



Gilson L. Delgado

Trabalho realizado na
Faculdade de Ciências
Médicas da PUC, em
Sorocaba.

SOLUÇÃO DE MILTEFOSINE : UMA DROGA PARA O TRATAMENTO DAS METÁSTASES CUTÂNEAS DO CÂNCER DE MAMA

Rev bras Mastol 1997; 7:83-89

UNITERMOS

Miltefosine;
Hexadecilfosfocolina;
Câncer de mama.

RESUMO

Miltefosine ou Hexadecilfosfocolina (HPC, HePC, MIL) é um derivado fosfolipídico (da classe das alquilfosfocolinas), cuja estrutura lembra aquela dos fosfolípidos naturais e, portanto, acumulam as propriedades biológicas nas membranas celulares. Esta talvez seja a base da ação citostática desta droga. De qualquer modo não expressa um mecanismo inibidor do DNA ou suas conseqüências imediatas. A grande indicação do MIL é o seu uso tópico para o tratamento sintomático das lesões cutâneas do câncer de mama. Portanto, um dos objetivos mais importantes do uso do MIL é a qualidade de vida. O MIL induz respostas objetivas em cerca de 30% dos casos de metástases cutâneas de câncer de mama, isoladamente ou associadamente à terapia sistêmica. O índice de respostas aumenta para os casos de lesões nodulares pequenas, pouco profundas e nas linfangites carcinomatosas (até 40% de respostas nestes casos). Não são observados efeitos adversos importantes, sendo aqueles locais os únicos mais sérios. Pele seca, eritema, prurido, dor local, são os mais observados (entre 60% e 80% dos efeitos adversos observados), mas menos de 6% dos pacientes abandonam o tratamento pela intensidade dos efeitos sentidos.

Miltefosine é o nome genérico do 2-[(hexadeciloxi) hidroxifenil] óxi-N,N,N-trimetiletanol, ou Hexadecilfosfocolina (HPC, HePC, MIL). Trata-se de um derivado fosfolipídico (da classe das alquilfosfocolinas), cuja estrutura lembra aquela dos fosfolípidos naturais e, portanto, acumulam suas propriedades biológicas nas membranas celulares.

Na constituição do produto comercializado ("Miltex"®), há diluentes ativos: 3 substâncias do grupo dos 3-alcoxipropileno-glicóis, com efeito solubilizante,

promovendo a penetração do MIL dentro da pele, mas sem efeito citotóxico específico.

A ação citotóxica do MIL foi bem determinada em estudos "in vitro" e "in vivo"²¹.

O mecanismo preciso da ação não está bem elucidado, mas devido à similaridade estrutural com os fosfolípidos de membrana, sugere-se uma ação citostática ou citotóxica pela inibição de sistemas enzimáticos localizados nas membranas celulares. Este fato torna o MIL uma droga completamente diferente dos citostáticos

clássicos, pois não há qualquer ação – direta ou indireta – sobre a síntese de DNA².

São propostos os seguintes mecanismos para a ação do MIL:

1. Inibição da proteína-quinase C e inibição das vias metabólicas do inositol^{10,20};
2. Propriedades de inibição da invasividade celular¹⁷;
3. Indução da diferenciação de células neoplásicas “in vitro” e “in vivo”¹².

Em estudos “in vitro” com linhagens celulares de leucemia mieloide humana, MIL apresentou uma atividade citotóxica e promotora de diferenciação celular, inclusive dose-dependente.

RESULTADOS CLÍNICOS EM LESÕES CUTÂNEAS DE CÂNCER DE MAMA

O uso do MIL, clínico-experimental, para lesões cutâneas em câncer de mama iniciou-se em 1986. Há – e sempre houve – grandes dificuldades de documentação de respostas nas lesões de pele. As recomendações da OMS para respostas aos quimioterápicos consideram estas lesões como “avaliáveis” e não como “mensuráveis”, principalmente porque a profundidade lesional não pode ser adequadamente mensurada. As melhores avaliações são realizadas com metástases superficiais na pele.

A despeito destas dificuldades metodológicas, sempre se consegue algum tipo de avaliação das respostas clínico-terapêuticas, seja pela mensuração bidimensional das lesões, ou pela documentação fotográfica, pela documentação histopatológica, ou pela medida da área acometida ou inflamada. São analisadas algumas lesões-alvo, com ou sem a delimitação de uma área indicadora da resposta.

As respostas são definidas em 5 classes: Remissão Completa (RC), Remissão Parcial (RP), Remissão Menor (RM), Doença Estável (DE) e Doença Progressiva (DP).

Classifica-se em RC aquela com desaparecimento completo de todas as lesões tratadas. Uma RP é definida como redução maior que 50% das lesões mensuráveis, sem outra lesão tratada em progressão, e comprovada após 4 semanas de tratamento continuado. A RM corresponde exatamente àquelas situações em que uma remissão menor que 50% foi conseguida, ou com progressão de doença sistêmica e tratamento sistêmico

antes da verificação da resposta mantida, e nos casos de regressão ou melhora da linfangite carcinomatosa, ou aumento não-adequadamente avaliado em lesões nodulares. Claro que é um parâmetro de resposta de difícil classificação na clínica (tanto que, atualmente, tende-se a abolir-lo dos novos estudos), mas, de qualquer forma, é um critério que estabelece uma resposta local o mais objetiva possível, demonstrando o efeito da droga e favorecendo maior porcentagem de pacientes que se beneficiam com o seu uso terapêutico. DE corresponde à total falta de demonstração de redução ou aumento lesional, e DP trata daquelas lesões que aumentaram durante o tratamento.

A concentração ideal obtida a partir dos estudos fase I foi de 6% de MIL²².

Respostas foram obtidas (ver resultados adiante) e as lesões ulceradas demonstraram epitelização que partiu das margens tumorais para o centro. Biópsias de controle de 2 pacientes, da pele normal, não mostraram sinais de toxicidade ou dano tecidual na concentração de MIL a 2%⁷.

