958; 11: 611-619.
2. BEDWINK JM, LEE J, FINEBERG B et al. Prognostic indicators in patients with isolated local-regional recurrence of breast cancer. *Cancer* 1981; 47: 2232-2235.
3. CHEN KK, NONTAGUE ED, OSWALD MJ. Results of irradiation in the treatment of locoregional breast cancer recurrence. *Cancer* 1985; 56: 1269-1273.
4. CHU FHC, LIN F, KIM JH et al. Locally recurrent carcinoma of radiation therapy. *Cancer* 1976; 37: 2677-2681.
5. DONEGAN WL, PEREZ-MESA CM, WATSON RF. A biostatistical study of locally recurrent breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1966; 122: 529-540.
6. GILLILAND MD, BARTON RM, COPELAND EM III. The implications of local recurrence of breast cancer as the first site of therapeutic failure. *Ann Surg* 1983; 197: 284-287.
7. GHOSSEIN N, VILCOQ J, STACEY P et al. Conservation surgery and radiotherapy in the treatment of localized breast cancer. A retrospective analysis. *Front Radiat Ther Oncol* 1983; 17: 102-109.
8. HELLMAN S, HARRIS J, CANELLOS G et al. Cancer of the breast. In De Vita V, Hellman S, Rosenberg S: *Cancer – Principals and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Company, pp 914-962, 1990.
9. HORTOBAGYI G. Comprehensive management of locally advanced breast cancer. *Cancer* 1990; 66: 1387-1391.

10. LEFFALL L. Surgical management of metastatic and locally advanced breast cancer. In Feig S, McLelland R.: Breast Carcinoma: Current Diagnosis and Treatment. New York: Masson, p. 505-511, 1993.
11. McKENNA JR RJ, McMRURTREY MJ, LARSON DL, et al. A perspective on chest wall resection in patients with breast cancer. Ann Thorac Surg 1984; 38: 482-487.
12. MUELLER C. Perspectives on primary treatment, local recurrence, and ultimate outcomes: Statistics on breast carcinoma. In Gant T, Vasconez L: Postmastectomy Reconstruction. Baltimore: Williams & Wilkins, pp 5-17, 1988.
13. PROBSTFELD M, O'CONNELL T. Treatment fo locally recurrent breast carcinoma. Arch Surg. 1989; 124: 1127-1130.
14. STEPHENS F. Intraarterial induction chemotherapy in locally advanced stage III breast cancer. Cancer 1990; 66: 645-650.
15. STEPHENS F, HARKER G, CREA P et al. Intraarterial chemotherapy as treatment in advanced and fungating primary breast cancer. Lancet 1980; 2: 435-438.
16. STOTTER A, McNEESE M, AMES F, OSWALD M et al. Predicting the rate and extent of locoregional failure after breast conservation therapy for early breast cancer. Cancer 1989; 64: 2217-2225.
17. TOONKEL LM, FIX I, JACOBSON LH et al. The significance of local recurrence of breast cancer as the first site of therapeutic failure. Ann Surg 1983; 197: 284-287.
18. VALAGUSSA P, BONADANNA G, VERONESI U. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy: Analysis of 71 consecutive patients. Cancer 1978; 12: 1170-1178.
19. WILSON R. Surgical management of locally advanced and recurrent breast cancer. Cancer 1984; 53: 752-757.

Endereço para correspondência:

Wilmar José Manoel

Rua 261-A esq. c/ 242, 1.174

74 603-190 - Goiânia - GO



Filomena M. Carvalho
Alfredo Carlos S. D. Barros
José Aristodemo Pinotti

Trabalho realizado na Clínica
Ginecológica da Faculdade de
Medicina da USP e Centro de
Referência da Saúde da Mulher,
em São Paulo.

CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* DE MAMA: BASES HISTOPATOLÓGICAS E ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

Rev bras Mastol 1996; 6:86-94

UNITERMOS

Câncer de mama;
Carcinoma ductal *in situ*.

RESUMO

O carcinoma ductal *in situ* da mama (CDIS) é uma proliferação epitelial neoplásica, constituída por células de padrão ductal, que assumem diversos tipos de arranjo e não invadem a membrana basal ao exame histopatológico. Conforme o arranjo o CDIS pode ser classificado em cribiforme, micropapilar, sólido e papilífero. Em qualquer um dos tipos pode haver necrose central, denominada comedonecrose. A presença de comedonecrose e o alto grau nuclear conferem ao CDIS características de maior agressividade. Os autores discutem os fatores prognósticos relacionados ao CDIS e comentam as estratégias de tratamento possíveis. É proposta conduta de tratamento cirúrgico conservador, tipo ressecção local ampliada, sem dissecação axilar, seguida de radioterapia, como conduta de rotina. Em casos particulares entretanto, pode ser indicada a mastectomia total e/ou a dissecação axilar de nível I.

O incentivo ao rastreamento mamográfico para detecção precoce do câncer de mama tem provocado um sensível aumento na prevalência dos carcinomas não invasivos. Em nossa experiência em laboratório de clínica particular observamos um aumento na frequência de carcinoma intraductal, que passou de 7,7% entre as lesões diagnosticadas primariamente através dos sinais clínicos, para 27,8% para pacientes assintomáticas, portadoras de imagem mamográfica não palpável⁴.

O acompanhamento de carcinomas *in situ* da mama vem nos mostrando que estas lesões não representam uma entidade única, de evolução previsível, mas um grupo de alterações com comportamento biológico variável, dependente de características intrínsecas à mesma, que se

traduzem através de apresentações clínico-patológicas diversas e que devem ser discutidas para que se aplique a estratégia de tratamento e seguimento mais eficiente para cada caso.

Esta revisão tem por objetivo relatar alguns dos aspectos já conhecidos sobre a morfologia e o comportamento biológico dos carcinomas *in situ* de mama, que devem ser considerados no planejamento terapêutico, permitindo que se aplique a terapêutica mais próxima do ideal, com os menores índices possíveis de recidiva e melhores resultados cosméticos, talvez o maior desafio da mastologia contemporânea.

Os carcinomas *in situ* ou não invasores de mama, são assim denominados porque as células neoplásicas, embora

com características malignas, não ultrapassam a membrana basal.

Os carcinomas *in situ* de mama podem ser subdivididos em carcinomas ductais *in situ* (CDIS) e carcinoma lobular *in situ* (CLIS). Tal classificação considera o fenótipo morfológico da célula neoplásica e não a localização da neoplasia, que pode, em ambos os casos, estar em ductos ou lóbulos. Embora a grande maioria dos CLIS se origine no lóbulo, ambas lesões têm origem na unidade ducto terminal-lobular.

O CLIS é definido histologicamente pela presença de mais de 50% dos ácidos ou ductulos de uma unidade ducto terminal-lobular totalmente preenchidos e distendidos às custas de proliferação epitelial monótona, constituída por células pequenas, não coesas, com alta relação núcleo-citoplasmática e hipercromáticas (figura 1). Se estas alterações ocorrem em menos da metade dos ácinos de uma unidade lobular, então a lesão é classificada como hiperplasia lobular atípica.

Os CDIS da mama é definido como proliferação epitelial neoplásica, intraductal ou intraductular, constituída por células de padrão ductal que assumem diversos tipos de arranjo e apresentam graus variáveis de atipia, sem sinais de ruptura da membrana basal ao exame histológico de rotina. Não excluem o diagnóstico de CDIS a reação desmoplásica periductal, nem a interrupção da membrana basal identificada por técnicas especiais, como a microscopia eletrônica ou exame imuno-histoquímico.

Os CDIS e CLIS apresentam comportamentos biológicos e clínicos tão distintos, que devem ser considerados em separado.

Os CDIS, além de marcadores de risco, são considerados lesões precursoras do câncer, porque na sua evolução natural, os casos não tratados evoluem para

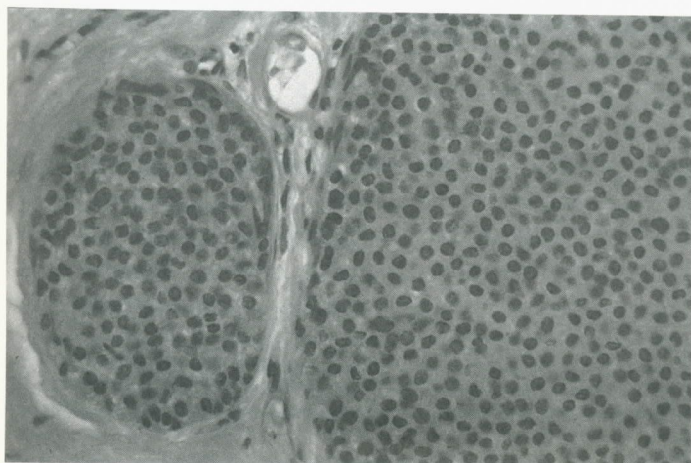


Figura 1 - Carcinoma lobular *in situ*: ácinos distendidos por população monótona de células (HE-400X).

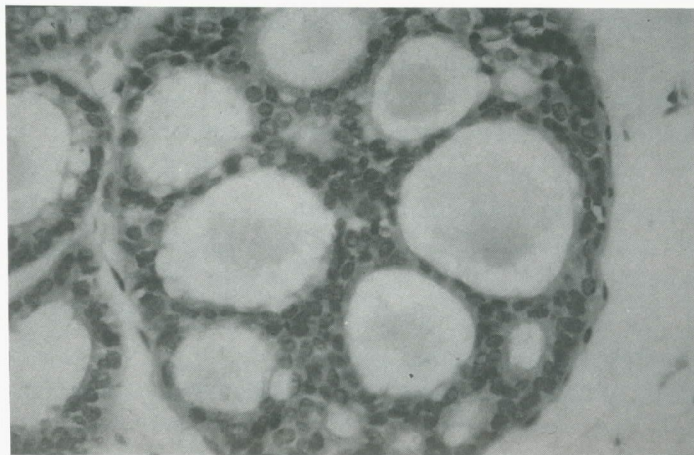


Figura 2 - Carcinoma intraductal cribriforme (HE-400X).

invasão entre 28 a 53% das vezes^{17,21}, ao passo que os CLIS devem ser considerados apenas como indicadores de risco para o carcinoma invasor, de qualquer tipo histopatológico e em igual probabilidade na mama contra-lateral¹⁰.

O conceito de CLIS foi apresentado por Foote e Stewart em 1941⁶. Desde então houve muitas discussões sobre o comportamento biológico destas lesões, questionando-se, sobretudo, se as mesmas eram realmente precursoras do câncer invasivo ou somente indicadoras de risco, situação que dispensaria, portanto, a denominação “carcinoma”, assim como esforços em distingui-las das hiperplasias atípicas.

