



Antônio Franco Montoro
José Solis Rivera
Flavio Franco Montoro

Trabalho realizado na
Clínica Franco Montoro
de São Paulo.

CARCINOMA MAMÁRIO NA MULHER JOVEM ATÉ 35 ANOS

Rev bras Mastol 1998; 8:21-25

UNITERMOS

Câncer de mama;
Idade jovem;
Incidência;
Sobrevida;
Gravidez.

RESUMO

Os autores apresentam a experiência acumulada após o seguimento de 68 pacientes portadoras de carcinoma de mama diagnosticadas até 35 anos, representando 8% da incidência total do câncer mamário feminino. Quando foi procedida a divisão do período de 25 anos para dois subperíodos entre 1970-1982 e entre 1983-1995, constatou-se que a ocorrência relativa nessa faixa etária baixou de 10,3% para 5,7% e é sugestiva que o aumento real de câncer de mama não resulte da elevação da incidência na paciente jovem. Os resultados terapêuticos obtidos no acompanhamento das pacientes foram analisados em função do comprometimento axilar provocado pela neoplasia mamária e ficaram próximos dos verificados nas pacientes mais idosas. O mesmo foi observado com o índice de bilateralidade. A associação com gravidez, mais freqüente nessa faixa etária, também não demonstrou queda nas taxas de sobrevida, desde que a axila tenha sido rotulada como negativa na época do tratamento cirúrgico inicial.

INTRODUÇÃO

Com exclusão das neoplasias cutâneas, cujo grau de malignidade é relativamente baixo em virtude da alta freqüência dos carcinomas basais, de elevado percentual de cura, o carcinoma de mama lidera a incidência de câncer na mulher ocidental.

É universalmente reconhecida a crescente ocorrência em taxas alarmantes deste tipo de carcinoma¹. Nos últimos vinte anos, conforme divulga a American Cancer Society, a expectativa de câncer de mama nos Estados Unidos cresceu, em termos proporcionais, de uma entre 20

mulheres nos anos 70 para uma entre nove na atual década. Sua incidência na paciente jovem tem sido objeto de pesquisas que reavaliam a crença tradicional e pessimista de pior prognóstico com reduzidas taxas de cura observadas nas mulheres com até 35 anos de idade^{3,12}. Neste sentido, as publicações mais recentes apontam para números muito contraditórios. Maureen Chung e cols.² compararam os resultados obtidos, analisando, com estádios clínicos semelhantes, jovens com menos de 40 e diferentes grupos etários em diversas décadas até 80 anos. As conclusões desses pesquisadores indicaram taxas inferiores de sobrevida aos cinco anos para as pacientes mais jovens. Por outro lado, Jeffery & Weis⁴, em estudo

retrospectivo com revisão de literatura, declaram que o prognóstico do carcinoma de mama na jovem não é tão grave como se acreditava no passado. Mais objetivos, Spinelli e cols.¹³ correlacionaram a sobrevida após cinco anos com vários parâmetros, entre jovens com menos de 35 e idosas com mais de 65, para concluir que os fatores juventude e comprometimento axilar foram aqueles que mais contribuíram para elevação das taxas de mortalidade.

Nosso objetivo neste artigo é focalizar o nível de incidência e as taxas de cura logradas num grupo de 68 pacientes com até 35 anos, de um total de 845 mulheres tratadas durante 25 anos de atividade desta Clínica. Duas variáveis serão especialmente analisadas: estágio clínico pré-terapêutico e condição da axila na peça operatória. Esta casuística de malignidade, que excluiu dois exemplos de sarcomas, representa 8% do total das pacientes tratadas nesse período.

MÉTODO

O grupo foi classificado em função do estágio clínico da moléstia, pelo sistema TNM, no momento do tratamento das neoplasias. Conforme poderá ser visto na tabela 1, a maior frequência aconteceu com a categoria X, quando a paciente já havia sido previamente biopsiada e sem condições de avaliação da exata extensão do tumor primário (T). Tal categoria representou um percentual exagerado (45,6%) nas nossas pacientes.

A histologia acusou 88% da forma ductal, 6% para o tipo lobular e o 6% restante para condições não enquadradas nas categorias anteriores.

Os procedimentos cirúrgicos administrados (tabela 2) a essas 68 mulheres mostrou uma predominância de

Tabela 1
Estadio clínico em 68 pacientes

E.C.	Nº	%
0	1	1,4
I	6	8,8
II	16	23,6
III	11	16,2
IV	3	4,4
X	31	45,6
	68	100,0

Tabela 2
Procedimentos cirúrgicos em 68 pacientes

Técnica	Nº	%
Halsted	9	13,2
Patey/Auchincloss	45	66,2
QUART	10	14,7
Biopsia/tumorectomia	4	5,9
	68	100,0

2/3 para as mastectomias radicais modificadas, fossem elas do tipo Patey com preservação do grande peitoral ou segundo a técnica de Auchincloss, com conservação de ambos os músculos peitorais. As quadrantectomias mamárias, implantadas em nosso serviço a partir de junho de 1980, representaram apenas 14% do total. Todavia, se computadas somente as 32 pacientes operadas depois dessa data, o percentual de cirurgia conservadora ultrapassou 31% das jovens enquadradas neste grupo.

A axila mostrou-se comprometida em 54% dos casos, conforme poderá ser constatado na tabela 3. Em 63 pacientes foram examinados 1.367 gânglios, indicativos da média de 21,7 linfonodos por peça operatória. Entre as pacientes com axila positiva predominou o grupo com até 3 gânglios comprometidos, representando 15/63, ou seja, 23,8% das axilas estudadas.

Foi observada bilateralidade em quatro das 68 pacientes, ou seja, 5,8% dessa eventualidade. A dosagem dos receptores hormonais, que é prática de rotina no serviço desde 1977, foi também realizada quando havia neoplasia residual nas biopsias prévias executadas em outros serviços. Em vinte avaliações, verificamos 50% de tumores com receptores hormonais (HR) positivos. É oportuno ressaltar que o nosso critério de positividade para as dosagens dos HR situa-se em 30 fentomoles/mg de tecido neoplásico, em qualquer das duas condições, seja de estrógenos (ER), seja de progesterona (PgR).⁸

Tabela 3
Comprometimento axilar em 63 pacientes

Condição	Nº	%
Negativa	29	46,0
Positiva	34	54,0
1-3 Linfonodos (15)		
4-10 " (14)		
> 10 " (5)		
	63	100,0

Em quinze das 54 jovens cirurgicamente mutiladas, foi realizada reconstrução mamária após a mastectomia, ou seja, 27,7% das pacientes tratadas por procedimento radical. A maioria recebeu a correção tardiamente e em apenas duas foi executada reconstrução imediata.

Neste lote de 68 pacientes foram observados quinze casos de gravidez associada, indicativos de uma gestação para quase quatro jovens atingidas pelo carcinoma de mama.

RESULTADOS

Nossos resultados foram analisados em função da condição axilar nas pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico, que inclui complementação pela dissecação axilar, sempre realizada em todos os níveis conforme preconizado por Berg¹ e por um de nós modificado⁷.

No grupo das pacientes com axila negativa, 11% faleceram em menos de cinco anos de seguimento, 85,2% ultrapassaram esta marca sem recidivas e 66,6% superaram dez anos de sobrevida assintomática. Apenas uma jovem teve destino desconhecido.

Entre os casos com axila positiva, 54,8% morreram antes de completar cinco anos de acompanhamento, 38,7% ultrapassaram o mesmo período e somente 22,6% excederam dez anos livres da moléstia. Neste lote, em duas mulheres perdeu-se o seguimento.

Ainda com relação às pacientes com axila comprometida, entre aquelas com mais de quatro gânglios por peça, apenas 6,6% ultrapassaram dez anos de sobrevida assintomática, 20% superaram a marca dos cinco anos e 73% faleceram antes de completar esse mesmo período. Em contraposição, o grupo com até 3 linfonodos positivos exibiu uma sobrevida de 64% aos cinco anos, 42% atingiu a marca dos dez anos e 28,5% morreu antes de completar cinco anos de acompanhamento. Esses índices poderão ser melhor visualizados na figura 1,

que espelha os resultados observados em 55 pacientes após dez anos de tratamento.

DISCUSSÃO

A incidência do carcinoma mamário na paciente com até 35 anos tem sido objeto de abordagens nos mais recentes congressos internacionais de mastologia. No decurso de 1995, em Nottingham, Inglaterra⁶, e em Buenos Aires, Argentina¹¹, foram atribuídas taxas de ocorrência variando de 3,5% a 5,5% entre a população total feminina. Nossa casuística surpreendentemente acusou uma elevada taxa de 8% para a mesma faixa etária. Entretanto, levando em consideração que a observação dos nossos casos foi excessivamente longa, qual seja, de 25 anos, separamos nossas pacientes em dois lotes e constatamos que entre 1970 e 1982 localizamos 44 entre 425 neoplasias, que corresponderam a 10,3% da incidência total. No período seguinte, 1983-1995, com 24 pacientes entre 420 tratadas na Clínica, o índice baixou para 5,7% e tornou-se compatível com a presente experiência internacional.

Fazendo a correlação entre tal redução relativa na faixa populacional feminina mais jovem e a inegável elevação absoluta reconhecida nos dias atuais, verificamos que o crescimento na incidência do carcinoma de mama resulta de aumento que acontece entre 50 e 60 anos de idade. Nossa interpretação para este fato aponta como

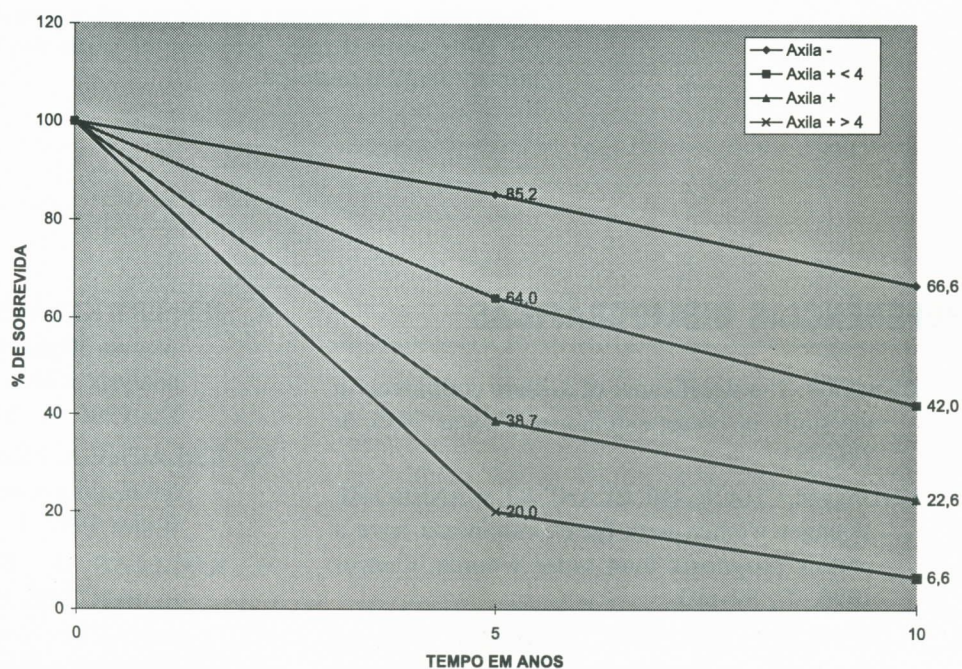


Figura 1 - Sobrevida em 55 pacientes com 10 anos de seguimento

responsável maior o fator ambiental como agente desencadeante na carcinogênese mamária e menor participação do fator genético predisponente.

Quanto ao estadiamento clínico de nossas pacientes, chama a atenção o percentual muito elevado (45,6%) que chegou ao serviço com biópsia já executada, dificultando as tentativas de estimativa dimensional do tumor primitivo. Este é um fato ainda bastante comum nos tempos atuais e resulta da tendência do ginecologista que, ao se defrontar com um nódulo mamário na paciente jovem, opta pela sua remoção excessivamente confiante no seu caráter benigno, sendo simultaneamente muito cauteloso pela não execução da mamografia em faixa etária inconveniente.

Com referência à bilateralidade do carcinoma de mama ocorrido neste grupo de pacientes, cujo índice

chegou a cerca de 6%, ela é menor, embora próxima daquela por nós encontrada na média das demais faixas etárias (6,9%) da nossa casuística⁹.

A idade vivida pelas nossas pacientes tornou-as mais vulneráveis à ocorrência de gravidez associada à malignidade. Esta associação aconteceu em quinze das 68 mulheres estudadas. Tais gestações, em seis oportunidades, surgiram após o diagnóstico de carcinoma que foi convenientemente tratado. As nove gestações restantes surgiram de maneira simultânea ou em fase anterior e menor de um ano precedendo o diagnóstico de malignidade mamária. Assim como já demonstramos em artigo anterior¹⁰, é a ausência de comprometimento axilar o parâmetro indicativo de melhor prognóstico para o controle da doença. Quatro das nossas pacientes, todas com axila negativa, superaram dez anos de sobrevida assintomática.

KEY WORDS

Breast cancer;
Young women;
Incidence;
Survival;
Pregnancy.

ABSTRACT

MAMMARY CARCINOMA IN YOUNG WOMEN UP TO 35 YEARS OLD

The authors present their experience in treating 68 patients with breast carcinoma diagnosed when 35 years old or younger, which constituted 8% of the total incidence of mammary carcinoma during the past 25 years. Subdividing this time into two periods between 1970-1982 and 1983-1995 a decreased occurrence from 10.3% to 5.7% was observed, seeming that the present increase in the breast cancer is not related to younger women. The therapeutic results obtained in their follow-up were evaluated according to the axillary involvement produced by the neoplasia. They were found to be near to those generally observed in older patients. The same happened with bilaterality rate. Pregnancy association, often seen during this age, was not responsible for lower survival rates, provided the axilla was found negative at the time of the primary surgical treatment.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BERG JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer* 1955, 8: 776-781.
2. CHUNG M, CHANG HR, BLAND KI, WANEBO HJ. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 1996, 77: 97-103.
3. GARFINKEL L, BORING CC, HEATH CW. Changing trends. An overview of breast cancer incidence and mortality. *Cancer* 1994, 74: 222-227.
4. JEFFERY KM, WEIS P. Carcinoma of the breast in women 30 years old and younger: A retrospective analysis with a review of the literature. *Breast Dis* 1996, 9: 75-80.
5. KALACHE A, HORTON DA. Breast cancer in the developing world – an addressed challenge. *The Breast* 1992, 1: 124-128.
6. KOLLIAS J, ELSTON CE, ELLIS ID, ROBERTSON JR, BLAMEY RW. Invasive breast cancer in women aged < 35 years. The Nottingham experience. *The Breast* 1995, 4: 252 (abstract).

7. MONTORO AF, MONTEIRO DM. Comparative study of axillary involvement in surgical specimens: Halsted vs. Patey techniques. Breast 1978, 4: 20-22.
8. MONTORO AF, RIVERA JS, MONTORO FF. Receptores hormonais e manipulação endócrina do carcinoma mamário. Femina 1993, 21: 816-825.
9. MONTORO AF, MONTORO FF, MONTEIRO DCM, RIVERA JS. Carcinoma mamário bilateral; Considerações acerca de 50 casos. RBGO 1995, 17: 613-617.
10. MONTORO AF. Gravidez e câncer de mama. J Bras Ginec 1993, 103: 249-252.
11. NAJUNE E, SCARANO E, URRUTIA D, LETIERIG et al. Cancer de mama en pacientes menores de 35 años. II Congreso Ibero Americano de Mastologia. Buenos Aires, 1995 (abstract).
12. ROSEN PP, LESSER MR, KINNE DW, BEATTIE EJ. Breast carcinoma in women 35 years of age or younger. Ann Surg 1984, 199: 133-142.
13. SPINELLI C, RICCI E, BERTI P, VIACAVA P et al. Relationship between five-year survival and age at diagnosis in breast cancer multivariate analysis. Breast Dis 1995, 8: 209-216.

Endereço para correspondência:

*Antônio Franco Montoro
Praça Amadeu Amaral, 47
01327-010 - São Paulo/SP*



Maurício Magalhães Costa
Jacir Luiz Balen

Trabalho realizado no Hospital
Universitário Clementino Fraga
Filho - UFRJ.

PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO

Rev bras Mastol 1998; 8:26-41

UNITERMOS

Câncer de mama localmente avan-
çado;
Quimioterapia anti-neoplásica;
Intensificação de dose.

RESUMO

Câncer de mama localmente avançado é uma forma clínica, que se caracteriza por tumor volumoso, geralmente maior que 5 cm, e extenso comprometimento axilar. Tem importante impacto social devido à sua alta incidência, aproximadamente 40% dos casos diagnosticados no Brasil, e por sua elevada mortalidade. A quimioterapia primária ou neoadjuvante trouxe uma série de benefícios teóricos e práticos, incluindo melhores condições de operabilidade e permitindo cirurgias conservadoras. O desenvolvimento de novos quimioterápicos, assim como medidas de suporte hematológico e anti-infeccioso têm permitido o uso de drogas antineoplásicas em altas doses, com melhores resultados no intervalo livre de doença e sobrevida global. A intensificação de doses de quimioterápicos e o transplante autólogo de medula óssea abrem grande perspectiva de melhor controle dessa doença.

EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é o mais comum entre as mulheres nos EUA, correspondendo a aproximadamente um terço dos casos de câncer estimados. Em 1996, aproximadamente 184.000 novos casos foram diagnosticados e calcula-se que 44.000 mulheres morreram da doença. A taxa de incidência foi 104,6 por 100.000 mulheres.¹

A incidência de câncer de mama aumenta com a idade (tabela 1) e aproximadamente 77% dos novos casos diagnosticados por ano são em mulheres acima de 50 anos. A mortalidade por câncer de mama também aumenta com a idade.¹

Tabela 1
Estimativa de novos casos de câncer de mama por idade – American Cancer Society – EUA – 1996

Idade	Estimativa	Percentual
20-29	510	0,3
30-39	8.700	4,7
40-49	33.400	18,1
50-59	30.900	16,8
60-69	40.000	21,7
70-79	44.700	24,3
>80	26.000	14,1
Total	184.210	100

Nos países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos, as cifras de incidência por câncer de mama variam de baixa a moderada (20 a 40 por 100.000 mulheres), com tendência à elevação. No Brasil, os coeficientes de câncer de mama em algumas regiões são próximos aos verificados em países desenvolvidos. O maior coeficiente é encontrado em Porto Alegre (76,2/100.000). A seguir situam-se os de São Paulo (65,5/100.000) e Fortaleza (61,6/100.000).^{5,21}

Os dados de incidência de câncer no Brasil são obtidos pela Coordenação de Programas de Controle de Câncer (PRO-ONCO), órgão do Instituto Nacional do Câncer – Ministério da Saúde, através dos *Registros de Base Populacional*. A incidência estimada de câncer de mama para 1996 foi de 31.210 casos novos. O *Registro Nacional de Patologia Tumoral* verificou que o câncer de mama no Brasil representa 15,1% de todas as patologias malignas nas mulheres e é o mais freqüente, sendo responsável por 14,2% dos casos de óbitos por câncer em mulheres.⁵

A taxa de sobrevivência, em 5 anos, de pacientes portadoras de câncer de mama é inversamente proporcional à extensão da doença – quanto mais avançada menor a sobrevivência. As taxas por extensão da doença para todas as mulheres e suas freqüências são:¹

- tumores restritos à mama (locais) correspondem a 58% dos casos e têm taxa de sobrevivência de 96%;
- tumores comprometendo a mama e os linfonodos axilares homolaterais (locorregionais) correspondem a 32% e têm taxa de 75%;
- tumores metastáticos são 6% dos casos e apresentam taxa de 20%.

No Brasil, o câncer de mama representa um problema de saúde pública, não só pela sua alta incidência e mortalidade, mas principalmente pela forma como a doença predomina em nossa população. Fatores socio-culturais e econômicos determinam que nossas pacientes não tenham acesso à assistência de saúde primária e secundária adequada. Essas condições determinam que a maioria dos casos de câncer de mama seja diagnosticada em fase avançada, quando a chance de cura é pequena.

No Brasil, 40% das pacientes registradas nos centros hospitalares de câncer apresentam-se com câncer de mama localmente avançado (estádio III), enquanto nos países desenvolvidos estes casos correspondem de 10% a 15%.²⁸

BIOLOGIA DO CÂNCER

Carcinogênese

Câncer é um tumor que se infiltra através das barreiras do tecido normal até as estruturas adjacentes e então dissemina-se metastaticamente aos órgãos e tecidos distantes, levando o paciente invariavelmente ao óbito. A maioria dos cânceres origina-se de uma única célula, geneticamente alterada. As evidências dessa teoria baseiam-se fundamentalmente na propriedade de uma célula, injetada em um animal, ter a capacidade de iniciar o processo tumoral.²⁶

Instabilidade genética e progressão tumoral são as características básicas do câncer. Os produtos gênicos dos oncogenes possuem marcantes funções no crescimento e na diferenciação celular.³⁰ A ativação de protooncogenes pode resultar em hiperprodução de fatores de crescimento celular e proteínas reguladoras das funções nucleares. Protooncogenes podem ser ativados por mecanismos virais ou não-virais em seres humanos.³⁰

Estudos em tumores hereditários revelam a existência de oncogenes recessivos ou genes supressores, denominados antioncogenes.¹⁹ A inativação de genes supressores tem sido encontrada em um número crescente de cânceres humanos e, quase sempre, associada a perdas específicas de certos locos cromossômicos. Provavelmente, a anormalidade genética mais comum em tumores humanos seja a deleção de parte do cromossomo 17, o qual codifica a proteína p53, que por sua vez se constitui em um potente agente supressor do crescimento e da proliferação celular.³⁰

Os genes BRCA1 e BRCA2 parecem constituir-se em potentes genes supressores do câncer de mama. Mulheres que apresentam mutações germinativas no gene BRCA1 possuem risco de 85% a 90% de desenvolver câncer de mama em algum período de sua vida.³⁰ A região de localização do gene BRCA1 encontra-se no cromossomo 17q21. Recentemente, um segundo gene associado ao câncer de mama familiar, denominado BRCA2, foi localizado no braço longo do cromossomo 13. Sua mutação está relacionada ao aparecimento de câncer de mama em mulheres jovens e raramente correlaciona-se com o câncer de ovário.³⁰

Crescimento tumoral

O crescimento de uma população celular depende do tempo gasto para a realização do ciclo celular (tempo

decorrido entre duas mitoses sucessivas), da fração de crescimento (porcentagem de células que ativamente passam pelo ciclo celular) e da taxa de perda celular.

O crescimento tumoral, ou taxa de duplicação celular, inicialmente é rápido e exponencial. Com o aumento da massa tumoral, a taxa de crescimento cai, atingindo um platô, possivelmente por restrições de espaço, nutrientes e suprimento sanguíneo. Um tumor sólido apresenta um tempo de duplicação médio de 100 dias (70 a 130 dias). Um tumor de 1 cm³ (1 g) contém aproximadamente 10⁹ células e necessita duplicar-se 30 vezes para atingir esse volume. Uma célula neoplásica, para transformar-se em um tumor de 1 cm³, demora cerca de 9 anos; assim sendo, no momento do diagnóstico clínico, os tumores malignos são avançados em sua história natural.²⁶ Essas características são demonstradas em uma curva sigmoideal de crescimento tumoral denominada curva de Gompertz (Figura 1)²⁷.

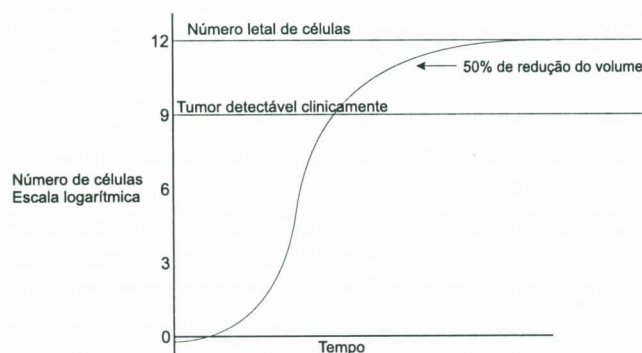


Figura 1 - Curva de Gompertz.

O tumor maligno dissemina-se pela ruptura da membrana basal epitelial. As células tumorais invadem a matriz extracelular, utilizando-se de processos mecânicos e bioquímicos³⁰. Durante a invasão local as células penetram nos vasos sanguíneos e linfáticos, sendo passivamente transportadas. Apesar do grande número de células neoplásicas circulantes, o número de metástases que se estabelece é pequeno. A maioria das células não sobrevive ao ambiente hostil da circulação. Para que uma metástase se estabeleça é necessário que as células se implantem satisfatoriamente e multipliquem-se no novo microambiente.¹¹ A recente identificação de um gene supressor de metástase, nm23, cuja expressão é marcadamente reduzida em tumores com alto potencial metastático, pode constituir-se futuramente em uma importante arma terapêutica no tratamento e prevenção de metástases.³⁰

HISTÓRIA NATURAL DO CÂNCER DE MAMA

A história natural de uma doença é o comportamento da patologia, na sua forma pura, em pacientes que não foram tratadas desde o diagnóstico até a morte.

Atuando sobre as células epiteliais ductais, os fatores etiológicos do câncer de mama promovem alterações genéticas e bioquímicas, que se traduzem inicialmente como hiperplasias, que podem, não obrigatoriamente, evoluir de típica para atípica, seguida de carcinoma *in situ*, progredindo até carcinoma invasor. Esse processo é resultante de um mecanismo sequencial de várias fases, eventualmente reversível, que é regulado por fatores estimulantes e inibidores³⁰.

A evolução do câncer de mama pode ser dividida em quatro fases:

- lesão precursora ou pré-maligna;
- lesão maligna restrita à mama;
- doença locorregional;
- doença disseminada.

As lesões pré-malignas caracterizam-se por alterações morfo-estruturais, em nível do epitélio lobular ou ductal, porém sem características de malignidade, podendo regredir ou evoluir para hiperplasias atípicas ou carcinoma *in situ*. No carcinoma *in situ*, as alterações celulares obedecem os critérios histopatológicos de malignidade, porém mantém-se íntegra a membrana basal.²

Ocorrendo invasão da membrana basal, surge o carcinoma invasor ou infiltrante. O crescimento tumoral da-se inicialmente dentro da glândula, através dos espaços de menor resistência, que são o tecido gorduroso, os espaços perineurais, trajetos venosos, linfáticos e as fâscias. A progressão do tumor compromete as estruturas vizinhas, levando à retração fibrosa da mama, dando origem à retração cutânea e ao edema de pele, que se manifesta clinicamente pelo aspecto de casca de laranja, inicialmente sobre o tumor e posteriormente estendendo-se por toda a mama. A evolução determina comprometimento da pele com ulceração e nódulos satélites.²¹

A partir da massa tumoral, as células neoplásicas atingem os linfáticos intramamários, formando êmbolos que seguirão o fluxo desses vasos até atingir a respectiva cadeia linfática. Na lesão locorregional há comprometimento da mama e dos linfonodos regionais, sejam os

axilares homolaterais e/ou os da cadeia da mama interna. No linfonodo, as células neoplásicas podem passar sem colonizá-lo ou proliferar-se, originando a metástase ganglionar, que pode provocar ruptura da cápsula e envolvimento da gordura periganglionar².

O câncer de mama pode se disseminar por via linfática, hematogênica ou de uma forma mista. A maioria das células neoplásicas circulantes não sobrevive e sua presença no sangue não constitui, obrigatoriamente, formação de metástase. A implantação e o desenvolvimento de células em sítios secundários depende de diversos fatores inibidores e facilitadores.³⁰ A interação entre as propriedades tumorais e os efeitos do hospedeiro determina que em certos órgãos haja um crescimento preferencial. No câncer de mama esses locais são os ossos, pulmões, fígado e cérebro.

Koscielny e col.²⁰ demonstraram que há uma relação linear entre o tamanho ou volume tumoral e o percentual de pacientes portadores de metástases a distância (Figura 2). Esses dados indicam que tumores de 5 cm têm um risco aproximado de 60% de associação a metástases sincrônicas.

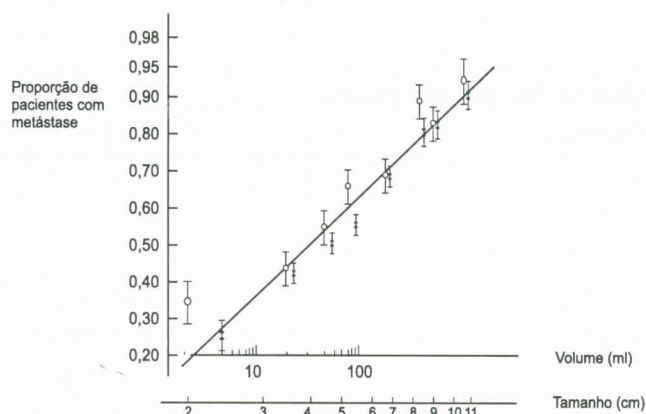


Figura 2 - Relação linear entre o tamanho do tumor e o potencial de metástases.

Câncer de mama localmente avançado

Câncer de mama localmente avançado (CMLA) é uma forma clínica que se caracteriza por tumor volumoso, geralmente maior que 5 cm, envolvimento linfonodal extenso ou comprometimento direto da pele ou parede torácica, sem metástases a distância^{1,21}.

Inclui várias formas de apresentações da doença, desde tumores pequenos com extenso comprometimento linfonodal (T0N2M0) até tumores volumosos sem comprometimento axilar (T3N0M0). Também incluído

nessa categoria está o câncer inflamatório, que é altamente agressivo (T4d)⁷.

Câncer inflamatório de mama é freqüentemente diagnosticado por critérios clínicos que incluem início rápido (duração menor que 3 meses), eritema, hipertermia, aspecto cutâneo de casca de laranja e edema de pele. Geralmente essas lesões são inespecíficas à mamografia, apesar da suspeita pelo intenso edema de pele, assim como não se individualiza tumor na mama, mas sim um infiltrado difuso. Comumente há êmbolos neoplásicos nos linfáticos da derme, mas não são patognomônicos⁷.

O CMLA é facilmente detectado pelo exame físico, apesar de protelado pelas pacientes. O longo período de evolução permite que tumores, mesmo de crescimento lento e indolente, progridam para metástases⁹.

Apesar de campanhas educacionais voltadas para o diagnóstico precoce, o CMLA continua um importante problema na prática clínica. No Brasil, a desinformação e a escassez de recursos técnicos e humanos adequados têm determinado uma alta incidência dessa forma de apresentação da doença.²⁸ Os registros hospitalares do Ministério da Saúde demonstram que 40% dos casos de câncer de mama são diagnosticados no estágio III.²⁸

Utilizando a classificação TNM da União Internacional contra o Câncer (tabela 2), esses tumores podem ser agrupados em cânceres de mama operáveis (IIIA) e inoperáveis (IIIB) (tabela 3). Os critérios de operabilidade baseiam-se nos princípios originais de Haagensen, que são tumores com extenso envolvimento da axila, comprometimento maior de pele, tumor fixo ou ulcerado⁷.

A análise da história natural dos casos de câncer de mama localmente avançado e da taxa de crescimento tumoral sugere que existe mais de um tipo de comportamento biológico. Estudos da taxa de mortalidade⁷ identificaram duas populações distintas. A primeira população (60% dos casos) possui tumores que poderiam ser descritos como de progressão lenta com uma taxa de mortalidade anual de 2,5%. Uma segunda população (40% dos casos) demonstra uma taxa de mortalidade de 25% ao ano.⁷

Na prática identificamos dois tipos de CMLA: um de crescimento lento, indolente, com lesão volumosa, circunscrita, sem comprometimento axilar expressivo (T3N0), que freqüentemente é ignorado pela paciente. O

Tabela 2
Classificação TNM da União Internacional contra o Câncer

T – Tumor primário

Tx	Não se pode avaliar o tumor primário								
T0	Não existem sinais de tumor primário								
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> , Doença de Paget								
T1	Tumor de diâmetro maior ou igual a 2 cm <table border="0" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>T1a</td><td>Diâmetro máximo menor ou igual a 0,5 cm</td></tr> <tr> <td>T1b</td><td>Diâmetro máximo maior que 0,5 cm, mas menor que 1 cm</td></tr> <tr> <td>T1c</td><td>Diâmetro máximo maior que 1 cm, mas menor que 2 cm</td></tr> </table>	T1a	Diâmetro máximo menor ou igual a 0,5 cm	T1b	Diâmetro máximo maior que 0,5 cm, mas menor que 1 cm	T1c	Diâmetro máximo maior que 1 cm, mas menor que 2 cm		
T1a	Diâmetro máximo menor ou igual a 0,5 cm								
T1b	Diâmetro máximo maior que 0,5 cm, mas menor que 1 cm								
T1c	Diâmetro máximo maior que 1 cm, mas menor que 2 cm								
T2	Tumor de diâmetro máximo maior que 2 cm, mas menor que 5 cm								
T3	Tumor de diâmetro máximo maior que 5 cm								
T4	Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à pele ou à parede torácica <table border="0" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>T4a</td><td>Extensão à parede torácica</td></tr> <tr> <td>T4b</td><td>Edema, ulceração de pele ou nódulos satélites</td></tr> <tr> <td>T4c</td><td>4a e 4b</td></tr> <tr> <td>T4d</td><td>Carcinoma inflamatório</td></tr> </table>	T4a	Extensão à parede torácica	T4b	Edema, ulceração de pele ou nódulos satélites	T4c	4a e 4b	T4d	Carcinoma inflamatório
T4a	Extensão à parede torácica								
T4b	Edema, ulceração de pele ou nódulos satélites								
T4c	4a e 4b								
T4d	Carcinoma inflamatório								

N – Linfonodos regionais

NX	Não se podem avaliar os linfonodos regionais
N0	Não se demonstram linfonodos regionais
N1	Metástases em linfonodos homolaterais móveis
N2	Metástases em linfonodos homolaterais fusionados ou fixos a estruturas
N3	Metástases em linfonodos da cadeia mamária interna

M – Metástases a distância

MX	Não se podem avaliar metástases a distância
M0	Não se demonstram metástases a distância
M1	Presença de metástases a distância

Tabela 3
Estadiamento do câncer de mama localmente avançado - TNM - UICC

Estádio IIIA (câncer de mama operável)

T0N2

T1N2, T2N2

T3N0, T3N1, T3N2

Estádio IIIB (câncer de mama inoperável)

T0N3, T1N3

T2N3, T3N3

T4N0, T4N1, T4N2, T4N3

outro tem comportamento biológico agressivo, evolução rápida, comprometimento axilar extenso e sinais inflamatórios (figura 3)¹².

Alternativas e resultados terapêuticos

Bloom e col.² demonstraram que pacientes portadoras de CMLA, não tratadas, tiveram sobrevida média de 2,7 anos, sendo que 18% sobreviveram 5 anos, 4%, 10 anos e 0,8%, 15 anos (figura 4).