Uma meta-análise integrada foi realizada por Burk e col.⁵ com 9 estudos fase-II, cobrindo um total de 413 pacientes. Foram avaliados 443 pacientes para a toxicidade, pois que foram incluídos pacientes do estudo fase-I que originou um destes estudos fase-II. Os pacientes foram avaliados, para resposta, conforme a avaliação de cada estudo (análise da “intenção para o tratamento” – ITT), num total de 382 pacientes, e, após revisão externa, 302 doentes foram qualificados para a avaliação da resposta (análise “pelo protocolo” – PP).

A idade média das pacientes foi de 62,5 anos (de 28 -90 anos). Apenas 4% das pacientes não apresentaram qualquer tipo de tratamento prévio, enquanto 62% tiveram tratamento quimioterápico e hormonioterápico prévios; em 82% dos casos houve radioterapia prévia. E foram muito previamente tratadas: 33% receberam, no mínimo, 3 diferentes esquemas quimioterápicos, e 23% passaram por, no mínimo, 3 diferentes manipulações hormonais. A paciente foi considerada avaliada quando não mais respondeu ao tratamento sistêmico prévio.

A duração média do tratamento com MIL 6% foi de 14 semanas (1 - 141 semanas); em 21% dos casos o tratamento foi maior que 24 semanas.

O índice de respostas objetivas foi semelhante nas duas abordagens: ITT e PP. Para propósitos de exposição, farei menção apenas aos índices PP (N=302): RC = 6%; RP= 17%; RM = 5%; DE= 47%; DP= 27% (Resposta objetiva de 28%).

Os fatores clínicos de prognóstico para a resposta foram analisados. Como se pode prever, o tamanho do nódulo e a extensão do envolvimento do subcutâneo foram os maiores prognosticadores de resposta. Lesões planas, nodulares pequenas respondem mais frequentemente, com um índice de respostas de 41%, contra aquelas com maior massa tumoral subcutânea (índice de resposta de 15%).

Talvez devido à menor agressividade biológica da doença, aquelas pacientes com utilização de manipulações hormonais eficazes apresentam melhor resposta. A associação de lesões superficiais e o controle da doença sistêmica com hormonioterapia promove uma chance de 56% de remissões de suas lesões cutâneas com tratamento aditivo de MIL.

A radioterapia prévia é considerada um fator de má-resposta terapêutica à quimioterapia posterior, talvez devido às dificuldades de difusão e penetração das drogas na área tumoral previamente irradiada. Esta análise revelou 34% de respostas em lesões sobre pele previamente irradiada contra 39% de resposta em todas as lesões localizadas em pele não-irradiada. Portanto, não parece haver alterações de resposta decorrentes da radioterapia prévia.

O tempo para progressão de doença foi analisado sem considerar os casos de doença progressiva sistêmica. Após 12 semanas de tratamento, 60% das pacientes estavam sem doença progressiva, e, após 24 semanas, 33% delas ainda estavam sem progressão. O tempo médio para progressão de doença, para todas as pacientes, foi de 17 semanas. Este resultado não foi diferente do das 18 semanas observadas para as pacientes com DE.

Para pacientes com câncer de mama avançado é um bom resultado atual o fato de que 2/3 delas, que experimentaram uma remissão, estão sem doença progressiva após 6 meses, e, portanto, sem a necessidade de se instalar um tratamento sistêmico. Mesmo aquele um terço de pacientes com doença estável, mantém a sua doença estabilizada por grandes intervalos, demonstrando um benefício potencial mesmo desta resposta objetiva inferior.

Os fatores de prognóstico também foram avaliados para o tempo para progressão de doença, e foram, via de regra, acordes com os fatores de prognóstico para a resposta objetiva.

Um estudo de Khayat e col.¹⁴ (1993) mostrou resultados absolutamente concordantes. A toxicidade local foi a única observada, sendo a secura da pele (89,3%) e o eritema (82,1%) os sinais mais importantes. O índice de respostas objetivas foi de 40% com 2/20 RC, 6/20 RP

e com 10/20 DE. O estudo tenta uma adequação de doses para aquelas pacientes que superam efeitos adversos não-importantes. De qualquer modo, estes resultados, com 20 pacientes avaliáveis, foram obtidos com MIL a 6%, 2 gotas para cada 10 cm², duas vezes ao dia.

Outro estudo utilizando MIL a 6% para as metástases cutâneas do carcinoma da mama foi realizado em 36 pacientes, com 30 delas avaliáveis para resposta. Observou-se 1 RC e 7 RP (26,7% de respostas objetivas), também com os melhores resultados observados nas lesões com menos que 10 cm². A toxicidade foi aceitável, somente local, principalmente pele seca (80,8%), descamação (69,9%), eritema (55,6%), prurido (55,6%) e queimação local (33,3%)¹⁵.

A QUALIDADE DE VIDA COMO OBJETIVO CENTRAL DO TRATAMENTO TÓPICO

O centro do problema clínico-terapêutico para o MIL é o de quanto seria útil um tratamento locorregional para uma paciente cuja doença, o carcinoma da mama, é reconhecidamente uma doença sistêmica.

A excisão local adequada e/ou a radioterapia são os tratamentos preferenciais para a infiltração neoplásica local, e a mastectomia complementar sendo indicada para recidivas que ocorreram após o primeiro tratamento conservador^{6,13}. Dependendo dos órgãos acometidos e da extensão da infiltração cutânea também são associadas a manipulação hormonal e/ou a quimioterapia sistêmica. Estes últimos tratamentos, entretanto, apresentam um sério defeito clínico-terapêutico: falham muito frequentemente no controle da doença locorregional¹⁹.

Ora, também é reconhecido que uma paciente com câncer de mama metastático é, na grande maioria das vezes, portadora de um processo incurável. E ainda que, sem dúvida, falar em carcinoma da mama significa compreender uma doença heterogênea em suas manifestações.

Portanto, há pacientes com carcinoma de mama com metástases subcutâneas que são potencialmente curáveis com a cirurgia dos nódulos e radioterapia sobre o leito operatório. E outras em que se antevê a impossibilidade ou a não-necessidade de se promover qualquer tipo de terapia local, já que os locais metastáticos extracutâneos são os fatores importantes para o prognóstico a curto prazo dessas doentes.