A denominação “neoplasia lobular” foi proposta por Haagensen e col.¹⁰ em 1978, baseados no estudo de 211 pacientes portadoras de lesões que seriam classificadas como CLIS por outros autores. Destas pacientes, 17,1% desenvolveram carcinoma em uma das mamas, seguidas por período de 1 a 42 anos (mediana de 14 anos). Rosen e col.²² também encontraram desenvolvimento de câncer em ambas as mamas. Em seu material, o tipo histológico mais frequente foi o carcinoma ductal invasivo, seguido do carcinoma lobular infiltrativo e, mais raramente, carcinomas colóide e tubular.

Recentemente, Tavassoli³⁰ propôs a denominação “neoplasia lobular”, sugerindo uma graduação de 1 a 3 baseada na magnitude das alterações citológicas, arquiteturais e quantitativas. Neste sistema, o grau 1 corresponde às hiperplasias lobulares atípicas enquanto que o grau 3 inclui os casos clássicos de CLIS.

Mesmo sendo considerados à parte, os CDIS representam um grupo ainda heterogêneo. O conhecimento acerca de sua evolução foi até pouco tempo baseado no estudo de lesões diagnosticadas através de manifestação clínica, como nódulos palpáveis, doença de Paget ou fluxo papilar, o que representava já uma fase avançada da doença. Atualmente estas lesões são diagnosticadas através de

imagens mamográficas, em fase freqüentemente muito precoce. Além destas formas de detecção, o carcinoma intraductal pode ser um achado incidental nas ressecções por doenças benignas ou por finalidade estética.

Alguns autores puderam observar que o CDIS diagnosticado incidentalmente tem prognóstico melhor do que o diagnóstico é feito através de sinal clínico ou imagem mamográfica⁹.

A partir deste ponto, outros fatores têm sido considerados para melhor prever a distribuição da lesão na mama, o risco de recidiva e sua relação com o carcinoma invasivo, tais como tipo histológico, presença de comedonecrose, grau nuclear, extensão da lesão, margens cirúrgicas, marcadores moleculares e formas de tratamento.

FATORES PROGNÓSTICOS DO CDIS

A) Classificação histológica

A classificação histológica dos carcinomas intraductais baseia-se principalmente no arranjo arquitetural que as células neoplásicas assumem no espaço envolvido: cribriforme, micropapilar, sólido e papilífero. Alguns autores consideram o comedocarcinoma como um tipo histológico distinto dos demais, e outros admitem outros tipos como o carcinoma apócrino intraductal e o carcinoma hipersecretor³⁰.

As células neoplásicas, em todos os tipos, são, por definição, do tipo ductal, com graus variáveis de atipia e diferenciação e alteração apócrina.

O padrão cribriforme se caracteriza por proliferação epitelial que deixa espaços regulares, em geral redondos, de bordas nítidas (figura 2). O tipo micropapilar apresenta tufo de células neoplásicas fazendo saliência em direção ao



Figura 3 - Carcinoma intraductal micropapilar (HE-400X).

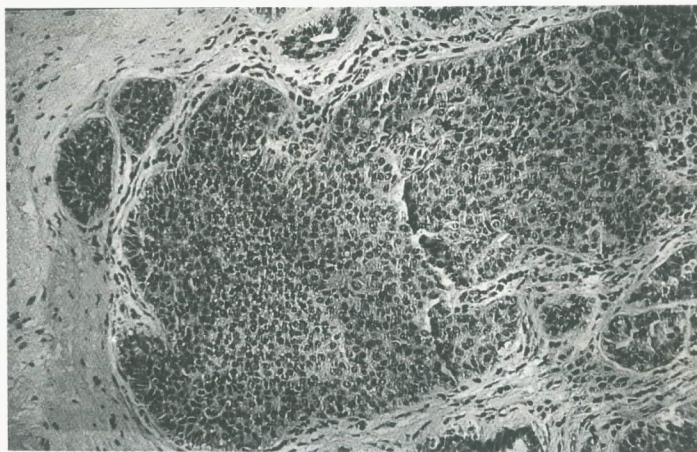


Figura 4 - Carcinoma intraductal sólido (HE-100X).

lúmen, desprovidos de eixo vascular (figura 3). O padrão sólido caracteriza-se pela distribuição das células neoplásicas ocluindo totalmente o espaço luminal dos ductos envolvidos (figura 4).

Estes diferentes subtipos podem coexistir, determinando formas mistas que ocorrem na metade dos casos aproximadamente.

O diagnóstico diferencial com as hiperplasias é muitas vezes difícil, sobretudo para os subtipos cribriforme, micropapilar e sólido. O diagnóstico de carcinoma depende de critérios citológicos, arquiteturais e extensão das alterações. Nos CDIS as células neoplásicas são monótonas e têm limites intercelulares nítidos, dispondo-se regularmente na estrutura envolvida, sem a participação de células mioepiteliais e sem os comemorativos das hiperplasias comuns, como o arranjo sincicial e a variação na forma dos núcleos. A coexistência de critérios de benignidade e malignidade suporta o diagnóstico de hiperplasia atípica. Nestes casos, o diferencial depende da extensão das alterações. O diagnóstico de CDIS é feito quando as alterações neoplásicas estão presentes em área de mais de 2mm, segundo Tavassoli³⁰ ou em pelo menos 2 espaços de acordo com Page e col.¹⁸.

Embora os critérios possam parecer claros, é inevitável que haja um certo grau de subjetividade, nos alertando para a possibilidade de um grupo de lesões proliferativas intraductais atípicas cujo comportamento biológico não pode ser precisado somente através de critérios morfológicos. Nestes casos, deve haver um perfeito entrosamento entre mastologista e patologista para que cada caso seja analisado individualmente quanto à conduta, levando-se em consideração extensão da lesão, grau de atipia nuclear e alterações associadas.

O padrão papilífero é encontrado em ductos maiores e é caracterizado por papilas verdadeiras complexas,

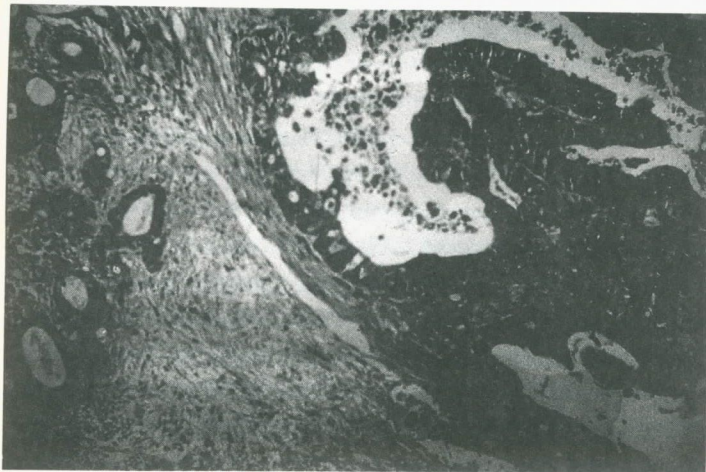


Figura 5 - Carcinoma papilífero intraductal (HE-100X).

apresentando eixo vascular, circundado por células neoplásicas sem participação do componente mioepitelial (figura 5).

O carcinoma intraductal cribriforme representa o tipo de melhor prognóstico no que se refere a risco de recidiva e microinvasão. Vem frequentemente associado ao carcinoma micropapilar que, apesar de apresentar baixo risco de microinvasão, mostra altas taxas de multicentricidade¹⁹. A grande maioria dos trabalhos tende a agrupar os tipos cribriforme e micropapilar, não só pela freqüente associação, mas pela apresentação radiológica similar e por apresentarem características histológicas relacionadas a melhor prognóstico, como menor tamanho, grau nuclear I ou II, e ausência de comedonecrose. De fato, embora exista uma tentativa de definir prognóstico a partir do tipo histológico, este depende, muito mais diretamente, das demais características de apresentação.

O carcinoma papilífero intraductal ou intracístico não infiltrativo representa uma entidade distinta dos demais subtipos histológicos do carcinoma intraductal. Incide em mulheres em faixa etária mais tardia e se origina no interior de cistos ou de ductos maiores, quando deve ser diferenciado dos papilomas intraductais. Apresenta-se geralmente como lesão macroscópica e única. Quando ocorre a invasão, esta se faz como carcinoma ductal invasivo. Na ausência de invasão podem ser seguramente tratados somente pela excisão local.

B) Comedonecrose

A necrose central que pode ocorrer nos CDIS é denominada comedonecrose e pode ser identificada em qualquer um dos subtipos histológicos descritos acima, freqüentemente associada a microcalcificações distróficas

(figura 6). A importância da comedonecrose dos CDIS foi enfatizada por vários autores^{15,19}. Para alguns autores a presença de necrose central define o comedocarcinoma, enquanto que outros reservam esta denominação desde que ela esteja associada a alto grau nuclear²⁰. Os comedocarcinomas apresentam taxa de microinvasão de 20% comparada com níveis de menos de 7% encontrada nas formas não comedo – quando deixam de ser considerados *in situ* – e taxa de recidiva após tratamento conservador de 8%, muito superior ao 1% visto nas demais lesões²⁹. Evidentemente, nestes resultados está embutida a influência do grau nuclear.

C) Grau nuclear

A importância da graduação nuclear como marcador de agressividade dos CDIS está bem demonstrada por vários autores^{5,12}. Embora possa haver alguma variação no sistema de graduação, ele basicamente inclui volume nuclear, distribuição da cromatina e características do nucléolo. Os núcleos podem ser pequenos (diâmetro equivalente ao de 1,5 hemácias), intermediários (diâmetro entre 1,5 e 3 hemácias), ou grandes (diâmetro maior do que 3 hemácias). A distribuição da cromatina pode ser uniforme, grosseira irregular, ou agrupada na periferia do núcleo. O nucléolo

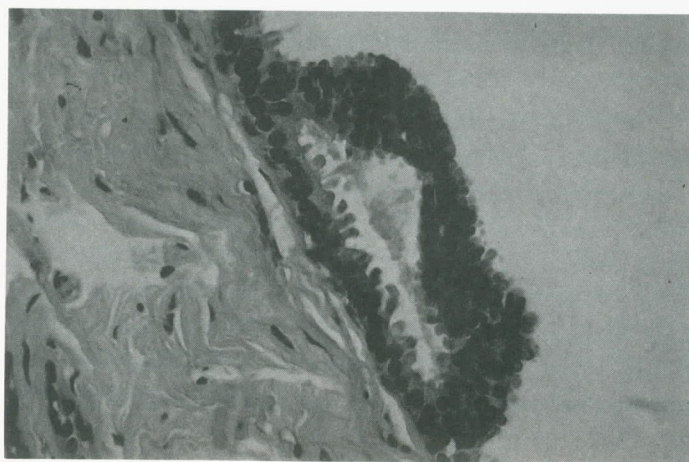


Figura 6 - Carcinoma intraductal cribriforme com comedonecrose central (HE-400X).

pode estar ausente ou presente e, nestes casos, pode ser basofílico ou eosinofílico, grande ou pequeno, e ainda de contornos regulares ou irregulares. Neoplasias de baixo grau apresentam núcleos pequenos, com cromatina densa e nucléolo ausente ou pequeno e basofílico. Em contrapartida, o alto grau é definido por núcleos grandes, vesiculosos e macronúcleolo eosinofílico.

