



Nilton Leite Xavier

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

A EVOLUÇÃO E A INVOLUÇÃO MAMÁRIA

Rev bras Mastol 1997; 7:35-41

UNITERMOS

Mama;
Evolução e involução;
Risco de câncer.

RESUMO

O desenvolvimento mamário é um processo complexo que envolve fatores locais da glândula, fatores sistêmicos e externos, tais como raça, dieta, ambiente, etc.

No feto o início do desenvolvimento ocorre a partir da 6ª semana, com o surgimento da crista mamária. Na vida juvenil o crescimento ainda não é total e existe uma ordenação de ductos envolvidos por uma capa de gordura. Em geral, o perfeito desenvolvimento lóbulo-alveolar se completa na primeira gestação.

A nutrição, influi no desenvolvimento mamário. A dieta pobre em fibras contribui para elevar os níveis de estrogênios e diminuir a concentração da globulina carreadora desses hormônios e é arrolada como fator de risco para o câncer mamário.

A involução da mama é um processo normal do envelhecimento e começa já aos 30-35 anos. A atrofia é gradual, vai ocorrendo a deposição de gordura que torna a mama mais radiotransparente, pela baixa densidade do parênquima mamário e isso contribui para um mais baixo risco de câncer.

A gestação tardia, após os 35 anos, estimulando a mama, vai atrasar a involução fisiológica. Essa situação, a terapia de reposição hormonal e outros fatores que aumentem os hormônios sexuais no plasma são fatores que interrompem o processo de involução da mama e a tornam de maior risco para o carcinoma mamário.

INTRODUÇÃO

A noção de que a menina, tendo atingido uma certa maturidade cortical, iniciava o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários com a telarca, a pubarca e finalmente a menarca, está baseada na atividade hipotalâmica que, através dos fatores de liberação, começa a ativar a hipófise e esta, por sua vez, estimula os ovários que irão produzir os estrogênios(E), nos primeiros ciclos anovulatórios. Sabe-se que isso ocorre quando as gonadotrofinas

hipofisárias sofrem um aumento progressivo, por influência hipotalâmica, cujo mecanismo inicial é desconhecido. Nessa maturação endócrina, sob a influência dos hormônios ovarianos, a mama passa pelos cinco estágios de desenvolvimento de Tanner. O habitual é a menarca ocorrer entre o 3º e 4º estágio de Tanner, sendo que a telarca antecede de 2 a 3 anos a menarca¹⁸.

Os cinco estágios de Tanner são os seguintes:

I - pré-adolescente: elevação do mamilo;

- II - botão mamário: crescimento do mamilo e alargamento da aréola;
 - III - mama juvenil: aumento do tecido subcutâneo, do mamilo e do broto mamário; o contorno da mama e da aréola estão no mesmo plano;
 - IV - elevação secundária da aréola e do mamilo acima do contorno da mama;
 - V - mama madura: retorno da aréola para formar, com a mama, contorno plano.
- Obs.: os estágios III e IV podem não ser distintos, sendo simultâneos.

EVOLUÇÃO MAMÁRIA

A evolução da mama inicia-se na 6ª semana da vida embrionária, com o surgimento, de cada lado da região ventral e próximo à implantação dos membros, de um espessamento ectodérmico que se estende desde a axila até a prega inguinal, conhecido como crista ou linha mamária ou linha do leite¹⁵.

Esse par simétrico contém os botões mamários que são esférulas ectodérmicas dentro da derme. Nos primatas é mais evidente no 1/3 cranial, região onde as células ectodérmicas penetram no mesênquima e vão originar, no futuro, a glândula mamária. As demais regiões da crista involuem, fenômeno espontâneo ainda não conhecido. A permanência nesta ou naquela região depende da espécie, por provável determinismo genético. Se ocorrer algum erro na involução o animal irá apresentar algum(uns) tecido(s) ectópico(s), sendo essa anomalia freqüente na espécie humana¹⁵. A politelia e polimastia ocorrem em 1% das mulheres e são menos freqüentes no homem^{10,15}. O determinismo sexual, na forma das mamas, é aparente, geralmente com inibição no sexo masculino. A mama é antes “uma controladora” do que controlada¹⁰.

Na evolução da mama concorrem três fatores:

- 1 - o fator intrínseco (controle local);
- 2 - o endócrino (controle sistêmico);
- 3 - o fator externo: ambiente, clima, dieta, etc.

Fatores Intrínsecos

Segundo Knight e Peaker o controle do crescimento mamário é um processo complexo, onde os fatores intrínsecos da própria glândula, se manifestam da seguinte maneira: os botões mamários, que terão a localização segundo a espécie, emitem brotos primários, sempre envoltos pelo mesênquima subjacente, e destes surgem brotos secundários¹⁰. Do mesênquima derivam os vasos

sanguíneos e linfáticos, o tecido conjuntivo e o tecido adiposo. Este forma o forro de gordura da mama, sem o qual o epitélio não pode proliferar ou se diferenciar. Também esse tecido adiposo, que se originou do mesênquima providencia o espaço necessário, o suporte e o controle do alongamento ductal e, finalmente, a proliferação lóbulo-alveolar. O desenvolvimento da mama durante o período juvenil consiste em um crescimento ordenado de ductos, dentro do forro de gordura. Há uma zona inibitória em torno de cada ducto e onde outro não pode entrar e o desenvolvimento não chega além de ducto terminal, ou seja, o tecido lóbulo-alveolar não é formado. A extensão do forro de gordura se dá pela hipertrofia celular e não pela hiperplasia.

A mama muitas vezes cresce rapidamente, quase sempre pelo depósito excessivo de gordura, e esse processo não aumenta a capacidade funcional da glândula. Embora o crescimento ductal necessite do forro de gordura (por hipertrofia), o excesso de células gordurosas é inibitório, como observado em vacas leiteiras.