A administração tópica de uma droga citostática com absorção sistêmica pequena ou desprezível poderia ser

especialmente útil para suplementar as modalidades de tratamento remissivo sistêmico. Já foi testado o calcipotriol tópico e o 5-fluorouracil tópico, sem eficácia clínica comprovada^{4,5}.

O MIL é a primeira droga que teve sua aprovação para uso tópico nas lesões cutâneas do câncer de mama na Alemanha.

Há, entretanto, uma série de fatores clínicos que são indiscutíveis. Primeiro, a utilização de uma terapia que, embora seja de resultados sistêmicos não-eficazes, pode melhorar o local, contribuindo para uma melhor qualidade de vida. Sem se esquecer que as metástases cutâneas são visíveis à paciente e sua família, lembrando-os, diariamente, da presença de sua doença^{2,5}. Além disso, as complicações locais podem ser desagradáveis e anti-sociáveis: dor, sangramento, úlceras malcheirosas. Se um tratamento tópico pode evitar ou postergar este estado de coisas, inclusive podendo ser associado a tratamentos sistêmicos que sejam eficazes em outros sítios metastáticos, isto é muito desejável.

Wandt e Gallmeier²⁴ ainda dispõem de outras considerações: o de que a estratégia geral do tratamento do câncer de mama não deve ser determinada somente por considerações médicas. E dentro da dimensão econômico-financeira lembram que os custos podem ser de grande impacto para suas indicações. Ora, as terapêuticas de suporte médico e psicológico podem ser mais úteis que grandes terapêuticas sistêmicas caras e sem grandes e duradouros impactos sobre a doença. MIL tópico passa a ser encarado como uma modalidade simples, eficaz, com a possibilidade de melhorar a qualidade de vida da paciente, postergando o uso de tratamento sistêmico em grande número de pacientes, permitindo a utilização posterior de quimioterapia, por ocasião do fracasso do tratamento local, não produzindo nenhum tipo de agressão ou perda de “oportunidade” terapêutica.

O estudo meta-analítico mencionado anteriormente cita que, em 3 deles, o MIL foi eficaz na promoção de bem-estar de pacientes: o tratamento mostrou 59% de melhora do bem-estar contra a deterioração em 9% das vezes apenas; destes, em metade dos casos a piora ocorreu como consequência de progressão extracutânea da doença.

EFEITOS ADVERSOS

Como já se observou anteriormente, não há efeitos adversos devidos à droga decorrentes de seu uso

sistêmico. Aqui serão comentados apenas aqueles devidos ao uso tópico do MIL.

O sintoma mais comum é o prurido, em 30% dos pacientes, seguido por exantema local (19,2%), dor local, exfoliação da pele e “queimação” local (em 10,6%, cada um destes), atrofia da pele (5,6%) e ulceração local (5,0%). Todos os outros sintomas/sinais descritos estão em frequência menor que 4%: hemorragia local, anorexia, náuseas e vômitos, dermatite, despigmentação da pele no local, alopecia.

A incidência de efeitos adversos vai diminuindo conforme o tratamento vai se alongando; se os sinais/sintomas devem surgir, eles o farão logo no início do tratamento.

Houve a hipótese de que uma reação local devesse ser necessária para induzir a remissão clínica. Isso não foi demonstrado.

Por outro lado, os estudos com escalonamento de doses indicaram que as reações locais talvez sejam mais frequentes nas pacientes com radioterapia prévia.

Em nenhuma ocasião se determinou alterações em parâmetros laboratoriais que mensurariam uma lesão orgânica funcional.

Particularmente favorável é o fato de que a imunossupressão ou a mielotoxicidade não foram encontradas em doses da droga que condicionam uma remissão, mesmo por longo tempo⁸.

Intolerabilidade absoluta (com abandono de tratamento) ocorreu em 6/402 pacientes. No estudo de Khayat e col.¹⁴, 2% dos pacientes abandonaram o tratamento.

Não foram observadas interações do MIL com terapêutica sistêmica (quimioterapia ou manipulações hormonais).

INDICAÇÕES E MODO DE USO

Lesões cutâneas do câncer de mama superficiais e/ou infiltrações nodulares, em que:

- a) a cirurgia, a manipulação hormonal ou a quimioterapia sejam já ineficazes para as lesões de pele;
- b) nos casos em que as terapias acima mencionadas sejam contra-indicadas.

Recomenda-se:

1. Aplicar o produto apenas no local da lesão e com as luvas descartáveis que são associadas ao produto comercializado;
2. Duas gotas para cada 10 cm², esfregando o local sem muita força, indo até cerca de 3 cm além das margens lesionais;
3. Assim que a solução for absorvida, cobrir o local com uma gaze seca, ou outro curativo poroso seco;
4. Iniciar aplicando a solução de MIL uma vez ao dia na primeira semana de tratamento e depois passar a 2 aplicações diárias;
5. A área tratada não deve ser lavada senão após muitas horas da aplicação do MIL;
6. Para prevenir o ressecamento local da pele, um creme hidratante neutro pode ser utilizado após 2-3 horas da aplicação da loção de MIL.

O tempo de tratamento deve ser, no mínimo, de 8 semanas, e conseguida a remissão completa, mais 4 semanas devem ser promovidas. Se uma remissão parcial for conseguida, continuar o tratamento até a remissão completa ou doença progressiva. Também no caso de doença estável, o tratamento deve continuar até doença progressiva (figura 1).

COMENTÁRIOS E CONCLUSÕES

As metástases cutâneas do câncer de mama ocorrem, freqüentemente, em áreas previamente irradiadas. Se não houver indicação cirúrgica ou nova possibilidade de radioterapia local, o tratamento sistêmico possui eficácia diminuída pela irradiação prévia.

Ora, a presença de lesões em locais visíveis traz grandes transtornos psicológicos à paciente: a lembrança de suas doenças, a dor local, e outras complicações que agravam o problema: sangramento, mau-cheiro, infecção local. Além dos sintomas físicos surge a depressão psicológica associada.

Pode-se concluir que atualmente há poucas modalidades de tratamento das lesões cutâneas do câncer de mama. Raramente pode ser indicada a administração intra-arterial (artéria mamária interna) de quimioterápicos, como a Mitomicina C. Na prática, a regra é o tratamento multidisciplinar: radioterapia, cirurgia e hormônio/quimioterapia. Novas estratégias podem ser tentadas, sem serem agressivas, e devem ser exaustivamente testadas. Isso tem incluído a aplicação de raios laser superficiais e a aplicação tópica de MIL.