Segundo Silverstein e col.²⁸, em Van Nuys, o grau nuclear é o melhor fator na previsão de recorrência de

pacientes tratadas com ressecção local e radioterapia, quando as taxas de recidiva local em 8 anos foram zero para o grau nuclear I, 10% para o grau nuclear II e 34% para o grau nuclear III.

A classificação de Van Nuys para o CDIS prevê a utilização do grau nuclear 3 para selecionar um grupo mais agressivo destas lesões (grupo 3). As demais lesões (graus nucleares 1 e 2), são subdivididas em grupos 1 e 2 baseados, respectivamente, na ausência ou presença de comedonecrose. A sobrevida livre de doença para os grupos 1, 2 e 3 em 8 anos foi de, respectivamente, 93%, 84% e 61%²⁸.

D) Extensão da lesão

Para o adequado planejamento terapêutico dos carcinomas intraductais deve ser considerada a extensão da neoplasia no tecido mamário. Lesões com menos de 2,5 cm no maior eixo pertencem a um subgrupo favorável ao controle local através da cirurgia conservadora²⁴. Lesões maiores tendem a mostrar maior risco de recidiva, chances de microinvasão oculta e até metástases axilares. Lagios encontrou microinvasão somente com mais de 45 mm e metástases axilares (2 em 87 casos) só foram detectadas em lesões extensas (>85mm) e de alto grau nuclear, com microinvasão demonstrável na peça cirúrgica. Em se demonstrando microinvasão, os casos deixam de ser considerados *in situ*¹⁵.

A avaliação da extensão do carcinoma intraductal no tecido mamário deve ser determinada histologicamente e não radiológica ou macroscopicamente. Para a obtenção desta informação os espécimes da exérese de lesões não palpáveis devem ser inteiramente submetidos a exame histológico, tomando-se cuidado para mapear todo o tecido de modo que, ao final da análise histológica, seja possível a determinação da real extensão da lesão e se a mesma é unifocal ou não. No caso de o carcinoma intraductal ser achado incidental em espécimes retirados por outras indicações, como mamoplastia ou exérese ou nódulos benignos, deve ser tentada a reconstituição da peça cirúrgica e proceder como para as lesões não palpáveis. Se isto não for possível pela fragmentação do material, seja pelo cirurgião ou patologista, a informação da extensão ficará prejudicada.

Lesões de baixo grau tendem mostrar maior relação entre extensão histológica e mamográfica do que as lesões de alto grau¹¹. Trabalhos recentes têm sugerido a utilização da ressonância eletromagnética na avaliação da extensão do CDIS, com vantagem sobre a mamografia.

E) Influência das margens cirúrgicas

Esta talvez seja a característica mais importante na condução dos carcinomas intraductais no que se refere a indicação de tratamento conservador.

A definição de margens cirúrgicas livres não têm critérios bem definidos. Alguns autores consideram a margem comprometida somente quando a lesão está claramente presente ao nível do plano de ressecção cirúrgica⁵. Entretanto, não raro, observamos que margens francamente comprometidas não se acompanham de neoplasia na peça cirúrgica complementar e, ao contrário, margens de ressecção próximas, porém livres, podem apresentar neoplasia residual na mama restante. Tal fato se deve à complexidade da árvore ductal, fazendo com que componentes da mesma lesão possam se apresentar aparentemente descontínuos. Este é também o motivo pelo qual os índices de multifocalidade e mesmo multicentricidade possam estar sendo superestimados. O conceito de multicentricidade utilizado no trabalho de Schwartz e col.²⁸ foi o da presença de lesão, no caso, carcinoma intraductal, em área ou quadrante fora do sítio da biópsia original. Para lesões originalmente localizadas na porção central da mama, correspondente ao cone do complexo aréolo-papilar, a neoplasia foi considerada multicêntrica quando focos adicionais foram encontrados além de 5,0 cm a partir do cone correspondente ao complexo aréolo-papilar. Multifocalidade, por sua vez, se refere a neoplasias no mesmo quadrante. Entretanto, com o estudo histológico seriado dos espécimes retirados por alteração radiológica, bem como com o estudo do tecido mamário circunjacente a neoplasias invasivas com o intuito de avaliar margens cirúrgicas, temos observado uma tendência de alguns tumores, *in situ* ou invasivos, à disseminação intracanalicular, o que justificaria o achado de multifocalidade ou mesmo multicentricidade em alguns casos. Outro dado que fala contra a importância da multicentricidade na recidiva é a constatação de que, depois de tratamento cirúrgico conservador da mama para CDIS, a maior parte das recidivas ocorrem no mesmo quadrante de lesão primitiva^{13,17}.

O risco de recidiva local pós-cirurgia conservadora é a principal preocupação quando se discute tratamento do CDIS, principalmente porque a recidiva pode ser *in situ* ou mesmo invasora. Na avaliação de cada caso devemos ter a garantia de que o risco de neoplasia residual na mama restante seja o menor possível, seja ela de origem multicêntrica, ou decorrente de comprometimento franco da margem cirúrgica, ou ainda proveniente de extensão intracanalicular. Neste sentido, muitos são os estudos que mostram que a insuficiência de margens cirúrgicas de

confiança constitui um dos fatores que interferem na capacidade de recidiva local ou falha do tratamento conservador^{5,8,11,23,26}.

Estas considerações deixam claro que é impossível se estabelecer uma única dimensão de segurança para as margens cirúrgicas, válidas para todos os casos, ou mesmo para todas as margens de um determinado caso.

Na avaliação das margens cirúrgicas temos levado em consideração diversos fatores, como o tamanho, tipo histológico, a localização topográfica do tumor na mama e o aspecto radiológico. Cientes da dificuldade em se documentar as margens após fixação da peça cirúrgica, preferimos o estudo intra-operatório da peça a fresco e acompanhada da radiografia intra-operatória. Nesta situação, estudamos o aspecto radiológico pré-operatório da mama, com atenção especial às alterações de densidade e ectasias ductais, e procedemos ao estudo citológico de todo o material, principalmente do tecido mamário aparentemente são que circunda a lesão principal. A citologia é extremamente sensível para detectar extensões intraductais. A espessura de uma margem de segurança depende do tipo histológico. Somos mais exigentes com lesões de graus moderado e intenso, particularmente aquelas com comedonecrose, que apresentam tendência à extensão intracanalicular. Nestes casos exigimos pelo menos 2 unidades lobulares completas e livres de neoplasia entre a margem e a lesão, desde que esta seja aparentemente localizada. Lesões difusas, sem limites, não têm condições de oferecer segurança com a ressecção parcial da mama.

O CDIS micropilar, embora de baixo grau, também exige ampla margem de segurança devido a freqüente multicentricidade. Já margens próximas do plano da fáscia muscular são consideradas livres independente da distância da margem cirúrgica. Por outro lado, se a margem mais próxima estiver topograficamente relacionada a uma área de tecido mamário denso vista radiologicamente ou se a margem é correspondente à região retro-areolar, mais propensa a extensão intracanalicular, optamos por uma margem mais ampla cuja extensão depende do tamanho da mama da paciente mas deve, de preferência, estar a mais de 2 unidades lobulares da neoplasia e a mais de 1,0 cm de distância.

F) Marcadores celulares

Vários marcadores celulares têm sido pesquisados com o objetivo de se avaliar o risco de recidiva dos CDIS. Entretanto, no geral, eles mostram relação direta com a avaliação histológica, não permitindo ainda discernir algum subgrupo especial, em que a graduação histológica seja falha.

Lesões de alto grau expressam marcadores celulares de agressividade, tais como, aneuploidia, alterações cromossômicas, elevada atividade proliferativa, proteína p53 e expressão de oncogenes (c-erb-B2). O estudo dos receptores hormonais (ER e PgR) também tem sido pesquisados, mas sem acrescentar na prática alguma vantagem sobre a caracterização histopatológica^{3,16}.

ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

A definição do tratamento ideal para os CDIS é extremamente controversa. A mastectomia total cura praticamente todas as pacientes, e representa um padrão de referência para comparação de resultados de outras técnicas. Mas se constitui em um tratamento excessivo para a maioria dos casos.

A baixa freqüência destas neoplasias na era pré-mamográfica fez com que muitos fatores influentes na apresentação e no comportamento biológico destas lesões fossem desconhecidos e, portanto, desconsiderados para a escolha do tratamento, em geral a mastectomia simples ou radical modificada. Tais formas mutilantes de tratamento se justificavam pelas altas taxas de multicentricidade e possibilidade de recidiva local da doença e se sustentaram por longo tempo como única alternativa cirúrgica, por controlarem local e sistematicamente a doença, sem risco de recidiva.

Porém, o início dos anos 80 marcou uma revolução no tratamento cirúrgico do câncer de mama, com a consagração da quadrantectomia e dissecação axilar seguida de radioterapia da mama para tumores invasores iniciais. Logo se salientou o aparente paradoxo de se indicar cirurgia conservadora para uma neoplasia invasiva e mastectomia para lesão pré-invasiva e começaram a surgir protocolos controlados sugerindo a ressecção local, com ou sem radioterapia para CDIS.

Atribui-se a Lagios e col., em 1982, a primeira publicação mudando o enfoque do tratamento cirúrgico, porque encontraram apenas 6% de recidiva local após excisão local¹⁴. Os mesmos autores, mais tarde, em 1990, referiram taxa de recidiva de 12,6% em pacientes tratadas por ressecção local, sem radioterapia¹⁵; dados comparáveis aos de Arnesson e col.² que encontraram 13,1%. Lagios atribui maiores taxas de recidiva à falta de adequada correlação anátomo-radiológica e conseqüentes margens cirúrgicas inadequadas¹⁵. A radioterapia local após cirurgia conservadora tem valor discutível, mas a maioria dos grupos puderam demonstrar a redução das taxas de recidiva local após cirurgia conservadora utilizando-se a radioterapia pós-operatória^{5,7,25}.

No planejamento terapêutico devem ser consideradas as possibilidades de multicentricidade, recidiva local, risco de microinvasão e metástase axilar. Os dados acumulados até o presente apontam muitas características morfológicas indicadoras de comportamento biológico.

Schwartz e col.²⁴ sugerem que pacientes portadoras de carcinoma intraductal medindo até 2,5 cm no maior eixo de tipo não comedo possam ser poupadas da mastectomia e radioterapia devido à improbabilidade de sofrerem recidiva. Andersen e col.¹ propõem tratamento conservador para lesões localizadas e a mastectomia para as formas difusas.