A grande maioria das pacientes, portadoras de câncer de mama localmente avançado, terá progressão da doença e 95% dos casos morrerão por essa causa. A doença tende a evoluir local e sistemicamente. Em 73% ocorreram ulceração da pele e/ou penetração na parede torácica com

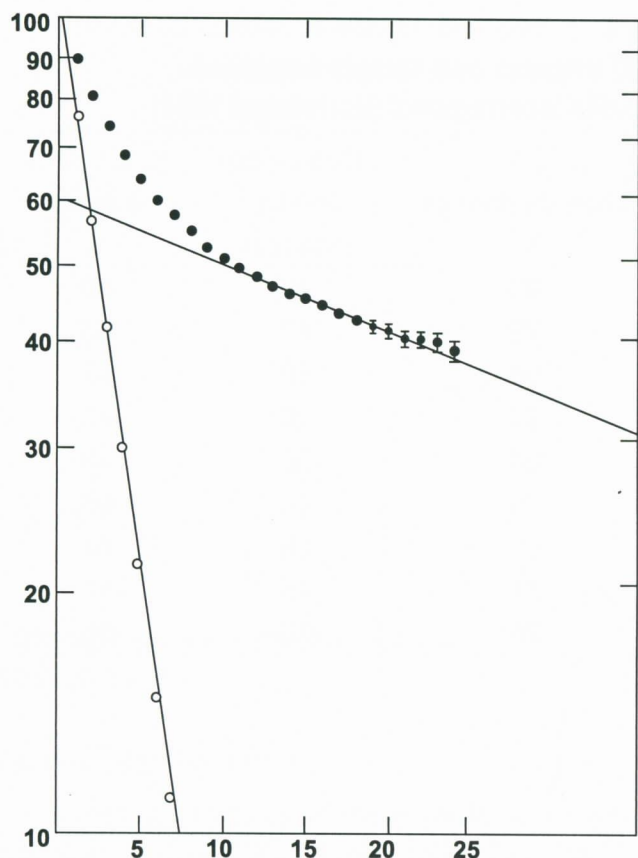


Figura 3 - Sobrevida relativa de pacientes com câncer de mama. Duas subpopulações são identificadas com comportamentos diferentes. Uma população (círculos cheios) tem uma taxa de mortalidade de 2,5% ao ano. A segunda (círculos vazios) tem mortalidade de 25% ao ano.

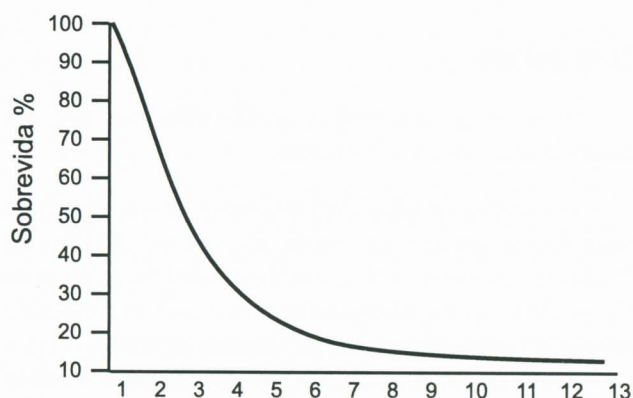


Figura 4 - Curva de sobrevida de pacientes com câncer de mama não tratados.

hemorragia e infecção secundária, levando à anemia e odor desagradável.⁷ Essa condição é extremamente desconfortável e anti-social, determinando uma péssima qualidade de vida.

O tratamento do câncer de mama localmente avançado tem por objetivo controle local e sistêmico da doença. A terapêutica locorregional, cirurgia e/ou radioterapia visam à redução tumoral local, porém isso tem um impacto pequeno na sobrevida da paciente.²⁴ Hortobagyi e col.¹⁶ fizeram uma metanálise de 30 trabalhos de terapia locorregional isolada de CMLA e concluíram que não houve diferença significativa na sobrevida de 5 e 10 anos em pacientes submetidas à cirurgia, radioterapia ou cirurgia mais radioterapia (figura 5). A taxa de sobrevida em 5 anos foi 32% e em 10 anos foi 20%. O intervalo livre de doença foi 8 a 12 meses e a sobrevida média foi 24 meses. No estágio III do câncer de mama há uma alta incidência de metástases subseqüentes, em torno de 70%, justificando essa baixa taxa de sobrevida na terapia locorregional isolada.¹⁶

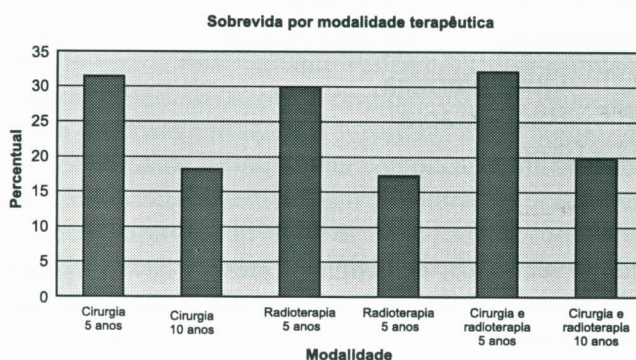


Figura 5 - Resultados de sobrevida global em 5 e 10 anos das pacientes tratadas com cirurgia, radioterapia e associação de cirurgia e radioterapia.

O caráter sistêmico da doença impõe a necessidade de associar terapêutica medicamentosa, seja quimioterapia e/ou hormonioterapia, na tentativa de aumentar o tempo livre de doença e a sobrevida geral.¹¹ A terapia combinada tornou-se o tratamento de escolha para pacientes com câncer de mama localmente avançado. Quimioterapia primária ou de indução, seguida de cirurgia, radioterapia e terapia sistêmica adjuvante é uma estratégia bem aceita.¹¹ A maioria dos tumores e linfonodos tem redução de mais de 50% de seu tamanho. Em 70% há diminuição de seu estadiamento clínico e 10% a 20% apresentam remissão completa da lesão¹⁶ (tabela 4).

Fatores prognósticos

São características preditivas do comportamento tumoral. A avaliação desses parâmetros é importante para uma terapêutica mais adequada. Tradicionalmente avaliamos o estadiamento, linfonodos axilares, tamanho tumoral, tipo histológico, grau de diferenciação e receptores hormonais. Mais recentemente, novos fatores

Tabela 4
Estudos de câncer de mama de estágio III tratados com terapia combinada.
Quimioterapia primária seguida de tratamento locorregional (Hortobagyi 1994)

Autor	Tratamento	Pacientes	Livre da doença %	Sobrevida	
				média (meses)	3 anos %
Delena	QT+RT+QT	110	83	36	50
Delena	QT+C	65	78	47	55
Hortobagyi	QT+RT+C+QT	52	94	65	65
Bedwinek	QT+RT+QT	22	78	28	40
Valagussa	QT+RT	72	64	30	43
	QT+RT+QT	126	75	42	60
	QT+C+QT	79	82	58	64
Schaake	RT+QT	34	71	45	59
Hortobagyi	QT+RT+C+QT	174	96	66	65

QT – Quimioterapia

RT – Radioterapia

C – Cirurgia

foram incluídos, tais como expressão de oncogenes, ploidia tumoral, fração de crescimento, p-glicoproteína e angiogênese.^{2,4,9,11,19}

Foram reportados vários estudos de fatores prognósticos em câncer de mama estágio III.^{19,29} Foram considerados fatores favoráveis à longa duração dos sintomas (> 6 meses) tumor primário circunscrito, boa resposta à quimioterapia ou radioterapia. São desfavoráveis tumores de evolução rápida (< 6 meses), tumor primário difuso, comprometimento cutâneo extenso e ausência de resposta objetiva à terapia complementar.²⁹

PRINCÍPIOS DA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

O objetivo primário da quimioterapia antineoplásica é destruir células malignas, preservando as normais. A maioria dos agentes antitumorais atua sobre células em divisão; porém, por não atuarem de forma específica, lesam tanto as células normais como as malignas. As doses terapêuticas normalmente empregadas são muito próximas das doses tóxicas, o que determina uma diferença tênue entre o sucesso terapêutico e a toxicidade inaceitável.³

O tratamento antitumoral pode ser curativo ou paliativo. A poliquimioterapia pode ser potencialmente

curativa em tumores testiculares, trofoblásticos, linfomas e alguns tumores pediátricos. O tumor de mama não é curável pela quimioterapia, mas seu uso poderá beneficiar a paciente, reduzindo a massa tumoral e os sintomas relacionados, prolongando e melhorando a qualidade de vida.³

Ciclo celular

A maioria das drogas antineoplásicas age em determinada fase do ciclo celular.

As células neoplásicas seguem as mesmas fases de crescimento que as células normais: G0, G1, S, G2 e M (Figura 6). A mitose (M), período de divisão real e o da síntese de DNA (S) são separados por dois intervalos de atividade metabólica, o da pré-síntese de DNA (G1) e pós-síntese de DNA (G2). Muitas células saem do ciclo celular reprodutivo, mantendo todavia a capacidade de retornar a qualquer momento (G0).⁹

Os agentes antitumorais podem agir em uma determinada fase do ciclo celular (ciclo-específico/fase-específica); não especificamente em uma fase, mas no ciclo como um todo (ciclo-específico/fase-não-específica); ou não agir necessariamente em fases de crescimento celular, mas nas células em repouso (G0), os chamados ciclos-não-específicos.¹¹

Cinética celular do câncer de mama

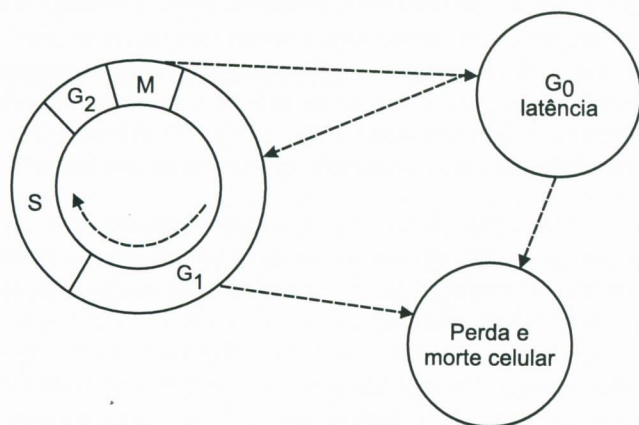


Figura 6 - Ciclo celular.

Farmacologia dos quimioterápicos antineoplásicos

Agentes alquilantes

Constituem um grupo de drogas que têm em comum a ação através da reação de alquilação. Essa reação caracteriza-se pela formação de ligação covalente estável entre um grupo alquil ($R-CH_2-CH_2$) e um constituinte celular, em geral um ácido nucléico. Os efeitos citotóxicos e mutagênicos são conseqüentes à interação dos agentes alquilantes e o DNA celular⁹.

Os agentes alquilantes são ciclo-específicos, mas não-fase-específicos. Fazem parte desse grupo a mostarda nitrogenada, ciclofosfamida, melfalan, clorambucil e cisplatinum.

Causam mielodepressão e efeito emetizante moderados. Em doses altas podem causar cistite hemorrágica. Também podem determinar alopecia, azoospermia, irregularidade menstrual e hiperpigmentação da pele⁹.

A dose recomendada de ciclofosfamida é 500 mg/m² EV a cada 21 dias.

Agentes antimetabólitos

Os agentes antimetabólitos exercem seu efeito principalmente por bloquearem bioquimicamente a síntese de DNA. Portanto são restritos à fase S de síntese do ciclo celular (ciclo e fase-específicos). Fazem parte deste grupo o 5-fluorouracil e o metotrexato. A dose utilizada rotineiramente de 5-fluorouracil é 500 mg/m² a cada 21 dias.

Causam mielodepressão, mucosite, náusea, vômitos, diarreia e manchas escuras nas unhas⁹.

Antibióticos antiláblicos

São drogas geralmente ciclo-não-específicas, que atuam especialmente em tumores de crescimento lento, com baixa fração de duplicação. Agem principalmente por intercalarem-se com o DNA, impedindo sua duplicação e a produção de RNA mensageiro. As antraciclinas são antibióticos antiláblicos extraídos de espécies de *Streptomyces*. Os mais utilizados na prática clínica são a doxorrubicina e a epirrubicina¹¹.

Doxorrubicina

A doxorrubicina é um anel antraquinônico ligado a um aminoaçúcar. Intercala-se com os pares de bases de DNA, sendo ciclo e fase não específicos.

É mielotóxica, bastante vesicante, causa náuseas, vômitos, alopecia intensa e cardiotoxicidade, especialmente em doses cumulativas superiores a 550 mg/m². A cardiotoxicidade aguda é uma complicação distinta da miocardiopatia congestiva crônica. Alterações agudas no eletrocardiograma e arritmias diversas podem ocorrer nos primeiros dias após sua administração. Essas alterações são geralmente reversíveis e raramente necessitam da interrupção do tratamento. Já a cardiotoxicidade ocorrida com o acúmulo de dose é fatal em aproximadamente 50% dos casos. O principal fator de risco para a miocardiopatia é a dose cumulativa e, segundo Buzdar e col.⁶, a probabilidade é de 3% na dose de 400 mg/m² e de 18% na dose de 700 mg/m².

Alguns métodos diagnósticos têm sido utilizados para detectar precocemente a miocardiopatia induzida por antracíclicos: biopsia endomiocárdica, angiografia por radioisótopos (MUGA) e a ecocardiografia com avaliação da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE). A ecografia tem se mostrado, devido a sua praticidade, um método adequado de seguimento desses casos. Quedas de 20% na FEVE ou valor abaixo de 50% são sinais de alerta e devem determinar suspensão da droga⁶.

A dose terapêutica usual é 50 a 70 mg/2m EV a cada 21 dias⁴.

Epirrubicina

A epirrubicina ou 4-epidoxorrubicina é uma antraciclina de segunda geração que possui espectro de ação semelhante ao seu análogo, a doxorrubicina, porém com menor toxicidade.⁴ Devido à orientação alterada do grupo hidroxil na posição 4' da molécula de daunosamina, ela é metabolizada por glicuronização,

o que permite uma eliminação mais rápida da droga, além de meia-vida mais curta. É menos mielotóxica, emetizante, produz menor grau de alopecia e, principalmente, é menos cardiotoxica. Uma dose mediana cumulativa de epirrubicina com risco significativo de cardiotoxicidade é de 1000 mg/m².²⁴

A dose usual é 50 a 70 mg/m². Nos estudos clínicos comparativos com doses equimolares à doxorubicina, não houve diferença estatisticamente significativa nos efeitos terapêuticos, tanto como agente único ou combinado; entretanto, a toxicidade foi menor nos esquemas com epirrubicina. Recentemente doses altas de epirrubicina, entre 110 e 180 mg/m², vêm sendo testadas. Doses de até 120 mg/m² são bem toleradas, geralmente não necessitando associar fatores de crescimento celular.¹⁶

Resistência aos quimioterápicos

Um tumor pode apresentar resistência primária ou constitucional ao agente, ou combinação de agentes antiláblicos. É a incapacidade de responder ao tratamento desde o início da exposição à droga.⁴

A resistência secundária pode ocorrer pela própria heterogeneidade da população tumoral. A administração sucessiva do tratamento com eliminação de células sensíveis leva à proliferação de células resistentes, que passam a dominar a população tumoral. Este processo parece estar relacionado com a indução ou amplificação do gene MDR1.²²

Toxicidade aguda e tardia

Geralmente as células que estão se dividindo são mais suscetíveis aos efeitos de quimioterápicos que as células em repouso. A toxicidade é reflexo dos diferentes graus de lesão das células normais que estão efetivamente se dividindo na medula óssea, trato gastrointestinal, folículos pilosos e gônadas. Reações tóxicas menos comuns como fibrose pulmonar (bleomicina, bussulfan) e cardiotoxicidade (antraciclina) são droga-específicas.⁹

Mielossupressão

São comuns, durante a quimioterapia, profundas repercussões hematológicas.⁹ A morbidade e mortalidade associadas à mielossupressão estão relacionadas à pancitopenia.²⁶ Embora a anemia possa ser revertida com facilidade, granulocitopenia e trombocitopenia são de correção mais difícil, devido à curta vida média intravascular dos granulócitos e plaquetas.²⁶

O maior risco da mielossupressão é a granulocitopenia. Há uma relação direta entre o número de granulócitos e a intensidade e severidade das infecções.⁹ Com as doses habituais utilizadas no câncer de mama ocorre uma granulocitopenia máxima do 8º ao 10º dia (nadir), e normalização entre 17º e 21º dia do ciclo, possibilitando nova administração de quimioterápicos.⁹

Nos casos de excessiva mielossupressão deve ser feito ajuste com adiamento do ciclo ou redução da dose. Podem ser empregados fatores estimulantes de colônias de leucócitos, tais como G-CSF (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*) e GM-CSF (*Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor*). Os casos de neutropenia febril devem ser tratados com antibioticoterapia profilática.²⁶

Alterações gastrintestinais

Náuseas, vômitos e diarreia são manifestações comuns da quimioterapia por câncer. Reflexo condicionado pode levar a vômitos nas seis primeiras horas pós-administração da dose. Efeitos tardios podem ser bem controlados com antieméticos e corticóides. A paciente deve ser orientada a seguir dieta leve inicial e reposição generosa de líquidos.⁴

Alguns quimioterápicos, principalmente o metotrexato, são hepatotóxicos. A dosagem seriada da função hepática nas pacientes em uso do agente demonstrou alterações em 77% dos casos, não obrigando, entretanto, a interrupção do tratamento, com normalização após término da medicação em 90% dos casos.³

Cardiotoxicidade

Tem sido associada primariamente com os antracíclicos doxorubicina, epirrubicina e daunorubicina, mas também pode ser induzida por ciclofosfamida em altas doses. Ela pode apresentar-se como alterações eletrocardiográficas transitórias ou com miocardiopatia tardia, especialmente em pacientes com dose cumulativa de doxorubicina maior que 500mg/m².²² Monitoramento periódico da fração de ejeção ventricular esquerda pode detectar precocemente cardiotoxicidade e evitar consequências sérias e irreversíveis.⁴

Distúrbios menstruais

A paciente pré-menopáusia em quimioterapia apresenta frequentemente distúrbios menstruais, principalmente amenorréia, causados por uma insuficiência ovariana induzida por citotóxicos. Dosagens hormonais demonstram diminuição dos estrogênios e elevação das gonadotrofinas. Essas alterações tendem a

reversão após a suspensão dos medicamentos, principalmente em pacientes com menos de 40 anos.²⁶

Estado geral e nutricional

Estado geral e nutricional são muito importantes em relação à tolerância e toxicidade dos quimioterápicos. As caquéticas ou anoréticas suportam menos dose plena de quimioterapia e conseqüentemente apresentam pior resposta clínica. A correção desses distúrbios pode ser necessária antes de iniciar a terapêutica²⁶.