Se não há progressão da doença, ou na ausência de outras metástases, um tratamento tópico que seja eficaz dá uma chance à paciente, postergando uma terapêutica mais agressiva (como a quimioterapia).

Além do mais, o MIL pode ser considerado uma droga adjuvante à terapêutica sistêmica remissiva do câncer de mama, podendo ser utilizado mesmo quando a cirurgia, a radioterapia, as manipulações hormonais e a quimioterapia forem descartadas.

O MIL induz respostas objetivas em cerca de 30% dos casos de metástases cutâneas de câncer de mama, isoladamente ou associadamente à terapia sistêmica. O índice de respostas aumenta para os casos de lesões nodulares pequenas, pouco profundas, ou nas linfangites carcinomatosas (até 40% de respostas nestes casos).

Portanto, um dos objetivos mais importantes do uso do MIL é a qualidade de vida.

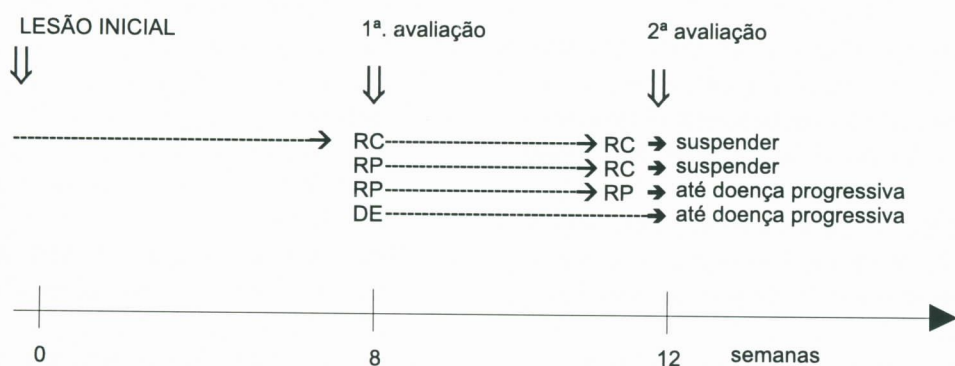


Figura 1 - Tempo de tratamento conforme a classe de resposta terapêutica com miltefosina tópica.

KEY WORDS

Miltefosine;
Hexadecylphosphocholine;
Breast cancer.

ABSTRACT

MILTEFOSINE SOLUTION : A DRUG FOR THE TREATMENT OF CUTANEOUS METASTASES OF BREAST CANCER

Miltefosine or hexadecylphosphocholine (HPC, He-PC, MIL) is a phospholipid (alkylphosphocholine) whose molecule resembles those of the natural membrane phospholipids, therefore accumulating biologic properties on cellular membranes. This induces the main hypothesis for the cytostatic action of MIL, and not based on anti-DNA activity as others known antineoplastic agents. Major indication for topical application is the symptomatic/palliative treatment of cutaneous lesions of breast cancer. Quality of life is a clear objective. MIL induces objective remissions in 30% of cutaneous metastases of breast cancer, alone or with systemic treatments. Better responses were observed for small nodular lesions or those inflammatory, with 40% of complete + partial remissions in these cases. Observed adverse effects are only local. Dry skin, erythema, pruritus, local pain, with frequency of 60% a 80% of the observed effects. Drop-outs were less than 6% due to adverse effects.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BECKERS T, VOEGELI R, HILGARD P. Molecular and cellular effects of hexadecylphosphocholine (miltefosine) in human myeloid leukaemic cell lines. *Eur J Cancer* 1994; 30 A: 2143-2150.
2. BERGER MR, BETSCH B, GEBELEIN M, AMTMANN E, HEYL P, SCHERF HR. Hexadecylphosphocholine differs from conventional cytostatic agents. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; 119: 541-548.
3. TEN BOKKEL HUININK WW. Conventional management of breast cancer's cutaneous manifestations. *Drugs of Today* 1994; 30 (Suppl B): 49-52.
4. BOWER M, COLSTON KW, STEIN RC et al. Topical calcipotriol treatment in advanced breast cancer. *Lancet* 1991; 337: 701-702.
5. BURK K, DAVID M, JUNGE K, SINDERMAN H. Overview of the clinical development of miltefosine solution (Miltex®) for the treatment of cutaneous breast cancer. *Drugs of Today* 1994; 30 (Suppl B): 59-72.
6. DAHLSTROM KK, ANDERSSON AP, ANDERSEN M, KRAG C. Wide local excision of recurrent breast cancer in the thoracic wall. *Cancer* 1993; 72: 774-777.
7. DUMMER R, KRASOVEC M, RÖGER J, SINDERMAN H, BURG G. Topical application of hexadecylphosphocholine in patients with cutaneous lymphomas: results of a phase I/II study. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 963-970.
8. EIBL H, UNGER C. Hexadecylphos-Phocholine: a new and selective antitumor drug. *Cancer Treat Ver* 1990; 17: 233-242.
9. GEILEN C G, WIEDER T, HAASE R, REUTTER W. Hexadecylphosphocholine: a new inhibitor of the CDP-choline pathway. Symposium and NATO Workshop Phospholipids and Signal Transmission, Wiesbaden. 1991.
10. GEILEN CG, WIEDER T. Hexadecylphospho-choline inhibits translocation of CTP: choline-phosphate-cytidyltransferase in Madin-Darby canine kidney cells. *J Biol Chemistry* 1991; 267: 6719-6724.
11. HILGARD P, STEKARA J, VOEGELI R et al. Characterization of the antitumor activity of hexadecylphosphocholine (D-18506). *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 1457-1461.
12. HILGARD P, STEKAR J, VOEGELI R, HARLEMAN JH. Experimental therapeutic studies with miltefosine in rats and mice. In: EIBL HJ, HILGARD P, HUNGER C. Alkylphosphocholines: new drugs in cancer therapy. *Prog Exp Tumor Res*, Karger Basel. 1992.
13. KENNEDY MJ, ABELOFF MD. Management of locally recurrent breast cancer. *Cancer* 1993; 71: 2395-2409.
14. KHAYAT D, BREAU JL, POUILLART P, MISSET JL, MACHOVER D, DAVID M. Miltefosine 6% solution as a local treatment in cutaneous