Silverstein e col.²⁸ apresentaram 300 casos de CDIS verdadeiros (sem microinvasão), talvez a mais expressiva publicação a respeito, e definem as bases do tratamento através da integração dos parâmetros histopatológicos. Das 300 pacientes seguidas, 167 fizeram mastectomia e 133 excisão local e radioterapia. Não houve randomização, os casos foram consecutivos e aqueles com lesões maiores de 4 cm, multicêntricos e envolvimento de margens que não se submeteram a re-excisão, foram tratados por mastectomia, ao passo que as pacientes portadoras de lesões menores de 4 cm, com margens de ressecção cirúrgica livres com limite de segurança de pelo menos 1 mm, foram tratadas com excisão local e radioterapia (40-50 Gy na mama toda e mais 16-20 Gy de "boost"). Dois casos entre as mastectomizadas (1,1%), ambos com grau nuclear III e tipo comedo sofreram recorrências invasivas na parede torácica e posteriormente metástases ósseas, e estavam vivos por ocasião da publicação. Entre os casos tratados com excisão local e radioterapia, 16 (12%) – 12 comedo e 4 não comedo – apresentaram recidivas locais, das quais 8 (50%) foram invasivas. Todas as recidivas ocorreram no mesmo quadrante do tumor inicial. A sobrevida livre de doença foi menor no grupo tratado conservadoramente, mas não houve diferença estatística significativa entre as curvas de sobrevida global.

Com base em dados multicêntricos colaborativos, que permitiram incluir 333 pacientes tratadas conservadoramente, com e sem radioterapia, Silverstein e col.²⁷

propuseram um índice prognóstico de recidivas locais baseado na classificação histológica, tamanho e margens cirúrgicas, denominado índice de van Nuys (tabela 1). Este índice se baseia na soma de pontos analisando-se os parâmetros e permite discriminar 7 grupos, com pontuação variando de 3 a 9. Considerando que nos casos com pontuação 3 e 4 não houve benefício com radioterapia e analisando-se as curvas evolutivas, foi proposto que pacientes com CDIS e pontuação 3 e 4 devem receber excisão local; 5, 6 e 7 excisão local mais radioterapia; 8 e 9 mastectomia total.

A complementação com radioterapia das pacientes tratadas com ressecções parciais da mama também é assunto controverso, mas a maior parte dos trabalhos comparativos demonstrou benefício na associação de radioterapia⁵.

Quanto à dissecação axilar, ela só se justifica se o caso puder não corresponder a um verdadeiro carcinoma *in situ*. Silverstein e col.²⁷ utilizaram a dissecação axilar em 183 casos e não constataram nenhuma vez comprometimento linfonodal, por isso a limpeza axilar deixou de ser feita no restante de casuística (total de 300 casos). Na decisão de amostragem axilar devem ser considerados os parâmetros que possam sugerir risco de microinvasão.

Um último aspecto merece ainda ser comentado em termos de estabelecimento de estratégias de tratamento. A presença de fluxo papilar sanguinolento aumenta a chance de recidivas em casos tratados conservadoramente e irradiados. Desde modo, parece que a ocorrência de fluxo papilar hemorrágico contra-indica a ressecção local isolada e obriga pelo menos a radioterapia e até favorece a indicação mais liberal de mastectomia para estes casos.

ROTEIRO DE CONDUTA SELETIVA

No estado atual de conhecimento sobre o tratamento do CDIS, em função do que foi exposto, a melhor conduta deve ser individualizada, sempre respeitando a opinião particular da paciente e comunicando a ela todos os fatores

Tabela 1
Índice prognóstico de recidiva para CDIS de Van Nuys (Silverstein e col.)²⁷

Característica	1 Ponto	2 Pontos	3 Pontos
Tamanho (mm)	≤15	16-40	≥41
Limite das margens (mm)	≥10	1-9	<1
Classificação Patológica	grau nuclear 1 e 2 sem comedonecrose	grau nuclear 1 e 2 com comedonecrose	grau nuclear III com ou sem comedonecrose

a serem considerados na escolha terapêutica e os respectivos riscos.

Como regra geral preferimos a cirurgia conservadora, porque a exemplo do que acontece nos tumores invasivos iniciais, as taxas maiores de recidiva local nestes casos não implicam em piora da sobrevida global, e existem grandes benefícios estéticos e emocionais com a preservação da mama. Preconizamos a ressecção local, com avaliação das margens de ressecção no período intra-operatório, seguida de rotina da radioterapia complementar na mama, visto que ainda não estamos convencidos da segurança de se dispensar a radioterapia em certos casos.

A mastectomia total é indicada para os casos de tumores maiores que 4 cm (palpáveis ou não), ou quando não há possibilidade de se garantir margens cirúrgicas livres com a quadrantectomia, sem levar a um comprometimento inaceitável da estética mamária ou ainda se assim for o desejo da paciente. Nestes casos, optamos pela reconstrução mamária imediata.

Como realizamos exame anatomopatológico intra-operatório, mesmo para lesões não palpáveis, nos casos de maior agressividade e maior risco de microinvasão, como grau nuclear III e/ou presença de comedonecrose, executamos também a dissecação axilar de nível I.

KEY WORDS

Breast cancer;
Ductal carcinoma in situ.

ABSTRACT

DUCTAL CARCINOMA *IN SITU*: HISTOPATHOLOGICAL BASIS AND TREATMENT STRATEGIES

Breast ductal carcinoma in situ (DCIS) is an epithelial neoplastic proliferation, formed by ductal pattern cells, which may present several subtypes, and without infiltration of the basement membrane. According to the cells arrangement it is possible to classify DCIS in cribriform, micropapillary, solid and papillary. In any of the types it is possible to occur central necrosis, named comedonecrosis. The presence of comedonecrosis and high nuclear grade represent greater aggressiveness. The authors discuss the prognostic factors related to DCIS and comment the treatment strategies. It is proposed a conservative treatment for DCIS, based on wide resection, without axillary dissection, followed by radiotherapy, as a routine. In certain cases, however, it is possible to indicate total mastectomy and/or level I axillary dissection.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDERSEN J, BLICHERT-TOFT M, DYREBERG U. In situ carcinomas of the breast. Types, growth pattern, diagnosis, and treatment. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13: 105-111.
2. ARNESSON LG, SMEDS S, FAGERBERG G, GRÖNTÖFT O. Follow-up to two treatment modalities for ductal cancer in situ of the breast. *Br J Surg* 1989; 76: 672-5.
3. BOBROW LG, HAPPERFIELD LC, GREGORY WM et al. The classification of ductal carcinoma in situ and its association with biological markers. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 199.
4. CARVALHO FM, ZECCHI DE SOUZA A, BARROS ACSD et al. Carcinoma mamário não palpável: estudo radiológico e histológico de 36 casos. X Congresso Brasileiro de Mastologia, Natal(RN), 18-22 de setembro de 1995.
5. FISHER ER, CONSTANTINO J, FISHER B et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal Carcinoma (Ductal Carcinoma In Situ). *Cancer* 1995; 75: 1310-1319.
6. FOOTE FWJR, STEWART FW. Lobular carcinoma in situ: a rare form of mammary cancer. *Am J Pathol* 1941; 17: 491-496.

7. FOWBLE B. The role of radiotherapy in the treatment of ductal carcinoma *in situ* – the challenge of the 1990s. *Breast J* 1996; 2: 45-51.
8. FRYKBERG ER, BLAND KI. Overview of the biology and management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1994; 74: 350-61.
9. GUMP FE, JICHA DL, OZZELLO L. Ductal carcinoma in situ (DCIS): a revised concept. *Surgery* 1987; 102: 790-5.
10. HAAGENSEN C, LANE N, LATLES R, BODIAN C. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma - in situ) of the breast. *Cancer* 1978; 42: 737-740.
11. HOLLAND R, HENDRICKS JHCL, VEERBEK ALM et al. Extent, distribution, and mammographical histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1990; 355: 519-522.
12. HOLLAND R, PETERSE JL, MILLIS RR et al. Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 167-180.
13. LAGIOS MD, MARGOLIN FR, WESTDAHL PR, ROSE MR. Mammographically detected duct carcinoma "in situ": frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer* 1989; 63: 618-24.
14. LAGIOS MD, WESTDAHL PR, MARGOLIN FR, ROSE MR. Duct carcinoma *in situ*: relationship of non invasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymphnode metastases and short-term treatment failures. *Cancer* 1982; 50: 1309-1314.
15. LAGIOS MD. Duct carcinoma in situ. *Pathology and treatment. Surg Clin North Am* 1990; 70: 853-871.
16. LEAL CB, SCHMITT FC, BENTO MJ et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. Histologic categorization and its relationship to ploidy and immunohistochemical expression of hormone receptors, p52 and c-erb-B2 protein. *Cancer* 1995; 75: 2123-2131.
17. PAGE DL, DUPONT WD, ROGERS LW et al. Intraductal carcinoma of the breast: follow-up after biopsy only. *Cancer* 1982; 49: 751-758.
18. PAGE DL, DUPONT WD, ROGERS LW et al. Atypical hyperplastic lesions of the female breast: a long-term follow-up study. *Cancer* 1985; 55: 2698-2708.
19. PATCHEFSESKY AS, SCHWARTZ GF, FINKELSTEIN SD et al. Heterogeneity of intraductal carcinoma of the breast. *Cancer* 1989; 63: 731-741.
20. POLLER DN, SILVERSTEIN MJ, GALEA M et al. Ideas in pathology. Ductal carcinoma in situ of the breast: a proposal for a new simplified histological classification association between cellular proliferation and c-erb-B-2 protein expression. *Mod Pathol* 1994; 7: 257-262.
21. ROSEN PP, BRAUN DW. The clinical significance of preinvasive breast carcinoma. *Cancer* 1980; 46: 919-925.
22. ROSEN PP, LIEBERMAN PH, BROWN DW JR et al. Lobular carcinoma – *in situ* of the breast: detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am J Surg Path* 1978; 2: 225-251.
23. SCHNITT SJ, ABNER A, GELMAN R et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994; 74: 1746-1756.
24. SCHWARTZ GF, FINKELSTEIN GC, GARCIA JC, PATCHEFSESKY AS. Subclinical ductal carcinoma in situ of the breast. Treatment by local excision and surveillance alone. *Cancer* 1992; 70: 2468-2474.
25. SILVERSTEIN MJ, BATH A, POLLER DN et al. Ten years results comparing mastectomy to excision and radiation therapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1425-1427.
26. SILVERSTEIN MJ, GIERSON ED, COLBURN WJ et al. Can intraductal breast carcinoma be excised completely by local excision? Clinical and pathologic predictors. *Cancer* 1994; 73: 2985-2989.
27. SILVERSTEIN MJ, LAGIOS MD, GRAIG PH et al. The Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ. *Breast J* 1996; 2: 38-40.
28. SILVERSTEIN MH, POLLER DN, WAISMAN JR et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet*, 1995; 345: 1154-1997.
29. SILVERSTEIN MJ, WAISMAN JR, GAMAGAMI P et al. Intraductal carcinoma of the breast (208 cases): clinical factors influencing treatment choice. *Cancer* 1990; 66: 102-108.
30. TAVASSOLI FA. *Pathology of the breast*. Appleton & Lange, Norwalk, 1992.

