



Jean Carlos de Matos  
Yherar Lavic Serrano Guerin  
Márcia Barcaro  
Marcelo Marsillac Matias  
Diego de Mendonça Uchôa  
Antônio Carlos K. Piitten  
José Antônio Cavaleiro  
Carlos Henrique Menke  
Jorge Villanova Biazus

## AVALIAÇÃO DO EXAME ANATOMOPATOLÓGICO DE CONGELAÇÃO NO DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE MAMA

*Rev bras Mastol 1997; 7:163-168*

*Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da UFRGS, em Porto Alegre.*

### UNITERMOS

Câncer de mama;  
Anatomopatológico de congelação;  
Biópsia de mama.

### RESUMO

Este é um estudo retrospectivo de pacientes pertencentes ao Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que tiveram indicação de exame anatomopatológico transoperatório de congelação para confirmação e/ou diagnóstico de doença maligna de mama e, se positivo, para avaliação das margens cirúrgicas. O estudo abrangeu todos os exames realizados durante o período de janeiro de 1993 a dezembro de 1994. Procuramos avaliar a sensibilidade e a especificidade do exame anatomopatológico de congelação tanto para o diagnóstico de câncer de mama como para a avaliação das margens cirúrgicas. A amostra constituiu-se de 47 pacientes cuja média de idade foi de 54,7 anos, sendo a maioria da raça branca (93,6%). O diagnóstico de carcinoma de mama foi realizado em 74,4% das pacientes do estudo. A sensibilidade e a especificidade do exame anatomopatológico de congelação no diagnóstico de doença maligna, quando comparadas com o resultado final em parafina, foram de 100%. Em relação à avaliação das margens, a sensibilidade do exame transoperatório foi de 76% e a especificidade de 100%. A acurácia do exame foi de 77,1%. Com os dados presentes no estudo e os descritos na literatura, podemos concluir que o exame anatomopatológico transoperatório de congelação continua tendo um importante papel na conduta cirúrgica das neoplasias mamárias.

### INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente na mulher brasileira, atingindo-a preferencialmente após os 40 anos de idade, embora nos últimos anos tenha se observado um fenômeno a nível

mundial, ainda inexplicado, que é o aumento sensível de sua incidência em faixas etárias mais jovens<sup>10</sup>.

O Rio Grande do Sul possui a maior taxa de câncer de mama do Brasil, com aumento gradual de sua incidência nos últimos 40 anos, confirmando uma tendência de



elevação constatada nas grandes metrópoles e em países desenvolvidos. Apesar de todos os investimentos feitos na tentativa de melhorar os índices de morbimortalidade, tem-se obtido pouco aumento na sobrevida geral das pacientes, conseguindo-se apenas elevar a capacidade de diagnosticar precocemente as lesões mamárias.

A história clínica, a mamografia e a avaliação citológica permanecem como o principal meio diagnóstico do câncer de mama em nível ambulatorial. As biópsias incisionais ou excisionais de lesões suspeitas são largamente utilizadas para a confirmação do diagnóstico<sup>5</sup>. A combinação desses três métodos de investigação forma o tripé diagnóstico dessa entidade, com uma frequência de apenas 0,7% de falsos-negativos. A biópsia sob anestesia geral, com exame anatomopatológico transoperatório de congelação, é prática rotineira e bem estabelecida, apresentando baixo índice de falsos-negativos e, principalmente, de falsos-positivos<sup>2,7,13,15</sup>. Assim, é sempre recomendável a sua realização, mesmo quando métodos menos invasivos, como a punção por agulha fina (PAF) ou, mais recentemente, a punção biópsia histológica (*Core-Biopsy*), já indicam a presença de neoplasia, pois uma outra importante finalidade deste exame é a avaliação das margens em cirurgias conservadoras.

O exame anatomopatológico de congelação, idealmente, deve ser realizado com o cirurgião ou auxiliar acompanhando o patologista, para fornecer as informações clínicas do paciente, a orientação espacial da peça cirúrgica e, por fim, o objetivo do exame. Dessa forma, proporciona-se maior segurança, agilidade e entendimento tanto para o cirurgião quanto para o patologista, além de possibilitar um tratamento melhor à paciente.

Quando se suspeita de carcinoma e que seja necessária a realização de uma biópsia de congelação e, possivelmente, um procedimento cirúrgico de grande porte, a paciente já deverá estar completamente investigada e preparada, física e emocionalmente, para essa possibilidade<sup>9</sup>.

São raros os diagnósticos anatomopatológicos de congelação incorretos, quando as decisões são postergadas na eventualidade de incerteza. As entidades mais associadas a erro no diagnóstico são hiperplasia atípica versus carcinoma intraductal, carcinoma lobular *in situ*, adenose esclerosante, adenose florida e cicatriz radial<sup>7</sup>.

O índice de falsos-positivos do exame anatomopatológico de congelação é extremamente pequeno, porém o fato de poder interferir diretamente no manejo e na morbidez cirúrgica faz com que o exame transoperatório de congelação deva ser correta e criteriosamente realizado pelo patologista, sempre

procurando confrontar os dados clínicos com a macroscopia da peça e com os exames citológico e histológico transoperatórios.

O objetivo deste trabalho foi avaliar o valor da sensibilidade e especificidade do exame anatomopatológico de congelação, com relação ao diagnóstico e à avaliação das margens cirúrgicas, nos casos onde houve indicação de cirurgia no Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Como objetivos secundários, analisamos as mamografias e os exames citopatológicos destas pacientes, comparando-os com o exame anatomopatológico (AP) convencional.

## MÉTODO

Foi realizado um estudo retrospectivo, controlado e populacional que envolveu 47 pacientes. Não houve estratificação por idade, nível socioeconômico ou raça. Foram incluídas todas as pacientes com indicação de biópsia de mama acompanhada de exame anatomopatológico de congelação por apresentarem lesões suspeitas. O estudo foi desenvolvido no período de janeiro de 1993 a dezembro de 1994.

As pacientes foram atendidas no Serviço de Mastologia do HCPA por médicos residentes do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia. Todas as indicações de exame transoperatório foram confirmadas pelos médicos contratados e/ou professores do Serviço de Mastologia, baseados no exame físico e achados mamográfico e citológico. As participantes do projeto foram informadas sobre a rotina de investigação e tratamento nos casos suspeitos de câncer de mama. Houve consentimento para a realização do procedimento, pois, em todos os casos, existiam indícios de malignidade. As pacientes, antes da biópsia mamária, foram submetidas à rotina do Serviço de Mastologia, que consiste de avaliação clínica e mamográfica, investigação citológica e exames subsidiários e algumas pacientes traziam exames realizados fora deste hospital. Todas as pacientes receberam acompanhamento psicológico a partir da indicação do procedimento e foram posteriormente internadas para sua realização. O material obtido nas biópsias foi enviado imediatamente ao Serviço de Anatomia Patológica e de Citopatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre para a realização do exame transoperatório de congelação da peça cirúrgica. Todos os resultados dos exames de congelação foram confrontados posteriormente com o exame convencional em parafina para confirmação do diagnóstico. Os resultados foram analisados em banco de dados EPIINFO.



## RESULTADOS

A idade média das pacientes incluídas no estudo foi de 54,7 anos, variando de 36 a 82 anos. Das 47 pacientes, 6 (12,7%) tinham menos de 40 anos e 27 (57,4%) entre 40 e 59 anos. A raça predominante foi a branca com um total de 44 (93,6%) pacientes, sendo as 3 restantes da raça negra (6,3%). A idade média das pacientes que tiveram diagnóstico de doença benigna foi de 49,6 anos e a idade média das pacientes que tiveram diagnóstico de doença maligna foi de 56,4 anos.

Entre as 47 pacientes, 35 receberam o diagnóstico transoperatório de carcinoma de mama (74,4%) e em 12 (25,5%) encontrou-se uma lesão benigna (figura 1). Os casos benignos diagnosticados foram, em ordem decrescente: fibroadenoma (três casos); alteração fibrocística e adenose esclerosante (dois casos cada) e adenoma da lactação, lipoma, hiperplasia ductal atípica, cicatriz fibrosa e tecido mamário involutivo (um caso cada). Os 35 casos com diagnóstico histológico de doença maligna foram distribuídos da seguinte forma: 33 casos de carcinoma ductal infiltrante; um carcinoma lobular infiltrante e um carcinoma intraductal com doença de Paget associada (tabela 1).

Das 47 pacientes incluídas no estudo, 26 foram submetidas à punção com agulha fina durante a fase de investigação para avaliação por exame citopatológico (CP). Em duas destas pacientes, o CP foi insatisfatório, em 7 foi negativo e em 17 foi positivo para células malignas. Das 26 pacientes que realizaram o CP, 22 tiveram diagnóstico de câncer de mama pelo anatomopatológico (AP) definitivo, sendo encontrados 5 falsos-negativos e um falso-positivo no citopatológico. Tratava-se, este falso-positivo, de um fibroadenoma em uma paciente de 39 anos. Consideramos, para o cálculo de especificidade e sensibilidade, os resultados insatisfatórios como resultados negativos, já que estas pacientes continuariam a investigação quando o resultado insatisfatório fosse encontrado. Obtivemos uma sensibilidade de 77,3% e uma especificidade de 90% para o CP.

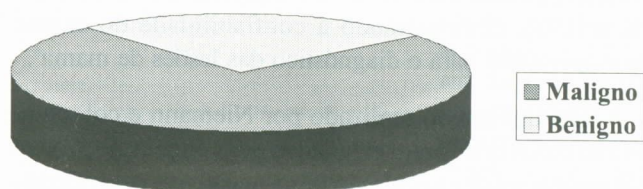


Figura 1 - Distribuição de casos benignos e malignos. N=47

Tabela 1

### Distribuição de frequência das lesões benignas e malignas

| Benignas                      |           |             |
|-------------------------------|-----------|-------------|
| Fibroadenoma                  | 3         | 6,38        |
| Alteração fibrocística        | 2         | 4,25        |
| Adenose esclerosante          | 2         | 4,25        |
| Adenoma da lactação           | 1         | 2,13        |
| Lipoma                        | 1         | 2,13        |
| Hiperplasia ductal atípica    | 1         | 2,13        |
| Cicatriz fibrosa              | 1         | 2,13        |
| Tecido mamário involutivo     | 1         | 2,13        |
| Malignas                      |           |             |
| Carcinoma ductal infiltrante  | 33        | 70,21       |
| Carcinoma lobular infiltrante | 1         | 2,13        |
| Carcinoma com doença de Paget | 1         | 2,13        |
| <b>Total</b>                  | <b>47</b> | <b>100%</b> |

Das 47 pacientes estudadas, só foi possível resgatar resultados mamográficos em 41 delas. O achado mamográfico mais frequentemente encontrado, com 25 casos (61%), foi a presença de nódulo mamário suspeito; microcalcificações com 14,6%; e área suspeita, distorção do parênquima mamário, ausência de sinais sugestivos de carcinoma e exame normal com 4,9% cada.

Com relação ao diagnóstico de câncer de mama pelo AP de congelação, objetivo principal de estudo, não houve erro no diagnóstico de positividade, ou seja, o AP de congelação foi positivo para o câncer de mama somente nas pacientes que realmente apresentavam doença maligna. Comparando-se os AP de congelação e de parafina, observou-se uma sensibilidade e uma especificidade de 100% para o AP de congelação no diagnóstico de carcinoma mamário.

Em relação à avaliação das margens cirúrgicas, 27 casos foram confirmados no diagnóstico entre o AP de congelação e o AP com parafina, dentre os 35 casos de neoplasia maligna, obtendo-se uma concordância em 77,1% dos casos analisados. Nos 8 casos restantes, o AP de congelação indicou margens cirúrgicas livres, as quais foram dadas, no AP de parafina (definitivo), como comprometidas e/ou exúguas (22,8%). Em outras palavras, observaram-se, no estudo, 8 casos falsos-negativos no AP de congelação para avaliação das margens cirúrgicas. Nesses 8 casos em que ocorreu discordância, haviam 7 carcinomas do tipo ductal infiltrante e um carcinoma



lobular. Finalmente, não houve nenhum caso falso-positivo na avaliação de margens cirúrgicas pelo AP de congelação. Comparando os AP convencional e de congelação em relação à avaliação das margens cirúrgicas, obtivemos uma sensibilidade para o AP de congelação de 76%, especificidade de 100%, valores de probabilidade pós-teste positivo de 96% e de probabilidade pós-teste negativo de 90%.

## DISCUSSÃO

A biópsia sob anestesia geral, com AP de congelação é prática rotineira, sendo sempre recomendável, pois possibilita tratar as pacientes em somente uma etapa, diminui tanto a ansiedade destas na espera de uma confirmação histológica como também os custos hospitalares e os riscos inerentes a uma segunda intervenção cirúrgica.

As complicações do procedimento ficam limitadas à dor local, que raramente requer analgesia, existindo casos raros de hemorragias ou hematomas locais, e que em geral são bem tolerados pelas pacientes. Algumas pacientes podem, entretanto, tornar-se bastante apreensivas, o que freqüentemente é contornado com a explanação sobre a doença e o procedimento cirúrgico, além do devido acompanhamento psicológico<sup>5</sup>.

No passado, muitas pacientes com suspeita clínica de uma massa mamária eram submetidas diretamente ao AP de congelação e, quando esse resultava positivo para doença maligna, sofriam imediatamente cirurgia definitiva<sup>8</sup>. Esses procedimentos acarretavam, na paciente e na própria equipe médica, uma ansiedade muitas vezes desnecessária, pois muitos casos não precisariam, logo após o resultado da congelação, de um procedimento de grande porte. Na atualidade, os exames mamográfico e citopatológico ajudam em muito a contornar esse problema. O exame transoperatório de congelação continua a ter seu papel bem estabelecido, fazendo parte da rotina principalmente quando há discordância entre a clínica, a radiologia e a citopatologia<sup>9</sup>.

Mais recentemente, autores têm relatado a dificuldade de realização de exames transoperatórios em lesões menores de 1,0 cm e lesões macroscopicamente invisíveis<sup>3,4,14</sup>. Nas lesões pequenas, existe uma dificuldade de diferenciação diagnóstica maior entre patologias malignas precoces e algumas benignas como a adenose e lesões complexas esclerosantes. Nesses casos, além da necessidade de se preservar tecido adequado para possível pesquisa de receptores hormonais, o risco de falsos-

positivos é maior. Em lesões ou adensamentos com microcalcificações, onde não se observam áreas de aspecto maligno, à macroscopia ou exame de congelação, existe o risco de uma amostragem equivocada e, conseqüentemente, de um falso-negativo, além de possíveis margens comprometidas. Vários dados da literatura apontam para a necessidade do patologista utilizar e correlacionar os achados citológicos e histológicos transoperatórios no sentido de aumentar a acurácia do exame, como nos fibroadenomas com atipias, tumores filóides, adenoma da lactação, carcinomas intraductais, carcinomas esquirrosos e carcinomas mucinosos. Em nosso serviço, não temos observado tal dificuldade com freqüência, pois é nossa rotina que o patologista utilize todos os recursos necessários para o diagnóstico, valendo-se do diálogo com o cirurgião, da história clínica da paciente e dos achados citopatológicos e anatomopatológicos transoperatórios.