Queiróz e Lima F^o, em estudo histopatológico de 44 casos de hipertrofia mamária, na faixa de 17 a 50 anos, observaram hipertrofia lobular, fibrose inter e intra lobular e espessamento da membrana basal de ductos e ácinos. Concluíram que a hipertrofia da mama se acompanha de quadros histológicos regressivos, embora sem evidência clínica de distúrbio hormonal. Isso pode ocorrer por causa “de defeito tecidual local” e, ou, não resposta, dos tecidos alvo, aos hormônios. Há aumento do colágeno e da gordura!¹⁴

Antes da primeira gestação a mama consiste de um sistema ductal, parcialmente desenvolvido, atapetado por extensivo forro de gordura. Os estudos histológicos mostram que durante a gestação o sistema ductal aumenta em tamanho e complexidade e o tecido epitelial prolifera, deslocando o tecido adiposo e formando o primeiro e verdadeiro tecido lóbulo-alveolar. Essa proliferação continua durante a gestação e algumas vezes durante a lactação.¹⁰

Fatores Endócrinos

Embora os fatores locais determinem a arquitetura da árvore mamária, do ponto de vista endócrino, através dos hormônios mamotróficos, da hipófise, ovários e adrenais, passa-se do seguinte^{10,16}:

- com a presença dos estrogênios, a partir da atividade ovariana, inicia-se o desenvolvimento ductal e, também, parece ser importante a presença da prolactina (PRL) e, ou do hormônio do crescimento;
- no momento em que os ciclos passam a bifásicos, com a presença da progesterona (P), a mama vai ao estágio lobular, porém ainda não lóbulo-alveolar! Só na

gestação com níveis elevados de E, da P e também PRL é que se completa o desenvolvimento lóbulo-alveolar;

- em alguns casos de amenorréia e, ou ciclos anovulatórios, podemos ter a PRL elevada, porém falta a P e, por isso, a mama não atinge sua maturidade lóbulo-alveolar;
- a real função da PRL no ciclo menstrual não é conhecida, mas a sua elevação inibe a síntese de P e também altera a atividade folicular ovariana, ocasionando irregularidade menstrual, insuficiência lútea, anovulação e pode evoluir para a amenorréia⁶;
- a diferenciação completa da glândula requer insulina, cortisol, tiroxina, relaxina, prolactina e hormônio do crescimento;
- é provável que a ação da tiroxina seja no metabolismo geral e não um efeito direto na glândula mamária;
- os receptores hormonais e a interação hormonal são importantes, mas o exato mecanismo de ação não está estabelecido.

A primeira gestação completa o desenvolvimento mamário, com os lóbulos no seu máximo de evolução, e, se precoce, criando uma diferenciação celular ducto-lobular, torna essas células menos imunes aos fatores cancerígenos, conferindo-lhes uma situação de baixo risco. Uma análise combinada mostra que a mulher com uma primeira gestação aos 35 anos ou mais tarde tem um risco aumentado de 40%, comparada àquela com primeiro filho antes dos 20 anos. A explicação biológica seria de que, na gravidez tardia, tanto os altos teores dos esteróides, quanto a imunidade diminuída do primeiro trimestre, possam ser fatores “gatilhos” que criem as condições para o crescimento do câncer de mama^{6,11,16}.

Na pós menopausa a atrofia mamária, com a ausência da P e o declínio da produção dos E, que já se iniciara no climatério, vai se acentuando de modo lento e progressivo.

Fatores Externos

- 1 - Dieta: fator geográfico ou endócrino?
- 2 - Raça: fator genético ou nutricional?

Ambos, super e subnutrição, são capazes de afetar o desenvolvimento mamário¹⁰. Várias experiências, com animais, mostram a influência da nutrição inadequada. Os hormônios que influem no crescimento mamário são inibidos com uma redução de 50% da ingestão alimentar, e, a deficiência proteica, na dieta, também reduz o crescimento, tanto em ratas virgens quanto grávidas. É possível que a mama tenha algum controle no campo da reprodução¹⁰.

Henderson⁸ refere que uma análise de 12 estudos, com casos-controle, conclui existir uma relação direta entre câncer de mama e dieta.

A ingestão aumentada de fibras vegetais, frutas ou bagas, ocasiona o aumento do bolo fecal, com maior umidade e maior peso, e uma maior excreção de estrogênios^{1,19}. Os mecanismos envolvidos seriam:

- a) a mudança na circulação entero-hepática, com uma maior ou menor excreção fecal dos estrogênios;
- b) há diminuição intestinal da beta-glicuronidase responsável pela hidrólise dos esteróides biliares conjugados e necessária para a sua absorção;
- c) peristaltismo intestinal mais adequado e maior conjugação das fibras com os hormônios sexuais que são eliminados nas fezes.

A consequência disso seria uma diminuição plasmática de estradiol (E2), estrona (E1) e do sulfato de estrona (E1S) e uma menor excreção urinária.

A ingestão de fibras traz um aporte de ligninas e isoflavonóides que são compostos difenólicos – 15 já foram identificados – e hoje considerados fitoestrogênios, com ação estrogênica fraca. Eles ocorrem em grande quantidade no organismo e possuem múltiplas atividades biológicas, entre as quais podemos relacionar¹:

- 1 - protegem contra o câncer, mórmente hormono-dependente;
- 2 - diminuem o crescimento celular, com efeito anti-proliferativo;
- 3 - participam da diferenciação celular;
- 4 - competem com os receptores para E1 e E2;
- 5 - estimulam, no fígado, a síntese das globulinas carreadoras dos esteróides sexuais (SHBG);
- 6 - o aumento de SHBG ocasiona uma redução do percentual de estradiol livre no plasma (%E2L) e também de testosterona livre (%TL) e menor atividade biológica desses hormônios;
- 7 - a enterolactona (difenólico) ocorre em concentrações plasmáticas de 100 a 10.000 vezes maiores que o estradiol e regula a síntese de SHBG, sendo que o E2 consegue influir na síntese de SHBG quando em altas concentrações e portanto em doses não fisiológicas.

Alterando a dieta obtém-se alteração desses hormônios. Uma dieta com elevada relação proteína-gordura/“complexo carboidrato”, ocasiona, no plasma, uma diminuição dos níveis de SHBG e uma baixa relação de proteína-gordura/“complexo carboidrato” ocasiona o aumento da SHBG no plasma. Esses dados, obtidos num estudo finlandês, referem que a relação mais baixa, de 2,0, ocorreu nas migrantes orientais. As relações 3,6, 4,3 e 7,1 foram encontradas entre as filandesas vegetarianas,

finlandesas omnívoras e filandesas com câncer de mama, respectivamente¹.