Efeitos tardios

Os efeitos tardios são menos conhecidos. Constituem motivo de grande preocupação, especialmente quando utilizados em pacientes jovens com bom prognóstico a longo prazo. O potencial leucemogênico de alguns quimioterápicos (agentes alquilantes) é bem conhecido, mas a taxa de neoplasias malignas pós-quimioterapia antineoplásica não aumentou em relação ao grupo controle²⁶.

Avaliação da resposta terapêutica aos agentes citotóxicos

Deve ser cuidadosa e freqüente. A falta de observação a essa regra pode acarretar ao paciente tratamentos desnecessários e tóxicos. A avaliação das respostas objetivas, que se faz em bases clínicas e radiológicas, deve ser feita através dos critérios definidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS)²⁶.

- **Resposta completa (RC).** É o desaparecimento completo de toda doença detectável clínica e radiologicamente por no mínimo quatro semanas.

- **Resposta parcial (RP).** É a redução de 50% da soma dos produtos dos dois maiores diâmetros perpendiculares das lesões mensuráveis bidimensionalmente, por um período mínimo de quatro semanas. A remissão parcial óssea exige uma redução parcial do tamanho das lesões líticas, sua recalcificação, ou a redução da densidade radiológica das lesões blásticas, por um período mínimo de quatro semanas.

- **Doença estável (DE).** Quando uma redução de 50% ou um aumento de 25% no tamanho do tumor não pode ser estabelecido.

- **Doença progressiva (DP).** Corresponde a um aumento de 25% ou mais na lesão tumoral mensurável, ou o aparecimento de novas lesões.

A quimioterapia antineoplásica induz alterações histológicas no tumor que se caracterizam por fibrose e necrose hialina (núcleolos bizarros, picnose e vacuolização citoplasmática)¹⁰. As diferentes intensidades desses fenômenos dificultam tanto a avaliação clínica como por imagem da resposta terapêutica. Estudos comparativos da resposta clínica, mamográfica e resposta anatomopatológica concordaram em 46% dos casos.²⁵ Fatores radiológicos como microcalcificações difusas e persistência de densidade mamográfica contribuem para essa discrepância. Estudo recente sugere a ressonância nuclear magnética como método mais sensível.¹⁴

Quimioterapia única ou combinada

Com o emprego isolado de citotóxicos no tratamento do câncer de mama avançado, o percentual de resposta foi de 20% a 35%. O pequeno índice de resposta terapêutica, associado a um maior risco de resistência, estimulou a adoção de protocolos combinando diferentes drogas.⁷ O uso de esquemas combinados aumentou a duração e o percentual de respostas favoráveis, em média 40% a 70% (tabela 5)⁹.

Os princípios da quimioterapia combinada são: 1) cada droga precisa ser ativa como agente único; 2) cada droga deve ter um mecanismo de ação independente, produzindo alteração diferente; e 3) a toxicidade geral não deve ser aditiva a ponto de reduzir o índice terapêutico¹¹.

Quimioterapia primária

As histórias bem-sucedidas no tratamento de câncer, como os linfomas, tumores testiculares e neoplasias pediátricas, envolveram quimioterapia, que resultaram em altas taxas de remissão completa (RC) e esse foi um pré-requisito essencial para a cura³.

Embora, por várias décadas, o tratamento de escolha do câncer de mama localmente avançado tenha sido a radioterapia seguida ou precedida de cirurgia, atualmente se reconhece que a extensão do tratamento local tem pouca influência na evolução dos casos e que a terapia sistêmica adjuvante diminui significativamente as taxas de recorrência local e aumenta a sobrevida global. Paralelamente, o emprego de quimioterapia em doses adequadas determina uma redução tumoral que permite um aumento na freqüência de cirurgias conservadoras, o que contribui para melhorar a qualidade de vida⁴.

Estudos experimentais em modelos animais ilustram os ganhos terapêuticos da quimioterapia primária em tumores localmente avançados.^{5,9} Foi concluído que:

Tabela 5
Taxa de resposta e duração média com agente único e combinação Carter

Agentes citotóxicos	Taxa de resposta %	Duração média (meses)
Agentes únicos		
Ciclofosfamida	34	7
L-PAM	22	3
5-FU	26	7
Metotrexato	34	8
Adriamicina	35	7
Agentes combinados		
CMFVP	50	11
CMF	64	10
FAC	74	15
FEC	73	16
C - Ciclofosfamida	M - Metotrexato	F - 5-FU
A - Adricimicina	P - Prednisona	E - Epirubicina
L-PAM - Melfalam	V - Vincristina	

• A incidência de doença metastática é diretamente proporcional ao tamanho do tumor e as taxas de cura, pela cirurgia, diminuem com o aumento da massa tumoral.

• A massa tumoral é o principal fator no planejamento e sucesso da quimioterapia antineoplásica.

• No tratamento combinado, quanto mais cedo for iniciada a quimioterapia, melhores os resultados.

Outros estudos experimentais demonstraram que, em vários modelos animais, a presença do tumor primário inibe e sua remoção acelera a proliferação metastática¹¹. Isso provavelmente ocorre por uma conversão de células em repouso (G0) em células proliferativas. Estudos posteriores demonstraram que a administração de quimioterapia pré-operatória reduziu essa conversão de G0, que isso teve um impacto no crescimento tumoral residual e que prolongou a sobrevida dos animais¹¹.

Estudos clínicos¹⁶ sugerem que a quimioterapia, prévia à radioterapia, tem várias vantagens. A probabilidade de controle local pela radioterapia depende do número de células clonogênicas residuais, que pode ser reduzido pela quimioterapia, assim como a redução tumoral pode também diminuir a proporção de células hipóxicas.

Segundo Bonadonna³, a estratégia de usar a quimioterapia como primeira modalidade de tratamento no câncer de mama localmente avançado apresenta uma série de vantagens teóricas:

- início precoce da terapia;
- poucas células resistentes;
- vascularização tumoral intacta;
- impedimento do crescimento tumoral pós-cirúrgico;
- controle de micrometástases;
- avaliação *in vivo* da resposta terapêutica;
- melhor controle local;
- menos cirurgias radicais;
- conservação mamária.

Os estudos clínicos com quimioterapia primária ou neoadjuvante iniciaram-se na década de 70. Desde então, inúmeros trabalhos foram publicados na literatura, documentando a eficácia dessa modalidade terapêutica nesse grupo de pacientes. Vários estudos demonstraram que mais de 50% das pacientes têm redução significativa da massa tumoral e linfonodos e que de 10% a 20% têm resposta clínica completa^{4,11}.

Esses tratamentos combinados são bem tolerados e não aumentam as taxas de complicações da cirurgia ou radioterapia⁸.

Diferentes protocolos clínicos de tratamento vêm sendo pesquisados. Há uma tendência ao emprego de poliquimioterapia com antracíclicos, devido à sua rapidez de ação e alta taxa de resposta clínica³. Estudos experimentais demonstraram que as antraciclinas são as drogas que atingem maiores níveis intracelulares³.

Foi introduzido em 1973, no Instituto de Tumores de Milão, o conceito de quimioterapia primária em câncer de mama e foram iniciados diferentes protocolos com associações de drogas e antraciclina^{16,30}. Os resultados demonstraram que a redução tumoral foi inversamente proporcional ao tamanho inicial do tumor, ou seja, menores tumores, maiores respostas. Houve resposta objetiva em 78% das pacientes e resposta clínica completa em 21% (tabela 6)⁴.

Estudos de sobrevida global concluíram que: (1) o benefício clínico em termos de sobrevida global e intervalo livre de doença é prolongado por até 20 anos após a cirurgia; (2) o uso de antracíclicos contribui para melhorar os resultados; (3) a intensidade de dose é uma importante variável prognóstica da resposta terapêutica; (4) tratamentos adjuvantes não estão associados com significativa morbidade iatrogênica; (5) a taxa de redução tumoral é o mais importante fator prognóstico. Consequentemente, para garantir taxas de sobrevida livre de doença duradoura, é necessário que se estabeleçam regimes de intensificação de doses que alcancem remissão anatomopatológica completa (tabela 7)^{4,7,16,17,30}.

Tabela 6
Taxa de resposta clínica após quimioterapia primária (Bonadonna - 1994)⁴

	Percentual de resposta (%) n = 227
Progressão	3
Doença estável	15
Resposta completa (RC)	21
Resposta completa + Resposta parcial	78
T < 4cm	79
T 4,1-5cm	82
T > 5cm	65
Pré-menopausa	76
Pós-menopausa	80

Tabela 7
Resultados de 5 anos após cirurgia com quimioterapia primária (Bonadonna - 1994)⁴

Resposta tumoral	Sobrevida global %
Resposta anatomopatológica completa	88
Resposta parcial	63
Doença estável	34
Total	77

Desde 1974, pacientes portadoras de câncer de mama estágio III foram tratadas, no M.D. Anderson Hospital, com regimes de poliquimioterapia primária com antracíclicos. Houve remissão clínica completa em 15% a 20% e resposta parcial em 50% a 60%. Aproximadamente 85% a 90% das pacientes tornaram-se livres de doença e um grande percentual teve bom controle local, apesar de progressão da doença a distância¹⁶.

Resposta tumoral à quimioterapia primária foi um importante fator prognóstico na sobrevida global e intervalo livre de doença. Pacientes que alcançaram resposta completa ou parcial tiveram melhor prognóstico que as com doença estável¹. Pacientes em que os linfonodos axilares foram histologicamente negativos tiveram os melhores prognósticos e a sobrevida foi comparável à de pacientes no estágio I¹.

Experiência brasileira também demonstra os benefícios da quimioterapia no câncer de mama operável. Hegg e col.¹⁵, do Centro de Referência da Saúde da Mulher – USP, estudaram 233 pacientes portadoras de câncer de mama operável (estádio I, II e IIIA) e utilizaram quimioterapia primária com esquema FEC, sendo epirrubina em dose convencional (dose de 50 mg/m²). Os resultados foram resposta objetiva total (todos os estádios) em 77%, sendo completas em 14% (RC) e parciais em 63% (RP). No grupo estágio IIIA houve resposta objetiva de 82%, sendo completa em 7% e parcial em 75%. Concluíram que a taxa de resposta objetiva foi inversamente proporcional ao tamanho do tumor e que 57% das pacientes tiveram redução da extensão da cirurgia.

Intensificação de dose

Estudos experimentais em câncer de mama e outras neoplasias demonstraram que altas doses de quimioterápicos são capazes de levar à remissão completa e cura²². O principal impedimento para a exploração da relação exponencial entre as drogas e a morte celular é a

toxicidade nos tecidos normais, principalmente a mielossupressão, que aumenta significativamente o risco de infecção e hemorragia⁹.

A mielossupressão prolongada induzida pelos quimioterápicos em altas doses e pela radioterapia pode ser minimizada pelo uso de transplante de medula óssea⁹ (alogênico, singênico ou autólogo) ou pela administração profilática de fatores estimulantes de colônias de leucócitos (G-CSF, IL-3, M-CSF e GM-CSF)²². A alta tecnologia, assim como os vultosos custos dificultam o emprego rotineiro de ambas as técnicas na prática oncológica⁹.

Estudos clínicos e laboratoriais mostraram que tumores de mama progridem, apesar de uma resposta inicial satisfatória, devido ao desenvolvimento de resistência às drogas. Uso experimental de altas doses de citotóxicos (5 a 10 vezes a dose convencional) foi capaz de induzir resposta objetiva em tumores previamente resistentes, confirmando a correlação que existe entre dose de quimioterápico e resposta tumoral^{16,17}.

Em 1984 Hryniuk e Bush¹⁷ introduziram o conceito de intensificação de dose, com o propósito de quantificar a relação dose-resposta, utilizando câncer de mama como modelo.

Estudos clínicos sugerem que a associação de um antracíclico associado a um agente alquilante e um antimetabólito seja a mais ativa no tratamento do câncer de mama¹⁶. As taxas de resposta dessa associação, em doses convencionais, variam de 40% a 60%. A epirrubicina comparada com a doxorrubicina, em doses equimolares, apresenta idêntica atividade antitumoral, porém com menor toxicidade cardíaca e hematológica¹⁶.

A dose ótima de epirrubicina para o tratamento do câncer de mama não está definida. O índice terapêutico (relação dose terapêutica x toxicidade) favorável da epirrubicina serviu como base para estudos clínicos com intensificação de dose, ou seja, elevação da dose até o máximo tolerável. Novos estudos estabeleceram uma dose máxima tolerável de 180 mg/m² de epirrubicina como agente único. Quando associada a outras drogas definiu-se 120 mg/m².³

As novas doses determinaram aumento na toxicidade hematológica, quando comparadas às doses convencionais, porém a duração da pancitopenia não foi prolongada⁴. A mielossupressão não esteve associada com infecções graves ou mortes, e raramente foi necessário o uso de fatores de crescimento hematopoiético⁴. A

toxicidade cardíaca, avaliada pela fração de ejeção ventricular esquerda, não revelou aumento em relação à dose convencional³. As taxas de resposta alcançadas com epirrubicina, com intensificação de dose, foram o dobro das doses convencionais^{7,10}. Concluiu-se que a utilização de epirrubicina, em altas doses, apresenta como vantagens a rápida resposta tumoral, melhores taxas de remissão e boa tolerabilidade^{16,30}.

As novas estratégias para o tratamento do câncer de mama têm por objetivos aumentar a chance de cura, diminuir as seqüelas terapêuticas e melhorar a qualidade de vida das pacientes.

Há várias razões biológicas e clínicas para o emprego de quimioterapia primária em câncer de mama localmente avançado (CMLA). Fisher e col.¹¹, em estudos experimentais, demonstraram que a quimioterapia pré-operatória previne a proliferação de células neoplásicas residuais à redução tumoral, suprime o crescimento tumoral e aumenta a sobrevida. Adicionalmente, o risco de células tumorais resistentes pode ser diminuído pela administração precoce de quimioterapia.

Esquemas terapêuticos com antracíclicos induzem resposta objetiva significativa e rápida em tumores localmente avançados de mama e prolonga a sobrevida global, quando o tratamento é seguido de cirurgia, radioterapia e quimioterapia adjuvante^{4,11}. Quimioterapia primária promove redução tumoral, diminuição do estadiamento clínico, propicia melhores resultados cirúrgicos estéticos e permite a avaliação da resposta tumoral, *in vivo*, a um determinado esquema terapêutico⁴.

A toxicidade celular induzida pelos quimioterápicos, principal obstáculo no tratamento do câncer, é minimizada pela sua administração precoce, flexibilização de doses, desenvolvimento de novas drogas e associação de fatores de crescimento hematopoiético. O emprego da intensificação de doses de agentes quimioterápicos menos tóxicos é uma tentativa racional de promover melhor resposta clínica com boa qualidade de vida⁴.

A resposta à quimioterapia primária é um importante fator prognóstico nas taxas de intervalo livre de doença e sobrevida global em pacientes portadoras de câncer de mama localmente avançado.²² Buzdar e col.⁶ verificaram nas pacientes que alcançaram resposta completa ou parcial melhor prognóstico que as com resposta menor ou progressão de doença. Nos casos em que a axila tornou-se, histopatologicamente, negativa para neoplasia, houve melhor prognóstico, e a sobrevida foi comparável ao estágio I. O maior número de linfonodos comprometidos aumentou o risco de recidiva.

Bonadonna e col.⁴ desenvolveram estudos com quimioterapia primária em câncer de mama e verificaram, nas pacientes que alcançaram resposta patológica completa, taxa de sobrevida global, em 5 anos, de 88%. Nos casos de resposta parcial, a taxa foi 63% e nas respostas menores (estável e progressão), 34%.

Vários esquemas terapêuticos têm sido tentados, com diferentes agentes citotóxicos, em pacientes com CMLA. Os protocolos, geralmente usando antracíclicos, apresentam taxas de resposta objetiva de 60% a 90% e sobrevida global média, em 5 anos, de 38%^{6,8}. Morrow e col.²⁴ verificaram resposta objetiva em 77% dos casos. Jacquillat e col.¹⁸ em 71%, sendo resposta completa (RC) em 30% e resposta parcial (RP) em 41% ($p < 0,005$). Calais e col.⁸ encontraram resposta objetiva em 60,8%, sendo RC em 20,2% e RP em 40,6%. Valagussa e col.²⁹ obtiveram resposta total em 62%, sendo completa em 7% e parcial em 55%. A sobrevida global também foi influenciada pela associação de quimioterapia primária. Shanta e col.²² verificaram no grupo tratado com quimioterapia pré-operatória uma sobrevida global em 5 anos de 60,6% e no grupo não tratado 47,5%. Resultados semelhantes foram publicados por Hortobagyi¹⁶ e Bonadonna⁴.

A redução tumoral, avaliada pela resposta anatomopatológica, é fator prognóstico mais importante que a resposta clínica. Bonadonna e col.⁴ verificaram que, quando não há evidência de tumor no sítio primário ao exame histopatológico, o prognóstico é excelente, principalmente se os linfonodos axilares também forem negativos. Feldman e col.¹⁰ observaram, em um grupo de pacientes sem doença residual na peça cirúrgica, um intervalo livre de doença (ILD) significativamente maior que no grupo com doença residual. O grupo sem doença residual teve um ILD de 61 meses, enquanto o outro grupo teve uma média de 22 meses.

McCready e col.²³ demonstraram que a presença e o número de linfonodos metastáticos é um dos mais importantes fatores prognósticos associados com sobrevida e ILD após quimioterapia primária para CMLA. Fisher e col.¹¹ verificaram, em casos de CMLA tratados exclusivamente com cirurgia, uma média de 12% das pacientes com linfonodos negativos. Fracchia e col.¹² encontraram, em 25% das pacientes tratadas com quimioterapia pré-operatória, ausência de metástases em linfonodos axilares.