Avaliando-se os resultados obtidos, podemos observar que o AP de congelação, em nosso centro, permite um diagnóstico correto das lesões de mama. Em nossa casuística, não houve caso de falso-positivo ou falso-negativo no diagnóstico do câncer de mama. Comparando-se os AP de congelação em relação aos de parafina, observou-se uma sensibilidade e especificidade de 100% para o diagnóstico de carcinoma mamário. Em nosso estudo, observamos 12 pacientes que apresentaram doença benigna na mama pelo exame de congelação e, em todas, houve concordância com o AP convencional. Em outras palavras, quando as lesões eram benignas na congelação também o eram na parafina.

Em um estudo realizado por Hou e col., foram analisados os resultados de 549 biópsias com AP de congelação, comparando-os com o AP convencional. Esses autores encontraram uma sensibilidade de 99,1% e uma especificidade de 100% para o diagnóstico de câncer de mama. Apesar de nossa amostra ser significativamente menor à estudada por Hou e col. e pequena para chegarmos a conclusões definitivas, encontramos resultados de sensibilidade e especificidade similares e até mesmo superiores no que se refere ao diagnóstico de câncer de mama. Esse mesmo autor encontrou uma importante correspondência entre os AP de congelação e convencional ( $K = 0,98$ ), demonstrando a confiabilidade do exame transoperatório para o diagnóstico das lesões de mama<sup>6</sup>.

Em um estudo realizado por Niemann e col. entre os 310 casos que foram estudados por congelação, houve 3 diagnósticos de congelação falso-negativos, equivalendo a uma sensibilidade de 96% e uma taxa de falso-negativo de 1%. Esses achados indicam que um exame macroscópico cuidadoso combinado com congelação



seletiva, somente nos casos contendo lesão macroscópica maior que 1 cm, aumentaria a acurácia do exame de congelação. Esse mesmo estudo dá suporte estatístico para recomendações prévias, de que o exame de congelação deveria ser limitado a casos com lesões macroscópicas maiores que 1 cm<sup>11</sup>. Bianchi e col. concluem com seus resultados que a técnica de exame de congelação em lesões de mama não palpáveis deve ser considerada um procedimento diagnóstico válido e confiável, particularmente em lesões detectáveis na mamografia como uma opacidade e identificável no exame macroscópico de um espécime cirúrgico<sup>1</sup>. Noguchi e col. relatam que a avaliação de margens cirúrgicas através de congelação resultou em uma acurácia diagnóstica de 87%, uma sensibilidade de 96% e um especificidade de 84%. Em relação ao estudo axilar, uma acurácia diagnóstica de 97%, uma sensibilidade de 67% e uma especificidade de 100% foram alcançadas no diagnóstico de envolvimento de linfonodos axilares na congelação. Nesse trabalho foi concluído que o exame histológico transoperatório de congelação poderia ser útil na determinação do envolvimento de margens cirúrgicas e de linfonodos axilares nos pacientes com câncer de mama<sup>12</sup>. Speights relata que congelação feita em biópsia de lesões de mama, que são macroscopicamente benignas, não auxilia no diagnóstico final e poderia induzir ao erro, principalmente em função de uma taxa aumentada de falsos-negativos<sup>14</sup>.

Podemos aferir, apesar da pequena amostra, que a avaliação das margens cirúrgicas através do AP de congelação não nos permitiu identificar adequadamente, em 8 dentre 35 casos, se havia comprometimento durante o exame transoperatório. Neste estudo, encontramos uma sensibilidade de 76%, um resultado muito baixo se levarmos

em conta que a não identificação desse comprometimento poderia ocasionar dificuldades no manejo do caso. Em retrospecto, observamos que, durante o período em estudo, as peças cirúrgicas analisadas no transoperatório eram submetidas à macroscopia, para o AP definitivo (parafina), por um médico diferente do que havia realizado o exame de congelação. Aliado a isto, os espécimes cirúrgicos de mastectomia, quando incisados a fresco (transoperatório), apresentam retração das margens cirúrgicas devido à consistência amolecida do tecido adiposo, podendo não ser reconhecida como tal após a fixação em formalina. Assim, essa poderia ser uma das causas da relativa baixa sensibilidade do exame das margens cirúrgicas que enfrentamos naquele período, o que foi contornado submetendo-se a peça de mastectomia a exame transoperatório (congelação) e definitivo (parafina) pelo mesmo patologista. Para aumentar a sensibilidade do exame, o patologista deve também realizar, antes de cortar a peça, um raspado citológico das margens cirúrgicas onde houver suspeita de comprometimento ou de exigüidade. Essa técnica é especialmente importante nos casos de setorectomias em que se identifica um componente intraductal na neoplasia, quando margens mais amplas seriam recomendáveis. Dessa forma, podemos ver a necessidade de diálogo entre o cirurgião e o patologista, com objetivo de obter uma correta orientação do espécime cirúrgico e de definir a margem cirúrgica mais próxima durante o transoperatório, como também é imperativo o emprego de uma correta técnica de exame anatomopatológico.

Concluimos, baseados em toda a literatura e mesmo em nosso estudo, que o AP transoperatório de congelação permanece como um dos meios mais seguros e rápidos de se obter o diagnóstico de lesões mamárias benignas ou malignas a fim de instituir o mais adequado tratamento.

**KEY WORDS**

Breast cancer;  
Frozen section;  
Breast biopsy.

**ABSTRACT**

**EVALUATION OF FROZEN SECTION EXAM IN BREAST CANCER DIAGNOSIS**

This is a retrospective study, where 47 patients from the Breast Unit of HCPA, who were submitted to surgical excision for frozen section pathological examination for breast tumors diagnosis and/or evaluation of excision margins, when cancer was the diagnosis. From January 1993 to December 1994, all patients submitted to a frozen section for breast tumor diagnosis were included. We were able to test the sensibility and the specificity for cancer diagnosis and to evaluate the surgical tumor-free margins at frozen section pathological examination. The group had a mean age of 54,7 years, and the great majority were caucasian females (93,7%). The diagnosis of breast cancer was confirmed in 74,4% at the frozen section, resulting a very reliable test, with a sensibility and specificity of 100% when faced with delayed and definitive pathological report. As far as surgical margins were involved or not, the frozen section pathological examination had a sensibility of 76% and a specificity of 100%, resulting in an accuracy of 77,1%. The present data and those from literature allow us to conclude that the frozen section still has a important role in the surgical management of the breast tumors.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BIANCHI S, VEZZOSI V, PALLI D, et al. Intraoperative histological study of nonpalpable lesions of the breast. *Chir Ital* 1995; 47(4): 9-14.
2. ESTEBAN JM, ZALOUDEK C, SILVERBERG SG. Intraoperative diagnosis of breast lesions. comparasion of cytologic with frozen sections technics. *Am J Clin Pathol* 1987; 88: 681-688.
3. FECHNER RE. Frozen section examination of breast biopsies: practice parameter. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 6-7.
4. FERREIRO JA, MYERS JL, BOSTWICK DG. Accuracy of frozen section diagnosis in surgical pathology: review of a 1-year experience with 24,880 cases at Mayo Clinic Rochester. *Mayo-Clin-Proc* 1995; 70(12): 1137-1141.
5. GONZALEZ E, GRAFTON WD, MORRIS DM, BARR, LH. Diagnosing breast cancer using frozen sections from tru-cut needle biopsies. Six-year Experience with 162 biopsies, with emphasis on outpatient diagnosis of breast carcinoma. *Ann Surg* 1985; 202: 696-701.
6. HOU MF, HUANG TJ, LIN HJ et al. Frozen section of diagnosis of breast lesions. *Kao Hsiung Ko Hsueh Tsa Chih* 1995; 11(11): 621-625.
7. KAUFMAN Z, LEW S, GRIFFEL B, DINBAR A. Frozen-section diagnosis in surgical pathology. A prospective analysis of 526 frozen sections. *Cancer* 1986; 57: 377-375.
8. LAYFIELD LJ, CHRISCHILLES EA, COHEN MB, BOTTLES K. The palpable breast nodule. A cost-effectiveness analysis of alternante diagnostic approaches. *Cancer* 1993; 72: 1642-1651.
9. MENKE CH, BIAZUS JV, CAVALHEIRO JA, RABIN EG. Patologia benigna da mama. In: Freitas F, Menke CH, Rivoire W. *Rotinas em Ginecologia*. 2ª ed. 1993:178-99.
10. MENKE CH, BIAZUS JV, CAVALHEIRO JA, RABIN EG. Patologia maligna da mama. In: Freitas F, Menke CH, Rivoire W, Passos EP. *Rotinas em Ginecologia*. 3ª ed. 1997:241-56.
11. NIEMANN TH, LUCAS JG, MARSH JR WL. To freeze or not to freeze. A comparasion of method for handling of breast biopsies with no palpable abnormality. *Am J Clin Pathol* 1996; 106(2): 225-258.
12. NOGUCHI M, MINAMI M, EARASHI M, et al. Intraoperative histologic assessment of surgical margins and lymph node metastasis in breast-conserving surgery. *J Surg Oncol* 1995; 60(3): 185-190.
13. ROSEN PP. Frozen section diagnosis of breast lesions. *Ann Surg* 1978; 187:17-19.
14. SPEIGHTS VO. Evaluation of frozen sections in grossly benign breast biopsies. *Mod Pathol* 1994; 7(7):762-765.
15. WEBBER BM. Frozen section: frozen attitudes. *J Surg Oncol* 1976; 8: 191-195.

### **Endereço para correspondência:**

Jorge Villanova Biazus  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos 2350/sala 600 c – 6º andar  
90035-003 – Porto Alegre - RS





Maria Mitzi Brentani

Trabalho realizado na Faculdade  
de Medicina da USP, em São Paulo.

## FATORES DE CRESCIMENTO TUMORAIS

Rev bras Mastol 1997; 7:169-174

### UNITERMOS

Fatores de crescimento;  
Receptores;  
Transdução do sinal.

### RESUMO

Fatores de crescimento são polipeptídeos de pequeno peso molecular que colocam células quiescentes no ciclo celular. Classificam-se em famílias de acordo com sua similaridade estrutural e são denominadas de órgãos alvo da sua atividade biológica. Sua ação é mediada através da ligação a receptores transmembrânicos e o sinal é transduzido até o núcleo da célula. Um grupo grande de receptores apresenta em sua região citoplasmática uma atividade de tirosina quinase, a qual após a ligação do fator de crescimento por dimerização se autofosforila e recruta várias outras proteínas citosólicas envolvidas em sinalização ou adaptadoras e pode ativar a proteína *ras*. Esta fosforila uma cadeia de quinases, das quais uma transloca-se para o núcleo ativando vários fatores de transcrição importantes no deslançamento do ciclo celular, tais como *c-myc*, *jun* e *fos* toda esta seqüência é extremamente bem regulada. Expressão aumentada de fatores de crescimento, receptores truncados ativos na ausência do ligante, transdutores de sinal com capacidade independente de ativação da cadeia de quinases, ou expressão aumentada de fatores transcricionais podem ocasionar proliferação aumentada e conseqüente estabelecimento de neoplasia.

O crescimento das células normais de mamífero depende de sinais externos. O processo de comunicação celular inicia-se quando uma célula produz uma molécula sinalizadora que se liga especificamente a um receptor na célula-alvo. Estas moléculas sinalizadoras foram chamadas de fatores de crescimento e são peptídeos de baixo peso molecular, cuja função principal é colocar células quiescentes no ciclo celular.

Os fatores de crescimento foram denominados de acordo com o órgão-alvo de sua atividade biológica primeiramente descrito, mas sabe-se hoje que sua área de ação é muito mais extensa.

A família do EGF (fator de crescimento epitelial) inclui vários membros e a ela pertence o TGF- $\alpha$  (fator transformante de tumor  $\alpha$ ), assim chamado por ter sido primeiramente detectado em fibroblastos 3T3 transformados por vírus de sarcoma. Sabe-se hoje que além de tumores, pode ser extraído de tecidos normais, principalmente fetais. EGF e TGF- $\alpha$  funcionam via o mesmo receptor e influenciam o crescimento de um grande número de células epiteliais e mesenquimais. A anfiregulina e a heregulina que também pertencem a esta família têm seqüências homólogas ao EGF e foram implicadas no crescimento de células epiteliais mamárias.



O PDGF (fator de crescimento plaqueta derivado) é um mitogênio potente para células mesenquimais, produzido principalmente por megacariócitos, sendo expresso por células musculares lisas, endoteliais e células estromais no tecido mamário. O outro membro da família do PDGF é o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) que controla a angiogênese.

Insulina e os 2 fatores insulina-símile (IGF-1 e IGF-2) constituem outra família de fatores de crescimento. As estruturas do IGF-1 e IGF-2 são semelhantes à proinsulina. IGF-1 é produzido principalmente no fígado sob a ação do hormônio de crescimento (GH). IGF 1 e 2 usualmente estão presentes em quantidades significativas no plasma e são produzidos localmente em muitos tecidos. O maior papel do IGF-1 é o crescimento de mamíferos jovens. Em contraste IGF-2 é relativamente abundante em soro fetal e neonatal e declina após o nascimento, sendo expresso em vários tumores benignos como fibroadenomas.

Há pelo menos 9 tipos de fatores de crescimento de fibroblastos da família do FGF. Os membros mais conhecidos são a forma ácida (aFGF) e a forma básica (bFGF). São potentes mitógenos para células de origem mesenquimal, neuroectodermal e epidérmica.

O termo citocina é frequentemente usado para aqueles fatores de crescimento que têm efeito imunorregulatório. Vários fatores de crescimento hematopoiéticos foram identificados pela sua habilidade em sustentar o crescimento de várias colônias de células sanguíneas usando sistema de cultura em colônia. Foram chamados *colony stimulating factors* (CSFs). Os principais componentes desta família são o M-CSF responsável pelo crescimento da linhagem macrófágica; o G-CSF pelo da linhagem granulocítica e o GM-CSF por ambas. Na população linfóide os fatores de crescimento são denominados de interleucinas e vários membros desta família indicados por números (IL1, IL2 etc.) foram descritos.

Tipos diferentes de células podem sintetizar o mesmo fator, sugerindo que a síntese destes fatores não está confinada a órgãos endócrinos. Aparentemente os fatores de crescimento agem paracrinamente, ou seja, uma célula produz um fator de crescimento que agirá em outras células expressando o receptor apropriado. As mesmas células poderiam sintetizar o fator de crescimento e apresentar receptores, dentro de um mecanismo autócrino, que não aparece em células normais, mas pode existir em células neoplásicas dando a estas últimas, independência dos fatores regulatórios externos e resultando em proliferação aberrante<sup>19,20</sup>.

Genes que codificam os fatores de crescimento raramente são mutados. Um exemplo clássico adveio da análise do oncogene *v-sis*, descoberto como o componente transformante do vírus de sarcoma de símio, e que codifica uma forma variante da cadeia B do PDGF. O fator de crescimento PDGF é composto de duas cadeias ligadas covalentemente por pontes dissulfeto - A e B - que se associam como homodímeros ou heterodímeros. As células transformadas pelo *v-sis* expressam em grandes concentrações a forma BB do PDGF a qual se liga aos receptores da mesma célula. Este modelo prediz que a habilidade do *v-sis* em transformar células autocrinamente depende da expressão de receptores de PDGF nestas células. Primatas injetados intracranialmente com *v-sis* desenvolvem astrocitomas. Muitas das linhagens estabelecidas de astrocitomas humanos expressam combinações de PDGF e do receptor de PDGF que poderiam ser a causa da transformação de células gliais<sup>9</sup>.