- metastases of breast cancer in patients receiving a concomitant systemic therapy. Preliminary results. Proc Am Soc Clin Oncol 1993; 12: 49.
15. NAMER N, CATIMEL G, MAURIAC L et al. 6% miltefosine solution locally used as single palliative therapy in cutaneous metastases from breast cancer. Proc ESMO, Lisbon, 1994. p.186.
 16. PRONK LC, PLANTING AS, OOSTEROM R, DROGENDIJK TE, STOTER G, VERWEIJ J. Increases in leucocyte and platelet counts induced by the alkyl phospholipid hexadecylphosphocholine. Eur J Cancer 1994; 30 A: 1019-1022.
 17. SCHALLIER DC, BRUYNEEL EA, STORME GA, HILGARD P, MAREEL MM. Antiinvasive activity of hexadecylphosphocholine in vitro. Anticancer Res 1991; 11: 1285-1292.
 18. STEKAR J, HILGARD P, KLENNER T. Opposite effect of miltefosine on the neoplastic activity and haematological toxicity of cyclophosphamide. Eur J Cancer 1995; 31 A: 372-374.
 19. TENVALL-NITTBY L, TENGRUPI, LANDBERG T. The total incidence of loco-regional recurrence in a randomized trial of breast cancer TNM stage II. The South Sweden breast cancer trial. Acta Oncologica 1993; 32: 641-646.
 20. ÜBERALL F, OBERHUBER H, MALY K, ZAKNUN J, DEMUTH L, GRUNICKE HH. Hexadecylphosphocholine inhibits inositol phosphate formation and protein-kinase C activity. Cancer Res 1991; 51: 807-812.
 21. UNGER C. Alkylphosphocholine and analogs: entwicklung einer substanzgruppe mit antineoplastischer wirkung. Thieme, Stuttgart. 1989.
 22. UNGER C, EIBL HJ, NAGEL GA et al. Hexadecylphosphocholine in the topical treatment of skin metastases: a phase I trial. Contrib Oncol 1989; 37: 219-223.
 23. VERWEIJ J, PLANTING A, VAN DER BURG M, STOTER G. A dose-finding study of miltefosine (hexadecylphosphocholine) in patients with metastatic solid tumours. J Cancer Res Clin Oncol 1992; 118: 606-608.
 24. WANDT H, GALLMEIER WM. A new treatment option in patients with cutaneous lesions from breast cancer: topical administration of miltefosine. Onkologie 1994; 17: 16-19.
 25. WEIL M, AUCLERC G, RIXE O, PETIT T, BENHAMMOUDA A, BOREL C, KHAYAT D. The rationale for topical treatment in malignant tumors. Drugs of Today 1994; 30 (Suppl B): 47-48.

Endereço para correspondência:

Gilson L. Delgado
Rua Abraão Mahuad, 140
18030-380 - Sorocaba - SP



João Bosco Ramos Borges
 Telma Guarisi
 Edna Cappi Maia
 Álvaro Afonso C. Lélis
 Álvaro da Cunha Bastos

PAPILOMATOSE JUVENIL DE MAMA

Rev bras Mastol 1997; 7:90-92

*Trabalho realizado na
 Faculdade de Medicina de
 Jundiaí.*

UNITERMOS

Papilomatose ductal;
 Lesões pré-malignas de mama.

RESUMO

O objetivo deste trabalho é apresentar três casos de papilomatose juvenil (PJ) atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Jundiaí. Esta entidade clinicopatológica é reconhecida por alguns autores como lesão pré-maligna, ou como marcador familiar de risco para carcinoma mamário, enquanto na jovem se desconhece o seu potencial de transformação maligna. Os autores relatam três casos que não mais apresentaram anormalidades mamárias após 3 a 4 anos do tratamento excisional. Os achados clinicopatológicos desta manifestação rara são discutidos.

INTRODUÇÃO

Tumores da mama em adolescentes são raros na prática ginecológica, sendo um problema de difícil abordagem seja para o ginecologista, seja para o mastologista. A causa mais comum de tumor de mama nesta faixa etária é o fibroadenoma, sendo os tumores malignos extremamente raros. Mais recentemente, foram reconhecidas variedades de hiperplasia ductal, sendo a Papilomatose Juvenil uma delas. A hiperplasia ductal clássica deve ser diferenciada da Papilomatose Juvenil, principalmente na falta do característico componente cístico visto nesta condição. Este subgrupo, referido por Rosen como hiperplasia ductal papilar, inclui o papiloma solitário, a papilomatose (ou epiteliomose) e o

papiloma múltiplo, e pode ser definida como uma papilomatose ductal severa, ocorrendo em adolescentes e mulheres jovens, associada com alterações histopatológicas geralmente observadas em doença fibrocística. Esta entidade patológica pode se apresentar como tumor mamário, ou descarga papilar sangrenta, ou com dor. Foi sugerido que a lesão possa ser um marcador para o carcinoma de mama de familiares das pacientes e que os próprios pacientes possam ter um aumento do risco de desenvolver carcinoma¹. Relatamos os achados clínicos e histopatológicos de 3 casos de Hiperplasia Ductal Papilar em jovens (uma delas, com apenas 9 anos, sem menarca, com telarca recente) que foram atendidas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Jundiaí.

APRESENTAÇÃO DOS CASOS

Caso 1: Paciente de 9 anos, branca, sexo feminino, apresentou-se com queixa de sangramento em mamilo esquerdo há 3 meses, logo após iniciar o desenvolvimento das mamas. Ao exame físico observou-se mamas em estágio 2 de Tanner, constatando-se tumoração de 1 cm retropapilar esquerda, de consistência fibroelástica e à expressão derrame papilar sanguinolento. Nos antecedentes relatava ainda não ter menstruado e negava uso de medicações hormonais bem como história familiar de câncer de mama.