A ausência de comprometimento linfonodal esteve significativamente associada com a resposta clínica e

anatomopatológica. Isto sugere que a redução de metástases em linfonodos axilares acompanha a redução do tumor primário e que o prognóstico dos casos de CMLA depende mais da quantidade de tumor residual, após a quimioterapia primária, que do tamanho inicial do tumor^{11,23}.

O exame físico, isoladamente, revela-se pouco confiável no acompanhamento e avaliação da resposta tumoral aos agentes citotóxicos. A ausência de massa palpável, após a quimioterapia, não é evidência confiável de ausência de doença, assim como o que se palpa muitas vezes não é mais o tumor, mas, sim, uma área de fibrose. Feldman e col.¹⁰ encontraram uma correlação pobre entre a resposta clínica e a anatomopatológica, onde apenas 50% dos pacientes com resposta clínica completa eram livres da doença sob critério histopatológico. Freitas Jr. e col.¹³ determinaram a acurácia do exame clínico em 86% com sensibilidade de 93% e especificidade de 29%.

Moskovic e col.²⁵ compararam a mamografia ao exame clínico como método de avaliação da resposta tumoral à quimioterapia primária. Verificaram correlação adequada em 79% dos casos e constataram persistência de microcalcificações e densidade mamária como principais obstáculos à avaliação. Gilles e col.¹⁴ empregaram a ressonância nuclear magnética como método de avaliação da resposta tumoral à terapia primária. Os resultados iniciais foram encorajadores e demonstraram boa correlação entre imagem e resposta histopatológica.

Desde que a quimioterapia primária foi introduzida no tratamento do câncer de mama localmente avançado, houve inegável benefício nos resultados clínicos e um importante passo na direção de cirurgias menos mutilantes. A perspectiva de preservação da integridade de seu corpo é o principal fator motivador, entre as mulheres, para campanhas educativas de prevenção e diagnóstico precoce do câncer de mama.

Novas modalidades terapêuticas como quimioterapia primária e sequencial com intensificação de doses têm determinado modificações nos resultados clínicos e, conseqüentemente, na terapêutica cirúrgica. A reinfusão de células hematopoiéticas primordiais autólogas coletadas da medula óssea, sangue periférico ou ambos possibilita a elevação das doses de agentes citotóxicos até níveis de doses limites de toxicidade não hematológica e permite doses máximas de transplante, o que abre uma grande perspectiva de cura para nossas pacientes.

KEY WORDS

Locally advanced breast cancer;
Primary chemotherapy;
Dose intensification.

ABSTRACT

PRINCIPLES OF THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

Locally advanced breast cancer (LABC) is defined by voluminous tumour, generally bigger than 5 cm, and extensive axillary nodal involvement. There is an important social impact due to the high incidence, about 40% of the cases diagnosed in Brazil, and high mortality. The neoadjuvant or primary chemotherapy brought several benefits to the management of LABC including better operability condition and lesser radical surgery. The development of new drugs, as well, hematological and anti-infectious support has allowed the use of high dose chemotherapy with better disease free and global survival. The dose intensification and the bone marrow autologous transplant open new perspectives for a better control of LABC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer facts and figures - 1996. Atlanta: American Cancer Society. 1996.
2. BLOOM HJG, RICHARDSON WW. Histologic grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1962;11: 359-377.
3. BONADONNA G. High risk breast cancer: from adjuvant to neoadjuvant chemotherapy. In FORTNER JG, RHOADS JE. Accomplishments in Cancer Research. General Motors Cancer Research Foundation. Philadelphia: Lippincott. 1994, 89.
4. BONADONNA G, VALAGUSSA P, BRAMBILLA C et al. Response to primary chemotherapy increases rates of breast preservation and correlates with prognosis (abstract 230). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994;13: 107.
5. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. PRO-ONCO. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro: PRO-ONCO. 1996, 13 p.
6. BUZDAR AU, MARSHA DM, HORTOBAGYI GN et al. Is chemotherapy effective in reducing the local failure rate in patients with operable breast cancer? *Cancer* 1990; 65: 394-399.
7. CADY B. Breast cancer in high risk patients. W. B. Saunders Company. New York: 1993.
8. CALAIS G, BERGER C, DESCAMPS P et al. Conservative treatment feasibility with induction chemotherapy, surgery and radiotherapy for patients with breast carcinoma larger than 3 cm. *Cancer* 74(4): 1283-1288.
9. CARTER SK. Principles of cancer therapy. New York: McGraw-Hill Book. 1982.
10. FELDMAN LD, HORTOBAGYI GN, BUZDAR AU et al. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res* 1986; 46: 2578-2581.
11. FISHER B. The evolution of paradigms for the management of breast cancer. A personal perspective. *Cancer Res* 1992; 52:2371.
12. FRACCHIA AA, EVANS JF, EISENBERG BL. Stage III carcinoma of the breast. A detailed analysis. *Ann Surg* 1980; 192:705-710.
13. FREITAS JR R, PAULINELLI R, QUEIROZ G, JORGE EA, RIBEIRO LF et al. Avaliação da resposta do câncer de mama localmente avançado em pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante. *Rev bras Mastol* 1996; 6:119-125.
14. GILLES R, GUINEBRETIERE JM, TOUSSAINT C, SPIELMAN M et al. Locally advanced breast cancer contrast enhanced subtraction MR imaging of response to preoperative chemotherapy. *Radiology* 1994; 191:833-638.
15. HEGG R, AGUIAR LF, PIATTO JR et al. Neoadjuvant chemotherapy (FEC) in operable breast cancer. *Abstr Proc Am Soc Clin Oncol*, 1994.
16. HORTOBAGYI GN. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. *Cancer* 1994; 74: 416-423.
17. HRYNIUK WM, BUSH H. The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1281-1287.

18. JACQUILLAT C, WEIL M, AUCLERC G et al. Neoadjuvant chemotherapy in the conservative management of breast cancer. A study of 205 patients. In: SALMON SE. Adjuvant therapy of cancer. Orlando: Grune & Stratton. 1987, 403-409.
19. KAUFFMANN M. Review of known prognostic variables. *Anti-Cancer Drugs* 1995; 6:25-30.
20. KOSCIELNY S, TUBIANA M, LE MG et al. Breast cancers: Relationship between the size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 1984; 49: 709-715.
21. MAGALHÃES COSTA M, NOVAIS DIAS E, SALVADOR SILVA HM, FIGUEIRA A. Câncer de mama para ginecologistas. Rio de Janeiro: Revinter. 1994.
22. MAGALHÃES COSTA M. Quimioterapia primária em câncer de mama localmente avançado. Estudo comparativo entre dois esquemas terapêuticos com intensificação de dose. Tese de doutorado. UFRJ. 1997.
23. McCREADY DR, HORTOBAGYI GN, KAU SW et al. The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Arch Surg* 1989; 124:21-25.
24. MORROW M, BRAVEMAN A, THALMO W et al. Multimodal therapy for locally advanced breast cancer. *Arch Surg* 1986; 121:1291-1296.
25. MOSKOVIC EC, MANSI JL, KING DM, MURCH CR, SMITH IE. Mammography in the assessment of response to medical treatment of large primary breast cancer. *Clin Radiol* 1985; 47: 339-344.
26. MURAD A, KATZ A. *Oncologia: bases clínicas do tratamento*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1996.
27. NORTON L. A Gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer Res* 1988; 48: 7067-7071.
28. REGISTRO HOSPITALAR DE CÂNCER: DADOS DO HOSPITAL DO CÂNCER DO INCA: PRO-ONCO. 1ª. ed. 1991.
29. VALAGUSSA P, ZAMBETTI M, BONADONNA G. Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer. Long term results following primary chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 1990; 15: 137-142.
30. WOOSTER R, NEUHAUSEN SL, MANGION Y et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265: 2088-2090.

Endereço para correspondência:

Maurício M. Costa
Rua Sorocaba 464 - sala 401
Botafogo
22271-110 - Rio de Janeiro/RJ



Laurival Antonio De Luca
Regina Paula Zambotti
Pedro Tobias
Gilberto Uemura
Fernando C. Schmitt

Trabalho realizado na Medicina
de Botucatu - UNESP.

TERAPÊUTICA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E CÂNCER DE MAMA

Rev bras Mastol 1998; 8:42-51

UNITERMOS

Reposição hormonal;
Menopausa;
Câncer de mama.

RESUMO

Os benefícios do tratamento de reposição hormonal (TRH) no climatério são inequívocos. A TRH aperfeiçoa a qualidade de vida, melhora a instabilidade vasomotora e os sintomas genito-urinários, e revigora os tegumentos. Mais importante, há evidências substanciais da sua ação protetora sobre o sistema cardiovascular e da sua influência positiva sobre o metabolismo ósseo, dificultando a reabsorção e com isso prevenindo a osteoporose. A despeito dessas favoráveis indicações, perdura, entre o público leigo e mesmo entre cirurgiões e oncologistas pouco familiarizados com a menopausa, desconfiança dos fármacos hormonais utilizados na menopausa. Muitos médicos temem que os estrogênios possam aumentar a incidência de câncer de mama. Este relatório tem como objetivo abordar as controvérsias entre reposição hormonal e câncer de mama, discutir o tema à luz dos conhecimentos atuais e sugerir, tendo como base fatores de risco, critérios para adequada prescrição da TRH nessas circunstâncias. O câncer de mama é a neoplasia mais freqüente na mulher, e no Brasil é a primeira causa de morte por tumores malignos. Nos Estados Unidos só perde para o câncer de pulmão como causa de morte. Em que pese a existência na literatura de opiniões que incriminam os estrogênios como agente de risco para câncer de mama, os resultados de numerosos estudos epidemiológicos têm sido contraditórios, a maioria demonstrando que não há influência da TRH na maior incidência de câncer de mama. As investigações clínicas têm sido favoráveis. Pelo menos nos países ocidentais há consenso emergente de que a TRH não tem influência sobre o aumento de incidência de câncer de mama quando o tempo de uso não ultrapassa 8 a 10 anos. O risco em períodos mais longos de uso da TRH é pequeno entre 10 e 15 anos e aumenta após 15 anos. Entretanto, alguns subgrupos de mulheres merecem atenção especial: as que têm antecedentes familiares de primeiro grau e as portadoras de lesões proliferativas atípicas do epitélio ductal. Esses fatores aumentam o risco, e a conjunção deles o elevam consideravelmente. A reposição hormonal é muito discutível nessas situações e, a menos que haja adequado esclarecimento das pacientes e que elas dêem consentimento expresso, é melhor evitá-la. Quanto às mulheres com história prévia de câncer de mama, tratadas e aparentemente curadas, o aumento de risco não é conhecido. Até que as dúvidas sejam esclarecidas, parece aceitável oferecer a reposição hormonal a mulheres climatéricas que tiveram estágios I e II antes da menopausa. Também as pacientes com alto risco de infarto do miocárdio, as perdedoras rápidas de osso e as que têm má qualidade de vida, em função da carência hormonal, são candidatas para receber TRH. Os riscos e benefícios precisam ser francamente discutidos e a paciente deve participar da decisão na prescrição da terapia hormonal de reposição.

Ao fim deste milênio, um milhão de novos casos de câncer de mama, por ano, deverão ser diagnosticados em todo o mundo¹⁶. Paralelamente ao seu aumento de incidência cresce o número de mulheres em menopausa e o de mulheres idosas. O dilema do futuro será o de prolongar a vida mantendo sua adequada qualidade. O câncer de mama é uma das ameaças à saúde contra a qual a medicina precisa encontrar meios de prevenção e de diagnóstico precoce. As doenças malignas da mama e os grandes eventos clínicos da menopausa são as principais áreas atualmente envolvidas com o bem-estar físico e emocional feminino, temas sobre os quais têm surgido, na última década, infindáveis artigos científicos e noticiários na imprensa leiga. Mesmo assim a polêmica a respeito deles está longe de terminar.

Antes de tratarmos do propósito deste relatório, julgamos oportuno abordar genericamente alguns aspectos da epidemiologia e dos fatores de risco para câncer de mama, com objetivo de interpretar melhor as controvérsias entre a reposição hormonal e o maior aumento da incidência da doença.

O extraordinário investimento financeiro destinado às pesquisas experimentais, epidemiológicas e clínica não tem contribuído, de forma notável, para reduzir o índice de mortalidade resultante do câncer de mama (CM). Nos países desenvolvidos, além da alta prevalência, sua taxa de mortalidade mantém-se constante, sendo estimada em 27/100.000 habitantes por ano. Em 1997, o número de casos novos de neoplasias malignas é estimado em 596.600, excluindo carcinomas pré-invasivos e de pele^{2,3}. O quadro I mostra a incidência anual estimada em 1997, segundo dados da American Cancer Society:

Quadro I

Mama	180.200
Pulmão	79.800
Cólon e reto	64.800
Corpo do útero	34.900
Ovário	26.800
Linfomas (não Hodgkin)	23.300
Melanomas	17.400
Bexiga	15.000
Colo de útero	14.500
Pâncreas	14.200
Total	596.600

Nos Estados Unidos, o câncer de mama é a segunda causa de morte por neoplasias malignas, por ano, só perdendo para o câncer de pulmão, segundo a American Cancer Society, em 1997 (quadro II).

No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer¹², o número de novos casos de câncer de mama, para 1997, supera o de todas as neoplasias malignas na mulher, conforme se observa no quadro III.

Na região Sul do Brasil, o número estimado de casos novos supera, de longe, todas as demais neoplasias malignas da mulher (INCA, 1997).¹²

Na região Nordeste, sempre conhecida pela prevalência do câncer do cérvix, houve surpreendente aumento do número estimado de casos novos do câncer de mama, chegando a ultrapassar o primeiro, segundo o INCA (1997), como se observa no quadro VI.

Quadro II

Pulmão	66.000
Mama	43.900
Cólon e reto	27.900
Pâncreas	14.600
Ovário	14.200
Linfomas (não Hodgkin)	11.400
Leucemias	9.540
Corpo do útero	6.000
Cérebro	6.000
Estômago	5.700

Quadro III

Mama	28.310
Cérvix	20.500
Cólon e reto	8.650
Estômago	6.350
Corpo do útero	4.700
Pulmão	4.420
Boca	1.930
Esôfago	1.470
Outros	54.580

Também a mortalidade por câncer de mama, no Brasil, supera a de todas as demais neoplasias malignas em 1997, segundo o Instituto Nacional do Câncer, em todas as faixas etárias:

Quadro IV

	Mama	Cérvice	Estômago	Pulmão	Cólon/Reto
Menos de 29 anos	70	155	50	40	60
30 a 39	580	750	170	120	130
40 a 49	1.330	1.275	310	290	240
50 a 59	1.670	1.415	565	660	460
60 a 69	1.555	1.135	925	910	725
70 a 79	1.035	715	1.045	790	705
Acima de 80 anos	540	315	695	370	530
Total	6.780	5.760	3.760	3.180	2.850

Quadro V

Mama	7.470
Cérvice	3.090
Cólon e reto	2.605
Pulmão	1.770
Estômago	980
Corpo do útero	860
Esôfago	620
Boca	270
Outros	14.780
Total	32.445

Quadro VI

Mama	8.620
Cérvice	8.030
Estômago	2.420
Cólon e reto	1.490
Corpo do útero	1.270
Pulmão	1.000
Boca	680
Esôfago	490
Outros	16.730

Portanto, esses números, revelados nos Estados Unidos e no Brasil, não deixam dúvidas quanto à importância do CM como problema de saúde pública, e como tal deveria ser encarado pelos administradores oficiais.

CONSIDERAÇÕES SOBRE OS FATORES DE RISCO

Os fatores de risco, aos quais se atribuem o aumento de incidência de câncer da mama, agrupam-se entre os de menor e de maior relevância.

Entre os primeiros, ou entre os que têm risco discutível, mencionamos:

- dieta;
- eventos biológicos reprodutivos;
- contraceptivos hormonais orais;
- TRH.

Abordaremos superficialmente os três primeiros, reservando para a TRH, como fator de risco, as considerações mais detalhadas.

Estudos recentes¹⁹ não têm comprovado associação entre alimentos, que incluem gorduras saturadas, bebidas alcoólicas e cafeína, e maior risco de CM. Os eventos biológicos reprodutivos, como fatores de risco, têm expressão nebulosa e discutível. Menarca precoce, menopausa tardia e idade maior na primeira gravidez têm sido apontadas em alguns estudos epidemiológicos como possíveis causas de maior incidência. Essas condições naturais deixam as mamas expostas por tempo prolongado aos hormônios ovarianos¹¹. O epitélio ductal prolifera e regride a cada ciclo menstrual; esta ocorrência repetitiva poderia disparar o crescimento independente e incontrolável de células geneticamente predispostas. Mulheres ooforectomizadas raramente têm câncer de mama porque estão livres das oscilações hormonais próprias do ciclo menstrual²⁰. As obesas, na menopausa,

teriam maior risco porque os estrogênios armazenados na gordura condicionariam estímulo prolongado e ininterrupto sobre as mamas^{13,24}.

Consideramos esses fatores de menor relevância estribados nos seguintes argumentos. A menarca e a menopausa, do ponto de vista biológico, são eventos independentes e não controláveis por qualquer interferência médica racional. Ninguém, em nossos dias, recomendará que uma adolescente engravide para reduzir seu risco de vir a sofrer de CM. Quanto às mulheres jovens ooforectomizadas, seu número é pequeno para se atribuir à ausência dos ovários fator de proteção. Nem são conhecidos estudos prospectivos com grupos-controle que comprovem esta hipótese. Inclusive não se aconselha a castração profilática em portadoras de câncer de mama jovens nos estádios I e II, porque o prognóstico não é alterado por essa conduta. Em relação à obesidade, se é fator de risco para câncer do endométrio, não há evidências mostrando que a liberação de estrogênios pelo excesso de gordura desencadeie proliferação anormal do epitélio ductal. Ademais, não há comprovação de que na pré-menopausa as obesas tenham maior incidência de CM quando comparadas a não obesas. Mesmo na menopausa não há confirmação dessa suposição. No que tange aos contraceptivos hormonais orais, jamais se cogitou em eliminá-los pelo receio de provocar câncer, uma vez que seus benefícios superam riscos mal definidos. Já mencionamos que não está confirmada a associação entre gorduras saturadas, ingestão de álcool e cafeína com a maior frequência de CM.