Aumento da expressão de fatores de crescimento, tais como TGF- $\alpha$ , EGF e heregulina, ocasionado em geral por amplificação dos genes é muito freqüente em diferentes tipos de tumor, incluindo o tumor de mama e poderia ser uma causa de transformação maligna<sup>14</sup>. Outra consequência do aumento da expressão de fatores de crescimento é a neovascularização, um evento crítico à medida que o tumor aumenta de tamanho. Aumento de fatores de crescimento angiogênicos como o VEGF e FGF pode exercer um papel importante na angiogênese do tumor. VEGF é super-regulado por hipoxia nas zonas de necrose<sup>16</sup>. Células endoteliais expressando o receptor de VEGF respondem ao excesso do fator de crescimento e surgem áreas de superproliferação endotelial que é uma das características dos tumores malignos.

## Receptores de fatores de crescimento

A interação entre o fator de crescimento e a célula-alvo é mediada por receptores de superfície que estão inseridos na membrana celular e transduzem a mensagem do exterior até o DNA, usando segundos mensageiros.

Os receptores se caracterizam por apresentarem um domínio extracelular, um transmembrânico e um citoplasmático. O domínio extracelular é responsável pela ligação do ligante e a transmissão do sinal biológico ao domínio citoplasmático. Este sinal é transduzido via uma série de alterações moleculares até o núcleo da célula.

Um grupo grande de receptores de fatores de crescimento, tais como os receptores de EGF, TGF- $\alpha$ , IGF-I, NGF, PDGF e FGF, apresenta em sua região citoplasmática uma atividade de tirosina quinase que é



importante para a transdução do sinal, fosforilando outras quinases do tipo serina/treonina. Quando o fator de crescimento se liga ao receptor, através do domínio extracelular há a formação de dímeros de receptor, que induzem a transautofosforilação dos monômeros<sup>18</sup>.

O receptor ativado autofosforila liberalmente outras tirosinas adicionais, posicionadas em regiões não catalíticas do receptor. Outras proteínas se associam a estes últimos resíduos autofosforilados ligando-se via um domínio conservado chamado SH2. Este domínio deriva seu nome da homologia com uma região de uma tirosina quinase da proteína SRC (de sarcoma).

Uma das proteínas atacadadas é a GRB2 (growth factor receptor bound) a qual por sua vez possui regiões chamadas SH3 que se ligam a regiões ricas em prolina de uma pequena proteína denominada SOS a qual por sua vez liga-se a *ras*/GDP. A palavra SOS (son of sevenless) deriva da sua descoberta em drosófilas, onde se liga a uma tirosina quinase denominada *sevenless*.

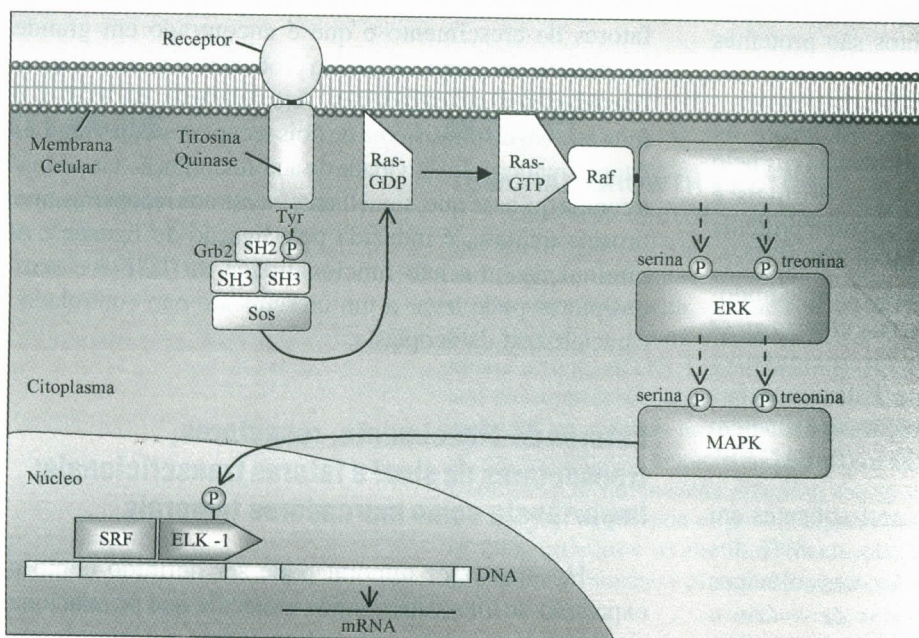
A proteína *ras* (rat sarcoma) pertence à família das proteínas G, uma das quais está na via AMP cíclico. As proteínas *ras* de mamífero foram bem estudadas uma vez que mutantes de *ras* estão associados a muitos tipos de câncer.

*Ras* está ancorada na face citoplasmática da membrana plasmática e é biologicamente inativa quando associada a GDP. A afinidade de *ras* por GDP é muito alta e portanto a forma inativa de *ras* é muito estável. A proteína SOS induz *ras* a liberar GDP e associar-se a GTP que está presente em grandes concentrações dentro

da célula convertendo *ras* inativo a uma forma ativa (*ras*/GTP) por mudança conformacional. Na sua forma ativa *ras* interage com seu próximo alvo que é a proteína *raf* (também descoberta em sarcomas de rato).

A proteína *raf* fosforila a proteína *mek* (MAPK ou *mitose activating protein kinase*) na serina, a qual por sua vez, fosforila o MAP quinase ou ERK (*extracellular signal-regulated protein kinase*) na tirosina estimulando sua atividade quinásica e possibilitando a sua translocação para o núcleo, onde causa um aumento de expressão de mais de 100 genes diferentes os quais são chamados genes de resposta imediata (*early genes*) porque são induzidos antes da célula entrar na fase S e replicar seu DNA (figura 1)<sup>11</sup>.

Alguns desses genes são fatores de transcrição que funcionam dentro do núcleo induzindo a expressão de genes específicos, a maior parte codificando proteínas envolvidas no ciclo celular. Estes genes de resposta imediata são normalmente regulados de duas maneiras: A). Por fosforilação de fatores preexistentes. Dois dos principais fatores envolvidos são *jun* (sarcoma aviário 17) e *myc* (mielocitomatose aviária), os quais já existem em G0 e são ativados por fosforilação induzida pela ERK. B) por aumento de transcrição. Neste segundo caso, ERK fosforila fatores de transcrição incluindo o fator responsivo a soro (SRF). Este se liga a uma sequência regulatória no DNA chamada de SER (elemento responsivo a soro) induzindo, por exemplo, a expressão de *fos* (osteosarcoma murino F). As proteínas codificadas pelos genes de resposta imediata induzem a transcrição dos genes de resposta tardia, os quais codificam proteínas do



**Figura 1** - Associação de proteínas sinalizadoras a um receptor tipo tirosina-quinase e transdução do sinal até o núcleo. A definição das siglas encontra-se apresentada no texto (adaptação da figura publicada no Molecular Oncology, editado por J. Michael Bishop e Robert A. Weinberg).



ciclo celular propriamente dito como ciclinas e quinases dependentes de ciclina.

Os genes que codificam esses receptores tornam-se oncogênicos quando mutados de tal maneira que o receptor permanece ativo mesmo na ausência do seu ligante. Um exemplo clássico é o do oncogene *erbB-1* (de eritroblastose aviária) que codifica uma proteína semelhante ao receptor do EGF mas cujo domínio extracelular está deletado, portanto o receptor alterado perdeu o controle exercido pelo ligante e é constitucionalmente ativo. Este oncogene é encontrado em tumores gliais grau III (astrocitoma anaplásico) e grau IV (glioblastoma multiforme)<sup>5</sup>.

O oncogene *neu*, originalmente foi identificado em neuroblastomas de rato e em sua forma normal codifica uma tirosina quinase transmembrânica muito semelhante ao receptor de EGF. O oncogene isolado do neuroblastoma tem uma mutação puntual que converte valina em ácido glutâmico. Esta mutação é suficiente para induzir dimerização e em consequência há ativação da atividade de proteína quinase sem estímulo do ligante.

O equivalente humano do *neu* é o *erbB-2* ou HER-2 que está frequentemente superexpresso e amplificado em câncer de mama, ovário e cabeça e pescoço. A proteína é estruturalmente normal mas nestes tumores *erbB-2* está autofosforilado e é constitucionalmente ativo. A alta densidade dos receptores na membrana favorece a ativação na ausência do ligante, que até o presente momento ainda não foi definido<sup>24</sup>.

Além do receptor propriamente dito, outras proteínas envolvidas na transdução do sinal podem estar alteradas e uma delas é a *ras*. Há três genes *ras* diferentes, *H-ras*, *Ki-ras* e *N-ras* mas seus produtos são proteínas extremamente semelhantes.

Como foi explicado, fatores de *exchange* de nucleotídeos de guanina tais como o SOS ativam *ras* pelo acoplamento de GTP. Este, em situações normais é rapidamente hidrolisado pela interação com uma proteína GAP que tem atividade de hidrólise de GTP. Esta conversão recoloca *ras* na sua forma inativa impedindo-o de interagir com efetores posteriores tais como *raf*. O mecanismo mais comum da ativação do *ras* envolve mutação puntual nos próprios genes *ras*. Estas mutações têm um efeito comum: induzem substituições que mantêm a capacidade de ligar GTP, mas bloqueiam a ação da GAP<sup>3</sup>.

Mutações de *ras* são extremamente frequentes em cânceres humanos, *Ki-ras* aparece mutado em 89% dos carcinomas pancreáticos, em 40% dos cânceres colônicos mas em apenas 2 a 12% das neoplasias de ovário e raramente aparecem mutações em câncer de mama<sup>2,8,21</sup>.

Dos fatores transcricionais, *myc* é um dos mais estudados. Em tumores, sua expressão pode desacoplar-se dos sinais mitogênicos reguladores, levando à expressão constitutiva de altos níveis da proteína *myc*. Amplificação do *myc* e genes relacionados (*n-myc* e *c-myc*) é um evento freqüente em alguns tipos de câncer humano como câncer de pulmão de pequenas células e neuroblastoma<sup>13</sup>. Somente 25% dos cânceres de mama expressam alta concentração de *myc*<sup>17</sup>.

A proteína *c-myc* ativa a expressão gênica e a proliferação quando dimerizada com a proteína *max*, uma vez que *myc* isolada não se liga ao DNA. A proteína *myc* é degradada rapidamente dentro da célula e *max* é estável. Superexpressão de *myc* distorce este equilíbrio aumentando a concentração de *myc-max* e contribuindo para a proliferação celular aberrante<sup>1</sup>.

A característica mais importante das células cancerosas é a sua tendência à proliferação contínua em contraste com as células normais cuja proliferação é intermitente. O crescimento da célula normal é fortemente dependente da estimulação de sinais mitogênicos externos trazidas até estas células por fatores de crescimento fornecidos pelas células vizinhas. As células neoplásicas têm uma requisição reduzida de tal estimulação, uma vez que o sistema de transdução do sinal alterado, elimina a dependência dos mitógenos externos.

Células crescendo no complexo contexto tissular são bombardeadas por grande número de sinais inibitórios de crescimento. Um tipo de sinal antagônico do crescimento é emitido por membros da família do fator transformante de tumor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), também um polipeptídeo cujo mecanismo de ação é extremamente semelhante ao dos fatores de crescimento e que é encontrado em grande quantidade em plaquetas, sendo produzido por macrófagos, fibroblastos e queratinócitos. A sinalização do TGF- $\beta$  é feita através de um sistema de dois receptores cujas regiões citoplasmáticas têm atividade de autofosforilação via serina/treonina quinase que, semelhantemente aos receptores tipo tirosina quinase, é induzida pela ligação do ligante<sup>23</sup>. A diminuição ou a não funcionalidade do TGF- $\beta$  e seus receptores pode levar a um crescimento não controlado, característico da neoplasia.

### **Fatores de crescimento, receptores, transdutores de sinal e fatores transcricionais: importância como marcadores tumorais**

Um marcador tumoral pode ser definido como a expressão de uma determinada molécula que se relacione ao crescimento e desenvolvimento do tumor. Uma vez que



o envolvimento de fatores de crescimento e seus receptores bem como dos transdutores de sinal esteja muito bem delineado na fisiopatologia da neoplasia, em princípio eles deveriam servir como marcadores para o monitoramento da progressão dos tumores humanos. Alguns, de fato, podem ser utilizados como marcadores tumorais, mas a sua utilidade fica restrita a determinados tumores. Por exemplo, a expressão aumentada do *c-erbB-2* no tumor em relação ao tecido mamário não maligno pode ser utilizado como fator prognóstico adicional em câncer de mama, embora seja detectado em apenas 25% dos carcinomas de mama<sup>17</sup> e correlacionar-se com uma resposta pobre a quimioterápicos e tamoxifeno<sup>15</sup>.

TGF- $\beta$  exerce um efeito inibitório importante na proliferação ductal da mama normal. Paradoxalmente, pode haver um acúmulo de TGF- $\beta$  na progressão do câncer de mama envolvendo, talvez, mutações na proteína ou no receptor respectivo<sup>4</sup>. Uma simples determinação qualitativa, sem verificação do efeito funcional, ainda não pode ser utilizada na prática clínica.

Resultados dos estudos que examinam a expressão do receptor de EGF (EGF-R) e seus ligantes em câncer de mama variam significativamente. Klyn e colaboradores compilaram dados de 40 diferentes séries de pacientes (N = 5232) e calcularam que em média 45% dos carcinomas de mama expressam EGF-R e 80% expressam um ou mais dos seus ligantes, EGF, TGF- $\alpha$  e heregulina<sup>10</sup>. A relevância da expressão destes fatores mitogênicos ainda não está muito clara. Células neoplásicas negativas para EGF-R, mas, continuando a

produzir fatores de crescimento da família do EGF, estimulam células estromais necessárias ao suporte do crescimento<sup>6</sup>. Uma correlação inversa consistente foi encontrada entre o receptor de estrógeno (ER) e o EGF-R<sup>16</sup>. Em contraste, EGF-R e ER são co-expressos em mama normal<sup>22</sup>, indicando que a conversão maligna associa-se a independência de pelo menos um desses marcadores. Particularmente importante em quimioprevenção, a expressão do EGF-R em células ductais dos aspirados de agulha em mulheres de alto risco (parentes de primeiro grau com câncer de mama, mastopatia pré-cancerosa) foi mais alta do que nos controles de baixo risco<sup>7</sup>.

Os produtos proteicos de *c-myc*, *c-fos* e *c-jun* são induzidos por estrógeno em carcinoma de mama e tamoxifeno inibe a expressão de *c-myc* durante o tratamento<sup>12</sup>. Embora a expressão e a amplificação de *myc* estejam restritas ao pequeno número dos tumores de mama, há uma série de trabalhos associando a amplificação do *myc* com mau prognóstico<sup>4</sup>.

Embora fatores de crescimento e transdutores de sinal sejam importantes no desenvolvimento da patologia das neoplasias mamárias, apenas a detecção do *c-erbB-2*, do receptor de EGF e do *c-myc* podem presentemente fornecer informações prognósticas e assim mesmo em casos selecionados. O mesmo raciocínio aplica-se a outros tipos de neoplasia expressando outros marcadores genômicos. A expressão de *ras* mutado em praticamente 100% dos tumores pancreáticos elimina sua potencialidade discriminatória.