Caso 2: Paciente de 15 anos, branca, sexo feminino, queixando-se de sangramento pelo mamilo esquerdo há 5 meses. Ao exame físico presença de tumoração de 3 cm de diâmetro retropapilar esquerda, consistência fibroelástica e presença de derrame papilar sanguinolento à expressão. Nos antecedentes relatava ciclos eumenorréicos e negava uso de contraceptivos hormonais e antecedente familiar de câncer de mama.

Caso 3: Paciente de 17 anos, branca, sexo feminino, apresentando queixa de nódulo na mama direita há 6 meses. Ao exame físico, presença de tumoração de 2 cm de diâmetro em quadrante súpero-lateral de mama direita, consistência fibroelástica. Relatava ciclos eumenorréicos e negava uso de contraceptivo hormonal e história familiar de câncer de mama.

As três pacientes foram submetidas à biópsia excisional, sob anestesia local, sendo as peças fixadas em formol e em parafina, coradas por hematoxilina e eosina, e submetidas a exame histopatológico. O diagnóstico histopatológico foi epiteliose (papilomatose) nos 3 casos.

Os achados anatomopatológicos mostravam na macroscopia que as lesões variavam de 1 a 3 cm de diâmetro e foram descritas como nódulos com aparência multicística. A superfície de corte era acinzentada, mostrando cistos de vários diâmetros, e múltiplas pequenas excrescências papilares. Na microscopia, todos os casos apresentavam ectasia ductal, cistos, papilomatose ductal e adenose esclerosante. Os cistos, de vários diâmetros, eram recobertos por epitélio apócrino e não-apócrino. Hiperplasia apócrina papilar estava presente em 2 casos. Não foram encontrados hiperplasia ductal atípica, nem carcinoma ductal coexistente. As três pacientes, reexaminadas entre 3 a 4 anos após o tratamento cirúrgico da papilomatose, não apresentavam recidiva da doença, nem outra mastopatia.

DISCUSSÃO

Rosen e col. em 1980⁵ foram os primeiros a descrever papilomatose juvenil de mama como uma entidade clinicopatológica distinta, apesar de alguns casos já terem sido previamente publicados². Em contraste com a apresentação habitual da “displasia mamária”, Papilomatose Juvenil usualmente se apresenta como tumor solitário em uma mama previamente normal. Tipicamente, o diagnóstico clínico é fibroadenoma. Recentemente os achados epidemiológicos da doença foram publicados¹.

Papilomas múltiplos tendem a se desenvolver em uma idade mais jovem do que o papiloma solitário¹. Papiloma múltiplo em adolescentes foi relatado por Oberman em 1979². Em publicação sobre hiperplasia ductal papilar, Rosen¹ relata 9 casos de papilomatose em 38 pacientes de 10 a 26 anos, não separando papilomas múltiplos e epiteliose.

Os casos de Papilomatose Juvenil aqui relatados tiveram achados clinicoepidemiológicos semelhantes àqueles previamente relatados, sendo 100% com faixa etária menor que 20 anos, o que apesar da baixa casuística, representa uma idade média menor que a de Rosen, em que somente 36% são mais jovens.

Com referência à Papilomatose Juvenil e risco de câncer de mama associado aos familiares³, nenhuma correlação semelhante foi observada por nós. A pequena casuística dificulta discutir este importante aspecto da doença, em que a Papilomatose Juvenil pode ser encontrada na história familiar de câncer de mama.

Não encontramos carcinoma nem hiperplasia epitelial atípica coexistindo com Papilomatose Juvenil em nossa casuística, o que é diferente da série de Rosen⁴; o pequeno número de casos desta publicação pode explicar esta discrepância.

Rosen e col⁴. publicaram 2 casos de carcinoma subsequente à Papilomatose Juvenil após 8 e 9 anos de seguimento. Nenhum paciente em nossa série desenvolveu carcinoma após o diagnóstico; no entanto, nenhum dos três casos aqui relatados atingiu a idade de maior risco para câncer de mama, e nenhum tem seguimento superior a 4 anos, o que torna insuficiente a avaliação.

Concluindo, este trabalho visa apresentar três casos de Papilomatose Juvenil, enfatizando que, segundo dados da literatura, pacientes portadoras deste tipo de tumor, bem como os familiares das mesmas, podem ser considerados de risco para o carcinoma da mama.

KEY WORDS

Ductal papillomatosis;
Precancerous breast lesions.

ABSTRACT

JUVENILE PAPILLOMATOSIS OF THE BREAST

Three cases of multiple breast papillomas are presented. This condition was treated by excision after definitive diagnosis and the patients are well three and four years after treatment, without evidence of recurrence. The clinicopathological features of the rare condition are discussed.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ROSEN PP. Papillary duct hyperplasia of the breast in children and young adults. *Cancer* 1985; 56:1611-1617.
2. OBERMAN HA. Breast lesion in the adolescent female. *Pathol Ann* 1979; 14:175-201.
3. ROSEN PP, LYNGHOLM B, KINNE DW, BEATTIE EJ. Juvenile papillomatosis of the breast and family history of breast carcinoma. *Cancer* 1982; 49:2591-2595.
4. ROSEN PP, HOLMES G, LESSER ML, KINNE DW, BEATTIE EJ. Juvenile papillomatosis and breast carcinoma. *Cancer* 1985; 55:1345-1352.

5. ROSEN PP, CANTRELL B, MULLEN DL, DEPALO A. Juvenile papillomatosis (Swiss cheese's disease) of the breast. *Am J Surg Pathol* 1980; 4:3-12.

Endereço para correspondência:

João Bosco Ramos Borges
Avenida 12 de outubro, 45
18030-380 - Santo André - SP



Jorge Villanova Biazus
 Diego de Mendonça Uchôa
 Yherar Lavic S. Guerin
 Márcia Barcaro
 Beatriz M. Assis Brasil
 José A. Cavaleiro
 Eliane G. Rabin
 Carlos H. Menke

CARCINOMA DE MAMA COM METAPLASIA OSTEOCARTILAGINOSA

Rev bras Mastol 1997; 7:93-95

*Trabalho realizado no Hospital
 das Clínicas de Porto
 Alegre.*

UNITERMOS

Metaplasia heteróloga;
 Metaplasia osteocartilaginosa;
 Câncer de mama.