Endereço para correspondência:

Filomena M. Carvalho
Rua Afonso Brás, 525/31
04511-011 - São Paulo - SP



Ismael Dale Cotrim G. da Silva
Edmund Chada Baracat
Geraldo Rodrigues de Lima

*Trabalho realizado na Disciplina
de Ginecologia da Escola Paulista
de Medicina da Universidade
Federal de São Paulo.*

ANGIOGÊNESE TUMORAL

Rev bras Mastol 1996; 6:95-101

UNITERMOS

Angiogênese;
Neoformação vascular;
Câncer de mama.

RESUMO

Os autores fazem revisão sobre o processo de angiogênese e sua importância no processo de progressão tumoral do câncer de mama. Comentam sobre seu valor prognóstico e discorrem sobre a grande perspectiva futura de serem utilizados inibidores da angiogênese no controle da doença.

A associação entre neoformação vascular e o desenvolvimento tumoral foi proposta, pela primeira vez, por Goldman (1907)¹⁴; contudo, somente algum tempo depois, é que o primeiro fator angiogênico tumoral foi descrito por Folkman e col., em 1971⁹. Esse fator, obtido do carcinosarcoma mamário de Walker, era composto de RNA, proteínas e carboidratos, constituindo, dessa forma, um preparado não purificado.

A primeira purificação, seguida do sequenciamento completo de um fator angiogênico, foi realizada em 1985, quando se isolou o fator de crescimento fibroblástico (FGF-básico), considerado hoje como o fator angiogênico mais potente. Contém 146 aminoácidos e possui 50% de homologia com o fator de crescimento fibroblástico ácido (FGF-ácido)⁴.

Ambos os polipeptídeos são membros de uma família de fatores fibroblásticos, que inclui também o FGF-5, o

qual é produto protéico do oncogene HST e int-2. Observações com relação à estrutura e função do FGF básico demonstraram que pode ser ativo mesmo tendo sua estrutura truncada, ao se retirar 15 aminoácidos da porção amino-terminal³.

O FGF básico aparece em vários locais do corpo humano, como cérebro, retina, corpo lúteo, glândula suprarrenal, rim, placenta, como também em monócitos e macrófagos. Pode ser identificado na membrana basal de vasos e nos tecidos acometidos por processos inflamatórios. Além disso, encontraram-se níveis crescentes de RNA mensageiro do FGF básico em macrófagos e nas células endoteliais associadas ao carcinoma de mama; entretanto, sua expressão na célula epitelial ainda não foi demonstrada a não ser em culturas de células^{15,22}.

Estudos recentes realizados com anticorpos monoclonais contra a forma truncada do FGF básico, na

urina e no soro, demonstraram haver taxas elevadas desse polipeptídeo em 6% em 235 casos de carcinoma de mama. Tal achado associou-se, de maneira significativa, a pior prognóstico²⁷; no entanto, ao que parece, esses resultados são preliminares e necessitam de maiores confirmações.

Além do FGF básico e do ácido, também são ainda atuantes no processo angiogênico os fatores de crescimento transformante α e β , o derivado de plaquetas, o epidermal, o fator de permeabilidade vascular, a angiogenina, entre outros (Quadro 1).

Sabe-se hoje que a neoformação vascular que se observa nos tumores sólidos malignos não se deve exclusivamente ao tumor de forma direta.

De fato, a neoplasia maligna pode atrair também células capazes de liberar fatores de crescimento; assim, encontram-se macrófagos, mastócitos e fibroblastos em íntima associação com os tumores malignos.

Quadro 1. Fatores angiogênicos

Peptídeos comprovadamente angiogênicos

- Fator de crescimento fibroblástico (FGF)
 - Básico
 - Ácido
- Fator de crescimento vículo-endotelial (VEGF)
- Fator de crescimento endotelial derivado de plaquetas (PD-ECGF)
- Fator de crescimento epidermal (EGF)
- Angiogenina
- Angiotropina
- Fatores de crescimento transformante α (TGF α) e β (TGF β)
- Fator de necrose tumoral α
- Interleucina - 1 (IL-1)
- Interleucina 6 (IL-6)

Outras substâncias com atividade angiogênica

- Prostaglandina E₁ e E₂
- Angiotensina II

Substâncias mitógenas para o endotélio

- Interleucina - 4 (IL-4)
- Fator estimulante de granulócitos (G-CSF)
- Fator estimulador de granulócitos e macrófagos (GM-CSF)

Em resumo, sabe-se, hodiernamente, que a neoformação capilar que se verifica nos tumores malignos resulta do efeito de moléculas angiogênicas liberadas pelo tumor (fator angiogênico tumoral, catpsinas, ativadores do plasminogênio, collagenases, fator de permeabilidade vascular), pelas células endoteliais (collagenases e ativadores do plasminogênio) e também leucócitos, plaquetas e fibroblastos (fatores de crescimento transformante α e β , fator de necrose tumoral α , heparina, fator de crescimento endotelial derivado de plaquetas, fatores ácido e básico de crescimento fibroblástico e prostaglandinas)^{8,10}.

A neoformação vascular tem como ponto de partida os capilares e as vênulas, mais raramente as arteríolas e jamais as artérias e veias.

Uma vez iniciado o processo angiogênico tumoral, este tende a se perpetuar até o desaparecimento do tumor ou a morte do hospedeiro; esta é a grande diferença entre a neoformação vascular induzida pelo tumor e aquela que acompanha os processos benignos, como por exemplo, o tecido de granulação.

Assim que o tumor começa a liberar os fatores de neoformação vascular, as células endoteliais de um capilar vizinho à neoplasia têm, inicialmente, sua permeabilidade aumentada.

Desse modo, as células endoteliais da parede dos vasos mais próximos ao tumor começam a ser ativadas e exibem retículo endoplasmático proliferado e ribossomas proeminentes²⁸.

A membrana basal do vaso adjacente ao estímulo começa agora a perder sua continuidade; este fato pode ser explicado pela liberação de collagenases e ativadores do plasminogênio pela célula endotelial estimulada, substâncias as quais, à semelhança do tumor, digerem a membrana basal e a matriz extracelular.

Ao se romper esta membrana, as células endoteliais tipo I e II migram em direção ao tumor, ao mesmo tempo em que são induzidas à divisão.

A primeira a migrar é a célula endotelial tipo II, por possuir motilidade superior àquela do tipo I; além disso, é capaz de secretar fibronectina ao longo de seu trajeto rumo ao tumor, glicoproteína que facilita a angiogênese e demarca o caminho a ser seguido pela célula endotelial tipo I. Esta, por sua vez, terá como função principal revestir o vaso em formação²⁸.

De forma semelhante ao tumor, a liberação de proteases (collagenases e ativador do plasminogênio) pela célula endotelial talvez constitua etapa essencial, não só para a angiogênese, mas também, facilite a própria invasão tumoral.

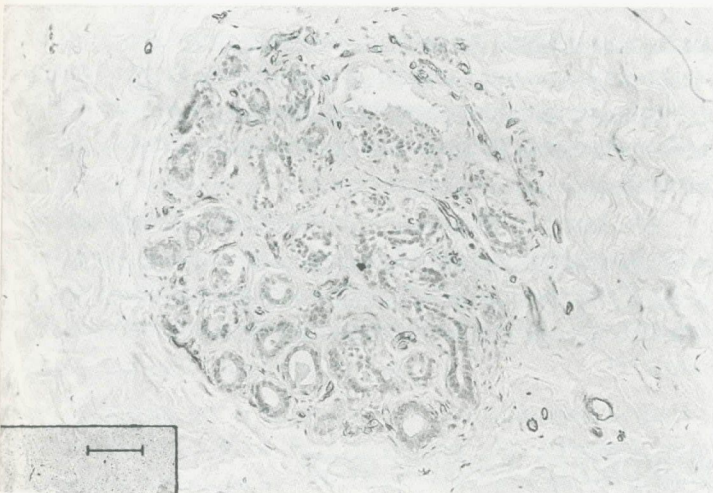


Figura 1 - Fotomicrografia de um lóbulo mamário normal onde os microvasos foram corados com metodologia imuno-histoquímica (anti-Fator VIII). Aumento de 200X.

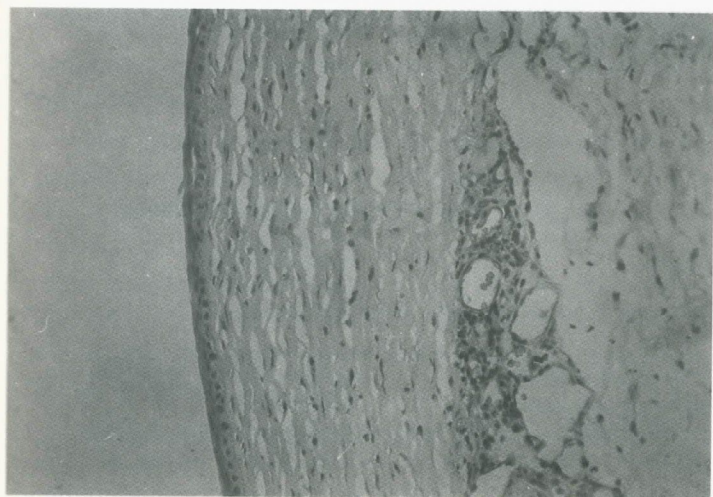


Figura 2 - Fotomicrografia de córnea de coelha implantada com parênquima mamário normal. Observar a escassa vascularização quando comparada à figura 4 (HE). Aumento de 200X.

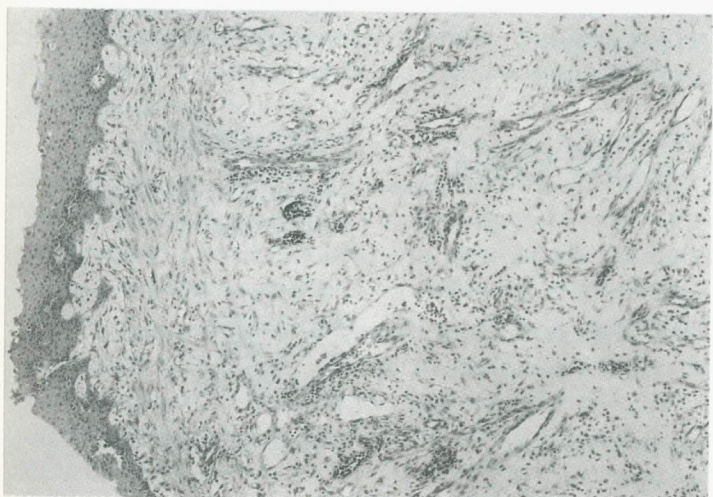


Figura 3 - Fotomicrografia de córnea de coelha implantada com carcinoma ductal infiltrante. Notar a importante neoformação vascular paralela à total desorganização das fibras colágenas (HE). Aumento de 200X.