O “Finlandia Study” refere que a excreção urinária de enterolactona está diretamente relacionada com os níveis séricos. O aumento de sua excreção, em pacientes com o uso de produtos de soja, se associa com a diminuição do hormônio luteinizante(LH) e do hormônio folículo estimulante(FSH) no plasma. Esses difenólicos, estrogênios fracos, parecem ter seu efeito biológico via sistema endócrino hipotálamo-hipofisário. É necessária uma redução de 15% na ingestão de gordura e proteínas, por exemplo de 35% para 20% do total de calorias, para se observar significativa diferença nos níveis de estrogênios plasmáticos¹.

A dieta é um problema epidemiológico pela dificuldade de se conseguir modificar os hábitos regionais de alimentação. A principal troca na dieta dos migrantes para os países ocidentais foi o aumento na ingestão de gordura animal e proteínas e uma diminuição do “complexo carboidrato”, particularmente dos produtos com grão integral como o arroz e a soja, utilizados no oriente^{1,19}.

Hart e col.⁷, correlacionando idade e raça, em três subgrupos étnicos distintos, no Novo México, relatam o seguinte:

- 1 - quanto à incidência de câncer de mama, as inglesas (caucasianas não hispânicas) com 84 /100.000; as hispânicas com 51 /100.000 e as índias americanas com 28 /100.000;
- 2 - quanto aos padrões mamográficos de Wolfe, a maior densidade estava associada com o maior risco de câncer e presente nas núlparas e naquelas com paridade tardia;
- 3 - as índias apresentavam, entre 21 e 40 anos, uma pronunciada mudança nos padrões mamográficos, com diminuição da densidade;
- 4 - as inglesas apresentavam mudanças na densidade das mamas em idade tardia, entre 41 e 50 anos;
- 5 - as trocas no padrão do parênquima com a idade e grupo étnico podem refletir fator de risco para o câncer de mama e as razões para essas trocas com a idade não são claras, mas podem ser o resultado de fatores hormonais e nutricionais.

INVOLUÇÃO MAMÁRIA

A rapidez e a extensão da involução da mama justificam a investigação de fatores que poderiam explicar

algumas das variações de risco, geográficas (alimentação?) e ou genéticas. A involução não é uniforme, se faz por focos! Vê-se lóbulo normal numa área e atrofia lobular noutra^{4,9,16}.

O processo de envelhecimento da mama está sob a influência de vários hormônios, incluindo os dos ovários, com início aos 30- 35 anos de idade. Podemos considerar:

* 1ª fase (pré-climatérica) com moderada atrofia do epitélio glandular, ocorrendo redução na quantidade dos tecidos lobular e acinar;

* 2ª fase (menopausal) com redução progressiva de todo tecido glandular e aumento proporcional na quantidade de gordura e tecido conjuntivo.

Quase todas as estruturas lobulares, as unidades funcionais, são perdidas durante o processo de involução^{4,9}. Há dois declínios na marcha do envelhecimento:

1ª - após a primeira gestação à termo;

2ª - após a menopausa.

Após o começo da involução, a gestação, com seu incremento na proliferação ducto-lóbulo-alveolar, interrompe o processo normal da involução. A demora na involução coloca a mulher com gestação tardia num grupo de risco.

Há um gradual declínio da involução, com início após os 40 anos, tornando-se constante e lenta após a menopausa. Parece paradoxo que um órgão, em torno do período de atrofia fisiológica, possa ser um sítio no qual o câncer aumenta com a idade, porém qualquer fator que cause a persistência dos elementos funcionais, em idade avançada, aumenta o risco de câncer da mama. A involução pode ser inadequada por fatores genéticos, por ser incompleta ou por ser lenta.

Baseada na diferença de distribuição por idade dos tipos histológicos, uma associação entre a atrofia do tecido lobular, após a menopausa, e o declínio relativo dos carcinomas tubular e lobular, após os 50 anos, já foi sugerida. A avaliação, por faixa etária, mostra uma curva com incidência máxima entre 45- 49 anos e declínio acentuado a seguir^{4,9,17}.

Stalsberg e col, em extensa análise, verificaram que o carcinoma lobular e o tubular, que têm uma incidência, respectivamente, de 7% e de 0,3 a 0,4%, apresentam, nos países considerados de risco aumentado para o carcinoma de mama, o dobro e o triplo de incidência. A avaliação da vantagem proporcional dos vários tipos histológicos, numa razão “país de alto risco”/“país de baixo risco”, pareado para cada tipo histológico, mostrou uma proporção muito próxima, sem diferença estatística,

exceto para o lobular, com razão 2,0 e o tubular, com razão 3,0 e mostrando incidência marcadamente aumentada nos países de alto risco e estatisticamente significativa. São dois carcinomas com origem nas células secretoras engajadas na produção do leite. Sua persistência, em idade mais avançada, favorece a tese de que a involução, se não for fisiológica e completa, aumenta o risco de câncer. A história familiar não se mostrou significativa para o câncer lobular da mama¹⁷.

O desconhecimento do processo de envelhecimento da mama é uma das razões de considerar a “involução lobular cística”, como uma patologia. Uma melhor compreensão da fisiologia do envelhecimento mamário é um pré-requisito para o desenvolvimento de modelos racionais do anômalo processo da carcinogênese mamária^{4,17}.

Nazário e col.¹² estudaram 2 grupos randomizados, nas duas fases do ciclo menstrual, comparáveis nos parâmetros reprodutivos e concluíram:

- O índice de mitose e o volume nuclear, na fase luteal, foram maiores e estatisticamente significantes;
- O estímulo proliferativo no lóbulo mamário é mais intenso na fase lútea do ciclo normal e deve-se a ação sinérgica entre a P e o E2.

O estudo de Ferguson⁵ mostrou que o pico das mitoses coincide com o 25º dia de um ciclo padrão e concorda com o pico da P e com a segunda elevação dos estrogênios que ocorre do 22º ao 24º dia do ciclo. Refere que foram observados dois posicionamentos do núcleo na divisão celular, resultando ora duas células lado a lado, ou seja, duas células filhas no lúmen ductal, ora duas células filhas empilhadas, ou seja, uma luminal e outra basal. Este tipo de divisão é mais comum e como não observou mitoses das células mioepiteliais, propõe que o mecanismo, pelo qual é mantida a arquitetura tecidual normal, seja o da célula filha basal originar o mioepitélio ou seja pelo mecanismo da apoptose.