RESUMO

Os autores relatam o caso de uma mulher com 72 anos que apresentava lesão tumoral de grande volume na mama direita. A paciente foi submetida à mastectomia radical modificada. O exame histopatológico revelou tratar-se de um carcinoma ductal infiltrante com metaplasia osteocartilaginosa, uma neoplasia de rara ocorrência entre os carcinomas de mama. O conhecimento das peculiaridades clínicas e histopatológicas da lesão é importante no sentido de oferecer o tratamento correto às pacientes, apesar de a conduta e evolução nestes casos não estar estabelecida de forma definitiva na literatura. A importância se fundamenta na raridade do caso e na contribuição de mais um relato para o futuro entendimento e manejo dessa patologia.

INTRODUÇÃO

Dentre a vasta constelação de tipos de neoplasias mamárias, os carcinomas com metaplasia heteróloga compreendem uma pequena porção. Dessa baixa

freqüência, advém a dificuldade de uniformidade de tratamento, do entendimento de seu comportamento biológico e do seu prognóstico.

Neste relato de caso, apresentamos um carcinoma ductal mamário com metaplasia osteocartilaginosa

composto por células ductais malignas pouco diferenciadas e por um extenso componente osteocartilaginoso, que é o tipo de metaplasia heteróloga mais freqüente.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente com 72 anos, feminina, menarca aos 12 anos e menopausa aos 54 anos, nulípara, relata que, 6 meses antes de procurar atendimento médico, percebeu nódulo em mama direita. Ao exame, foi encontrado nódulo endurecido em quadrante superior externo da mama direita, com 10,0 x 5,0 cm, indolor à palpação, móvel, sem secreção mamilar, alterações cutâneas, retrações ou abaulamentos. Realizou mamografia que demonstrou calcificações intracanaliculares esparsas bilaterais e, no quadrante superior interno da mama direita, volumosa lesão tumoral densa com calcificações e margens pouco definidas. A punção da tumoração foi positiva para células malignas. Ecografia abdominal e raio X de tórax foram normais. Cintilografia óssea com ^{99m}Tc-MDP evidenciou hipercaptação do radiotraçador ao nível da lesão tumefaciente na porção anterior do hemitórax direito. Realizou-se mastectomia radical modificada. O exame anatomopatológico mostrou grande massa tumoral nodular pardacenta, com áreas brancacentas e amareladas, firme, medindo 11,0 x 8,5 x 5,5 cm e que chegava junto ao limite profundo. O diagnóstico foi de carcinoma ductal infiltrante com metaplasia osteocartilaginosa, grau III de Scarff-Bloom e Richardson, com margens cirúrgicas comprometidas e ausência de metástases nos 15 linfonodos axilares examinados.

DISCUSSÃO

A metaplasia homóloga ou mais raramente heteróloga, em carcinomas mamários, já foi descrita não só em carcinomas ductais pouco diferenciados como também em diversos outros tipos histológicos de tumores de mama, como os carcinomas medular³, tubular ou ductal bem diferenciado^{1,3} e mucinoso³. Existem ainda outros tipos mais raros de metaplasia heteróloga como: estroma mixóide com ou sem células fusiformes e estroma anaplásico com células gigantes^{2,5}. Metaplasia adiposa, angiosarcomatosa e rabdomióide também têm sido descritas³.

Considerando-se que carcinoma é uma neoplasia de origem epitelial por essência, quando a expressão

metaplasia heteróloga é aplicada em conjunto, significa que as células epiteliais malignas se transformam, passando a apresentar características diferentes das células das quais se originaram (metaplasia), e que estas células transformadas são de aspecto pseudo-sarcomatoso (heterólogo). Entre os tipos heterólogos, a metaplasia osteocartilaginosa é a mais freqüente, com aproximadamente 0,2% de incidência. Mais comumente, entretanto, os carcinomas mamários fazem metaplasia escamosa (homóloga), estando sua freqüência em torno de 3,7%³.

O padrão histológico das metástases dos carcinomas heterólogos para os linfonodos axilares tende a mostrar, com raras exceções, o componente epitelial, enquanto que o componente pseudo-sarcomatoso aparece com maior freqüência em recidivas locais na parede torácica e em metástases viscerais. Pulmões, ossos, sistema nervoso central e fígado são os locais mais acometidos quando da disseminação à distância^{2,4}.

Com relação à célula que origina a metaplasia heteróloga nestas neoplasias, a literatura ainda é controversa, e este componente, através de estudos imuno-histoquímicos e de microscopia eletrônica, já foi descrito como derivado diretamente das células epiteliais ductais, das células mioepiteliais ou ainda das células com características intermediárias entre as células epiteliais malignas e as do componente metaplásico como muitos estudos têm demonstrado^{1,3,5}. Os trabalhos que aplicaram imuno-histoquímica têm mostrado uma co-expressão de marcadores epiteliais (citoqueratinas e antígeno de membrana epitelial) e marcadores mesenquimais (vimentina) nas células neoplásicas epiteliais e metaplásicas, contribuindo para a dificuldade de compreensão desses tumores. Um consenso, entretanto, parece ser a não-expressão de receptores hormonais nestes carcinomas, provavelmente pela pouca diferenciação que a maioria deles apresenta^{1,2,5}.

Estes tumores, apesar de apresentarem-se numa faixa etária semelhante e ao exame clínico parecerem carcinomas mamários convencionais, tendem a ter um maior tamanho por ocasião do diagnóstico, variando de 3,0 a 4,0 cm de diâmetro médio^{1,2,5}. A despeito do tamanho, no entanto, geralmente apresentam linfonodos axilares negativos, estando a freqüência de metástases axilares em torno de 25% dos casos². Não tem sido clara também a correlação entre o envolvimento axilar com sobrevida e a recorrência local. É provável que a ausência de metástases para linfonodos axilares, em carcinomas mamários com metaplasia, não tenha uma implicação tão favorável como acontece com os outros tipos de carcinomas mamários².