KEY WORDS

Growth factor;  
Receptors;  
Signal transduction.

ABSTRACT

TUMORAL GROWTH FACTORS

Growth factors (GFs) are small polypeptides which affect metabolic regulation and cell division. GFs are grouped into distinct families based on structural similarities and they are dominated according to their target cells. Most of their effects depend on the interaction with specific cell surface receptors. Several GFs bind to receptors that have the common characteristic of ligand-dependent tyrosine specific protein kinase activity (RTK). Ligand binding activates the GF receptors through dimerization and cross-phosphorylation of tyrosine residues. Several proteins involved in signalling pathways or adaptors are recruited. Many RTKs are coupled to *ras*. The active form of *ras* stimulate a sequential activation of protein kinases and the final signal is transduced to the nucleus affecting the synthesis of transcriptional factors as *myc*, *jun* and *fos*. Subversion of growth control in cancer can occur by increased production of GFs, alteration of the receptors, constitutive action of transcription factors or alteration of numbers of signal transduction.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMATI B, LAND H. *Myc-max-mad*: a transcription factor network controlling cell cycle progression, differentiation and death. *Curr Opin Genet Dev* 1994; 4: 102.
2. BERCHUCK A, KOHLER MF, BAST Jr. RC. Oncogenes in ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 813.
3. BOGUSKI MS, MCCORMICK F. Proteins regulating *Ras* and its relatives. *Nature* 1994; 366: 643.
4. DEVITA Jr VT, HELLMAN S, ROSENBERG SA. Cancer Principles & Practice of Oncology, In: Cancer of the breast. Philadelphia: Lippincott. 1997; 1541.
5. EKSTRAND AJ, LONGO N, HASNID MI. Functional characterization of an EGF receptor with a truncated extracellular domain expressed in glioblastoma with EGFR gene amplification. *Oncogene* 1994; 9: 2313.
6. ETHIER SP. Growth factor synthesis and human breast cancer progression. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 964.
7. FABIAN CJ, ZALLES C, KAMEL S, et al. Prevalence of aneuploidy, overexpressed ER, and overexpressed EGFR in random breast aspirates of women at high and low risk for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 30: 263.
8. FEARON ER, VOGELSTEIN B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759.
9. GARRETT JS, COUGHLIN SR, NIMAN HL, et al: Blockade of autocrine stimulation in simian sarcoma virus-transformed cells reverses down-regulation of platelet-derived growth factor receptors. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 7466.
10. KLIJN JGM, BERNIS PMJJ, SCHMITZ PI, FOEKENS JA. The clinical significance of epidermal growth factor receptor (EGF-R) in human breast cancer: a review on 5232 patients. *Endocr Rev* 1992; 13: 3.
11. LEGER R, KREBS EG. The MAPK signaling cascade. *FASEB J.* 1995; 9: 726.
12. LEROY X, ESCOT C, BROWILLET JP, et al. Decrease of *c-erbB-2* and *c-myc* mRNA levels in tamoxifen-treated breast cancer. *Oncogene* 1991; 6: 431.
13. MARCU KB, BOSSONE SA. PATEL AJ. *Myc* function and regulation. *Annu Rev Biochem* 1992; 61: 809.
14. MENDELSON J, HOWLEY PM, ISRAEL M.A. AND LIOTTA LA. The molecular basis of cancer. In: DICKSON RB & LIPPMAN ME. Molecular basis of breast cancer. Philadelphia: Saunders. 1995; 358.
15. MUSS HB, THOR AD, BERRY DA et al. *C-erbB-2* expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N England J Med* 1994; 330: 1260.
16. NAGAIMA, BUTUGANO O, LOGULO A, BRENTANI MM. Expression of growth factors, protooncogenes and p53 in nasopharyngeal angiofibromas. *Laryngoscope* 1996; 106: 190.
17. OSHIMA CTF, NAGAIMA, MARQUES LA, Brentani MM. Analysis of *c-myc* mRNA expression in primary breast carcinomas with clinical follow-up. *International J. Oncology* 1995; 6: 719.
18. SCHLESSINGER J, ULRICH A. Growth factor signaling by receptor tyrosine kinases. *Neuron* 1992; 9: 383.
19. SPORN MB ROBERTS AB. Peptides growth factors and their receptors II. New York, Berlin, Heidelberg, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona Budapest: Springer-Verlag. 1991.
20. SPORN MB, ROBERTS AB. Peptides growth factors and their receptors I. New York Berlin, Heidelberg, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona Budapest: Springer-Verlag. 1991
21. TADA M, YOKOSUKA O, OMATA M, OHTO M, ISONO K. Analysis of *ras* gene mutation in biliary and pancreatic tumors by polymerase chain reaction and direct sequencing. *Cancer* 1990; 66: 930-935.
22. VAN AGTHOVEN T, TIMMERMANS M, FOEKENS JA, DORSSERS LCJ, Henzen-Logmans SC. Differential expression of estrogen, progesterone and epidermal growth factor receptors in normal, benign, and malignant human breast tissues using dual staining immunohistochemistry. *Am J Pathol* 1994; 144: 1238.
23. WEINER DB, LUI J, COHEN JA. A point mutation in the neu oncogene mimics ligand induction of receptor aggregation. *Nature* 1989; 339: 230.
24. WRAMAJL, ATTISANO L, WLESER R, VENTURA F, MASSAGUÉ J. Mechanism of activation of the TGF- $\beta$  receptor. *Nature* 1994; 370: 347.

### Endereço para correspondência:

Maria Mitzi Brentani

Av. Dr. Arnaldo, 455, 4º andar, sala 4112

01246-903 – São Paulo - SP





Eliel de Souza  
 Maciel de O. Matias  
 Franz Kafka Costa Monteiro  
 Damião Marcelo Pontes Feitosa  
 Antônio Geraldo M. de Carvalho

## GINECOMASTIA – CORREÇÃO PELA TÉCNICA DO DUPLO CÍRCULO DE SOUZA

*Rev bras Mastol 1997; 7:175-182*

*Trabalho realizado no Hospital  
 Central Coronel Pedro  
 Germano, em Natal.*

### UNITERMOS

Cirurgia da mama;  
 Ginecomastia;  
 Técnica cirúrgica.

### RESUMO

Considerando os problemas estéticos resultantes do tratamento cirúrgico das ginecomastias volumosas pelas técnicas convencionais, os autores apresentam uma nova técnica como alternativa para os referidos casos. A Técnica do Duplo Círculo de Souza é apresentada com uma casuística inicial de dez casos de ginecomastias volumosas operados no período de janeiro de 1993 a maio de 1995, resultando em incontestável originalidade e aplicabilidade prática com fundamentação matemática na aplicação da área das circunferências concêntricas. Pode a técnica em apreço também ser utilizada para a excisão de tumores benignos volumosos da mama feminina como também na excisão de lesões impalpáveis, sob orientação estereotática. Conclui-se que a maioria dos casos de ginecomastia enquadra-se no grupo das idiopáticas em concordância com a literatura. Os pacientes têm a preocupação inicial com a aparência feminina que lhes emprestam as mamas volumosas, porém uma vez operados, sua preocupação maior passa a ser o resultado estético das cicatrizes, problema este contornado pela utilização da técnica aqui apresentada, a qual entre outras vantagens possibilita um amplo campo cirúrgico, segurança quanto à preservação do fluxo sanguíneo areolar e, principalmente, um ótimo resultado estético, visto que a cicatriz limita-se ao contorno natural da areola.

Conceitua-se como ginecomastia e menos freqüentemente como ginecomazia – do grego giné- (mulher) e mastos (mama) –, o excessivo volume da mama masculina tornando-a com a forma semelhante à da mama feminina. Ressalta-se que com relação à histologia e à função não há qualquer semelhança.<sup>1</sup>

Fora deste conceito estão a hipertrofia gordurosa pura da mama masculina (lipomastia - do grego lipos,

gordura; mastos, mama) e a pseudoginecomastia, nome dado por Lewin para os casos de obesidade com distribuição feminina da gordura, como também o nódulo puberal ou "mastitis adolescentum", geralmente unilateral, que ocorre no período da puberdade<sup>2</sup>.

Do ponto de vista histológico, a ginecomastia assemelha-se à glândula mamária feminina puberal com desenvolvimento dos ductos e do tecido adiposo, mas



não há ductulos e ácinos<sup>1</sup>. Constitui um distúrbio bastante freqüente, máxima em suas formas mais atenuadas. Isoladamente e do ponto de vista clínico-cirúrgico é provavelmente uma afecção de importância secundária, porém por sua patogenia e associação com outros transtornos mais graves desperta extraordinário interesse médico.

A ginecomastia pode ser observada em distintas situações e, nos últimos anos, comprova-se ligeiro aumento de sua incidência, provavelmente pela ingestão de substâncias ou medicamentos contendo esteróides<sup>2</sup>.

De forma geral a ginecomastia pode ser classificada como idiopática, por disendocrinias, por enfermidades sistêmicas, devido a fatores alimentares ou medicamentosos e ginecomastia de natureza traumática. Não entraremos em detalhes sobre este polêmico tema, pois o nosso propósito com este trabalho é apresentar uma nova técnica no tratamento cirúrgico da ginecomastia volumosa.

O tratamento cirúrgico, de acordo com a literatura sobre o tema, está indicado nos seguintes casos:<sup>3,5</sup>

- Na ginecomastia primitiva de grau moderado ou volumosa em que se deseja ter não somente a correção estética como também agir profilaticamente em relação ao câncer de mama;
- Na ginecomastia secundária de grau mediano ou volumosa nas quais a patologia de base associada não seja passível de tratamento (ex.: Síndrome de Klinefelter e outras insuficiências testiculares);
- Em algumas ginecomastias secundárias em condições especiais (p. ex.: uso de estrogênios para tratamento do câncer de próstata);
- Naquelas residuais depois da cura da afecção causal;
- Na ginecomastia volumosa de etiologia traumática;
- Na ginecomastia volumosa de etiologia idiopática.

O tratamento da ginecomastia é essencialmente cirúrgico e isto deve ser cuidadosamente considerado, principalmente, naqueles casos em que a ginecomastia é pequena, unilateral de aspecto suspeito em pacientes idosos sendo mais sensato excisar a glândula para avaliação histopatológica. Considere-se também os casos em que um excessivo volume da glândula exige uma reparação estética cuja indicação para a cirurgia é favorecida em se tratando dos pacientes jovens, pois tendem a cursar com transtornos psicológicos ligados à sua sexualidade e também considerando as dificuldades que um adolescente enfrenta que o contrapõe ao seu desejo

de auto-afirmação sexual de acordo com os padrões masculinos.<sup>6,7</sup>

A catástrofe psicológica é muitas vezes retratada no complexo de inferioridade, nas frustrações e isolamento do convívio social.

Dentro do aspecto estético do tratamento cirúrgico da ginecomastia configura-se o nosso propósito de apresentar uma nova técnica cirúrgica para esse fim. Enfatiza-se a preocupação com o fato de que, muitas vezes, o paciente esquece o aspecto estético preexistente de suas mamas passando, no pós-operatório, a se preocupar com o aspecto estético das cicatrizes, daí porque as cicatrizes devam ser as mais discretas possíveis, pois para o paciente o ideal seria que elas não existissem.

A nossa proposta é oferecer uma técnica que possibilite a ressecção completa de todo o tecido glandular e/ou gorduroso nas mamas volumosas, um bom campo cirúrgico para uma hemostasia criteriosa, cicatriz discreta restrita a aréola sem comprometer a irrigação da pele ou da mesma.

O objetivo básico do trabalho é de oferecer nossa contribuição para o aprimoramento técnico do tratamento cirúrgico da ginecomastia pela técnica da incisão em *Duplo Círculo de Souza*, visando obter uma cicatriz estética limitada à margem natural da aréola, indicada para o tratamento das ginecomastias volumosas, pois, de outra forma, a cicatriz atinge a pele fora da aréola deixando um resultado estético nem sempre satisfatório.

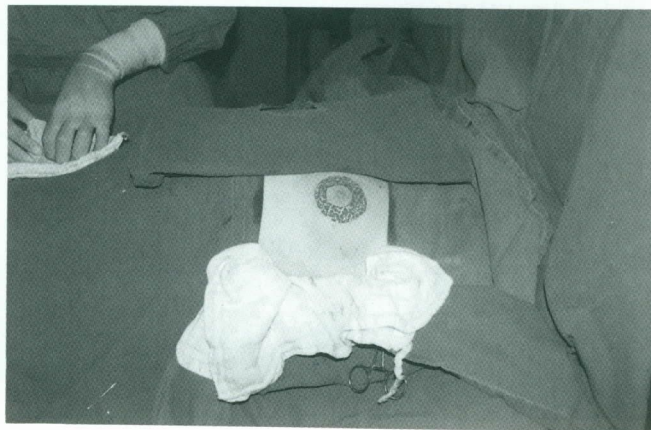
O diagnóstico da ginecomastia pode ser obtido facilmente em virtude da peculiaridade anatômica das mamas. Quando o paciente consulta o médico ou ainda quando tem-se o cuidado de examinar o tórax desnudo como parte do exame físico, sem dúvida a grande maioria dos casos pode ser identificada à simples inspeção<sup>4</sup>. A anamnese com uma história clínica detalhada e um exame físico acurado, na maioria das vezes, pode oferecer elementos indicativos para a elaboração do diagnóstico e para o planejamento propedêutico e terapêutico, sendo de boa norma, dependendo do caso, não prescindir da avaliação urológica, hepática, mamográfica e ecográfica mamária, dosagens hormonais, assim como considerar terapêuticas específicas em andamento para determinadas doenças associadas.

Nos casos em que a ginecomastia estiver associada a uma tumoração mamária concomitante, o bom senso manda que deva-se esclarecer, a princípio, o comportamento biológico e o tipo histológico deste tumor antes de instituir o tratamento cirúrgico da ginecomastia, principalmente quando se tratar de pacientes idosos.





**Figura 1** - Confeção de duas incisões em círculo. A interna tem o diâmetro da própria aréola. A segunda é obtida a partir do dobro do raio. Ambas só atingem o plano epidérmico.



**Figura 2** - O anel epidérmico gerado entre as duas incisões é decorticado em toda sua extensão.

## CASUÍSTICA

Foram submetidos ao tratamento cirúrgico para ginecomastia dez pacientes portadores de ginecomastia de tamanho volumoso, assim consideradas aquelas glândulas que pesavam a partir de 150g. A mama mais volumosa pesou 220g e todas com o diâmetro da aréola insuficiente para se retirar o conteúdo mamário pelas incisões convencionais sem deixar a cicatriz fora do contorno natural da aréola.

Os pacientes foram selecionados de acordo com o tamanho aparente de suas mamas e de suas aréolas bem como as características clínico-ecográficas ou mamográficas.

Realizamos o procedimento com o paciente em decúbito dorsal sob anestesia geral ou bloqueio intercostal mais analgesia.

Após anti-sepsia e colocação dos campos cirúrgicos, com um bisturi de lâmina nº 15 faz-se uma incisão superficial em todo o contorno natural da aréola (incisão no plano epidérmico), a seguir mede-se o raio da aréola e duplica-se ou triplica-se o seu valor dependendo da relação tamanho da mama e tamanho da aréola (figura 1). Tomando-se por base esse segundo raio faz-se uma segunda incisão circular (também no plano epidérmico) (figura 1). A seguir realiza-se a decorticação da epiderme entre as duas incisões.