O estudo de Coldham e James reconcilia estes conceitos aparentemente contraditórios. A ação antiproliferativa da progesterona (Prog.), sobre a atividade do estradiol, no *endométrio* é mediada pela enzima 17-beta-hidroxiesteróide (17-b-HS) *oxi-redutase*, que atua oxidando o estradiol e obtendo a estrona que tem fraca atividade mitótica. A ação da Prog. na mama, é através da enzima 17-b-HS: *desidrogenase*, que age apenas na estrona. Esta sofre redução e resulta no estradiol cuja atividade mitótica é cinco vezes maior².

Estes estudos sugerem que a adição da progesterona, no climatério, retardando a atrofia lobular (involução), poderia ter influência indireta no carcinoma lobular.

A terapia de reposição hormonal (TRH) na pós-menopausa, com estrogênio associado ou não ao progestogênio, traz a manutenção dos ductos e lóbulos, ocasionando um atraso ou uma parada na atrofia das mamas. As mamografias de controle mostram, inclusive, o aumento de densidade das mamas^{7,9}.

As modificações hormonais ocasionadas pela dieta rica em fibras, relatadas no “Finlandia Study”, trazem implicações óbvias, tanto na evolução da mama da mulher jovem quanto no processo involutivo próprio do envelhecimento. Isso poderia explicar as variações regionais de risco para o câncer de mama^{1,19}. Também a dieta inadequada ocasiona obesidade que está relacionada com o risco aumentado para o câncer hormono-dependente^{1,8,19}.

No Japão, país de baixo risco, com dieta rica em fibras, há menor incidência do câncer da mama e nítida diminuição do câncer lobular, após a menopausa¹⁷.

Embora os esteróides ovarianos ocupem a posição central, na evolução e na involução da glândula mamária, o controle é complexo e depende de outros hormônios e substâncias cujo mecanismo de ação desconhecemos^{2,16}.

A apoptose poderia explicar o equilíbrio da proliferação celular nos ductos e lóbulos mamários, também em outros locais, pela morte celular “normal”, sem necrose, quando as células murcham, fragmentam-se e são fagocitadas. Tem papel importante no controle da população celular dos tecidos. Sua atividade seria involutiva e os mediadores que induzem a apoptose quase não são conhecidos. A inibição da apoptose poderia estar implicada nos processos de proliferação excessiva ou do câncer. No predomínio da apoptose sobre a proliferação teremos a involução fisiológica¹³. É provável que essa atividade tenha a participação da progesterona, pois um dos mecanismos de atuação dos progestogênios é aumentar a morte celular³.

COMENTÁRIOS FINAIS

- O desenvolvimento das mamas deve ser entendido no seu sentido tanto evolutivo quanto involutivo, sendo que a atividade hormonal tem implicação direta na persistência dos lóbulos e ou ductos que ficariam expostos aos fatores carcinogênicos;
- Tanto a gestação tardia quanto a TRH ou a dieta inadequada podem explicar as diferenças geográficas de risco;

- A progesterona, talvez por necessidade de renovação celular e ou manutenção do desenvolvimento mamário ao longo dos anos e nas gestações, atua de modo indireto na proliferação celular;
- A progesterona parece influenciar a apoptose

fisiológica, necessária para equilibrar e manter a população celular ducto-lobular adequada;

- A apoptose influi na involução da mama, porém ainda não sabemos quais os mediadores normais e quais os que a inibem, ocasionando o carcinoma mamário.

KEY WORDS

Breast;
Evolution and involution;
Cancer risk.

ABSTRACT

THE EVOLUTION AND THE INVOLUTION OF MAMMARY GLAND

The breast development is a complex process involving factors intrinsic (or local) of mammary gland, factors systemic and factors externals, such as diet, racial-ethnic, geographic and environment.

The fetal development of mammary gland start in the sixth week, with the length of mammary crest. The growth of the gland during juvenile life consists of an ordered extension of ducts within the fat pad. The extension of the fat pad occurs as a result of cell hipertrophy rather than cell proliferation. In general no true lobulo-alveolar development occurs before first pregnancy.

Both under or overnutrition are capable of impairing breast development. The diet, with poor vegetable fibre, western-type diet, elevates the sex hormones and decreases the sex hormones binding globulin concentration, in the plasm. The plasm levels of the steroids, have a significant role in the increasing the risk of breast cancer.

The involution of the breast is a normal aging process and begins well before menopause, as early as 30 years of age. First occurs moderate atrophy of the glandular epithelium and decrease of lobular and acinar tissue and the second stage is characterized by progressive and generalized involution and a proportional increase in the amount of fat and connective tissue.

The late pregnancy, after 35 years of age, stimulated the mammary gland in the time of involution and was associated with a greater risk of breast cancer. After the commencement of involution, hormonal therapy, late pregnancy or other hormonal cause (diet ?), with its concomitant increase in proliferation in the ducto-lobular system, would interrupt the normal process of involution.

The populations with breast involution have low-density parenchymal patterns and corresponding low breast cancer risk.

The interpretation of this studies about the possible role of involution in the natural history of breast cancer must be made with care, because it's necessary a better understanding at the normal process of physiologic aging in the breast.

BIBLIOGRAFIA

1. ADLERCREUTZ H, MOUSAVI Y HÖCKERSTEDT, K. Diet and breast cancer. *Acta Oncol* 1992; 31 (2): 175-181.
2. COLDHAM NG, JAMES VHT. A possible mechanism for increased breast cell proliferation by progestins through increased reductive 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity. *Int J Cancer* 1990; 45: 174-178.

3. Comissão Nacional Especializada de Climatério. Climatério. Manual de Orientação. FEBRASGO, 1995. Progestogênios, 73-74.
4. COWAN DF, HERBERT, TA. Involution of the breast in women aged 50 to 104 years: a histopathological study of 102 cases. *Surg Pathol* 1989; 2: 323-333.
5. FERGUSON DJP, ANDERSON TJ. An ultrastructural study of mitosis and cytokinesis in normal "resting" human breast. *Cell Tissue Res* 1988; 252(3):581-587.