Apesar da diversidade das modalidades de tratamento já realizadas, da dificuldade de uma boa estratificação dos pacientes e do baixo número de longas séries de casos até agora publicados, é pertinente fazer algumas considerações sobre o comportamento dessas neoplasias. Esses tumores parecem apresentar um prognóstico pior em relação aos carcinomas mamários usuais, especialmente se forem de um tamanho avantajado (> de 4,0 cm), se o componente metaplásico pseudo-sarcomatoso preponderar sobre o componente epitelial e se o grau tumoral desse componente epitelial for alto². Provavelmente, o impacto negativo sobre o prognóstico

que a metaplasia heteróloga impõe muito se deva também ao fato de que o componente epitelial destes carcinomas é de baixa diferenciação e não só pela simples presença, em maior ou menor quantidade, do componente pseudo-sarcomatoso. Os carcinomas com metaplasia escamosa (homóloga), por exemplo, são em geral bem-diferenciados e têm um prognóstico praticamente igual aos carcinomas ductais convencionais. A maioria dos casos de metaplasia heteróloga foi tratada com mastectomia radical modificada, e esta parece ser a alternativa de tratamento mais adequada no momento. O papel da radioterapia e da quimioterapia permanece indefinido^{2,3,5}.

KEY WORDS

Heterologous metaplasia;
Osteochondrogenous metaplasia;
Breast cancer.

ABSTRACT

CARCINOMA OF THE BREAST WITH OSTEOCHONDROGENOUS METAPLASIA

The authors report the case of a 72-year-old woman presenting a huge tumoral lesion in her right breast. The patient was submitted to modified radical mastectomy. Histopathological examination confirmed an infiltrating ductal carcinoma with osteochondrogenous metaplasia, a rarely occurring neoplasia among breast carcinoma. It is important to know the pathology's clinical and histopathological peculiarities for a correct treatment, although both conduct and evolution in these cases are not conclusively described in present literature. The rarity of the case and the contribution of another report are important for further understanding and handling of this pathology.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AN T, GRATHWOHL M, FRABLE WL. Breast carcinoma with osseous metaplasia: an electron microscopic study. *Am J Clin Pathol* 1983; 80:127-132.
2. KAUFMAN MW, MARTI JR, GALLAGER HS, HOEHN JL. Carcinoma of the breast pseudosarcomatous metaplasia. *Cancer* 1984; 53:1908-1917.
3. ROSEN PP, OBERMAN HA. Atlas of tumor pathology. Tumors of the mammary gland. Washington, Armed Forces Institute of Pathology. 1993; 194-203.

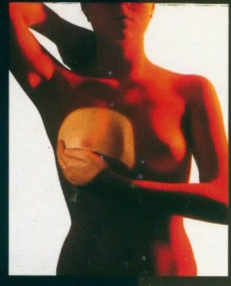
4. WARGOTZ ES, DEOS PH, NORRIS HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. II. Spindle cell carcinoma. *Hum Pathol* 1989; 20:732-740.
5. WARGOTZ ES, NORRIS HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. I. Matrix-producing carcinoma. *Hum Pathol* 1989; 20: 628-635.

Endereço para correspondência:

Jorge Villanova Biazus
Rua Ramiro Barcelos, 2.350/sala 600 C-6º andar
90035-003 - Porto Alegre - RS

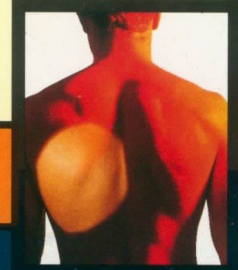


VINO RE LBINA

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

VALIDADE DO RASTREAMENTO MAMOGRÁFICO EM MULHERES COM MENOS DE 50 ANOS

Carlos H. Menke

ARTIGOS ORIGINAIS

INFLUÊNCIA DA HISTÓRIA FAMILIAR NA EVOLUÇÃO DO CÂNCER DA MAMA

*Maria Salete Costa Gurgel, Julia Yoriko Shinzato,
José Fernando Pereira Arena*

FATORES ASSOCIADOS À PERDA DE SEGUIMENTO DAS PACIENTES TRATADAS DE CÂNCER DE MAMA

*Ruffo de Freitas Júnior, Luiz de Paula Silveira Júnior,
Arineide Barreto Carneiro, Luiz Fernando Jubé Ribeiro,
Geraldo Silva Queiroz*

MAMA DE BAIXA TRADUÇÃO RADIOLÓGICA

*Rubens Murilo de A. Prudência, Érico Antônio Daia,
Ivanildo Archangelo Júnior, Maria Alice Teixeira A. Monteiro,
Carlos Alberto Scatolin*

BLOQUEIO ANESTÉSICO INTERCOSTAL EM CIRURGIAS MAMÁRIAS

*Alessandro Cury Ogata, Emerson Wander Silva Soares,
Claudinei de Arruda Cruz, Henriette Müller, Sheizi Ono,
Rubens Silveira de Lima*

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

QUIMIOTERAPIA DE ALTAS DOSES E TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE MEDULA ÓSSEA NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA: REVISÃO DA LITERATURA E EXPERIÊNCIA PRELIMINAR DO GRUPO DE QUIMIOTERAPIA DE ALTAS DOSES DO HOSPITAL SAMARITANO

*Auro del Giglio, Hélio Pinczowski, Olavo, Feher, Paulo C.S. Varella,
Isabel A. Dimambro, José Roberto Luzzi, Paulo Augusto Neves,
Luciano José Megale Costa*

SOLUÇÃO DE MILTEFOSINE: UMA DROGA PARA O TRATAMENTO DAS METÁSTASES CUTÂNEAS DO CÂNCER DE MAMA

Gilson L. Delgado

RELATO DE CASO

PAPILOMATOSE JUVENIL DE MAMA

*João Bosco Ramos Borges, Telma Guarisi, Edna Cappi Maia, Álvaro
Afonso C. Lélis, Álvaro da Cunha Bastos*

CARCINOMA DE MAMA COM METAPLASIA OSTEOCARTILAGINOSA

*Jorge Villanova Biazus, Diego de Mendonça Uchôa,
Yherar Lavic S. Guerin, Márcia Barcaro, Beatriz M. Assis Brasil,
José A. Cavalheiro, Eliane G. Rabin, Carlos H. Menke*