Quando o espaço é rico em folículos pilosos fazemos uma criteriosa cauterização de todos os folículos para prevenir a formação de cistos nessa região no pós-operatório (figura 2). Em seguida, secciona-se a derma até o plano do tecido glandular com uma incisão que é

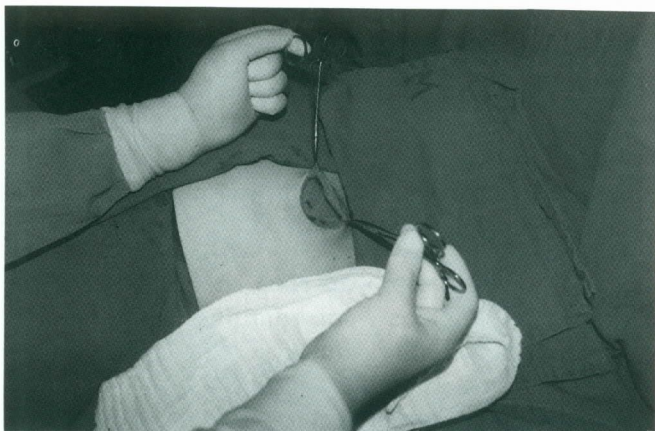
feita no bordo próximo da pele no espaço correspondente aos raios das 3 às 9 horas no hemisfério inferior do círculo maior (figura 3); dando prosseguimento, colocamos afastadores de Volmann no retalho areolar e procedemos o descolamento do tecido glandular subareolar até que o retalho areolar esteja totalmente livre e com a espessura de aproximadamente 0,5 cm para preservação dos pedículos vasculares da aréola (figura 3). Feito isto procuramos dissecar todo o tecido glandular nos limites superior, medial e inferior removendo todo ele rente ao plano aponeurótico do músculo grande peitoral.

Recomendamos que o afastamento do retalho areolar seja feito delicadamente ou com os dedos indicadores do auxiliar, ou com afastadores de Volkmann. Habitualmente esta técnica oferece um excelente campo cirúrgico proporcionando uma ressecção completa do tecido mamário (figura 4).

Pode-se utilizar o auxílio de um afastador luminoso no momento da hemostasia que deve ser realizada de forma criteriosa e exaustiva após a qual colocamos um dreno tubular a vácuo. Este deverá ser distribuído na cavidade cirúrgica, tendo o cuidado para não deixá-lo em posição subareolar. Deixá-lo na periferia da cavidade e exteriorizado por contra-abertura na linha axilar média homolateral e devidamente fixado à pele (figura 5).

Para a síntese da ferida, inicialmente dá-se pontos separados intradérmicos com o vicryl incolor 5.0 nos pontos cardeais e colaterais fixando a aréola, seguidos de um chuleio simples intradérmico que manterá os bordos da ferida devidamente afrontados (figuras 5 e 6). Para corrigir possíveis defeitos do afrontamento dos bordos pode-se optar por um segundo chuleio simples com fio mononylon 6.0 e com pontos distantes, um do outro, em 0,5 cm (figura 6).





**Figura 3** - A abordagem do tecido glandular é feita através de uma incisão que, arqueada, inicia-se no raio das 3 horas e termina no raio das 9 horas, no hemisfério inferior.



**Figura 4** - Todo tecido glandular e parte da gordura são dissecados cuidadosamente e removidos, deixando-se um coxim retroareolar de aproximadamente 0,5 cm de espessura.

Fazemos ver que no momento em que a primeira sutura é realizada devemos fixar o dreno à pele com um ponto de fio de algodão 2.0 e manter o sistema em sucção.

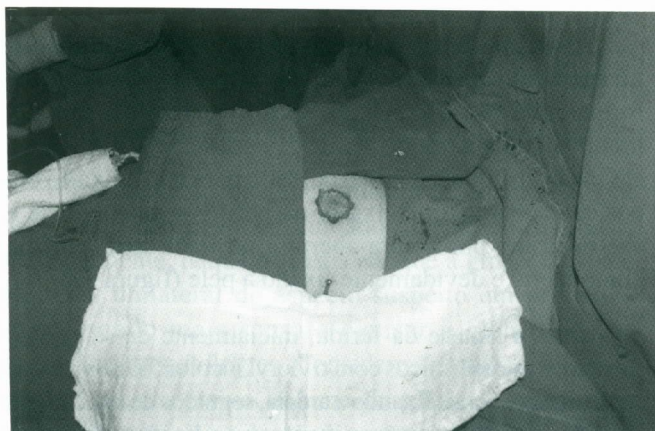
Para o curativo utiliza-se micropore nas aréolas, coloca-se chumaços de algodão sobre toda a área manipulada e fixa-se o curativo com ataduras de crepom a fim de mantê-lo compressivo porém sem exageros na compressão. Habitualmente renova-se o curativo após 24 horas para avaliação do estado perfusional das aréolas e para averiguar possíveis hematomas que não tenham sido denunciados pelo dreno, o qual é retirado com 72 horas ou mais de pós-operatório, dependendo do volume da drenagem. Ao retirar-se os pontos no oitavo dia de pós-

operatório, mantém-se o curativo com modeladores de Rayon por mais 20 dias (figuras 7 e 8).

As figuras 9 e 7 mostram respectivamente os aspectos pré-operatório e pós-operatório imediato.

## PRINCÍPIOS DA TÉCNICA

A técnica descrita fundamenta-se nos princípios matemáticos da ampliação da área das circunferências concêntricas de acordo com a justificativa matemática a seguir:

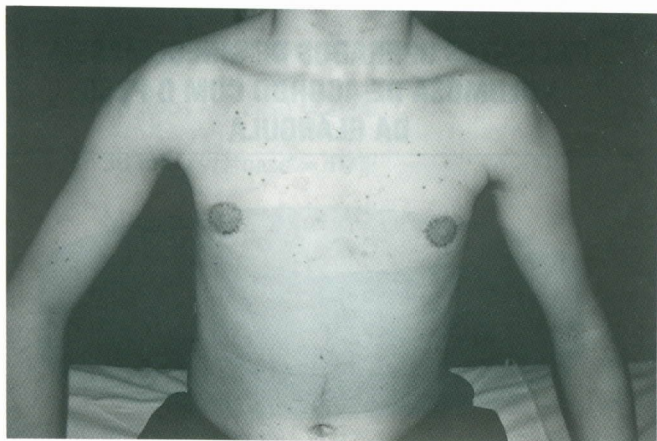


**Figura 5** - Para a síntese cirúrgica, são dados pontos separados intradérmicos para a aproximação dos bordos da ferida. Notar o dreno tubular aspirativo com saída por contra-abertura na linha auxiliar média.



**Figura 6** - Algumas incongruências entre as incisões de diâmetros diferentes serão corrigidas com uma sutura em chuleio simples com fio mononylon 6.0.





**Figura 7** - Aspecto final das cicatrizes no 8º dia P.O.

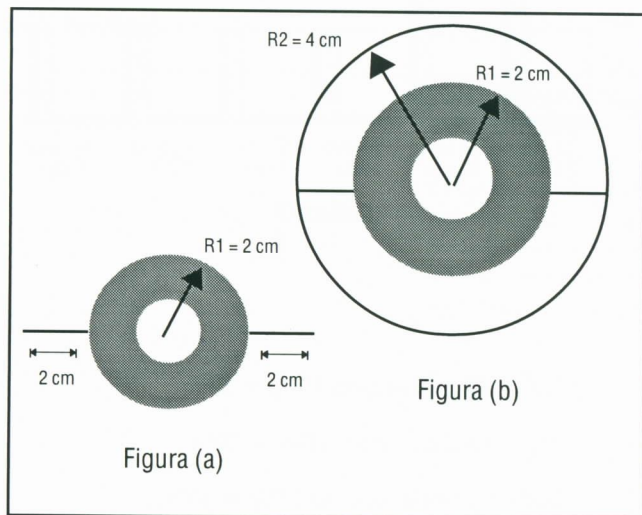


**Figura 8** - Detalhe do curativo com modelador de RAYON que permite manter as cicatrizes com uma tensão mínima.

## JUSTIFICATIVA MATEMÁTICA

O novo método pode ser justificado também pelos atributos matemáticos simples no tocante a análise do comprimento e área das circunferências, assim como, por aproximação, utilizar-se de losango para representar o campo visual de trabalho para o método convencional como vemos a seguir:

A figura (a) mostra a técnica convencional de um exemplo particular de uma aréola de 2cm de raio e incisões laterais também de 2cm. Enquanto que na figura (b) a



incisão é feita sobre uma circunferência de 4cm de raio obtendo-se os seguintes resultados:

$$C_1 = 2\pi R_1 \quad (R_1 = 2\text{cm})$$

$$C_2 = 2\pi R_2 \quad (R_2 = 4\text{cm})$$

### Incisão Efetiva

$$C_{1ef} = 2 + \frac{1}{2} (2\pi R_1) + 2$$

$$C_{2ef} = 2 + \frac{1}{2} (2\pi R_2) + 2$$

$$C_{1ef} = 4 + 2\pi$$

$$C_{2ef} = 4\pi + 4$$

$$C_{1ef} \cong 10,28\text{cm}$$

$$C_{2ef} \cong 16,56\text{cm}$$

### Análise de Área

$$A_1 = \left(\frac{A_d}{2}\right)\text{cm}$$

$$A_2 = \frac{1}{2} (\pi R_2^2)$$

$$D = 2 + 2R_1$$

$$d = 2R_1$$

$$R_2 = 4\text{cm}$$

$$D = 8\text{cm}$$

$$d = 4\text{cm}$$

$$A_1 \cong 16\text{cm}$$

$$A_2 \cong 25,13\text{cm}^2$$

Ao compararmos as incisões efetivas (não considerar a parte pontilhada) 1 e 2, figuras (a) e (b) respectivamente, comprova-se matematicamente que há um aumento para o novo método sobre o método convencional, no caso particular das incisões laterais serem iguais ao raio, de 61,08%. Enquanto que no cálculo das áreas é notório um aumento considerável de 57,06% para o novo método.





**Figura 9** - Detalhe do aspecto feminino das mamas de um paciente com ginecomastia aos 17 anos de idade.

No tocante ao aumento da incisão consegue-se através da técnica cirúrgica compensar e fazer com que isto não seja desvantagem. No que se refere ao aumento de área vê-se que realmente há uma excelente melhora no campo visual de trabalho, possibilitando uma melhor prática cirúrgica. Vale salientar que se considerarmos o campo visual de trabalho aproximado pela área da circunferência representada na fig. (a), o aumento de área para o novo método é mais expressivo.

## COMENTÁRIOS

A Técnica da Incisão em *Duplo Círculo de Souza* é apresentada como uma ótima opção para o tratamento das ginecomastias volumosas quando a questão do resultado estético for uma preocupação do paciente e/ou do cirurgião. Além disso, oferece entre outras vantagens a de ter uma cicatriz única, circular nos próprios limites naturais da aréola.

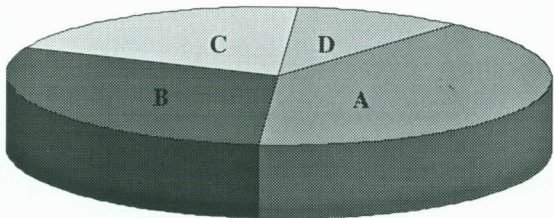
Dos dez casos apresentados tivemos oito pacientes com idade entre 14 e 30 anos e apenas dois pacientes com idade superior a 50 anos (gráfico 2). Quanto à etnia todos tinham tegumento faioderma. Todos se enquadraram no grupo da ginecomastia idiopática, cujo predomínio coincide com a literatura mundial.

Foram operados dez pacientes portadores de ginecomastia volumosa, que foram distribuídos conforme os gráficos 1 e 2.

### De acordo com o peso da glândula:

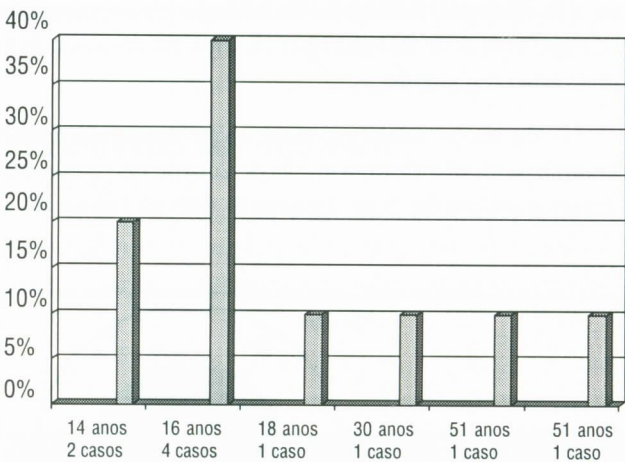
- Uma glândula com 220g = 10%

### PACIENTES OPERADOS DE GINECOMASTIA VOLUMOSA DE ACORDO COM O PESO DA GLÂNDULA



**Gráfico 1**

### PACIENTES OPERADOS DE GINECOMASTIA VOLUMOSA DE ACORDO COM A IDADE



**Gráfico 2**

- Duas glândulas com 198g = 20%
- Três glândulas com 180g = 30%
- Quatro glândulas com 150g = 40%

### De acordo com a idade: (vide gráfico 2)

- Entre 14 e 30 anos = 8 casos
- 14 anos - 2 casos = 20%



16 anos - 4 casos = 40%

18 anos - 1 caso = 10%

30 anos - 1 caso = 10%

- Maiores de 50 anos = 2 casos

51 anos - 1 caso

65 anos - 1 caso

### Quanto a localização:

- Bilaterais = 6 casos

- Unilaterais = 4 casos

Entre as complicações tivemos um caso com hematoma e um caso com formação de quelóide. Das mamas operadas 60% pesaram mais de 150g sem associação com patologias malignas. O resultado estético, de acordo com a aceitação do cirurgião foi tido como ótimo em 80% dos casos e, de acordo com a aceitação dos pacientes, em 99% dos casos.

Na nossa casuística não foi encontrada nenhuma patologia maligna primária de mama ou secundária associada à ginecomastia.

Quando jovens, a preocupação maior dos pacientes foi com o resultado estético, devendo isto ser considerado.

Não tivemos caso de tumoração mamária associada à ginecomastia, mas dentro do nosso protocolo os pacientes com tumoração associada devem ter a característica biológica do tumor com punção aspirativa por agulha fina (PAAF), com avaliação citológica, exame histopatológico por sistema "high speed core cut" analisada antes de se definir a conduta cirúrgica final.

Empregamos e recomendamos esta técnica para ressecção de grandes tumorações de mama feminina, cuja aréola seja pequena e que, de outra forma, a cicatriz ficaria antiestética, principalmente em pacientes jovens com mamas pequenas acometidas por grandes tumorações deformantes.

Também utilizamos e recomendamos essa técnica para a ressecção de lesões impalpáveis sob orientação estereotáxica.

### KEY WORDS

Breast surgery;  
Ginecomasty;  
Surgical technique.