ANGIOGÊNESE NO PARÊNQUIMA MAMÁRIO NÃO NEOPLÁSICO

Nos lóbulos mamários normais os capilares estão presentes, principalmente, no tecido conjuntivo intralobular. Os microvasos têm calibre semelhante entre si, além de apresentarem paredes lisas e regulares; no tecido conjuntivo extralobular observa-se escassa vascularização (Figura 1). A quantificação da angiogênese no lóbulo mamário, quando comparada àquela observada no carcinoma ductal infiltrante, mostra-se três vezes menor¹⁷.

Em recente estudo confirmamos esta proporção ao quantificarmos a angiogênese induzida por implantes de parênquima mamário não neoplásico e de carcinoma ductal invasor em córneas de coelha¹⁸ (Figuras 2 e 3).

ANGIOGÊNESE NO CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE

Os microvasos agora se apresentam com calibre extremamente variável, paredes irregulares e trajeto caótico.

Por vezes, evidenciamos blocos de células neoplásicas circundando um capilar numa distância que, via de regra, não supera 200 μ m. Com frequência, encontramos cortes frontais de vasos com paredes constituídas por apenas uma célula endotelial (Figura 4).

Ao que parece, o metabolismo aumentado do tumor exige uma neovascularização tão grande e de instalação tão rápida que não há tempo suficiente para melhor organização. De fato, calcula-se que o endotélio tumoral seja renovado a cada quatro dias no máximo; em contrapartida, o endotélio de tecidos não neoplásicos possui "turnover" pelo menos 40 vezes maior.

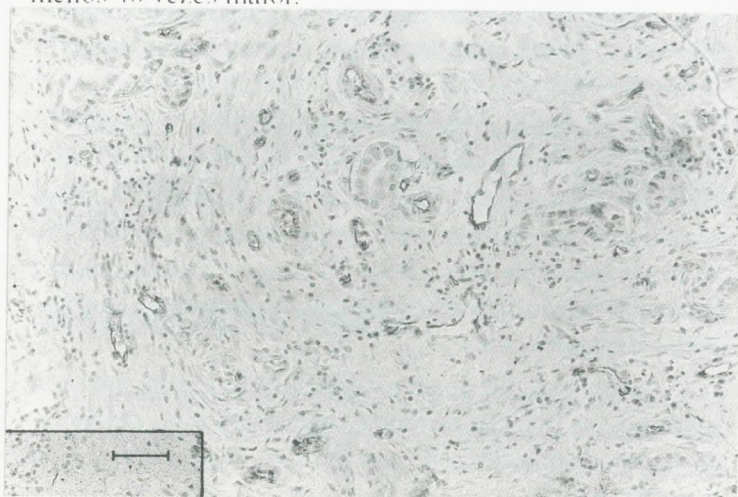


Figura 4 - Fotomicrografia de carcinoma ductal infiltrante mostrando microvasos com paredes irregulares e calibres variáveis (anti-Fator VIII). Aumento de 200X.

ANGIOGÊNESE TUMORAL E SEU VALOR PROGNÓSTICO

A comprovação de que a neovascularização induzida pela neoplasia maligna constitui pressuposto essencial para o crescimento tumoral e sua metastatização, levou alguns autores, na década de 80, a procurarem uma correlação entre o número de vasos sanguíneos e o prognóstico⁶.

Dessa forma, mostrou-se que, em melanoma, existe clara correlação entre a vascularização e a porcentagem de metástases²⁴.

Mais recentemente, vários autores encontraram resultados semelhantes no câncer de mama. Assim, Weidner e col. (1991) demonstraram, por exemplo, que a contagem de microvasos em material preparado com metodologia imuno-histoquímica (antifator VIII) apresentava correlação com a ocorrência de metástases à distância³⁰.

Em um segundo trabalho, esse mesmo autor e seus colaboradores, confirmaram os seus achados em um número maior de pacientes²⁹. Após realizarem análise multivariada, sugeriram que a quantificação de microvasos constitui marcador de prognóstico independente, quando comparada ao tamanho do tumor, receptores de estrogênio, fase S, estado linfonodal e com fatores ainda em investigação, como o c-erb-2, o Ki 67, os receptores para fator de crescimento epidermal e a catepsina²⁹.

Em contraste com o primeiro trabalho, no qual se encontrou apenas associação com metástases à distância, os resultados do segundo estudo sugerem inclusive que a quantificação de microvasos tumorais estaria diretamente relacionada à sobrevida geral²⁹.

Em ambos os trabalhos os autores consideram como "cut-off" um mínimo de 100 microvasos por campo de 200 X. Outros autores obtiveram resultados parecidos com quase a mesma metodologia, contudo com "cut-off" diferente^{2,19}.

Muito embora esses resultados sejam estimulantes, a nosso ver carecem ainda de maiores confirmações, especialmente pelo fato de se necessitar de uma amostra tumoral maior para que se observe a angiogênese em toda a sua extensão. Somente dessa forma, os focos mais significantes de neoformação vascular poderão ser realmente identificados e quantificados.

Levando-se em conta a variabilidade do leito tumoral, com certeza uma amostra que represente uma porcentagem menor que 25% do tumor não se prestará a essa quantificação¹⁷.

Com relação à microembolização de vasos linfáticos peritumorais, Gebrim (1991) encontrou número aumentado

desta eventualidade em tumores malignos na pós-menopausa. O autor aventa também a possibilidade de fatores angiogênicos atuarem na proliferação dos vasos linfáticos, facilitando, dessa forma, a microembolização linfática peritumoral¹².

No Setor de Mastologia da Disciplina de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo outros trabalhos foram desenvolvidos com o propósito de aquilatar os fatores prognósticos do câncer de mama^{13,21}.

INIBIÇÃO DA ANGIOGÊNESE

O bloqueio da angiogênese tumoral é, sem dúvida, um dos alvos principais do pesquisador que estuda esse fenômeno. Já na década de 70 essa possibilidade era aventada por alguns autores^{5,7,9}.

Quadro 2. Agentes Antiangiogênicos

Classe	Exemplos
Glicosaminas polissulfatadas	Protamina
Pepitideoglicanos e lípidos poliglicosilados	Análogos da heparina Suramina Pentosan Polissulfato Tetrapalmitato de maltose Peptideoglicanos sulfatados
Enzimas importantes no processo de vascularização	Inibidores teciduais de metaloproteinases Minociclina
Esteróides e substâncias correlatas	Corticosteróides Acetato de medroxiprogesterona Antiestrógenos
Antibióticos e derivados sintéticos	Herbimycina-A Fumagilina AGM 1470 Mitoxantrona
Modificadores da resposta biológica	Interferon alfa 2 Fator de necrose tumoral
Miscelânea	Penicilamina Vitamina D

Atualmente, diversas substâncias estão sendo testadas em cada uma das etapas da neoformação vascular (Quadro 2). Os agentes antiangiogênicos podem assim atuar no bloqueio da produção de fatores de crescimento diretamente na célula tumoral ou também impedindo que mastócitos e macrófagos os liberem.

Outro ponto de atuação se consegue através de bloqueio da interação entre o fator angiogênico e a célula alvo. O mecanismo preciso de ação da maioria dessas substâncias ainda não é muito conhecido.

Sabe-se, por exemplo, que a carga altamente negativa de moléculas polissulfatadas, possui alta afinidade pela heparina, bloqueando a sua atividade; a heparina parece favorecer a interação do FGF com seu receptor diminuindo também a velocidade de degradação desse fator de crescimento.

Cabe aqui lembrar que a maior fonte de heparina é o mastócito que, com frequência, encontra-se associado aos vasos tumorais.

Um grupo de pesquisadores, através de engenharia genética, tornaram células da supra-renal dependentes da produção autócrina e parácrina de FGF derivado do sarcoma de Kaposi (FGF-K) pela inserção desse gene no genoma daquelas células; a adição de um análogo da heparina, o pentosan polissulfato (PPS), inibiu o crescimento dessas células; contudo, a adição exógena de FGF-L revertia o processo³⁰.

Outro mecanismo de quebra do processo angiogênico se faz através da inibição das enzimas necessárias à degradação do tecido conjuntivo.

As células endoteliais, da mesma forma que as células tumorais, precisam de um meio extracelular que favoreça a sua migração. Demonstrou-se que a tetraciclina semissintética (minociclina) possui efeito bloqueador das colagenases, sendo capaz de atuar como uma substância antiangiogênica *in vitro*²⁵.

A utilização de anticorpos policlonais contra um fator angiogênico isolado de adenocarcinoma da mama de ratas inibiu a angiogênese *in vitro* e bloqueou o crescimento de tumores intraperitoneais em ratos quando administrados em estágio precoce¹.

A contaminação acidental de culturas de células endoteliais pelo fungo *Aspergillus fumigatus* causou um halo de inibição no crescimento daquelas células. A purificação da substância responsável por este bloqueio revelou tratar-se do antibiótico fumagilina, o qual nas concentrações necessárias para inibir a duplicação das células endoteliais mostrou-se muito tóxico. Todavia, a utilização de um análogo da fumagilina denominado AGM-1470 exibe idênticas propriedades antiangiogênicas, sem entretanto ser tóxico.

Estudos pré-clínicos em primatas estão em andamento, bem como estudos clínicos fase I estão em planejamento²⁰.

Trabalhos interessantes também foram realizados com o progestagênio sintético acetato de medroxiprogesterona em córnea de coelho. Verificou-se que essa substância inibiu a angiogênese induzida por carcinoma da mama de ratas, independentemente da concentração de receptores de estrogênio^{16,23}. Muito provavelmente, o efeito se deve, pelo menos em parte, à inibição da angiogênese.

O tamoxifeno também tem sido estudado e a sua associação com o polissacarídeo sulfatado SG-RG inibiu o crescimento de células endoteliais do cordão umbilical humano em culturas. Bloqueou também a angiogênese e o crescimento de linhagens de carcinoma de mama humano MCF-7 e R27, quando transplantadas em cobaias. Essa inibição ocorreu independentemente da presença ou não de receptores de estrogênio²⁶.

Além do tamoxifeno, outros antiestrogênios foram testados, como clomifeno, a nafoxidina e o ICI 164.384; todos se mostraram antiangiogênicos quando aplicados em membrana cório-alantóide de ovos de galinha. O bloqueio de neoformação vascular ocorreu mesmo com ambiente rico em 18 β -estradiol, o que implica num mecanismo inibitório diferente daquele mediado pela ocupação dos receptores de estrogênio¹¹.