6. GIORDANO MG. Ciclo menstrual. *Femina* 1992; 20 (6): 481-488.
7. HART BL. Age and race related changes in mammographic parenchimal patterns. *Cancer* 1989; 63: 2537-2539.
8. HENDERSON IC. Risk factors for breast cancer development. *Cancer Suppl* 1993; 71 (6): 2127-2139.
9. HENSON DE, TARONE RE. On the possible role of involution in the natural history of breast cancer. *Cancer* 1993; 71 (6): 2154-2156.
10. KNIGHT CH, PEAKER M. Development of the mammary gland. *J Reprod Fert* 1982; 65 (2): 521-536.
11. KVÁLE G. Reproductive factors in breast cancer epidemiology. *Acta Oncol* 1992; 31 (2): 187-194.
12. NAZÁRIO ACP, LIMA GR, SIMÕES MJ, NOVO NF. Cinética celular do lóbulo mamário humano, durante a fase proliferativa e secretora do ciclo menstrual. *Rev. bras. Mast.* 1994; 4 (2): 5-10.
13. NAZÁRIO ACP, NARVAIZA DG, LIMA GR. Apoptose no lóbulo mamário. *Ver. Bras. Mastol.* 1995; 5 (3): 42-45.
14. QUEIRÓZ AC, LIMA Fº MR. O comportamento do tecido mamário nas hipertrofias da mamã. *Rev. Bras. Gin. Obst.* 1981; pg. 199-201.
15. SOUZA AZ. A mama na infância e adolescência, In: Tourinho CR, Bastos A, Moreira A. *Ginecologia da Infância e Adolescência*. São Paulo: Byk-Prociex. 1977; 69-73.
16. SPEROFF L. A mama. In: *Endocrinologia ginecológica clínica e infertilidade*. São Paulo: Manole. 1995; 347-356.
17. STALSBERG H, THOMAS DB, NOONAN EA. The WHO Collaborative Study of neoplasia and steroid contraceptives. Histologic types of breast carcinoma in relation to international variation and breast cancer risk factors. *Int J Cancer* 1989; 44: 399-409.
18. TOURINHO CR. Puberdade normal, precoce e tardia. In: Tourinho CR, Bastos A, Moreira A. *Ginecologia da Infância e Adolescência*. São Paulo: Byk-Prociex. 1977; 77-80.
19. XAVIER NL, XAVIER MC. Hormônios e gênese do câncer de mama: atualização. *J Bras Gin* 1996; 106 (6): 189-196.

Endereço para correspondência:

Nilton Leite Xavier
Rua João Paetzel, 551
91330-280 - Porto Alegre - RS



Antonio S. S. Figueira Filho
 José Romualdo Filho
 João Esberard Beltrão Neto
 Eulina Helena R. Souza
 Murilo L. Brito
 Yvson Cavalcanti
 Vidianna B. Sampaio
 Joana M. Barros

CARCINOMA ADENÓIDE CÍSTICO DA MAMA

Rev bras Mastol 1997; 7:42-44

*Trabalho realizado na Faculdade
 de Ciências Médicas de
 Pernambuco, em Recife.*

UNITERMOS

Câncer de mama;
 Carcinoma adenóide cístico.

RESUMO

Os autores apresentam um caso de carcinoma adenóide cístico da mama, o qual é um tumor maligno similar a tumores de glândulas salivares, brônquios, próstata e glândulas lacrimais. É caracterizado por uma combinação de tecidos glandular, estromal e de membrana basal. De acordo com Haagensen, representa o mais raro e o menos maligno dos carcinomas de mama, correspondendo a aproximadamente 0,1% dos tumores malignos de mama, e apresenta excelente prognóstico. O tratamento de escolha referido na literatura é a mastectomia. No presente caso, a paciente foi tratada por mastectomia e dissecação axilar. Dezesesseis linfonodos foram retirados, todos sem neoplasia. No seguimento a paciente apresentou-se bem, sem sinais de recorrência.

INTRODUÇÃO

Carcinoma adenóide cístico ou cilindroma da mama é um tumor maligno que se assemelha microscopicamente aos tumores das glândulas salivares, brônquios, próstata e glândulas lacrimais. Histopatologicamente caracteriza-se por uma mistura de glândula (componente adenóide) e estroma ou material de membrana basal (componente cístico, pseudoglandular ou cilindroma)⁵.

Segundo Haagensen, é o mais raro e menos maligno dos carcinomas da mama, representando aproximadamente 0,1% dos tumores malignos mamários, e tem excelente prognóstico, razão de sua importância clínica².

Geschickter, em 1945, descreveu quatro lesões de mama como sendo "câncer adenocístico de células basais". Em 1946, Foot e Stewart usaram pela primeira vez o termo carcinoma adenocístico da mama para descrever três lesões por eles estudadas³.

APRESENTAÇÃO DO CASO

A. M. S., 65 anos, sexo feminino, procurou o Serviço de Mastologia do Hospital Oswaldo Cruz, da Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco, proveniente do abrigo de idosos em Goiana (PE), sendo portadora de

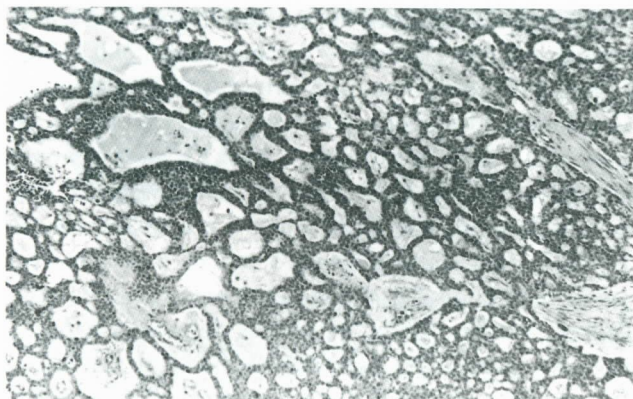


Figura 1 - Neoplasia invasiva, de arranjo crisiforme por formação de grande número de lúmens secundários.



Figura 2 - Visão panorâmica da peça operatória, com face voltada para baixo, mostrando mama em monobloco com os 3 níveis axilares.

tumoração da mama direita, que teve rápido aumento de volume em seis meses. A paciente não soube informar antecedentes pessoais.

Ao exame físico, as mamas eram assimétricas, sendo a direita maior que a esquerda, com tumoração medindo aproximadamente 16 cm no seu maior diâmetro, de consistência fibro-elástica, com hiperemia da pele, sem ulceração, móvel sobre a parede torácica, com contornos bem delimitados. A axila apresentava linfonodos de consistência fibro-elástica, livres das estruturas adjacentes.