### ABSTRACT

#### GINECOMASTY – TREATMENT BY SOUZA'S DOUBLE CIRCLE TECHNIQUE

Considering the aesthetical problems resulting from the surgical treatment of cases of voluminous ginecomasty by conventional techniques, the authors present a new technique developed by Souza and co-workers as an alternative to these cases. Souza's Double Circle Technique is presented here as a pre analysis of ten cases of voluminous ginecomasty operated in the period from January 1993 to May 1995, resulting in undoubtful originality and practical application on mathematical grounds in the enlargement of the area of the concentrical circumferences. The technique described here can also be used in the extirpation of huge benign tumours of the female breast and also in the exeresis of unpalpable lesions, under stereotaxic guidance. Most of our cases of ginecomasty consist of idiopathic ones, what is in agreement with the medical literature. The patients have an initial concern with the female appearance of their voluminous breasts, but once operated their major worrying changes to the aesthetical appearance of the scars, a problem which can be overcome by the use of the technique proposed here which among other advantages menders feasible a wide surgical field, is safe in relation to the preservation of the areolar blood flow and especially provides an excellent surgical result since the scar is limited to the natural border of the areola.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. DOVE F. Another cause of gynaecomastia. *Gen Pract* 1994; 29 (4): 24.
2. MAHONEY C P. Ginecomastia do adolescente: diagnóstico diferencial e tratamento. *Clin Ped Am Norte* 1990; 6:1501-1515.
3. PIZA, BT. Nova incisão na correção da ginecomastia. *Rev Bras Cir* 1983; 73(2): 93-95.
4. SOUZA AZ, SALVATORE CA. Mastologia prática. São Paulo: Manole. 1979; 352.
5. UCHIDA T, ISHII M, MATOMIYA Y. Fibroadenoma Associated with gynaecomastia in an adult man. *Surgery*. 1993; 27(4): 327-329.
6. VALADÃO C. Ginecomastia: apresentação de nova técnica. *Rev Bras Cir* 1984; 74(1): 15-16.
7. WELLS, S. Gynaecomastia and male breast cancer. *Radiol Technol* 1994; 65(5): 331-333.

### ***Endereço para correspondência:***

*Eliel de Souza*  
*Rua Monsenhor Augusto Franklin, 11*  
*Lagoa Nova*  
*59060-560 – Natal - RN*





Fausto Farah Baracat  
Agliberto Barbosa de Oliveira  
Fausto Baracat

Trabalho redigido no Instituto do  
Câncer Arnaldo Vieira de  
Carvalho, em São Paulo.

## CONTROVÉRSIAS DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS NO CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

Rev bras Mastol 1997; 7:183-189

### UNITERMOS

Câncer de mama;  
Carcinoma *in situ*.

### RESUMO

Os autores mostram o elemento fundamental neste tipo de lesão, ou seja, seu caráter não infiltrativo, heterogêneo e um amplo espectro de doença. Fazem referência ao diagnóstico mais freqüente, pela melhor qualidade de mamografia e sua maior indicação, bem como a classificação histológica atual. Assinalam o índice de prognóstico de Van Nuys, onde os elementos fundamentais são o grau nuclear, comedo-necrose, as margens do tumor e seu tamanho clínico. Dão suas experiências pessoais em 49 casos, bem como estabelecem, baseados no índice de prognóstico de Van Nuys, as condutas terapêuticas dando ênfase à setorectomia com radioterapia.

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS), também denominado carcinoma intraducto ou não-infiltrativo, tornou-se clinicamente importante, com o advento da mamografia de alta resolução, feita rotineiramente nas mulheres acima de 40 anos.

Representava, até a década de 80, 3 a 5% dos novos casos de carcinoma, diagnosticados principalmente como massas palpáveis; associados a esses, havia aqueles diagnosticados como doença de Paget (carcinoma *in situ* com extensão ao mamilo) ou fluxo mamilar sanguinolento (carcinoma micro ou papilar). Tais casos representam 20% dos carcinomas intraductais<sup>1</sup>.

### HISTÓRICO

As lesões pré-invasivas foram descritas a primeira vez em 1908; depois em 1919 e mais tarde por Foote e Stewart<sup>6</sup> em 1941. Já se enunciava naquela época, a

descrição da lesão tipo comedo e o seu tratamento baseado na excisão simples associada à radioterapia. Todavia a maioria dos serviços preconizava a mastectomia como tratamento de escolha, tanto para o carcinoma ductal quanto para o lobular *in situ*.

Este último em realidade foi considerado não como carcinoma, mas como um marcador ou sinalizador de lesão futura homo ou contralateral, geralmente ductal invasiva.

Conceito esse firmado tantas vezes por Haagensen<sup>3</sup>, que denominava tais lesões como neoplasia lobular, de achado histológico acidental e com um tratamento, reduzido simplesmente à excisão quando da biópsia, feita por qualquer anormalidade mamária. A melhoria da qualidade técnica das mamografias (equipamentos, filmes, maiores conhecimentos médico-radiológicos) permitiu diagnósticos bastante iniciais, com lesões mínimas (< 5 mm) e não associados a processos invasivos<sup>16,19,20</sup>.



Nossa experiência vem confirmar esses achados mínimos em torno de 5 a 10 mm, comparados às lesões maiores de 3 cm nas décadas de 70 e 80 e detectadas apenas clinicamente; eram as lesões palpáveis.

Outro fato atualmente observado é que, quanto menor a lesão, menor a porcentagem de invasões ocultas na mama remanescente ou na peça de mastectomia.

Isso trouxe uma modificação substancial no tipo de tratamento, que evoluiu da mastectomia simples à setorectomia com ou sem radioterapia, dependendo do subtipo histológico, do grau de diferenciação, da presença ou não de necrose, do tamanho da lesão e das margens comprometidas ou não<sup>11</sup>.

O aumento atual do diagnóstico do carcinoma intraducto, através da mamografia de boa qualidade técnica, com cifras de 12 a 20% em países do primeiro mundo, permitiu modificações substanciais na terapêutica dessas lesões, que em 70% dos casos podem ser tratadas com setorectomia associada à radioterapia ou não.

## HISTOGÊNESE

O carcinoma intraducto e o lobular *in situ* não originam-se diferentemente em ductos e lóbulos, mas como demonstraram Wellings, Jensen e Marcum<sup>25</sup>, originam-se nos lóbulos ou na unidade ductolobular.

A diferença não está na histogênese, mas no diferente potencial biológico que exhibe cada uma das lesões.

O carcinoma intraducto mostra não somente alterações celulares, mas arquiteturais, donde os subtipos histológicos: comedo, cribriforme, micropapilar, papilar e sólido.

Essas alterações arquiteturais é que permitem diferenciar o carcinoma intraducto do lobular *in situ*.

Desses subtipos histológicos, o comedo é o mais agressivo com microinvasão em torno de 7 a 20% dependendo do tamanho do tumor; pior prognóstico e menor sobrevida.

Apresenta ainda receptor de estrógeno negativo, índice mitótico alto, aneuploidia, hiperextensão do  $\text{c-erbB}_2$ ,  $\text{P}_{53}$  alto e grande angiogênese do estroma<sup>9</sup>.

Atualmente a mamografia com localização e magnificação bem como a mamografia digital permitem o diagnóstico da extensão anatômica do comedo na árvore

ductal, maior ou menor, que vai ser responsável diretamente pela cirurgia empregada e futuras recidivas locais.

Ainda nesse tipo de carcinoma podemos ter até 40% de lesões mistas com formas comedo e não comedo como cribriforme, micropapilar, sólido com necrose e aneuploidia<sup>10</sup>.

Autores ingleses de Nottingham classificam as lesões intraductais de acordo com seu componente necrótico. Assim teríamos padrão cribriforme com ou sem necrose, padrão micropapilar e sólido com e sem necrose<sup>15</sup>.

Já outro grupo europeu classifica os carcinomas intraductais, baseado no grau de diferenciação nuclear, em alto, intermediário e baixo de acordo com as características nucleares<sup>9</sup>.

## Multicentricidade (focos contíguos da lesão)

Varia de 9 a 47% de acordo com sua definição e dos métodos usados para sua avaliação e extensão. Outro aspecto importante é a diferença entre multicentricidade e multifocalidade. À primeira correspondem focos de DCIS em diferentes quadrantes e à segunda correspondem focos num mesmo quadrante.

Quanto maior a lesão do CDIS, maior a frequência da multicentricidade; assim temos para lesões maiores que 2,5 cm, 52% de incidência; lesões menores que 2,5 cm, cerca de 14 %; já os tumores micropapilares são os que apresentam maior frequência, em torno de 80%<sup>13</sup>.

Holland e Hendrick encontraram lacunas, ou seja, distância entre as lesões menores ou iguais a 5 mm com 50% de padrão contínuo e 50% de padrão descontínuo<sup>8</sup>.

## Microinvasão

Varia de 0 a 25% e esta variação depende do tamanho do tumor inicial, da extensão da lesão excisada e do exame da peça residual quando da mastectomia.

Em relação ao tamanho da lesão, observamos que as maiores de 2,5 cm apresentaram até 40% de microinvasão, enquanto que as menores de 0,5 cm apenas 2%<sup>24</sup>.

Assim nos casos de tumores diagnosticados apenas pela mamografia, portanto de menor tamanho, teve menor incidência de microinvasão; os casos de comedo carcinoma apresentam-se até 60%, enquanto que os não comedo exibiram apenas 10% de microinvasão.



Prezado Doutor !  
A falta de uma terapêutica adequada na  
Tensão pré-menstrual.  
Alterações fibrocísticas da mama.  
Mastalgia.  
traz dúvidas e insatisfação como  
"efeitos colaterais" ao seu consultório,  
tente uma nova opção, prescreva

**GAMALINE-V**  
tenha de volta a tranquilidade e a  
plena satisfação de suas pacientes  
• sem efeitos colaterais  
• alta eficácia  
• dose única diária



Nome: \_\_\_\_\_  
Especialidade: \_\_\_\_\_  
Endereço: \_\_\_\_\_  
Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_  
CEP: \_\_\_\_\_ Tel.: \_\_\_\_\_

Gostaria de receber: ( ) Informações técnicas sobre GAMALINE-V  
( ) Amostra de GAMALINE-V

Envie este cupom para Herbarium Laboratório Botânico  
Rua Mauá, 838/3 • CEP 80030-200 • Curitiba - PR - Ou ligue para 0800 41 8383

#### POSOLOGIA:

- Tensão pré-menstrual: via oral, 1 cápsula/dia, 15 dias antes da menstruação, por 3 meses.
- Mastalgia e alterações fibrocísticas da mama: via oral, 1 cápsula/dia, por 3 a 6 meses.

**Herbarium**  
LABORATÓRIO BOTÂNICO



# FENTANIL ADESIVO TRANSDÉRMICO **Durogesic®**

## A Primeira Escolha Para O Tratamento Da Dor Por Câncer, De Moderada A Intensa.

- O primeiro e único analgésico opióide transdérmico.
- Contém Fentanil: eficácia comprovada em mais de 30 anos de uso analgésico opióide.
- Altamente eficiente no controle a longo prazo da dor.
- Proporciona 72 horas de analgesia confiável a cada aplicação.
- Bem tolerado quando comparado a outros opióides. Menos efeitos colaterais, tais como constipação e vômitos.
- Proporciona aos pacientes melhor qualidade de vida.



**JANSSEN-CILAG**

Para maiores informações ligar gratuitamente para o SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente) - Tel.: 0800-118514.



## **Arimidex®**

**COMPOSIÇÃO:** Comprimidos com 1 mg de anastrozol. **INDICAÇÕES:** Tratamento do câncer de mama avançado em mulheres pós-menopáusicas. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Gravidez, período de amamentação, pré-menopausa, insuficiência renal severa e doença hepática moderada a severa. **PRECAUÇÕES:** Uso não recomendado em crianças. Procedimentos que exijam atenção devem ser efetuados com cautela quando surgir astenia e sonolência com o uso deste medicamento. **REAÇÕES ADVERSAS:** Rubores, secura vaginal e adelgaçamento dos cabelos, distúrbios gastrintestinais (anorexia, náuseas, vômitos e diarreia), astenia, sonolência, cefaléia e exantema. Em pacientes com câncer de mama avançado podem ocorrer alterações hepáticas. Foram observados pequenos aumentos do colesterol total. **POSOLOGIA:** Adultos, incluindo idosos - 1 mg por via oral uma vez ao dia. Insuficiência renal e insuficiência hepática - não se recomenda nenhuma alteração posológica. **ADMINISTRAÇÃO:** Uso oral. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Antes de prescrever, consultar a bula do produto. © Marca Registrada de Zeneca Ltd. Para informações adicionais, consulte o Access *net* (Serviço de Informação Médica da Zeneca). CPI 9/IF/1022866



## Metástase axilar

Ela varia nos DCIS de 0 a 7%, dependendo do tipo de lesão (histologia), volume da mesma (massa palpável) e diagnóstico mamográfico exclusivo onde geralmente inexistente metástase axilar<sup>22</sup>.

## CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA

É baseada nas alterações arquiteturais, no grau nuclear e na necrose tumoral; esses dois elementos são considerados fatores de prognóstico na recidiva local, no subtipo histológico classificado como comedo-carcinoma.

A necrose tumoral é a área central dos ductos e o grau nuclear segundo Bloom e Richardson<sup>4</sup> é representado por núcleos grandes, vesiculosos, cromatina grosseira, com figuras de mitose e classificados em alto, intermediário e baixo grau.

Esta divisão nuclear mostra que as lesões de alto grau têm um comportamento biológico completamente diferente dos outros tumores *in situ* e é responsável pela possibilidade de microinvasão, recidiva local (25%) e metástase axilar. Nos outros subgrupos, a recidiva oscila de 0 a 10%.

As recidivas do subgrupo alto grau nuclear (tumores aneuplóides) acontecem nas vizinhanças da exérese anterior, enquanto nos outros subgrupos é distante da cicatriz, porém no mesmo quadrante e após cerca de 80 meses.

Baseados nos dados histológicos, podemos aquilatar quais os fatores de risco de recidivas ou metástases nos DCIS. Estudos retrospectivos do tamanho da lesão, grau nuclear e extensão da ressecção para análise das margens constituíram os fundamentos da classificação Silverstein<sup>23</sup>. Baseando-se nesses estudos histológicos, reuniu os fatores de prognóstico em um simples índice, chamado de índice prognóstico de Van Nuys<sup>18</sup>.

Compreende escores de 1, 2 e 3 que, combinados entre si e baseados nos fatores acima mencionados (tamanho da lesão, grau nuclear, necrose e margens), permitem classificar os DCIS em tumores de prognósticos diversos.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deve ser feito com a hiperplasia ductal atípica; microinvasão presente ou ausente, invasão do espaço venoso linfático e lobular concomitante.

## HISTÓRIA NATURAL

O CDIS evolui para forma invasiva em 20-25% em 10 a 20 anos, segundo Page e col.<sup>13</sup>; casos onde foram feitas apenas a biópsia e observação.

Já Rosen e col.<sup>17</sup> mostram uma incidência de até 27% em 10 anos, enquanto Eusebi e col.<sup>5</sup> dão uma taxa de 11% em 16 anos, com recidiva de até 20%.

Estudos em autópsias feitas por Alpers e Welling<sup>1</sup> mostraram focos de CDIS em cerca de 6%; Bartow e col.<sup>3</sup> acharam cerca de 5% e Andersen<sup>2</sup> na Dinamarca encontrou focos em 13% de autópsias de mulheres assintomáticas, independente da idade, o que confirma a hipótese de que somente poucos casos progridem para a forma invasiva.