TRH E CÂNCER DE MAMA

O aumento de incidência do CM nas últimas décadas tem sido associado à ampla utilização da reposição hormonal na menopausa. De fato, o diagnóstico é cada vez mais frequente devido às facilidades das formas pré-invasivas e dos casos iniciais. É natural que a TRH determine a maior utilização da mamografia e da ultrasonografia de alta sensibilidade, permitindo o diagnóstico precoce. Há indícios, inclusive, de que a sobrevivência, quando o CM é descoberto na vigência da TRH, é maior do que o habitual para essa neoplasia¹⁷.

A suposta associação entre esteróides ovarianos, endógenos e exógenos, e a maior incidência do CM liga-se à influência, isolada ou sinérgica, de estrogênios e da progesterona sobre o epitélio do ducto mamário. O CM é neoplasia hormônio-dependente. Porém, jamais foi comprovado na espécie humana que os estrogênios sejam carcinogênicos, isto é, que sejam capazes de transformar

uma célula sadia em célula cancerosa. Por outro lado, não se pode refutar a possibilidade da sua influência na proliferação de células com patrimônio genético suscetível. Nem se pode duvidar que eles sejam carcinogênicos, isto é, que aceleram o crescimento da neoplasia preexistente, tanto em animais de laboratório como em mulheres. Os estudos epidemiológicos, até hoje, não contribuíam para elucidar as controvérsias. A maioria não tem mostrado aumento do risco relativo. Alguns indicam ligeiro aumento e raros referem risco significativo, o que causou pânico entre cirurgiões e oncologistas pouco afeitos à terapêutica hormonal^{5,14,15,18,26,27}. Exhaustivo estudo da literatura conduziu-nos à expectativa de aumento real do risco quando são ultrapassados 15 anos de reposição hormonal²⁷. Entre 8 e 15 anos o aumento de risco não é significativo. Não existem evidências epidemiológicas de aumento de qualquer risco até 8 anos de uso da TRH. Depois desse período o pequeno aumento de risco deve ser cotejado com os grandes benefícios da hormonioterapia.

As observações epidemiológicas, biológicas e clínicas resultam em balanço positivo a favor da TRH. O CM aumenta de incidência a cada 10 anos de vida e cresce substancialmente após os 50 anos, quando os níveis de estrogênios circulantes sofrem sensível redução e da progesterona não restam mais do que traços sem efeito biológico. Em condições normais, estrogênio e progesterona têm ação sinérgica sobre o epitélio do ducto mamário. A progesterona estimula a proliferação do epitélio e do sistema alvéolo-ductal. Se existir uma célula com genes mutantes, é possível desencadear-se multiplicação anormal, que origina o câncer sob ação de um dos esteróides sexuais. Não existem, atualmente, meios disponíveis para identificação dessas células com genoma doente, nem se provou que os hormônios originem o crescimento anaplásico. Sem essas definições científicas, a negação da reposição hormonal a quem precisa é sofismar com discutíveis critérios éticos e científicos.

Na gravidez, o organismo materno está inundado de progesterona e de estriol, um fraco estrogênio cuja ação sobre o parênquima da mama não é conhecido. Nem por essa razão a gravidez é considerada evento que piora o prognóstico. Quanto à questão da aceleração do crescimento de células tumorais, ocultas na mama, é outra suposição sem qualquer comprovação científica. Não é aceitável, com base nessa possibilidade, refutar a TRH à mulher climatérica, tendo em vista inegáveis benefícios na prevenção de doenças degenerativas como a coronariopatia e a osteoporose, os supostos bons efeitos sobre o sistema nervoso central em envelhecimento, sem contar o nítido aperfeiçoamento da qualidade de vida.

Essa dialética, no entanto, é enfraquecida quando a TRH é prescrita de forma indiscriminada. Nem é aconselhável se a semiologia básica do climatério não utiliza todos os meios diagnósticos disponíveis, no sentido de excluir carcinoma oculto de mama ou neoplasias de volume mínimo em início de desenvolvimento.

Fatores de risco relevantes e relacionados à TRH:

- idade;
- história prévia de câncer de mama;
- lesões proliferativas do epitélio ductal.

A incidência de CM aumenta na razão direta da idade. Muito raro antes dos 25 anos, o diagnóstico cresce a partir dessa idade, dobrando a cada 5 anos de vida². De uma mulher em cada 20.000 aos 25 anos, a frequência aumenta para uma em 33 e aos 55 anos e uma em 10 aos 80 anos¹⁵. As que tiveram CM, teoricamente, encerram nelas próprias os mesmos fatores carcinogenéticos. Da data do diagnóstico do primeiro tumor, o risco cresce em 0,8% ao ano até alcançar 20%¹⁹.

A história familiar é fator relevante em determinados subgrupos. Há uma forma hereditária de CM causada pela transmissão genética de genes autossômicos de alta penetração. O número de portadoras de genes mutantes como o BRCA1 e o BRCA2 é pequeno, correspondendo a 5% de todos os carcinomas. As pesquisas sobre esses genes estão em progresso mas não se recomenda, ainda, a sua discriminação rotineira na população¹. Apesar da pequena frequência na população, os antecedentes hereditários são fatores de risco relevantes. Quando a mãe teve CM o risco relativo é de 1,8, crescendo para 2,5 se a irmã teve a doença e para 5,6 se irmã e mãe têm ou tiveram CM¹⁹. A TRH, nessas circunstâncias, exige conhecimento do fator de risco incomum, mas relevante, para proteger as pacientes do desenvolvimento de um tumor oculto, e os próprios médicos contra possíveis sanções judiciais.

As lesões proliferativas do epitélio ductal LPED e a TRH

As lesões proliferativas do epitélio ductal são, a nosso ver, os mais relevantes fatores de risco. Sua frequência cresce consideravelmente em função dos meios de diagnósticos mais sensíveis, e a sua presença tem conotação essencial com a TRH. Citamos superficialmente algumas características para atenção dos ginecologistas

não habituados à histopatologia das lesões da mama. (figuras 1 a 12).

As LPED incluem três tipos histopatológicos ilustrados nas microfotografias que são anexadas no final deste relatório:

- Doenças proliferativas sem atipias epiteliais que consistem na simples multiplicação das camadas de epitélio cubóide de revestimento do ducto ou do ácino – São encontradas em diversas lesões: em papilomas, em adenoses florida ou esclerosantes, nos fibroadenomas na cicatriz radial, na ectasia ductal e em outras. O epitélio em proliferação apresenta variações morfológicas, inconstantes células mioepiteliais e, às vezes, células metaplásicas. Os limites celulares são pouco nítidos e os núcleos, pleomórficos²⁸. As camadas celulares, penetrando a luz ductal, delimitam fenestrações em forma de fenda, de distribuição periférica, e podem formar pontes epiteliais.
- Hiperplasia ductal atípica – As células são uniformes tendendo a apresentar contornos arredondados. Discreto aumento da relação núcleo-citoplasma e núcleos arredondados. As fendas intraluminares não são diferentes da hiperplasia sem atipias. Assume aspecto cribriforme ou micropapilar, em um único ducto ou em vários que agregados não ultrapassam 2 mm²⁸.
- Carcinoma *in situ* – Suas diferenças com a hiperplasia atípica são sutis e patologistas não especializados podem confundir as duas lesões. O mero diagnóstico do carcinoma *in situ* não é suficiente para delinear o prognóstico quanto à possibilidade de evolução para carcinoma invasivo. É importante apontar as variações histológicas que indicam maior ou menor risco, tais como: presença ou ausência de necrose, grau de anaplasia, número de mitoses, extensão da lesão e estado das margens do nódulo ou da lesão não palpável. O termo carcinoma *in situ* ou intraductal inclui lesões muito heterogêneas confinadas ao espaço intraductal, de caráter maligno, porém sem nenhuma evidência de invasão do estroma adjacente. O comedocarcinoma *in situ* distingue-se da hiperplasia atípica pela presença de necrose, enquanto outros tipos sem necrose oferecem dificuldade para o diagnóstico diferencial com a hiperplasia atípica.

As LPED são divididas segundo o risco relativo para carcinoma invasivo em:

- lesões sem risco: adenose, metaplasia apócrina, ectasia ductal;

- lesões de risco discreto: hiperplasia ductal sem atipias;
- lesões de risco apreciável: hiperplasia ductal ou lobular atípicas;
- lesões de grande risco: carcinoma *in situ*.

Em nossa opinião, lesões como a adenose esclerosante, a cicatriz radial e os fibroadenomas não têm risco por si mesmos. Se, entretanto, da sua estrutura fazem parte ductos com proliferação epitelial, o risco dependerá do tipo e da intensidade da proliferação.

As mulheres com antecedentes familiares de CM e que são portadoras de lesões proliferativas intraductais têm risco aumentado na razão direta do tipo de antecedente e do tipo de lesão proliferativa. Por exemplo, mulher cuja mãe tem CM e hiperplasia atípica é de risco elevado. O risco é alarmante se a mulher tem antecedentes familiares do primeiro grau e é portadora de carcinoma *in situ*. Quando essas pacientes necessitam de reposição hormonal é preciso informá-las da possibilidade da evolução carcinogenética dos estrogênios. Essa situação deverá ser observada com maior frequência à medida que aumenta o número de diagnósticos dessas lesões, e é cada vez maior o número de mulheres que solicitam TRH.

A conjugação desses fatores negativos é responsável pela dificuldade da decisão entre prevenir os sintomas e sinais climatéricos e a possibilidade de influenciar o crescimento de lesão neoplásica oculta. Preferimos evitar a TRH nesses casos. Entretanto, se os riscos da carência estrogênica superam os da evolução das lesões proliferativas, as pacientes quando devidamente esclarecidas devem dar ao médico responsável seu expresso consentimento.

TRH em mulheres com história pregressa de câncer de mama

Mulheres climatéricas que foram tratadas de CM e estão aparentemente curadas oferecem-nos difícil dilema. Ao aconselharmos a TRH poderemos acelerar o crescimento de metástases ocultas; ao negarmos o tratamento hormonal colaboramos para manter as consequências da menopausa. Deixamos de lado a prevenção das doenças cardiovasculares e da osteoporose. O dogmatismo do passado vem cedendo lugar a orientações mais ponderadas e racionais. A TRH é indicada em mulheres com bom prognóstico que apresentam significativos sintomas climatéricos e que não respondem a tratamentos alternativos²³.

Não há respostas definitivas porque as investigações clínicas disponíveis incluem pequeno número de casos observados, o seguimento é curto e nem sempre o controle epidemiológico é rigoroso. Os resultados dos estudos clínicos atuais, em que pesem argumentos ao contrário, são animadores. A maioria dos trabalhos não tem demonstrado influência da TRH sobre o crescimento de metástases ocultas^{4,6,7,8,9,10,23,29,30}. No entanto, esses resultados não conferem segurança absoluta. Um estudo isolado mas bem documentado, de 4 pacientes tratadas de câncer de mama prévio e que receberam TRH, mostrou que as 4 tiveram recidivas. A TRH foi suspensa e houve regressão dos tumores em cada paciente. Um estudo contra 10 outros que não revelaram qualquer influência.²⁴ A maioria dos cirurgiões e dos oncologistas, portanto, sem argumentos científicos convincentes, são contrários à TRH nessas circunstâncias.

Dois fenômenos biológicos ajudam a decidir se uma mulher climatérica é candidata a TRH⁶.

1. A gravidez não parece piorar o prognóstico do CM. A interrupção da gestação advogada no passado não melhora o índice de sobrevida. Quando comparadas a mulheres grávidas e mulheres não grávidas com CM, em relação a idade e ao estadiamento, a sobrevida não foi diferente. As tratadas de CM e com gravidezes subseqüentes não tiveram maior índice de recidivas e tiveram sobrevida maior do que as que não engravidaram.²⁹
2. Mulheres tratadas de CM na pré-menopausa, e que foram ooforectomizadas, não tiveram melhores índices de sobrevida e de recidivas do que as não ooforectomizadas.²¹ Jovens com CM no estágio I e II não são submetidas à castração profilática, sobrevivendo muitos anos com seus hormônios ovarianos endógenos.⁶
3. O risco de morte por doença coronariana e de invalidez pela osteoporose pode superar o risco de morte devido a recidivas ou metástases.
4. Não se demonstrou que o tamoxifen tenha as mesmas vantagens cardioprotetoras e osteoprotetoras dos estrogênios.

Neste clima atual de litígio entre clientes e seus médicos, que vivem sob ameaça de processos judiciais, é compreensível a relutância em prescrever estrogênios para mulheres com antecedentes de CM. Urge modificar a educação de médicos e de pacientes para modificar tal padrão de conduta. Os benefícios da TRH na prevenção de doenças degenerativas na menopausa não podem ser

negados. As mulheres devem ser esclarecidas e tomar suas próprias decisões em relação a aceitar, ou não, essa importante orientação terapêutica.

Em conclusão: a TRH deve ser ministrada às mulheres em menopausa com sintomas climatéricos, principalmente naquelas ameaçadas pelo infarto e pela perda de massa óssea. A possibilidade do aumento da incidência de CM não encontra apoio nas evidências epidemiológicas e clínicas, e nas observações biológicas. No entanto, quando necessária a reposição hormonal por tempo prolongado, que exceda 8 a 10 anos, nota-se ligeiro aumento do risco

relativo, o qual é preocupante depois de 15 anos. O subgrupo de mulheres com antecedentes familiares, de alto risco genético, precisa ser bem avaliado, principalmente se vierem a apresentar lesões proliferativas epiteliais atípicas da mama. Esse grupo deve ser excluído da TRH. O alto risco de doença coronariana e de osteoporose, associado à má qualidade de vida, deve, outrossim, ser levado em consideração diante de situações oncológicas adversas. Quanto às mulheres tratadas de câncer de mama e aparentemente curadas, poderão receber a TRH em casos selecionados, de bom prognóstico, e que possam ser observadas continuamente durante sua vida.

KEY WORDS

Hormonal replacement;
Menopause;
Breast cancer.

ABSTRACT

HORMONAL REPLACEMENT THERAPY AND BREAST CANCER

There is substantial data concerning the benefits for the climateric of hormonal replacement therapy (HRT), in ameliorating quality of life, vasomotor instability and genitourinary symptoms. Even more important are the evidences on HRT protection against coronary artery disease and osteoporosis. Despite all benefits of HRT there is concern about the role of estrogens and also progesterone in enhancing the relative risk of breast cancer. This cancer is the most frequently diagnosed in women and in our country is the leading cause of death among malignant neoplasias. In spite of a huge research literature, that links estrogens to breast cancer, data from innumerable epidemiologic and several clinical studies have been inconsistent, and a emerging consensus appear indicating that HRT does not increase the risk of developing breast cancer. Almost certainly not for women who have used estrogens for less than ten years. It is reasonable therefore to accept that HRT is not associated with increasing risk. Otherwise the real risk on a larger period of physiological intake of exogenous ovarian steroids is still unknown. Special attention is required for women with first degree relatives and those with atypical ductal proliferative lesions. The association of both risk factors should significantly increase the risk of invasive breast cancer and compromises any decision concerning HRT prescriptions. As far as women previously treated of breast cancer, the risk of inducing recurrences or methastasis growth is unknown. Until doubts are clarified it seems acceptable to offer HRT to climateric women who had their carcinoma in stages I and II, with good prognosis, at a young age and are apparently cured. Also patients at high risk for isquemic vascular diseases and osteoporosis, and those with a miserable quality of life who demand HRT may be accepted for hormonal replacement in the menopause, after a full explanation is given to them of available cientific facts about benefits, risks and side effects.

Este é um caso para AREDIA®.



**Potente inibidor da
reabsorção óssea, eficaz
no tratamento das
metástases osteolíticas^{1,2}.**

Eficácia

Aredia® alivia a dor, reduz o risco de fraturas patológicas^{1,2,3} e retarda a ocorrência da primeira complicação esquelética².

Segurança

Aredia® é seguro e bem tolerado como tratamento paliativo das metástases ósseas osteolíticas².

Comodidade

Administração em infusão única mensal.

Bibliografia: (1) - Fitton A, McTavish D. Pamidronate - a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in resorptive bone disease. *Drugs* 1991; 41 (2): 289-318. (2) - Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Engl J Med* 1996; 335: 1785-1791. (3) - Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 334: 488-493.

Aredia® - Pamidronato dissódico Inibidor da reabsorção óssea/Agente anti-osteolítico. **Apresentações:** Frasco-ampola contendo 15, 30, 60 ou 90 mg de liofilizado estéril de pamidronato dissódico, acompanhado de igual número de ampolas com diluente para reconstituição (5 ml por 15 mg e 10 ml por 30, 60 e 90 mg); 15 mg: caixas com 4 frascos-ampolas; 30 mg: caixas com 2 frascos-ampolas; 60 mg: caixas com 1 frasco-ampola; 90 mg: caixas com 1 frasco-ampola. **Indicações:** Metástases ósseas predominantemente líticas e mieloma múltiplo; hipercalcemia induzida por tumor. **Posologia:** Apenas através de infusão endovenosa lenta. Metástase óssea: infusão única de 90 mg a cada 4 semanas ou a cada 3 semanas, se a quimioterapia para metástase óssea for a intervalos de 3 semanas. Hipercalcemia induzida por tumor: dose total de 30 a 90 mg em infusão única ou múltipla. **Contra-indicações:** Hipersensibilidade conhecida a AREDIA ou a outros bifosfonatos. **Precauções e advertências:** Não administrar em "bólus" ou com outros bifosfonatos ou com infusões endovenosas que contenham cálcio. Monitorização de eletrólitos séricos, cálcio, fosfato e função renal. Insuficiência renal, doença cardíaca. Motoristas e operadores de máquinas. Evitar o uso durante a gravidez ou a amamentação. Não há experiência em crianças. **Reações adversas:** **Frequentes:** febre transitória moderada; hipocalcemia e hipofosfatemia, a maioria das vezes assintomática. **Ocasionais:** linfocitopenia, reações no local da infusão, dores musculoesqueléticas transitórias, sintomas gastrointestinais, hipomagnesemia. **Raras:** hipocalcemia sintomática. **Casos isolados:** deterioração de doença renal preexistente, trombocitopenia, convulsões e urticária. Maiores informações à disposição dos profissionais e instituições de saúde.