A paciente foi submetida à biópsia incisional no quadrante supero-lateral da mama direita. Foi drenado aproximadamente 20 ml de líquido achocolatado, permanecendo tumoração de consistência endurecida medindo 12 cm. O resultado do estudo histopatológico mostrou carcinoma adenóide cístico da mama direita.

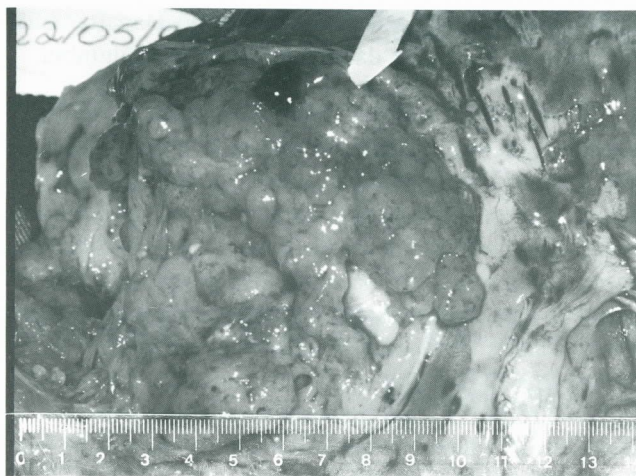


Figura 3 - Área tumoral em "close".

Praticou-se então a mastectomia com linfadenectomia axilar. Foram dissecados 16 linfonodos, todos livres de neoplasia. Até o momento 3 anos depois, a paciente não apresenta evidência clínica de doença. As figuras 1, 2 e 3 apresentam aspectos do caso.

DISCUSSÃO

Consultando a literatura, esse raro tumor foi encontrado na mulher adulta dos 25 aos 80 anos, e mais freqüentemente entre os 50 e 60 anos, com diâmetros que variaram de 2 mm a 12 cm, ficando a maioria dos tumores entre 1 e 3 cm. Raríssimos casos foram encontrados em homens⁵.

Nas séries relatadas apresentou-se como uma massa firme, palpável e bem delimitada, de localização subareolar; o intervalo entre a descoberta e o tratamento variou entre 1 mês e 9 anos. Três de nove casos estudados por Galloway, Woolner e Clagett² (1966) tiveram evolução de 12, 13 e 15 anos.

O interesse sobre esse tumor vem em parte da análise da literatura e em parte do seu bom prognóstico. Como já dito anteriormente, a raridade dessa lesão chama a atenção; Galloway e col², em 1986, relataram 12 casos e acrescentaram mais 9 estudados na Clínica Mayo. Cavanzo e Taylor, em 1969, descreveram 21 casos de pacientes com esse tipo de carcinoma no Instituto de Patologia das Forças Armadas. Em 1977, Qizilbash, Petterson e Oliveira² encontraram 95 casos descritos e acrescentaram mais 2 por eles estudados. Petters e Wolff²,

em 1983, descreveram mais 11 casos no Departamento de Patologia Cirúrgica da Universidade de Columbia.

Ponto interessante da observação dessas lesões é que, a despeito da semelhança microscópica com as lesões de glândulas salivares, nas quais, mesmo com longa evolução clínica, têm péssimo prognóstico, o carcinoma adenóide cístico da mama em apenas um caso relatado na literatura foi causa de morte em paciente dele portadora⁵. Nos 95 casos revistos por Qizilbash², houve recorrência local em apenas 4 casos; em apenas um caso houve metástase axilar, e a despeito de 11 dos 22 linfonodos dissecados apresentarem-se comprometidos, a paciente sobreviveu 18 anos. A razão da pouca agressividade desses tumores nas mamas é desconhecida, o uso do mesmo termo para tumores de comportamento biológico tão distintos é embasado na prática histopatológica⁵.

A maioria dos tumores é sólido, mas podemos encontrar tumores císticos¹. O carcinoma adenóide cístico da mama é composto por proliferação glandular (componente adenóide) e proliferação do estroma ou de elementos da membrana basal (componente pseudoglandular ou cilindromatoso). Identificamos 2 tipos celulares na intimidade do crescimento neoplásico: células basalóides com núcleos hipercromáticos e de provável origem mioepitelial e células epiteliais menores com citoplasma eosinofílico. As células delimitam espaços císticos e o material dos receptores hormonais nessas lesões não está claro, mas alguns são negativos. O diagnóstico diferencial com outras lesões é feito com o carcinoma cribiforme e com *Collagenous Spherulosis*⁵. O tratamento de escolha proposto pela maioria dos autores é a mastectomia.

KEYWORDS

Breast cancer;
Adenoid cystic carcinoma.

ABSTRACT

ADENOID CYSTIC CARCINOMA

The authors report a case of adenoid cystic carcinoma or cylindroma of the breast, which is a malignant tumour microscopically similar to tumours of the salivary glands, bronchi, prostate and lachrymal glands. Histopathologically it is characterized by a mixture of gland (adenoid component) and stroma or basal membrane material (cystic, pseudoglandular component or cylindroma). According to Haagensen, it is the rarest and least malignant of the breast carcinomas, representing approximately 0,1% of malignant breast tumours and has an excellent prognosis, hence its clinical importance. The treatment of choice proposed in the literature is mastectomy. The patient described in this report underwent a mastectomy and axillectomy of the left breast. Sixteen lymph nodes were dissected, all of which were without neoplasia. The patient currently has no clinical evidence of the disease.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CHAVES E. Câncer de Mama – diagnóstico, tratamento e prognóstico. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1994.
2. HAAGENSEN CD. Doenças da mama. São Paulo: Roca. 1989.
3. HARRIS JR, LIPPMAN ME, MORROW M, HILMAN T. Diseases of the breast. Philadelphia: Lippincott Raven. 1996.

4. PAGE DL, ANDERSON TJ. Diagnostic histopathology of the breast. Livingstone: New York Churchill. 1987.
5. ROSEN PP, OBERMAN HA. Atlas of tumor pathology – tumors of the mammary gland. Washington: Armed Force Institute of Pathology. 1993.