## AValiação PRÉ-OPERATÓRIA

Análise da mamografia ou da lesão palpável para verificar-se o tipo de microcalcificação, sua extensão e localização, bem como as alterações arquiteturais do parênquima mamário. Agulhamento pré-operatório sistemático<sup>24</sup>.

## AValiação INTRA-OPERATÓRIA

Retirada da peça com a agulha (exérese envelopada); colocação dos quatro pontos cardinais com fios diferentes; compressão uniforme da peça cirúrgica para radiologia e avaliação da exérese das microcalcificações, registradas nas mamografias anteriores.

Em seguida, pintura de toda a borda com tinta nanquim e análise pormenorizada da peça cirúrgica pelo patologista; monitorização mamária, que consta de raspado da lesão para exame citológico e de congelamento através de cortes seriados a cada 2 ou 3 mm para estudo das alterações epiteliais e das áreas de necrose e microcalcificações e das margens. No caso das mesmas estarem comprometidas, reexcisão até um limite mínimo de 1 cm de segurança para cada lado<sup>24</sup>.

Há necessidade, nesses casos, de perfeita colaboração entre o mastologista, radiologista e patologista dentro do centro cirúrgico, para que o resultado permita uma cirurgia conservadora ou não.

A mastectomia nos dias atuais ocorre como exceção, pois a mesma acontece em cerca de 10 a 15% dos casos (lesão maior que 2,5 cm, margens comprometidas e grau nuclear indiferenciado).



Outro aspecto, durante o exame de congelação, é relativo à retirada de um fragmento de mais ou menos 1 cm<sup>3</sup>, para dosagem de receptor de estrógeno e progesterona e que poderá conter um foco de microinvasão e não ser possível utilizá-lo para o diagnóstico histológico. Nesses casos, temos preferido para o diagnóstico dos receptores o método imuno-histoquímico do bloco parafinado<sup>28</sup>.

Outro dado importante durante a congelação é a medida correta do tamanho, pois quanto maior a lesão, principalmente acima de 4 cm, maior a possibilidade de microinvasão, metástase axilar e recidiva local, contraindicando a cirurgia conservadora em favor da mastectomia com nível I da axila, conduta hoje em discussão sobre a validade da axilectomia parcial.

## EXPERIÊNCIA CLÍNICA

Damos a seguir nossa experiência nos últimos 5 anos do carcinoma *in situ*, uma entidade complexa, um espectro da moléstia evolutiva da hiperplasia ductal atípica, não invasiva ao estroma e vasos e não metastática.

Tivemos nesse lapso de tempo, 49 casos em 627 carcinomas de mama levantados no Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho, no Hospital do Servidor Público Estadual e na clínica privada.

O diagnóstico foi feito:

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| a) Clinicamente          | 15% |
| b) Radiológico           | 60% |
| c) Clínico + Radiológico | 25% |

Como tamanho do tumor tivemos:

|                   |          |
|-------------------|----------|
| a) até 25 mm      | 25 casos |
| b) de 26 a 50 mm  | 16 casos |
| c) maior de 50 mm | 8 casos  |
| Total             | 49 casos |

Em relação ao grau nuclear:

|             |          |
|-------------|----------|
| a) Grau I   | 28 casos |
| b) Grau II  | 14 casos |
| c) Grau III | 7 casos  |
| Total       | 49 casos |

Quanto às margens tivemos:

|                 |          |
|-----------------|----------|
| a) Livre        | 43 casos |
| b) Comprometida | 6 casos  |
| Total           | 49 casos |

Como tratamento escolhemos de acordo com o escore:

|       |                             |
|-------|-----------------------------|
| 3 - 4 | Tumorectomia                |
| 5 - 7 | Tumorectomia + Radioterapia |
| 8 - 9 | Mastectomia                 |

Este esquema de tratamento também foi usado em relação ao tamanho da lesão ou seja:

|                       |                             |
|-----------------------|-----------------------------|
| menor ou igual a 2 cm | Tumorectomia                |
| menor ou igual a 4 cm | Tumorectomia + Radioterapia |
| maior ou igual a 4 cm | Mastectomia + Nível I       |

Outro fator que orientou também o tratamento foi a presença de margem livre ou comprometida; uma das responsáveis da recidiva local. Essa aconteceu em 4 dos casos com Grau I / II e 2 casos no Grupo III.

Tratamento de eleição na recidiva local que não modifica a sobrevida global é a mastectomia de resgate com linfadenectomia de nível I de axila.

Como tratamento aos 49 casos tivemos:

|                             |          |
|-----------------------------|----------|
| Tumorectomia                | 12 casos |
| Tumorectomia + Radioterapia | 18 casos |
| Mastectomia + Nível I       | 21 casos |
| Total                       | 49 casos |

Quanto à sobrevida em 60 meses foi de 47 casos e 2 óbitos por metástases viscerais.

Quanto ao tempo médio de recidiva foi de 48 a 60 meses; o tratamento de base nesses casos é a mastectomia de resgate com nível I e o seguimento deve ser longo, acima de 120 meses.



Como conclusões dessa nossa casuística, observamos que o comedo-carcinoma associa-se a maior recidiva local pela maior frequência de multicentricidade e invasão oculta (microinvasão).

Comparando-se com serviços de maior volume de casos e maior experiência na análise, evolução e resultados, temos por exemplo os trabalhos de Silverstein onde o autor comenta sobre a avaliação patológica do CDIS.

Faz a excisão da lesão suspeita, demarcação com pontos cardinais e tintura das bordas com tinta nanquim, cortes seriados a cada 2 ou 3 mm na congelação (que é mais rara) ou parafina, onde estabelece o diagnóstico histológico com o subtipo específico; avalia a presença das áreas de necrose, extensão da lesão, suas margens, bem como a classificação patológica do tumor, baseado no índice de Van Nuys. Coloca ainda durante o ato cirúrgico grampos metálicos na cavidade residual, após a retirada da lesão, para melhor avaliação pós-operatória da mesma.

Em trabalho publicado em 1990 ele faz um cotejo dos subtipos histológicos, onde compara o tamanho do tumor com o número de microinvasão.

Assim temos:

|              | Tamanho | Nºcasos | Microinvasão |
|--------------|---------|---------|--------------|
| Comedo       | 29 mm   | 105     | 21           |
| Cribriforme  | 18 mm   | 43      | 1            |
| Micropapilar | 28 mm   | 23      | 3            |
| Papilar      | 25 mm   | 15      | 2            |
| Sólido       | 15 mm   | 22      | 1            |
| Total        | 25 mm   | 208     | 28           |

Outro trabalho, publicado no Lancet de 1995 compara tamanho tumoral com grau nuclear e recidiva, de acordo com a tabela abaixo:

|                | IPVN-1 | IPVN-2 | IPVN-3 |
|----------------|--------|--------|--------|
| Nº de mulheres | 101    | 209    | 23     |
| Tamanho        | 8 mm   | 17 mm  | 43 mm  |
| Grau nuclear   | 1,5    | 2,4    | 2,9    |
| Recidiva       | 2      | 40     | 13     |

Lagios<sup>4</sup> em trabalho publicado em 1990 faz uma relação do tamanho do tumor e porcentagem de invasão, bem como entre tamanho de tumor e porcentagem de doença residual.

Assim temos:

| Tamanho    | N   | Invasão | %  |
|------------|-----|---------|----|
| 0 - 25 mm  | 59  | 0       | 0  |
| 26 - 45 mm | 21  | 0       | 0  |
| 46 - 55 mm | 6   | 1       | 17 |
| > 55 mm    | 25  | 12      | 48 |
| Total      | 111 | 13      |    |

Quanto à doença residual (DR) observamos:

| Tamanho | DR + | DR - |
|---------|------|------|
| < 25 mm | 57%  | 43%  |
| > 26 mm | 76%  | 24%  |

Mostra ainda a opinião de outros autores como Rosen e col.<sup>28</sup> que dão 60 a 65% de doença residual na peça de mastectomia.

Outros chegam a relacionar até 84% de doença residual. Chama a atenção para a pintura das bordas da lesão na avaliação correta das margens, evitando-se doença residual.

Sendo o CDIS um amplo aspecto de moléstia com um caráter heterogêneo, é natural que a sua terapêutica seja complexa e suscite inúmeras controvérsias como tumorectomia ou quadrantectomia, radioterapia ou não, mastectomia simples ou adição da axilectomia em Nível I.

Outro aspecto é da extensão da ressecção, que quanto maior, mais segura, porém pior é o resultado estético. Outro dado, é o fato do carcinoma *in situ*, em grande parte das vezes, ser lesão apenas radiológica não palpável, o que dificulta sua mensuração e correta avaliação das margens, bem como nas lesões não comedo sem microcalcificações, onde exérese total e segura é mais difícil do que nas do tipo comedo.

Quanto à recidiva, Lagios<sup>11</sup> mostra que a cirurgia conservadora com radioterapia dá um índice de recidiva de 15% em 10 anos; Solin<sup>24</sup> neste mesmo tempo mostra um índice de 16%. O protocolo NSABP-B<sub>17</sub>, mostra um



índice de 10,4% em cirurgia conservadora e radioterapia e 20,9% quando não é feita a radioterapia.

Outro fator de segurança é a excisão ampla com margem livre de mais ou menos 10 mm; quanto maior a ressecção menor a recidiva, fator preditivo fundamental.

Aqui temos mais uma controvérsia, onde o tratamento após a recidiva, baseia-se na reexcisão ou mastectomia com nível I.

Silverstein e col.<sup>23</sup>, num trabalho publicado na revista Cancer de 1990, mostram relação entre os subtipos histológicos e a terapia, onde em 208 casos, na lesão comedo GI / GII faz-se cirurgia conservadora e radioterapia; nos casos GII / GIII, mastectomia com nível I de axila. Nos outros subtipos geralmente é feita com maior frequência a cirurgia conservadora sem radioterapia.

Ao compararmos, portanto, os vários modelos terapêuticos, verificamos que mesmo na mastectomia a literatura registra recidiva de 1 a 10%, enquanto que na cirurgia conservadora com radioterapia a incidência de recidiva oscila entre 3 e 21%; indubitavelmente a retirada total da mama confere maior segurança.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido ao caráter heterogêneo da lesão, algumas requerem como tratamento apenas excisão ampla, Grupo I (baixo potencial de malignidade) com índice de Van Nuys de 3 a 4; outras excisões amplas com radioterapia Grupo II (potencial intermediário de malignidade) com índice de Van Nuys de 6 a 7. Alguns casos desse grupo também necessitam de mastectomia; já as pacientes enquadradas no grupo III (alto potencial de malignidade) com índice de Van Nuys de 8 a 9 deverão ser submetidas sempre à mastectomia e axilectomia de nível I.

Esses casos de alto grau nuclear e comedo necrose estão geralmente associados a hiperexpressão do Cerb-B<sub>2</sub> e mutação gênica da P<sub>53</sub>, tendo como resultado final pior prognóstico com evolução do CDIS para o invasivo. Esse grupo também exibe uma característica: seus receptores de E<sub>2</sub>/Pr são geralmente negativos.

Como conclusões podemos citar:

- Comedo carcinoma associa-se à invasão oculta e multicentricidade em lesões > 45 mm.
- Metástase axilar igual a 2% associada à microinvasão.
- Menor recidiva local com radioterapia.
- Neste tipo de lesão as recidivas geralmente são justas cicatriciais.
- Radioterapia em dose de 4.500 a 5.000 cGy.
- Quanto maior o tumor maior o índice de recidiva e menor sobrevida.
- Quanto maior a necrose, menor sobrevida.
- Escore maior (8-9) do índice de Van Nuys, menor sobrevida.
- As mulheres com escore até 4, não se beneficiam com a radioterapia.
- Aquelas com escore entre 5 a 7, beneficiaram-se com radioterapia.
- As mulheres com escore 8 a 9 devem sempre ser submetidas à mastectomia com nível I de axila.
- Este tratamento fornece um índice de cura de cerca de 98%.

## KEY WORDS

Breast cancer;  
Carcinoma in situ.

## ABSTRACT

The authors shows the basic condition in this kind of lesion, your character non infiltrative, heterogeneous a large spectrum of disease. They refer a diagnostic more frequent, based on better mamographic techniques, greater indication, and the actual histologic classification. Report about prognostic index of Van Nuys, where the basic elements are nuclear grade, comedonecrosis, tumor edge and tumor size; shows your personal experience in 49 cases and based in prognostic index of Van Nuys, therapeutic guide, and importance of setorectomy with radiotherapy.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALPERS C, WELLINGS S. The prevalence of carcinoma in situ in normal cancer associated breast. *Human Pathol* 1985; 69: 88.
2. ANDERSEN JA, BLICHERT TOFT M, DYREBOG U. In situ carcinomas of the breast: types growth pattern, diagnosis and treatment. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13: 105-111.
3. BARTOW SA, PATHAK DR, BLACK WC. Prevalence of benign, atypical and malignant lesions in populations at different risk for breast. *Cancer* 1987; 60: 2751-2760.
4. BLOOM HJG, RICHARDSON WW. Histological grading and prognosis in breast cancer: A study of 1409 cases of which 359 have followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11: 369-377.
5. EUSEBI V, FEUDALE E, FORSCHINI M. Long term follow-up of in situ carcinoma of the breast *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 233.
6. FOOTE FW, JR STEWART FW. Lobular carcinoma in situ: A rare form of mammary cancer. *Am J Pathol* 1941; 17:491-495.
7. HAAGENSEN CD, LAND N, LATTES, R BODIAN, C. Lobular necroplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 1978; 42:737-769.
8. HOLLANDR, HENDRICKS JHCL. Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: mammographic - pathologic correlation. *Semin. Diagn Pathol* 1994; 11: 181-192.
9. HOLLAND R, PETERSE JL, MILLIS RR. Ductal carcinoma in situ, a proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 167.
10. LAGIOS MD, WESTDAHL PR, MARGOLIN FR, ROSE MR. Ductal carcinoma in situ: relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-term treatment failures. *Cancer* 1982; 50: 1309-1314.
11. LAGIOS MD. Duct carcinoma in situ: pathology and treatment. *Surg Clin North Am* 1990; 70 (4): 853-871.
12. MORROW M, SCHNITT SJ, HARRIS JR - Lobular carcinoma in situ. In: Harris, JR, Lippman M.E.; Morrow M, Hellman, S. *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott - Raven. 1996; 355-368.
13. PAGE DL, DUPONT WD, ROGERS LW et al. Intraductal carcinoma of the breast: follow-up after biopsy only. *Lab Invest* 1981; 44: 49<sup>a</sup>.
14. PAGE DL, JAPAZE H. - Carcinoma no infiltrante (in situ) In: Bland, K.I.; Coperland, EM. *La mama: manejo multidisciplinado de las enfermedades benignas y malignas*. Buenos Aires: Panamericana 1993; 231-258.
15. POLLER DN, SILVERSTEIN MJ, GALEA M. Ductal carcinoma in of the breast: a propozal for a new amplified histologic classification in association between celular proliferation and Cerb-B<sub>2</sub> protein expression. *Med Pathol* 1994; 7: 257.
16. ROCHA DC, BAUAB SP. Atlas de imagem da mama. Sarvier 1995; 243-269.
17. ROSEN PP, BRAUN DW, ROGERS LW et al. The clinical significance of pre-invasive breast carcinoma. *Cancer* 1980; 64: 919-925.
18. SCHNITT SJ, HARRIS JR, SMITH BL. Developing a prognosis index for ductal carcinoma in situ of the breast: are we there yet? *Cancer* 1996; 77 (11): 2189-2192.
19. SICKLES EA. - Mammography features of 300 consecutives non palpable breast cancer. *Am J Radiol* 1986; 146: 661-663.
20. SILVERSTEIN MJ, GAMAGAMI P, COLBURN W, GIERSON ED, ROSSER RJ, HANDEL N et al. Nonpalpable breast lesions: diagnosis with slightly overpenetrated screen-film mammography and Hooked-wire-directed breast biopsy in 1014 cases. *Radiology* 1989; 171: 633-638.
21. SILVERSTEIN MJ, GIERSON ED, COLBURN WK. "Can intraductal carcinoma be excised completely by local excision? Clinical and Pathologic Predictor. *Cancer* 1994; 73 (12): 2985-9.
22. SILVERSTEIN MJ, GIERSON, ED, WAISMAN JR. Axillary lymph node dissection for T<sub>1a</sub> breast carcinoma, is indicated? *Cancer* 1994; 73: 664.
23. SILVERSTEIN MJ, WAISMAN JR, GAMAGAMI P, et al. - Intraductal carcinoma of the breast (DCIS): 208 cases: clinical factor influencing treatment choice. *Cancer* 1990; 66: 101-108.
24. SOLIN LJ, RECHT A, FOURQUET A et al. Ten-years results of breast-conserving surgery and definitive irradiation, for intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 1991; 68: 2337-2344.
25. WELLING RR, JENSEN HM MARCUM RG - An atlas of subgross pathology of human breast with special reference to possible precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst* 1975; 55: 231-273.