Recentemente, tem-se mencionado o papel da cartilagem de tubarão como terapêutica antiangiogênica. Esse material inclusive já se encontra disponível comercialmente nos EUA e, com frequência, nos deparamos com pacientes fazendo uso desse produto.

Ha pouco finalizamos estudo onde testamos a eficácia da cartilagem de tubarão (*Sphyrna levini*) no bloqueio da neoformação vascular induzida pelo carcinoma ductal infiltrante, implantado em córnea de coelha. No entanto, os nossos resultados mostraram que, pelo menos nos moldes como a cartilagem de tubarão é hoje comercializada, não apresenta nenhum efeito antiangiogênico. As córneas implantadas com carcinoma ductal infiltrante puro ou em associação com cartilagem mostraram idêntica neoformação vascular¹⁸.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O entusiasmo na procura de um agente inibidor da neoformação vascular muitas vezes esbarra na enorme complexidade do processo angiogênico. Muito provavelmente, quase todos os níveis da cascata angiogênica sejam controlados por algumas vias que, por sua vez, possuem inúmeras rotas colaterais.

Entretanto, estudos atuais, efetivos e seguros vêm sendo realizados já em nível pré-clínico e, em futuro próximo, acreditamos no surgimento de uma terapêutica antiangiogênica adequada em humanos.

A contagem de microvasos nos parece outro ponto importante a considerar, especialmente no que tange ao seu

valor prognóstico. Antes de mais nada, é preciso separar o interesse biológico da relevância clínica. Tendo em mente esse fato, acreditamos que a quantificação da neoformação vascular induzida por tumores traduz em números uma complexa rede de eventos moleculares, a qual de outra forma dificilmente poderia ser quantificada.

KEY WORDS

Angiogenesis;
Neovascularization;
Breast cancer.

ABSTRACT

TUMOR ANGIOGENESIS

The authors review angiogenesis and its importance on the progression of breast cancer. They comment its prognostic value and discuss the future perspective of breast cancer control by using angiogenesis inhibitors.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BATTIVRALLA ZF, SHETHNA YI. An antiserum to tumor angiogenesis factor: Therapeutic approach to solid tumor. *Anticancer Res* 1989; 9: 1809-1814.
2. BOSARI S, LEE AKC, DELELLIS RA, WILEY BS, HEATLEY GJ, SILVERMAN ML. Microvessel quantitation and prognosis in invasive breast carcinoma. *Hum Pathol* 1992; 23: 755-761.
3. DICKSON C, PETERN G. Potential oncogene product related to growth factor. *Nature* 1987; 326: 833-835.
4. ESCH F, BAIRD A, LING N et al. Primary structure of bovine pituitary basic fibroblast growth factor (FGF) and comparison with the amino-terminal sequence of bovine brain acidic FGF. *Proc Natl Acad Sc USA* 1985; 82: 6507-6511.
5. FOLKMAN J. Anti-angiogenesis. New concept for therapy of solid tumor. *Ann Surg* 1972; 175: 409-416.
6. FOLKMAN J. The role of angiogenesis in tumor growth. *Semin Cancer Biol* 1992; 3:65-71.
7. FOLKMAN J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *N Engl J Med*, 1992; 326: 1456-1463.
8. FOLKMAN J, KLAGSBRUM M. Angiogenic factors. *Science* 1987; 235: 442-447.
9. FOLKMAN J, MERLER E, ABERNATHY C, WILLIAM G. Isolation of a tumor factors responsible for angiogenesis. *J. Exp Med* 1971; 133: 275-288.
10. FURCHT LT. Critical factors controlling angiogenesis: all products, cell matrix and growth factors. *Lab Invest* 1986; 55: 505-509.
11. GAGLIARDI A, COLLINS DC. Inhibition of angiogenesis by antiestrogens. *Cancer Res* 1993; 53: 533-535.
12. GEBRIM LH. Valor prognóstico de características histopatológicas peri-tumorais em pacientes com carcinoma de mama T2NOMO. São Paulo, 1991 (Tese de Doutorado – Escola Paulista de Medicina).
13. GIRÃO MJBC. Estudo quantitativo dos lisossomos no carcinoma ductal infiltrativo da mama consoante o estado menopausal, características hisopatológicas e a situação dos receptores hormonais. São Paulo, 1992 (Tese de Doutorado – Escola Paulista de Medicina).
14. GOLDMAN E. The growth of malignant disease in man and the lower animal with special reference to the vascular system. *Lancet* 1907; 1236-1240.
15. GOMM J, SMITH J, RYALL G. Localization of basic fibroblast growth factor and transforming growing factor β in the human mammary gland. *Cancer Res* 1991; 51: 4675-4692.
16. GROSS J, AZIZKAN RG, BSVAR C, BRUNDS RR, HSIEH DS, FOLKMAN J. Inhibition of tumor growth vascularization and collagenosis in the cornea by medroxyprogesterone. *Proc Natl Acad Sc USA* 1981; 78: 1176-1180.

17. GUERREIRO DA SILVA IDC. Angiogênese no fibroadenoma, no carcinoma ductal infiltrante e no tecido mamário adjacente. Estudo histométrico e imuno-histoquímico. São Paulo, 1993 (Tese de Mestrado – Escola Paulista de Medicina).
18. GUERREIRO DA SILVA IDC. Angiogênese induzida por implante de carcinoma mamário humano em córnea de coelhos. Efeito da cartilagem de tubarão sobre a neoformação vascular. São Paulo, 1995 (Tese de Doutorado – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina).
19. HORAK ER, LEEK R, KLENK N et al. Angiogenesis assessed by platelet endothelial cell adhesion molecule antibodies as indicator of metastasis and survival in breast cancer. *Lancet* 1992; 340: 1120-1124.
20. INGLEER D, FUJITA S, KISHIMOTO K. Synthetic analogues of fumagilin that inhibit angiogenesis and suppress tumor growth. *Nature* 1990; 348: 555-557.
21. KEMP C. Valor prognóstico do antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) no carcinoma de mama T2NoMo. São Paulo, 1995 (Tese Doutorado – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina).
22. LI S, SHYLEY GD. Expression on multiple species of basic fibroblast growth factor in RNA and protein in normal and tumor-related mammary endothelial cells in culture. *Cell Growth Differ* 1991; 2: 195-202.
23. OIKAWA T, HIRAGUN A, YOSHIDA Y. Angiogenic activity of rat mammary carcinoma induced by 7,12 dimethylbenzanthracene and its inhibition by medroxyprogesterone acetate: Possible involvement of involvement of antiangiogenic action of medroxyprogesterone acetate antiangiogenic action of medroxyprogesterone acetate in its tumor growth inhibition. *Cancer Lett* 1988; 43: 85-92.
24. SRIVASTAVA A, LAUDLER P, HUGHES LE. Neovascularization in human cutaneous melanoma: A quantitative morphological and doppler ultrasound study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 1205-1209.
25. TAMARGO RJ, BOK RA. Angiogenesis inhibition by minocycline. *Cancer Res* 1991; 51: 672-675.
26. TANAKA NG, SAKAMOTO N, KORENGA H. The combination of a bacterial polysaccharide and tamoxifen inhibits angiogenesis and tumor growth. *Int J Radiol Bio* 1991; 60: 79-83.
27. WAKANABE HJ, NYVEN M, SCHIZER M. Basic fibroblast growth factor in human serum: A prognostic test for breast cancer. *Proc Am Soc Cel Biol* 1992.
28. WARREN BA, GREENBLATT M, KOMMINENI VRC. Tumor angiogenesis ultrastructure of endothelial cells in mitosis. *Br J Exp Pathol* 1972; 53: 216-224.
29. WEIDNER N, FOLKMAN J, POZZA F et al. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *J Natl Cancer Int* 1992; 84: 1875-1877.
30. WEIDNER N, SEMPLE JP, WELCH WR, FOLKMAN J. Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 1-8.

Endereço para correspondência:

Ismael D.C.G. Silva

Rua Pedro de Toledo, 299

04039-031 - São Paulo - SP



Regina P. Zambotti
 Maria Fernanda Milanezi
 Laurival Antonio De Luca
 Fernando Carlos Schmitt
 Gilberto Uemura

HIPERPLASIA LOBULAR ESCLEROSANTE: TUMOR BENIGNO DA MAMA DE MULHERES NEGRAS

Rev bras Mastol 1996; 6:102-104

*Trabalho realizado no Centro de
 Avaliação em Mastologia e no
 Departamento de Patologia da
 Faculdade de Medicina de
 Botucatu.*

UNITERMOS

Hiperplasia lobular;
 Lóbulo mamário.

RESUMO

A hiperplasia lobular esclerosante é entidade anatomo-clínica recentemente descrita por Kovi e col., caracterizada por proliferação dos lóbulos mamários e esclerose do tecido conjuntivo intralobular. Doença do lóbulo, é encontrada em mulheres jovens da raça negra sob forma de tumor palpável. É importante seu reconhecimento porque muitas vezes é, incorretamente, diagnosticada como fibroadenoma ou condição fibrocística da mama. O caso presente é relatado em suas nuances clínicas e anatomo-patológicas, além de conter o primeiro registro da literatura da descrição dos achados citológicos obtidos por punção aspirativa por agulha fina.

INTRODUÇÃO

A hiperplasia lobular esclerosante (H.L.E.) é uma lesão mamária raramente diagnosticada.

Descrita pela primeira vez por Kovi e cols. em 1984, só foi referida por Rosen e Oberman em 1993, os quais a classificaram como neoplasia fibroepitelial benigna, sem aumento de risco para o desenvolvimento do carcinoma^{1,2}.

Encontrada em mulheres jovens e negras, pode coexistir com o fibroadenoma no parênquima adjacente ao nódulo.

A incidência é subestimada, pois muitas vezes é incorretamente diagnosticada.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente de 44 anos, negra, primípara, apresentou-se com tumor palpável em mama direita. A massa tumoral surgiu há oito anos e teve crescimento lento e progressivo. O tumor ocupava os quadrantes superior e inferior externos, tendo superfície irregular, consistência fibroelástica, mobilidade limitada pelo grande volume indolor. A expressão revelou discreto derrame papilar leitoso. Os ciclos menstruais sempre foram regulares e não há menção do uso de contraceptivos hormonais. A mamografia revelou massa densa e homogênea, de contornos nítidos, sem microcalcificações. Os esfregaços citológicos obtidos por punção com agulha fina do nódulo mamário foram cora-



Figura 1 - Punção aspirativa do nódulo mostrando grupamento de células epiteliais ductais, sem atipias. Ausência de estroma neste campo (Giemsa, x 100).



Figura 2 - Hiperplasia lobular esclerosante. Superfície de corte da lesão mostrando aspecto fibrótico.