Endereço para correspondência:

Antonio S. S. Figueira Filho
Rua Nicarágua, 155
52020-190 - Recife-PE



Roberto H. Azoubel
Lúcia A. H. Homma

*Trabalho realizado no Hospital
Aristides Maltez, em Salvador.*

CARCINOMA "IN SITU" DA MAMA MASCULINA

Rev bras Mastol 1997; 7:45-47

UNITERMOS

Câncer de mama;
Mama masculina;
Carcinoma "in situ".

RESUMO

No período de 1952 a 1995 foram tratados 3.845 novos casos de câncer de mama no serviço de Mastologia do Hospital Aristides Maltez. Desses, 41 eram homens e 2 desses tiveram o diagnóstico histológico de carcinoma "in situ". Neste estudo, os 2 casos de carcinoma "in situ" em homens são avaliados clinicamente e apresentados.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma doença comum, sendo no Brasil o segundo tumor maligno mais freqüente na mulher. No homem, entretanto, esse tumor é de ocorrência rara, menos de 1% do total dos casos de câncer de mama e menos de 1% do total dos casos de câncer no homem. Histologicamente, 85% dos cânceres de mama no homem são classificados como carcinoma ductal infiltrante e apenas cerca de 5% são classificados como carcinoma não-infiltrante (carcinoma ductal "in situ").⁴

No período compreendido entre 1952 e 1995 foram tratados pelo Serviço de Mastologia do Hospital Aristides Maltez 3.485 casos novos de carcinoma de mama, 41 desses em pacientes do sexo masculino (1,2%). Desses 41 casos ocorridos em homens, 2 casos (4,9%) tiveram o diagnóstico anatomo-patológico de carcinoma ductal "in situ".

Nesse estudo, descrevemos 2 casos de carcinoma "in situ" de mama no homem, sendo que o primeiro paciente apresentava tumor mamário palpável e o segundo apresentava-se clinicamente com ginecomastia associada à descarga papilar sangüinolenta unilateral.

APRESENTAÇÃO DOS CASOS

Caso nº 1

A. J. A., 51 anos, natural e procedente de Valente-BA, casado, lavrador, procurou o ambulatório de Mastologia do Hospital Aristides Maltez, em 3 de março de 1988, referindo descarga papilar sangüinolenta espontânea à direita, há cerca de 1 ano. Referia ter mãe

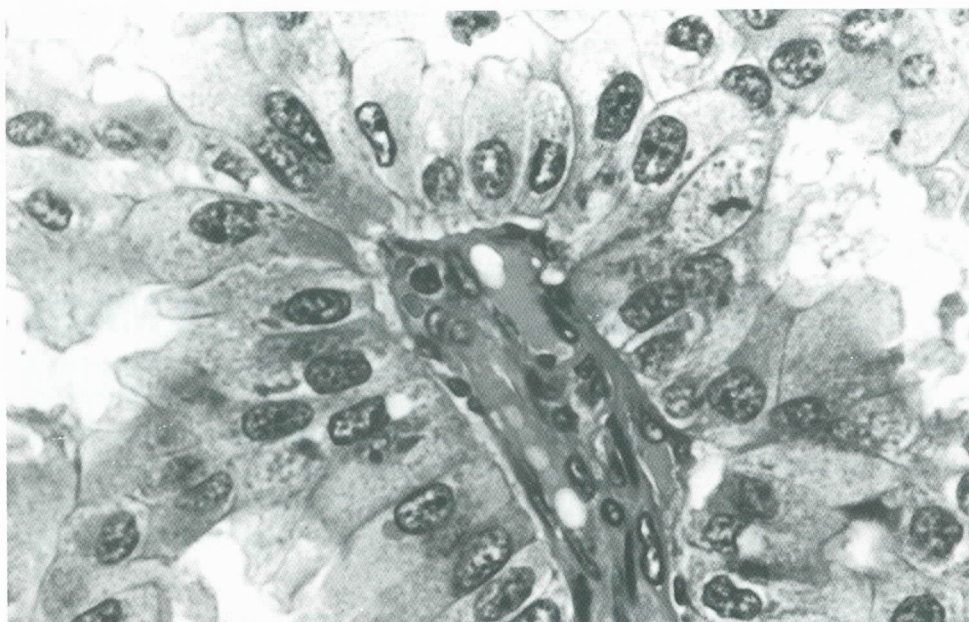


Figura 1 - Aspecto microscópico do carcinoma papilífero.

falecida por câncer de mama. Ao exame clínico, notou-se aumento de volume em região mamária direita sugestivo de ginecomastia e descarga papilar sangüinolenta à expressão de papila direita, sem tumor mamário detectado clinicamente, havendo sugestão de carcinoma pela mamografia. A citologia do líquido da descarga papilar foi compatível com carcinoma papilífero da mama. O paciente foi tratado cirurgicamente através de mastectomia radical pela técnica clássica de Halsted.

ACHADO ANATOMO-PATOLÓGICO

MACROSCOPIA: Ausência de tumor visível. Vinte e sete linfonodos dissecados em axila.

MICROSCOPIA: Carcinoma papilífero intraductal, com linfonodos axilares livres da neoplasia (figura 1).

Caso nº 2

T. E. R., 77 anos, solteiro, aposentado, natural de Maraú-BA e procedente de Salvador-BA, atendido no ambulatório de Mastologia do Hospital Aristides Maltez, no dia 29 de março de 1995, referindo tumor de mama esquerda há 2 meses, tendo procurado médico que realizou exérese do tumor e cujo exame anatomo-patológico revelou carcinoma papilífero intraductal. O paciente não