 **NOVARTIS**

NOVARTIS BIOCÍENCIAS S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP - CEP 04706-900 - Caixa Postal 21.460
Hot-line - Novartis Farma - Tel.: 0800-113003 - horário comercial (ligação gratuita)
© = Marca Registrada

Radiografia do úmero mostrando lesões osteolíticas por câncer de mama antes do tratamento com pamidronato.
Adaptado de: Osteolytic metastases - A teaching slide set.
© 1992 Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland.



TAXOTERE[®]

docetaxel

A EXPRESSÃO MÁXIMA EM QUIMIOTERAPIA

EFICÁCIA

- T** Pela primeira vez num estudo clínico, um agente único demonstrou uma eficácia superior à droga de referência (doxorubicina) em câncer de mama avançado.⁽¹⁾
- T** Estudo clínico randomizado, Fase III multicêntrico, comparando **Taxotere[®]** vs doxorubicina em pacientes com câncer de mama metastático que falharam em tratamento prévio com agente alquilante.⁽¹⁾

	TAXOTERE[®] docetaxel (N=102)	doxorubicina (N=98)
TAXA GERAL DE RESPOSTA	47%	26,5%
RESPOSTA COMPLETA	10%	3%
TEMPO PARA PROGRESSÃO	29 semanas	21 semanas
Nº MEDIANO DE CICLOS	7 (1-10)	5 (1-7)
IRD MEDIANA	0,98	0,95

⁽¹⁾ S. Chan. A randomized phase III study of Taxotere (T) versus doxorubicin (D) in patients with metastatic breast cancer (MBC) who have failed an alkylating containing regimen: preliminary results. Proceedings of ASCO volume 16 1997: 154a.

Consultar informações sobre produto em outra página desta revista.

RHODIA FARMA
RHÔNE - POULENC RORER

APRESENTAÇÃO:
Embalagens com 1 frasco-ampola de 0,5 ml a 20 mg ou 2,0 ml a 80 mg (40mg/ml) de docetaxel anidro, acompanhado de 1 ampola de diluente.

ADMINISTRAÇÃO:
100 mg/m² administrados em infusão de 1 hora a cada 3 semanas.

PRÉ-MEDICAÇÃO:
16 mg/dia de dexametasona, VO durante 5 dias, iniciando-se um dia antes do início da administração de **Taxotere[®]**.

Taxotere[®] (docetaxel) é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama local avançado ou metastático, após falha de quimioterapia prévia. Na terapia prévia deverá ter sido incluída antraciclina, desde que esta não tenha sido contra-indicada.

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

LESÕES DE RISCO INFLUENCIÁVEIS PELA TRH

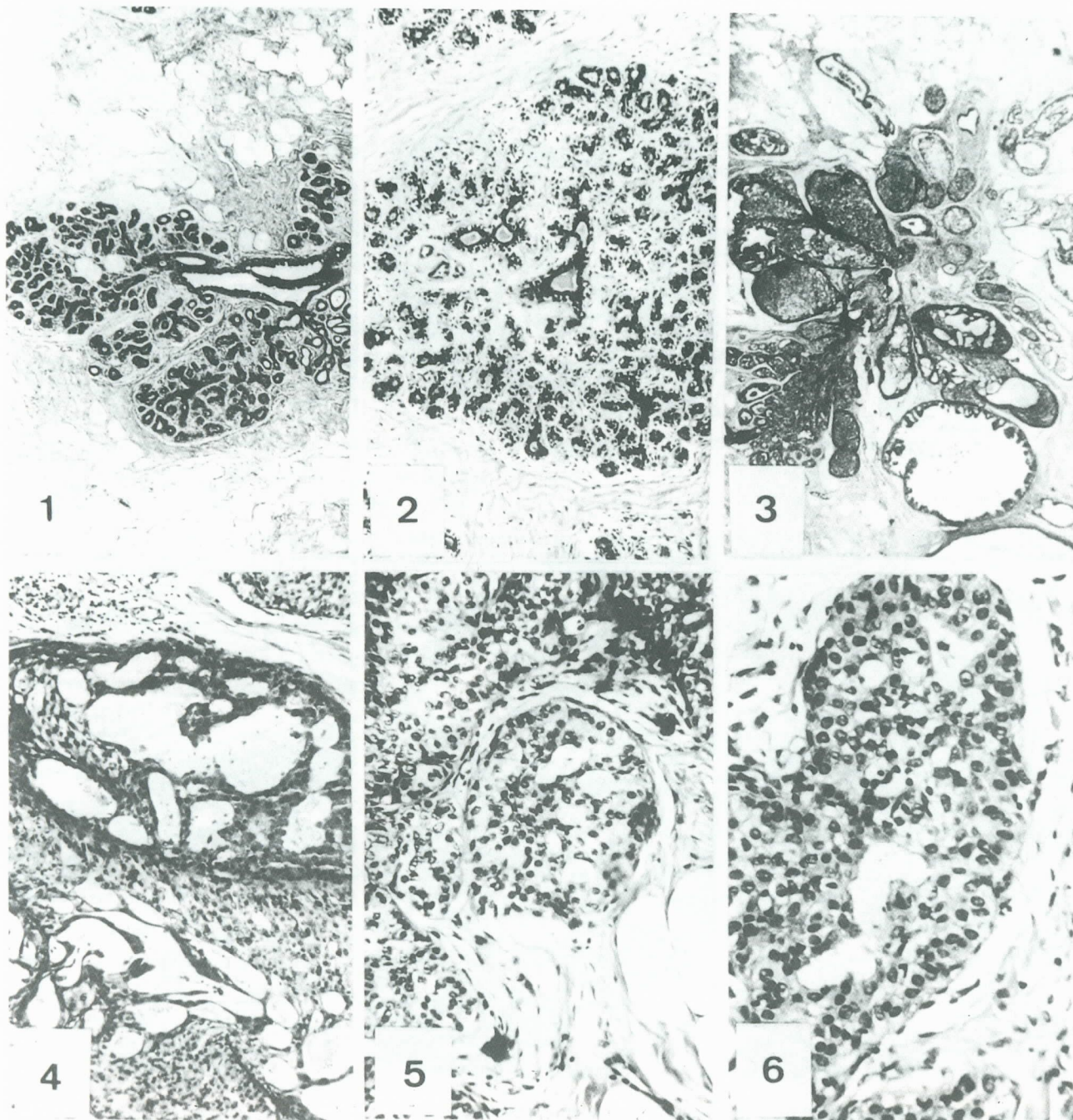


Figura 1: Estrutura ducto-alveolar normal. Lóbulos bem delimitados e camadas simples de epitélio cubóide revestindo os ductos.

Figura 2: Adenose. Há multiplicação dos ácinos, porém as camadas epiteliais não revelam proliferação. Não há risco. TRH liberada.

Figura 3: Por si só não é lesão de risco. Porém, se houver hiperplasia epitelial associada, configura lesão de risco (estas alterações ductais precisam ser relatadas no laudo histopatológico para orientação e deliberação sobre a TRH).

Figura 4: Maior aumento da figura 3. Mostra hiperplasia atípica em meio à cicatriz radial.

Figura 5: Lesão nodular revelando hiperplasia ductal atípica. TRH liberada. No entanto, estas pacientes precisam de seguimento cuidadoso.

Figura 6: Visão em maior aumento da figura 5. Ducto revelando hiperplasia epitelial atípica.

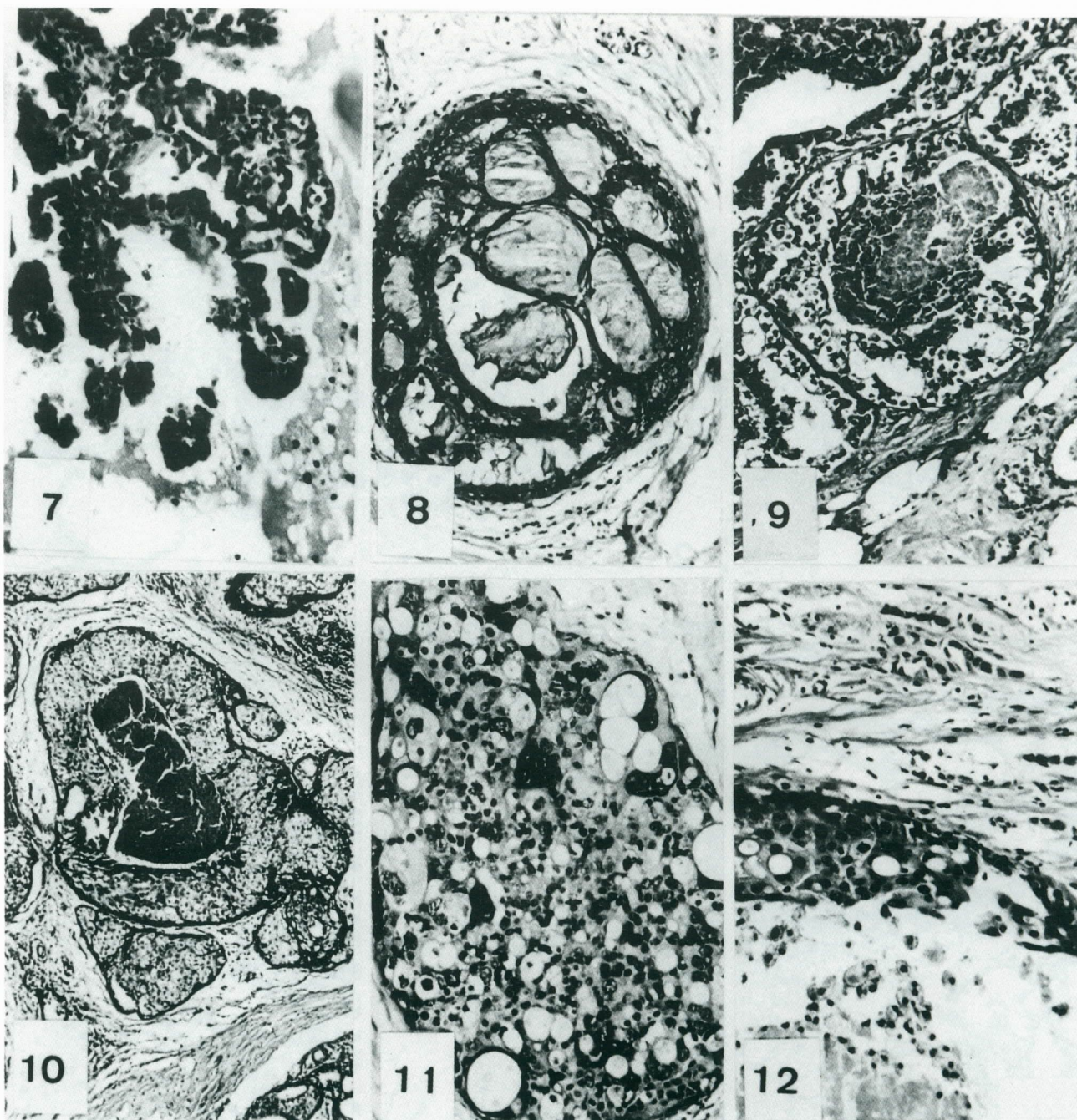


Figura 7: Lesão papilífera com indícios histológicos de carcinoma *in situ*. Risco para TRH.

Figura 8: Carcinoma *in situ* de baixo risco histológico para invasão. Microcalcificações no interior dos ductos. Risco para TRH.

Figura 9: Carcinoma *in situ* de grau intermediário de risco histológico para invasão. Risco para TRH.

Figura 10: Necrose em carcinoma *in situ*. Comedocarcinoma. Alto risco de invasão. Alto risco para TRH.

Figura 11: Carcinoma *in situ*. Intenso pleomorfismo. Alto risco de invasão. Alto risco para TRH.

Figura 12: Carcinoma *in situ*. Focos de invasão (flecha). Altíssimo risco para TRH.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer, figures and facts, GA, Atlanta, 1997.
2. BASSET LW, JACKSON VP, JAHAN R, FU YS. Diagnosis of diseases of the breast. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1997.
3. BLACKWELL RE, GROTTING JC. Diagnosis and management of breast cancer. Cambridge Mass: Blackwell Science. 1996.
4. COBLEIGH MA, BERRIS RT, BUSH T et al. ERT in breast cancer survivors. JAMA 1994; 272: 540-545.
5. COLDITZ GA, EGAN KM, STAMPFER MJ. HRT and risk of breast cancer. Results from epidemiological studies. Am J Obstet Gynec 1995; 168: 1473-1480.
6. CREASMAN WT. Estrogen replacement therapy: is previously treated cancer a contraindication? Obstet Gynec 1991; 77: 308-311.
7. DI SAIA P. HRT in patients with breast cancer. A reappraisal. Cancer 1993; 71: 1490-1500.
8. EDEN JA, BUSH T, NAND S, WREN BG. A case-control study combined continuous E/P. R.T. among women with a personal history of breast cancer. Menopause 1995; 2: 67-72.
9. GAMBRELL DR. HRT in patients with previous breast cancer. Menopause 1995; 2: 55-57.
10. GIACALONE PL, LAFFAGUE F. Traitement hormonal substitutif après cancer du sein. Contracep Fertil Sex 1994; 22: 741-745.
11. HAYES FF. Atlas of breast cancer. London: Mosby Europe Limited. 1993.
12. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Estatística nacional sobre cancer. Rio de Janeiro. 1997.
13. KUHL H. Rik der Brustkrebsentshung durch die Einnahme orale Kontrazeptiva, der Fraunartz. 1994; 35: 99-106.
14. LAFFERTY FW, FISK ME. Postmenopausal ERT on the risk of breast cancer. Amer J Med 1994; 97: 66-77.
15. MARSHALL E. Search for a killer: focus shifts from fat to hormones. Science 1993; 259: 618-619.
16. MASOOD S. Overview of prognostic factors in breast cancer. Madrid: Int Acad Pathol (Abstract). October 20, 1992.
17. MILLSER BA, FEUER EJ, HANKEY BF. Recent incidence trends for breast cancer in women and the relevant of early detection: update. C A Can J Clin 1993; 43: 27-41.
18. NACHTIGALL MJ, SMILEN SM, NACHTIGALL RD et al. Incidence of breast cancer in a 22 year study of women receiving E-P replacement therapy. Obstet Gynec 1992; 80: 827-830.
19. O'GRADY LF, LINDFORDS KK, WOWELL LP, RIPPON MB. A practical approach to breast disease. Boston: Little Brown. 1996.
20. PINOTTI JA, CARVALHO FM, MELO NR. Reposição hormonal e câncer de mama. Ginec Obstet 1994; 3: 13-27.
21. RAVDIN RG, LEWINSON EF, SLACK NH et al. Results of a clinical trial concerning the worth of prophylatic oophorectomy for breast carcinoma. Surg Gyenc Obstet 1970; 121: 1055-1064.
22. RIBEIRO G, JONES DA, JONES M. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. Br J Surg 1986; 73:607-609.
23. SANDS R, BORHOFF C, JONES A, STUDD J. HRT after a diagnosis of breast cancer. Menopause 1995; 2: 73-80.
24. SANDS R, STUDD J. HRT for women after breast carcinoma. Current Opinon Obstet Gynec 1996; 8: 216-220.
25. STAFFA JA, NEWSCHAFER CJ, JONES JK, MILLER V. Progestin and breast cancer: epidemiologic overview. Fertil Steril 1992; 57: 473-491.
26. STANFORD JL, WEISS NJ, VOIGT LF et al. Combined estrogen and progestin HRT in relation to risk of breast cancer in middle age women. JAMA 1995; 274: 137-142.
27. STEINBERG KK, THAEKER SB, SMITH SJ. A meta-analysis of the effect of ERT on the risk of breast cancer. JAMA 1991; 265: 1985-1990.
28. TAVASSOLI FA. Pathology of breast cancer. New York: Elsevier. 1992.
29. WILE AC. Hormones and breast cancer. Amer J Surg 1991; 157: 438-442.
30. WILE AG, OPFELT RW, MARGILETH DA. HRT in previously treated breast cancer patients. Amer J Surg 1993; 165: 372-375.

Endereço para correspondência:

*Laurival Antonio De Luca
Rua das Plumas 100
18607-270 - Botucatu/SP*



Antônio S. S. Figueira Filho
João Esberard Beltrão
Ana Leide Guerra dos Santos
José Romualdo Filho
Norma Maranhão
Vidianna Barbosa Sampaio
Isis Maria Costa

Trabalho realizado na Faculdade
de Ciências Médicas da
Universidade de Pernambuco.

TUBERCULOSE MAMÁRIA

Rev bras Mastol 1998; 8:52-55

UNITERMOS

Mama;
Tuberculose mamária;

RESUMO

Os autores relatam caso de tuberculose com apresentação na glândula mamária como processo fistuloso e posteriormente como nódulo único com características mamográficas de processo maligno. A paciente foi submetida à biopsia por localização radiológica pré-cirúrgica pelo método estereotáxico e colocação de fio-guia metálico. Após resultado do histopatológico que evidenciou mastite granulomatosa em fase produtiva, fez esquema de poliquimioterapia antituberculosa durante seis meses com sucesso.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infecto-contagiosa causada pelo bacilo de Koch. Em 1995, a cidade de Recife apresentou 156,2 casos por 100 mil habitantes e Pernambuco ocupa o segundo lugar no país em taxa de mortalidade, totalizando cerca de 400 óbitos por ano. Estima-se que 1/3 da população mundial tem o bacilo de Koch, mas a doença só se desenvolve se houver um quadro de imunodepressão³. Das mastites granulomatosas 60% são causadas pelo *M. tuberculosis*.