### Endereço para correspondência:

Fausto F. Baracat

Av. Angélica, 672 - conj. 175

01228-000 – São Paulo - SP





Sabas Carlos Vieira  
 Rogério Bagietto  
 Juan Bautista Donoso Collins  
 Ângela Flávia Logullo  
 Mário Mourão Netto

## METÁSTASE DE MELANOMA EM LINFONODO INTRAMAMÁRIO

*Rev bras Mastol 1997; 7:190-192*

*Trabalho realizado no Hospital  
 A.C. Camargo, em São Paulo.*

### UNITERMOS

Melanoma maligno;  
 Mama.

### RESUMO

Lesões metastáticas de tumores extramamários em mama são raros, e o melanoma constitui o de maior frequência. A presença de nódulo unilateral na mama é a apresentação clínica usual e os achados mamográficos são variáveis. O tratamento é a excisão cirúrgica e o prognóstico é reservado. Os autores relatam um caso de melanoma maligno metastático em linfonodo intramamário ocorrendo sete anos após o tratamento da lesão primária no hálux.

### INTRODUÇÃO

Metástases de neoplasias extramamárias em mama são raras, com cerca de 340 casos relatados na literatura<sup>5</sup>. O melanoma é uma das neoplasias metastáticas mais frequentes no parênquima mamário com incidência variando de 2 a 6% em diferentes séries de autópsia<sup>2</sup>. Apresentamos um caso de melanoma maligno metastático em linfonodo intramamário, sem comprometimento do parênquima da mama, ocorrendo sete anos após tratamento do tumor primário localizado no hálux. Em consulta ao Oncodisc® e Medline® não encontramos nenhum relato de metástase de melanoma em linfonodo intramamário.

### APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente de 83 anos de idade, sexo feminino, cor branca, apresentou nódulo na mama direita há dois meses

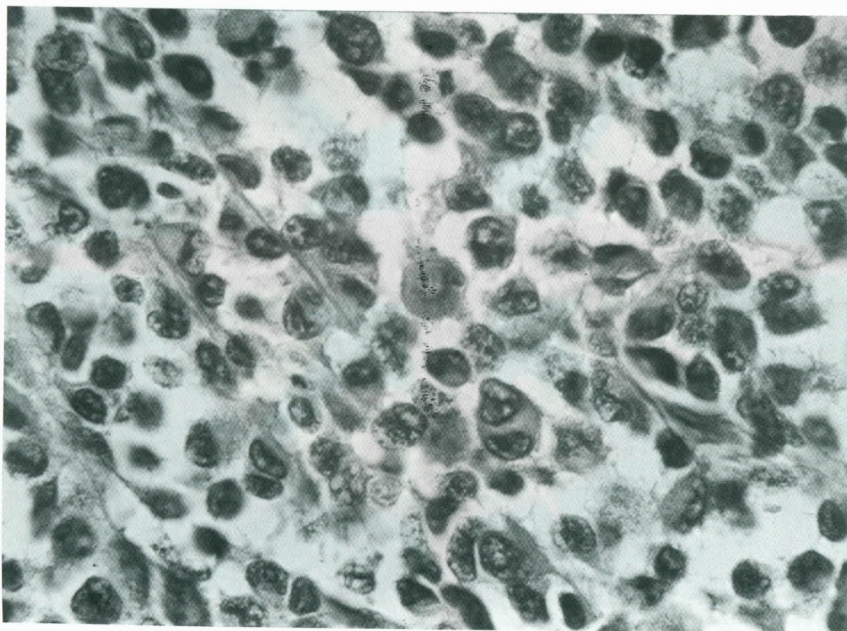
da consulta inicial. Ao exame clínico evidenciou-se a presença de nódulo de 1,5 x 1,5 cm nos maiores diâmetros, consistência fibroelástica, móvel aos planos superficiais e profundos, localizado no quadrante ínfero-lateral da mama direita, axila com ausência de linfonodos palpáveis. A mamografia mostrou presença de opacidade nodular, densamente homogênea, limites precisos, contornos regulares, situado no quadrante ínfero-lateral da mama direita. A paciente havia sido submetida à desarticulação do hálux direito há sete anos por melanoma maligno subungueal com nível IV de Clark e Breslow 2,3 mm, e dois anos após o procedimento cirúrgico inicial desenvolveu linfonodos clinicamente tumorais na região inguinal direita. Foi submetida a esvaziamento inguino-crural homolateral, que mostrou comprometimento neoplásico em quatro dos 16 linfonodos examinados. Exame clínico laboratorial e de imagem, radiografia de tórax, ultra-sonografia de abdômen, enzimas hepáticas, cintilografia óssea de corpo total não evidenciaram presença de doença metastática. Foi submetida a exérese da lesão. À macroscopia o



espécime mostrou superfície externa amarelada untuosa, formato ovóide irregular e mediu 1,5 x 1,7 cm. Aos cortes, o tecido exibiu coloração branco-acinzentada e opaca e consistência elástica. À microscopia, foram observados critérios de arquitetura compatíveis com linfonodo, com presença de áreas de folículos e de manto, bem como cápsula fibrosa irregular, e tecido constituído em sua maioria por população linfóide polimórfica. Foi possível, no entanto, evidenciar comprometimento do tecido linfonodal por infiltração extensa de neoplasia maligna formada por células grandes, de citoplasma amplo e coloração pálida, núcleos hipercromáticos e irregulares, e constante presença de nucléolo evidente (fig. 1). Estudo imuno-histoquímico foi positivo para anticorpos S100, HMB45 e vimentina, caracteristicamente positivos em melanoma maligno. Anticorpos CEA, AE1 AE3 e HHF foram negativos. Paciente apresenta-se sem evidência de doença em atividade, dois meses após diagnóstico de metástase no linfonodo intramamário.

## DISCUSSÃO

Melanoma maligno cutâneo é uma das neoplasias em que a incidência mais tem aumentado no mundo, e aproximadamente 20% desses pacientes desenvolverão doença metastática principalmente no fígado, pulmão e cérebro<sup>1</sup>.



**Figura 1** - Coloração HE: células grandes, citoplasma amplo, núcleos hipercromáticos e irregulares.

A metástase hematogênica mais comum para a mama é de tumor primário da mama contralateral. Lesões metastáticas de outras neoplasias são raras, sendo as mais freqüentes secundárias a linfomas, leucemias, melanoma e câncer de pulmão, particularmente carcinoma de pequenas células<sup>5</sup>.

Metástase de melanoma em parênquima mamário, ocorre mais freqüentemente em mulheres na pré-menopausa. Em 15 casos relatados, 14 pacientes estavam neste período, com idade média de 38 anos, com intervalo mediano entre o diagnóstico inicial do melanoma maligno primário e o da metástase na mama de 33 meses nesta série, com uma paciente apresentando envolvimento da mama onze anos após a cirurgia para o tumor primário<sup>1</sup>. A localização do melanoma primário é variável, com autores reportando predominância em membros superiores e tronco e outros em extremidades inferiores<sup>1</sup>. A apresentação clínica usualmente é na forma de nódulo solitário unilateral, o qual quando superficial pode fixar-se à pele. O comprometimento bilateral das mamas ocorre em até um terço dos casos<sup>5</sup>. A mama pode ser o sítio inicial da evidência clínica da doença metastática em 31% dos pacientes segundo Hadjun e Urban<sup>4</sup>. Em quinze casos apresentados por Arora e Robinson<sup>1</sup> todos apresentavam outro órgão acometido por melanoma metastático quando do diagnóstico do comprometimento mamário.

A mamografia pode apresentar-se com nódulos únicos ou múltiplos, com limites precisos ou não e menos comumente espessamento da pele e adenopatia axilar<sup>5</sup>. Punção aspirativa com agulha fina é útil no diagnóstico diferencial entre tumor primário e metastático, mas às vezes esta distinção não é possível, realizando-se nestes casos biópsias cirúrgicas<sup>5</sup>. No diagnóstico definitivo é importante o papel representado pela determinação imuno-histoquímica de marcadores<sup>3</sup>, principalmente HMB45 e S100, estes positivos no presente caso.

O tratamento da doença metastática na mama é preferencialmente cirúrgico, reservando-se a radioterapia e quimioterapia para lesões irrecutíveis<sup>2</sup>. O prognóstico é geralmente reservado após o diagnóstico da doença metastática, com a maioria dos pacientes evoluindo para o óbito dentro do primeiro ano do diagnóstico.



## KEY WORDS

Malignant melanoma;  
Breast.

## SUMMARY

### METASTATIC CUTANEOUS MALIGNANT MELANOMA LOCATED IN INTRAMAMMARY LYMPH NODE

Metastatic lesions risen in the breast, original of non-primary tumors of the breast are rare. Cutaneous malignant melanoma has been the more common disease that promotes this kind of presentation at the breast tissue. The clinical onset of an unilateral nodule is the more common presentation. The mamography results are variable. The treatment of the lesions are the surgical excision. The prognosis is not good. The authors present one case of metastatic cutaneous malignant melanoma located at the intramammary lymph node after seven years of the primary lesion treated.

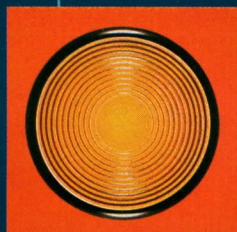
## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARORA R, ROBINSON WAA. Breast metastasis from malignant melanoma. J Surg Oncol 1992; 50: 27-29.
2. BALCH, CM, HOUGHTON AN. Diagnosis of metastatic melanoma at distant sites. In: Balch CM, Houghton AN, Miltoon GW, Sober AJ, Soong S. Cutaneous melanoma. 2. ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company. 1992; 439-467.
3. BARKER JNWN, GIRLING AC. A case of metastatic malignant melanoma masquerading as disseminated mamary carcinoma. Histopathology 1989; 14: 219-221.
4. HAJDU SI, URBAN JA. Cancer metastatic to the breast. Cancer 1972; 29:1691.
5. JARDINES L. Other cancers in the breast. In: Harris JSR, Lippman ME, Morrow M, Helmans S. Disease of the breast. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1996; 876-882.

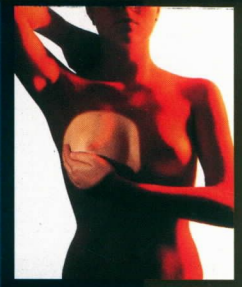
### *Endereço para correspondência:*

*Sabas Carlos Vieira  
Rua Prof. Antonio Prudente, 211  
Caixa Postal 118  
01509-010 – São Paulo - SP*





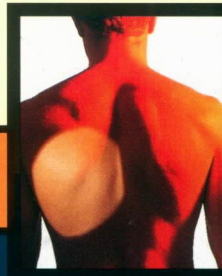
VINO RELBINA

**navelbine**

## Ampliando horizontes em oncologia

Na busca por novos horizontes, a pesquisa oncológica chegou a uma recente conquista: Navelbine, que representa o mais promissor tratamento para câncer de mama e pulmão. Navelbine vem comprovando excelentes taxas de resposta, tanto em monoterapia como em associações. É um tratamento muito bem tolerado, capaz de oferecer uma qualidade de vida superior. Foi o único quimioterápico a obter aprovação do FDA para tratamento de primeira linha em câncer de pulmão, nos últimos 20 anos. E a pesquisa em busca de novas indicações e resultados ainda melhores é incessante e acelerada. A cada novo esquema terapêutico aprovado, novas coordenadas são traçadas. Navelbine vem anunciando uma nova era de grandes descobertas.

Aprovado pelo FDA



Tratamento de 1ª linha

168°

N

C



## **EDITORIAL**

---

### **POR UMA MAIOR VALORIZAÇÃO DO TÍTULO DE ESPECIALISTA**

*Antônio S. S. Figueira Filho*

## **ARTIGOS ORIGINAIS**

---

### **LINFADENECTOMIA AXILAR SEM DRENAGEM DA AXILA EM CIRURGIA CONSERVADORA POR CÂNCER DE MAMA**

*Racso Yule Queiroz, João Bosco Lucena, Geraldo Silva Queiroz, Gustavo Tédde, Flávio Rocha Gil, Antônio César Hummel, Vitória C. de Bessa, Josiane F. F. Rodrigues, Maria Aparecida Q. F. Pereira, Maurício B. Cariello*

### **AMAMENTAÇÃO E CÂNCER DE MAMA NA ZONA SUL DO RIO GRANDE DO SUL: UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE**

*Sérgio Tessaro, Jorge Umberto Béria, Elaine Tomasi, Dércio P. Zerwes, José D. Becker, Cláudio Vieira*

### **AVLIAÇÃO DO EXAME ANATOMOPATOLÓGICO DE CONGELAÇÃO NO DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE MAMA**

*Jean Carlos de Matos, Yherar Lavic Serrano Guerin, Márcia Barcaro, Marcelo Marsillac Matias, Diego de Mendonça Uchôa, Antônio Carlos K. Pütten, José Antônio Cavalheiro, Carlos Henrique Menke, Jorge Villanova Biazus*

## **ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO**

---

### **FATORES DE CRESCIMENTO TUMORAIS**

*Maria Mitzi Brentani*

### **GINECOMASTIA – CORREÇÃO PELA TÉCNICA DO DUPLO CÍRCULO DE SOUZA**

*Eliel de Souza, Maciel de O. Matias, Franz Kafka Costa Monteiro, Damião Marcelo Pontes Feitosa, Antônio Geraldo M. de Carvalho*

### **CONTROVÉRSIAS DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS NO CARCINOMA DUCTAL *IN SITU***

*Fausto Farah Baracat, Agliberto Barbosa de Oliveira, Fausto Baracat*

## **RELATO DE CASO**

---

### **METÁSTASE DE MELANOMA EM LINFONODO INTRAMAMÁRIO**

*Sabas Carlos Vieira, Rogério Bagietto, Juan Bautista Donoso Collins, Ângela Flávia Logullo, Mário Mourão Netto*