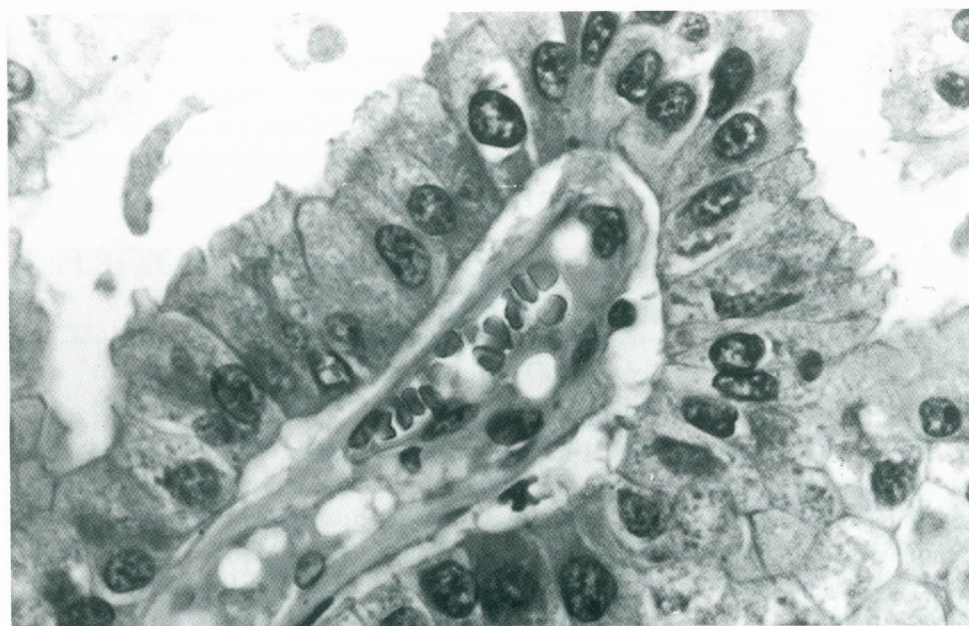


Figura 2 - Aspecto microscópico do carcinoma papilífero.

tinha história familiar de câncer de mama e foi tratado cirurgicamente através de mastectomia total, não se encontrando tumor residual na peça cirúrgica.

ACHADO ANATOMO-PATOLÓGICO

MACROSCOPIA: Área irregular, ovóide, medindo 3,6 x 2,5 x 1,2 cm, com múltiplos compartimentos císticos.

MICROSCOPIA: Ductos ectasiados, preenchido por neoplasia de células papilares, com núcleos polimorfos.

CONCLUSÃO: Carcinoma papilífero intraductal (figura 2).

DISCUSSÃO

O carcinoma de mama no homem é de ocorrência rara (1 caso para cada 100 casos em mulheres). Cerca de 5% desses tumores são classificados histologicamente

como carcinoma "in situ"², o que os torna muito raros, ocorrendo aproximadamente 1 caso para 2.000 carcinomas de mama diagnosticados.

Apesar de infrequente, o carcinoma é o tumor verdadeiro mais comum na mama masculina³ e, entre esses tumores, mais de 80% são classificados histologicamente como carcinomas ductais invasivos^{1,5}. Histologicamente, os carcinomas no homem são semelhantes aos das mulheres, exceto pela ocorrência excepcional do tipo histológico lobular. Apenas um caso desta variedade foi descrito no sexo masculino⁵ e, mesmo assim, esse tumor ocorreu em paciente portador de síndrome de Klinefelter. A ausência do carcinoma lobular no homem decorre da falta de lóbulos na mama masculina.

Dos carcinomas de mama masculinos, cerca de 5% não são infiltrantes^{1,5}, entretanto a maioria das publicações sobre o assunto ou não encontram ou não relatam o carcinoma "in situ"². O diagnóstico e o tratamento desses tumores no homem são idênticos aos da mulher.

KEY WORDS

Breast cancer;
Male breast;
In situ carcinoma.

"IN SITU" CARCINOMA OF MALE BREAST

From 1952 to 1995 were treated 3.845 new cases of breast cancer at Aristides Maltez Hospital, and 41 of these cases occurred in men, 39 with histopathologic diagnosis of invasive carcinoma and 2 in situ carcinoma. In this study we evaluated and described 2 cases of in situ carcinoma.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BORGES PI. Male breast cancer. *Sem Surg Oncol* 1991; 7: 314-319.
2. COLE FM, QIZILBASH AH. Carcinoma "in situ" of the male breast. *J Clin Pathol* 1979; 32: 1128-1134.
3. CRICHLLOW RW. Carcinoma of the male breast. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 134: 1011-1019.
4. GUINEE VF, OLSSON H, MOLLER T et al. The prognosis of breast cancer in males. *Cancer* 1993; 71: 154-161.

5. JAIYSIMI IA, BUZDAR AU, SAHIN AA, ROSS MA. Reviews: carcinoma of the male breast. *Ann Int Med* 1992; 117:771-777.

Endereço para correspondência:

Roberto Hoskel Azoubel
Rua Humberto de Campos, 11 - cj. 803/804
40150-130 - Salvador-BA

ASTA Medica Oncológica

A ASTA Medica introduz
um novo caminho
na terapia oncológica.

V I N O R E L B I N E

navelbine

Aprovado pelo FDA

Eficácia superior em
câncer de mama e pulmão

**ASTA
MEDICA**

EDITORIAL

IMPLANTES DE SILICONE – PROBLEMA OU SOLUÇÃO?

*Fábio Carramaschi, Marcus Castro Ferreira,
José Aristodemo Pinotti*

ARTIGOS ORIGINAIS

RESULTADOS DA CONDUTA NÃO MEDICAMENTOSA (ORIENTAÇÃO VERBAL) PARA TRATAMENTO DA MASTALGIA

*Alfredo Carlos S. D. Barros, Juvenal Mottola Jr.,
Carlos Alberto Ruiz, Marcos N. Borges, José Aristodemo Pinotti*

ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO SUBMETIDAS À QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE (FACV)

*Ruffo de Freitas Júnior, Régis Resende Paulinelli,
Alexandre Siqueira Guedes Coelho, Luiz Fernando Jubé Ribeiro,
Geraldo Silva Queiroz, Maurício Duarte Esperidião,
Rossana de Araújo Catão, Marco Aurélio Costa e Silva,
Rubens José Pereira*

A MASTECTOMIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA: EXPERIÊNCIA PESSOAL

Racso Yule Queiroz

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

PROCESSOS INFLAMATÓRIOS DA MAMA

Maurício Magalhães Costa, Augusto César Peixoto Rocha

A EVOLUÇÃO E A INVOLUÇÃO MAMÁRIA

Nilton Leite Xavier

RELATOS DE CASO

CARCINOMA ADENÓIDE CÍSTICO DA MAMA

*Antônio S. S. Figueira Filho, José Romualdo Filho,
João Esberard Beltrão Neto, Eulina Helena R. Souza,
Murilo L. Brito, Yvson Cavalcanti, Vidianna B. Sampaio,
Joana M. Barros*

CARCINOMA "IN SITU" DA MAMA MASCULINA

Roberto H. Azoubel, Lúcia A. H. Homma