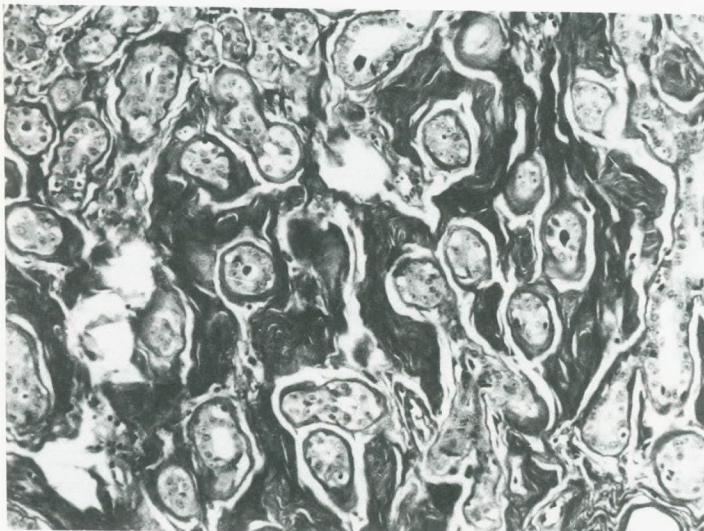


Figura 3 - Hiperplasia lobular esclerosante. Observar fibrose do estroma intralobular (Tricrômico de Masson, x 40).

dos pelo Giemsa, mostraram aspecto citológico de lesão epitelial proliferativa benigna, caracterizado por grupos de células epiteliais ductais em monocamadas e pela presença de células isoladas, sem citoplasma. Não foram observadas atipias nucleares (figura 1).

O tumor foi retirado sob anestesia local. Mediu 13,0 x 7,0 x 6,0 cm, tinha superfície bocelada e consistência fibroelástica. A superfície de corte era finamente granular, coloração branco-amarelada e com áreas fibróticas (figura 2). Os cortes histológicos, corados pela hematoxilina-eosina, demonstraram aumento do volume dos lóbulos mamários à custa da proliferação dos ácinos. O revestimento epitelial apresenta camada de células cúbicas com células mioepiteliais adjacentes. O estroma intralobular era rico em colágeno e possui extensas áreas hialinas, conferindo aspecto fibroadenomatóide às múltiplas estruturas lobulares. A coloração pelo método tricrômico de Masson salientou o aspecto hialinizado do estroma intralobular (Fig. 3). O estroma extralobular revelava aspecto de tecido conjuntivo habitual.

DISCUSSÃO

A designação hiperplasia lobular esclerosante (H.L.E.) é empregada para definir lesão mamária caracterizada pela proeminente hiperplasia dos lóbulos que se apresentam com aumento do volume e do número devido à proliferação dos ácinos. A esclerose do estroma intralobular é a outra característica marcante. Tratados recentes de anatomia patológica² da mama só fazem breve menção desta doença ou sequer a mencionam⁴. Foi descrita pela primeira vez como entidade anátomo-clínica em 1984, sempre em mulheres jovens da raça negra e com volume variável que atingia, no máximo, 5 cm¹. O caso que relatamos é também de paciente negra mas revela um volume maior que todos os casos descritos (13 cm no maior diâmetro). Os aspectos clínicos e mamográficos se assemelham aos do fibroadenoma. Entretanto, difere desta neoplasia porque a proliferação dos lóbulos é a alteração dominante, conservando-se a estrutura lobular (Fig. 4). Nos fibroadenomas a estrutura lobular é perdida em meio ao parênquima mamário. Nos casos revistos por Kovi e cols. foram encontrados só 18 casos de H.L.E., todos em mulheres negras, entre 590 lesões benignas da mama. Entretanto, estes autores, ao estudarem 101 fibroadenomas, encontraram, em 46,5% destes tumores, áreas focais de H.L.E. no parênquima adjacente¹. Estas observações sugerem que a recidiva de fibroadenomas pode relacionar-se a alterações subsequentes de lóbulos hiperplásicos ad-

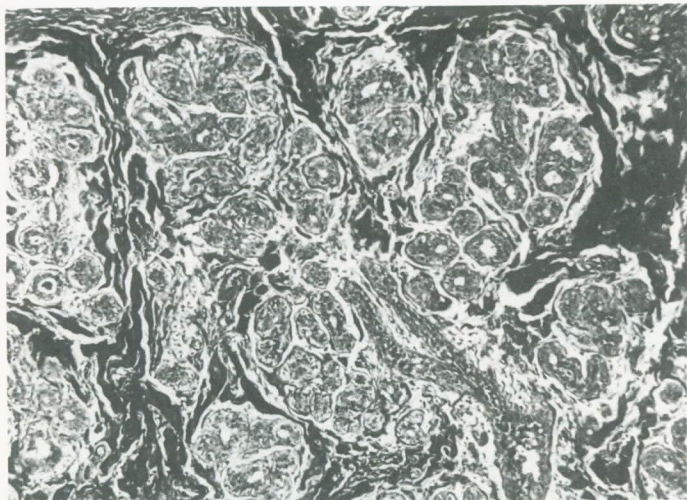


Figura 4 - Hiperplasia lobular esclerosante. Observar aumento do número de lóbulos e proliferação de ácinos, porém com manutenção de estrutura lobular (H.E. x 25).

jacentes. É aconselhável, portanto, não extirpar só o nódulo e a cápsula do fibroadenoma, mas incluir o tecido adjacente como margem de segurança a ser investigada pelo patologista.

Tanto os fibroadenomas como a H.L.E, são, habitualmente, encontrados em mulheres jovens, trazendo à tona a possibilidade de influência hormonal na gênese destas lesões. Algumas teorias favorecem aumento local de sensibilidade dos receptores estrogênicos associados, ou não, ao hiperestrogenismo. Salienta-se, no entanto, que no trabalho original de Kovi e col. não é possível associar a H.L.E. ao uso de contraceptivos hormonais⁴.

Não há descrições prévias dos achados citológicos provenientes da punção aspirativa destas lesões. No caso objeto desta comunicação o aspecto citológico é de lesão proliferativa benigna com escassos fragmentos de estroma. A intensa esclerose do estroma, observada nos cortes histológicos, pode explicar o quadro citológico encontrado, originado da dificuldade de aspiração do tecido hialinizado.

Em geral, não é prestada maior importância ao diagnóstico detalhado das lesões benignas da mama³. O termo condição fibrocística é amplamente utilizado para indicar, de forma genérica, a maioria estas lesões. Diminui, destarte, as chances do diagnóstico preciso de doenças específicas como a H.L.E. Além do mais, a hialinização do estroma intralobular, nesta entidade, conferindo aspecto fibroadenomatóide a várias estruturas lobulares, pode levar ao diagnóstico incorreto de fibroadenoma.

KEY WORDS

Lobular hyperplasia;
Breast lobule.

ABSTRACT

SCLEROSING LOBULAR HYPERPLASIA: A BENIGN TUMOR OF BLACK YOUNG FEMALES

Sclerosing lobular hyperplasia (SLH) is a breast benign palpable tumor of young black women that was recently described by Kovi et al. The disease is characterized by prominent hyperplasia of the lobules and sclerosis of the intralobular stroma. The lesion must be distinguished from usual fibroadenomas and fibrocystic conditions. A case of SLH is reported both from clinical and pathological points of view. The cytological material obtained by fine needle aspiration is described for the first time.

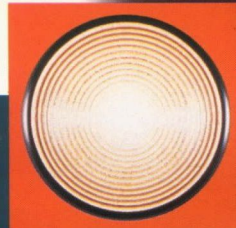
REFERÊNCIAS

1. KOVI J, CHU HB, LEFFAL LD. Sclerosing Lobular Hyperplasia manifesting as a palpable mass of the breast in young black women. *Hum Pathol* 1984; 15: 336-340.
2. ROSEN PP, OBERMAN HA. Tumors of the Mammary Gland, in *Atlas of Tumor Pathology*. Washington. AFIP, 1993.
3. SCHMITT FC, GONÇALVES J, ALMEIDA S, CORDEIRO R, BRAZ M, DE LUCA LA. Estudo crítico das doenças benignas não neoplásicas da mama: reavaliação anátomo-patológica de 102 casos. *J Bras Ginec* 1991; 101: 283-286.
4. TAVASSOLI FA. *Pathology of the Breast*. New York: Elsevier. 1992.

Endereço para correspondência:

Laurival A. De Luca
Praça Isabel Arruda, 157
18602-370 - Botucatu - SP

A ASTA Medica introduz
um novo caminho
na terapia oncológica.



V I N O R E L B I N E

navelbine

Aprovado pelo FDA

Eficácia superior em
câncer de mama e pulmão

ASTA
MEDICA

EDITORIAL

LESÕES MAMÁRIAS NÃO PALPÁVEIS: CRITÉRIOS PARA INDICAÇÃO DE BIÓPSIA

Antonio L. Frasson

ARTIGOS ORIGINAIS

CINÉTICA CELULAR DO EPITÉLIO DO FIBROADENOMA MAMÁRIO DURANTE AS FASES PROLIFERATIVA E SECRETORA DO CICLO MENSTRUAL

*Mary Miyazawa Simomoto, Afonso Celso Pinto Nazário,
Luiz Henrique Gebrim,
Geraldo Rodrigues de Lima, Manuel de Jesus Simões*

CÂNCER DE MAMA EM HOMENS: EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL SÃO MARCOS (1986-1995)

*Antonio Fortes de Pádua Filho, Raimundo Gerônimo da Silva,
Jailson Rodrigues Mendes, Raimundo Gerônimo da Silva Junior*

TRÍPLICE INTERPOSIÇÃO DE RETALHOS: TÉCNICA PESSOAL EM MAMOPLASTIA REDUTORA E MASTOPEXIA

Alberto M. L. Caldeira, Alfonso Lucas

RECIDIVA LOCAL DE CÂNCER DE MAMA: RESSECÇÃO DE PAREDE TORÁCICA COM NOVA TÉCNICA DE RECONSTRUÇÃO

*Wilmar José Manoel, Carlos Inácio de Paula, Roberto César De Conti,
Deidimar Cassia Batista, Sérgio Aidar*

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* DE MAMA: BASES HISTOPATOLÓGICAS E ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

*Filomena M. Carvalho, Alfredo Carlos S. D. Barros,
José Aristodemo Pinotti*

ANGIOGÊNESE TUMORAL

*Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva, Edmund Chada Baracat,
Geraldo Rodrigues de Lima*

RELATO DE CASO

HIPERPLASIA LOBULAR ESCLEROSANTE: TUMOR BENIGNO DA MAMA DE MULHERES NEGRAS

*Regina P. Zambotti, Maria Fernanda Milanezi,
Laurival Antonio De Luca, Fernando Carlos Schmitt, Gilberto Uemura*