Apenas 15% dos casos apresentam manifestações extrapulmonares.³ A tuberculose mamária é uma patologia muito rara, variando de 0,006% a 4%, principalmente em países desenvolvidos. Há aproximadamente 700 casos descritos na literatura e constitui cerca de 0,025% a 4,5% de todas as doenças cirúrgicas da mama.¹

APRESENTAÇÃO DO CASO

L.S.S., feminina, 56 anos, branca, natural e procedente do Recife, foi encaminhada da Santa Casa de Misericórdia ao nosso serviço, em maio de 1995, com história de tumoração em região areolar esquerda associada a endurecimento da região mamária há mais ou menos 2 meses. Negava febre, anorexia, perda de peso, queixas respiratórias e outros sintomas. Como antecedentes apresentou a menarca aos 14 anos, G XIII / P VII / A VI, amamentou cada filho por 12 meses, menopausa espontânea há 10 anos. Negava uso de contraceptivo, doenças prévias, tabagismo, etilismo, contato com portadores de tuberculose e alcoólatras tossidores crônicos e antecedente de câncer na família. Passado cirúrgico de duas cesáreas.

Ao exame físico apresentava um bom estado geral, sem adenomegalias, descarga papilar ausente, pele da mama sem retrações, porém apresentando massa de 7,0 x 6,0 com ulceração e orifício fistuloso ao nível da porção superior da aréola e endurecimento na junção dos quadrantes superiores (QQSS) da mama esquerda. Aventada a hipótese de câncer de mama.

Realizada punção de 3 cistos: o primeiro com material purulento e os outros com secreção verde-amarelada, biopsiados fragmentos de pele e tumor, que foram enviados para exame histopatológico, cujo resultado foi: fistula mamária. Processo inflamatório crônico e áreas de tecido de granulação nas amostras.

No terceiro dia de pós-operatório (DPO) apresentou áreas nodulares de 4,0 cm na junção dos QQSS e 3,0 cm em quadrante superior externo (QSE) da mama esquerda. A ultra-sonografia demonstrou coleção líquida com debris no seu interior, medindo 4,2 x 3,9 cm no QSE da mama esquerda, sugestivo de cisto ou abscesso. Realizada punção e antibioticoterapia. No 48º DPO retorna com queixa de dor na mama esquerda, onde foi verificada a presença de tumoração de aproximadamente 2,5 cm no prolongamento axilar e 3,5 cm em QSE, ambos com material piossanguinolento. Iniciado novo esquema antimicrobiano. Enviado material à citologia, cujo achado foi de linfócitos, células espumosas, alterações degenerativas e negativa para células neoplásicas.

Paciente retorna ao serviço após 8 meses com queixa de dor nos quadrantes externos da mama esquerda. Ao exame observamos mamas assimétricas, mais pendular à direita, cicatriz na aréola esquerda onde havia retração de pele. À palpação observamos espessamento do parênquima ao nível do QSE de mama esquerda, sem nódulos. Descarga papilar e axila negativas. Mamografia: mamas assimétricas com retração cutânea cicatricial, espessamento de pele e inversão do mamilo. Densidade tissular difusa e com presença de formação nodular, densa, com margem mal definida, projetando-se na junção dos QQSS à esquerda, com 1,5 cm, e que não modificou sua forma após compressão seletiva (provável nódulo). Raio X de tórax sem alterações.

Realizada biópsia excisional de localização radiológica pré-cirúrgica pelo método estereotáxico e colocação de fio-guia metálico (figuras 1 e 2) na referida imagem. A radiografia da peça operatória, com ampliação, confirmou a retirada da lesão (figura 3). Resultado histológico foi mastite granulomatosa tuberculosa em fase produtiva (figuras 4, 5 e 6).

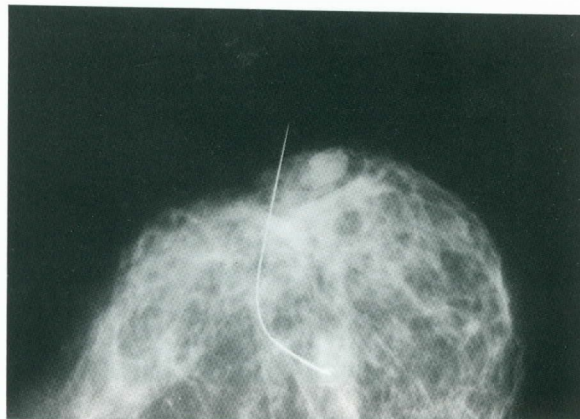


Figura 1 - Mamografia prévia à cirurgia observando a colocação do fio-guia metálico na lesão nodular impalpável. Incidência Crânio – Caudal.

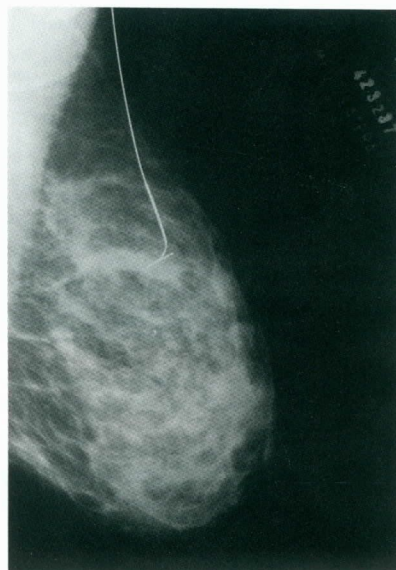


Figura 2 - Certificando a posição exata do fio-guia em relação à imagem nodular. Incidência Perfil.

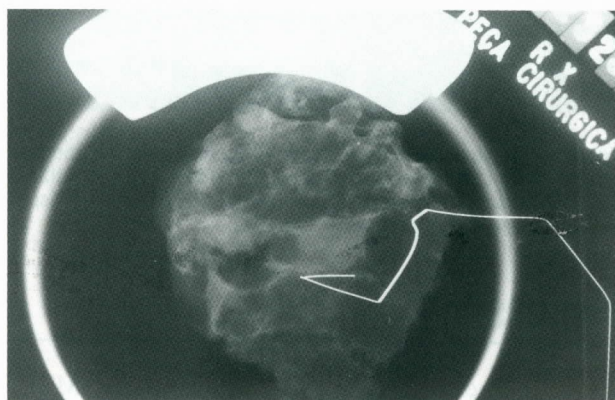


Figura 3 - Radiografia da peça operatória confirmando a retirada da lesão.



Figura 4 - Inúmeros granulomas constituem o arranjo nodular, sendo os espaços opticamente vazios anteriormente preenchidos por material necrótico (40 X).



Figura 5 - Arranjo granulomatoso nodular, onde se destacam espaços vazios, o maior deles encerrado por célula gigante (100 X).

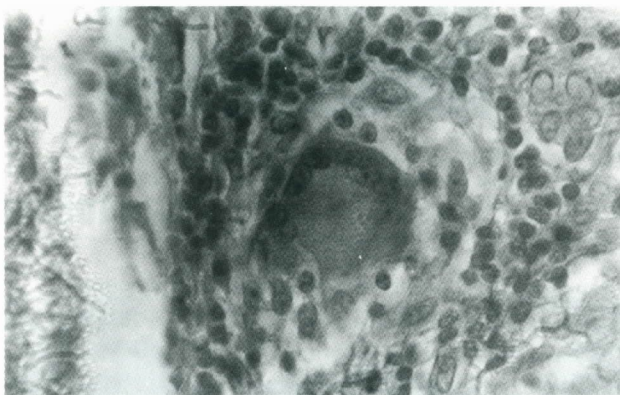


Figura 6 - Célula gigante, tipo Langhans, caracterizada por abundante citoplasma acidófilo e numerosos núcleos iguais localizados perifericamente ao corpo celular, conferindo ao conjunto um aspecto em "arco de ferradura de cavalo" (1000 X).

DISCUSSÃO

O primeiro caso de mastite tuberculosa (MT) foi relatado por Sir Astley Cooper em 1829, que a descreveu como "edema escrofuloso da mama" e cuja teoria dizia

ser a mama envolvida de forma secundária pela extensão linfática.² A partir daí foram surgindo casos principalmente em países subdesenvolvidos, onde há alta prevalência das doenças infecto-contagiosas; um exemplo é a Índia, onde a incidência da MT se deu entre 1% e 4,5%⁵.

A tuberculose mamária ocorre mais comumente em mulheres, principalmente no período reprodutivo, e pode ser diagnosticada em qualquer época da vida, dos 6 meses aos 84 anos.¹ Sua forma de transmissão pode ser primária, quando ela é a única manifestação da doença. Ocorre pela transmissão através das amígdalas palatinas dos RN., escoriações na pele da mama, via hematogênica ou por invasão de estruturas contíguas. A secundária, hoje a mais aceita, ocorre pela disseminação linfática retrógrada a partir dos linfáticos cervicais até os mamilos internos. No caso em questão há grande probabilidade da ocorrência da forma primária, já que a paciente não apresenta indícios de focos primários à investigação clínica ou antecedentes patológicos que pudessemos correlacionar.

O quadro clínico teve duração de mais ou menos 20 meses, sendo o mais comum durar 12 meses, 3% são bilaterais e caracteriza-se principalmente por mastalgia; nódulo único, irregular, firme e mal definido; comprometimento infrequente do complexo aréolo-mamilar e fixação à pele. Retração do mamilo e *peau d'orange* ocorre em 5% dos casos, quando a TM se associa ao câncer de mama. Muitas vezes pode simular um carcinoma, dificultando dessa forma o diagnóstico. Há casos descritos na literatura de lesão tuberculosa e metástase de câncer de mama concomitantes em linfonodos. Nos pacientes soropositivos para HIV e com abscesso piogênico na mama faz-se necessário realizar pesquisa da micobactéria.

Das cinco formas de MT descritas por McKeown e Wilkinson⁴, o caso que relatamos enquadra-se na mais comum, a MT nodular, que se caracteriza por caseação e formação de abscesso crônico com fistulização em um único quadrante da mama.

Mamograficamente, a demonstração de área densa conectando uma massa pouco definida a uma saliência ou espessamento de pele localizado é fortemente sugestivo de abscesso mamário tuberculoso. A tomografia pode ser útil para o diagnóstico diferencial com outros tipos de abscessos retromamários infecciosos.

O diagnóstico da MT é estabelecido através da cultura do aspirado com observação de bacilo álcool-ácido resistente, que também pode ser detectado pela citologia colhida por punção aspirativa com agulha fina. O que não

ocorreu em nosso caso. Histologicamente há um infiltrado inflamatório granulomatoso com caseação central. Este último método diagnóstico mostrou-se o mais eficaz. O diagnóstico diferencial da MT se faz com os processos inflamatórios e infecciosos da mama.

A tuberculose é uma doença curável se corretamente tratada, caso contrário torna-se resistente, podendo levar à morte. Iniciado tratamento conforme esquema I estabelecido pela Divisão Nacional de

Pneumologia Sanitária (1980) para as formas pulmonares e extrapulmonares de tuberculose, que corresponde à hidrazida (INH – 400 mg), rifampicina (RMP – 600 mg) e pirazinamida (PZA – 2g) durante 2 meses, seguida de INH e RMP por 4 meses e INH por mais 6 meses (a critério médico) para as formas extrapulmonares. Associado ao tratamento clínico realizamos o cirúrgico pela excisão do tecido necrótico e drenagem. Após o tratamento a paciente apresentou regressão completa do quadro clínico.

KEY WORDS

Breast;
Breast tuberculosis.

ABSTRACT

TUBERCULOSIS OF THE BREAST: A CASE REPORT

The authors report a case of tuberculous infection of the breast initially as a fistulous process and later as a single tumor with mammographic malignant appearance. The patient was submitted to a excisional biopsy through preoperative stereotactic mammographically – guided needle localization. After the histopathologic result that revealed tuberculous granulomatous mastitis in a productive phase, she was treated by anti-tuberculous therapy, for six months, and responded favourably.

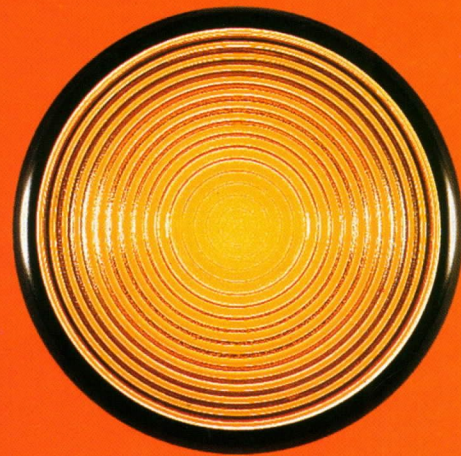
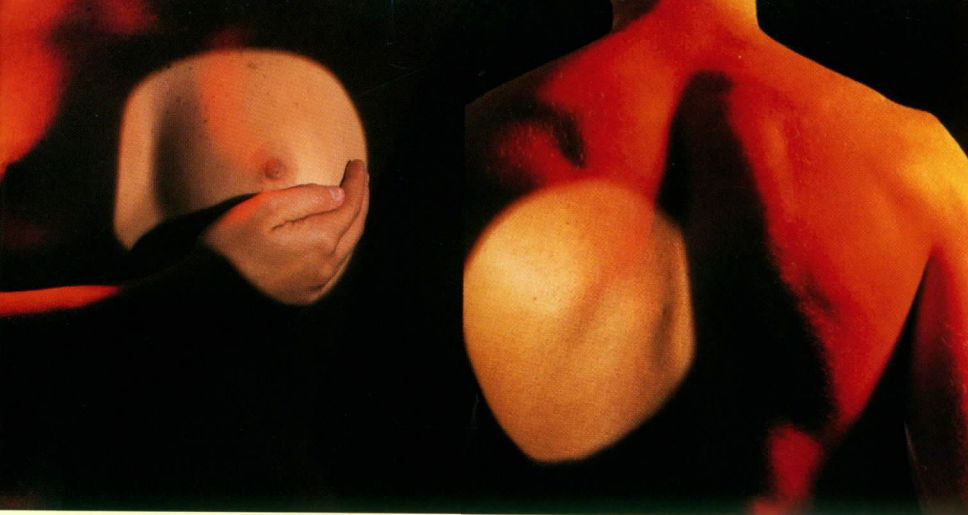
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BLAND KI. Doenças inflamatórias, infecciosas e metabólicas da mama. In: Bland KI, Copland EM. A Mama. Tratamento compreensivo das doenças benignas e malignas. São Paulo: Manole. 1994; 99-128.
2. DOMINGO C, RUIZ J, TEXIDO A, et al. Tuberculosis of the breast: a rare modern disease. *Tubercle* 1990; 71 (3): 221-223.
3. PROGRAMA ESTADUAL DE CONTROLE DA TUBERCULOSE. Estado ocupa o segundo lugar em mortalidade por tuberculose. *Jornal do Comércio*. Recife, 18 de dezembro de 1996.

4. MCKEOWN KC, WILKINSON KW: Tuberculous disease of the breast. *Br J Surg* 1952; 39: 420-429.
5. SHINDE SR, CHANDAWAKAR RY, DESHMUKH SP: Tuberculosis of the breast masquerading as carcinoma: a study of 100 patients. *World J Surg* 1995; 19 (3): 379-381.

Endereço para correspondência:

Antônio S.S. Figueira Filho
Rua Nicaragua, 99
52020 - Recife/PE



Ampliando horizontes em oncologia

Na busca por novos horizontes, a pesquisa oncológica chegou a uma brilhante 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. É o primeiro 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.



VINORELBINA[®]
navelbine[®]

Tratamento de 1^a linha

EDITORIAL

PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA: UMA TÉCNICA EM BUSCA DE AUDIÊNCIA

Ruffo de Freitas Júnior

ARTIGOS ORIGINAIS

NEOPLASIA MALIGNA DE MAMA EM HOMENS: ANÁLISE RETROSPECTIVA DE DEZESSEIS CASOS

*Renato Luiz Amaral, Gerson Junqueira Jr., Rosilene Jara Reis,
Renato Luiz Rodrigues, Patrícia Barreto Vianna Skolaude*

CIRURGIA AMBULATORIAL EM MASTOLOGIA

*Soraya Z. Costa e Silva, Maria Tereza M. Penido, Eduardo S. de Moraes,
Maria Tereza Figueiras, Indelécio G. Chaves*

TUMOR FILODES – CASUÍSTICA DA UNIDADE DE MASTOLOGIA DO H.B.D.F.

*Fernando Antônio de Miranda Henriques, Alberto Mauro Magrin,
Sérgio Zerbini Borges, Maria Aparecida Queiroz Freitas Pereira,
Selma Silva Araújo, Agenor Pôrto Mousinho, Racso Yule Walder Queiroz,
João Bôsko Batista de Lucena, Maria Gleide Pinto Araújo*

CARCINOMA MAMÁRIO NA MULHER JOVEM ATÉ 35 ANOS

Antônio Franco Montoro, José Solis Rivera, Flavio Franco Montoro

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO

Maurício Magalhães Costa, Jacir Luiz Balen

TERAPÊUTICA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E CÂNCER DE MAMA

*Laurival Antonio De Luca, Regina Paula Zambotti, Pedro Tobias,
Gilberto Uemura, Fernando C. Schmitt*

RELATO DE CASO

TUBERCULOSE MAMÁRIA

*Antônio S. S. Figueira Filho, João Esberard Beltrão,
Ana Leide Guerra dos Santos, José Romualdo Filho,
Norma Maranhão, Vidianna Barbosa Sampaio, Isis Maria Costa*