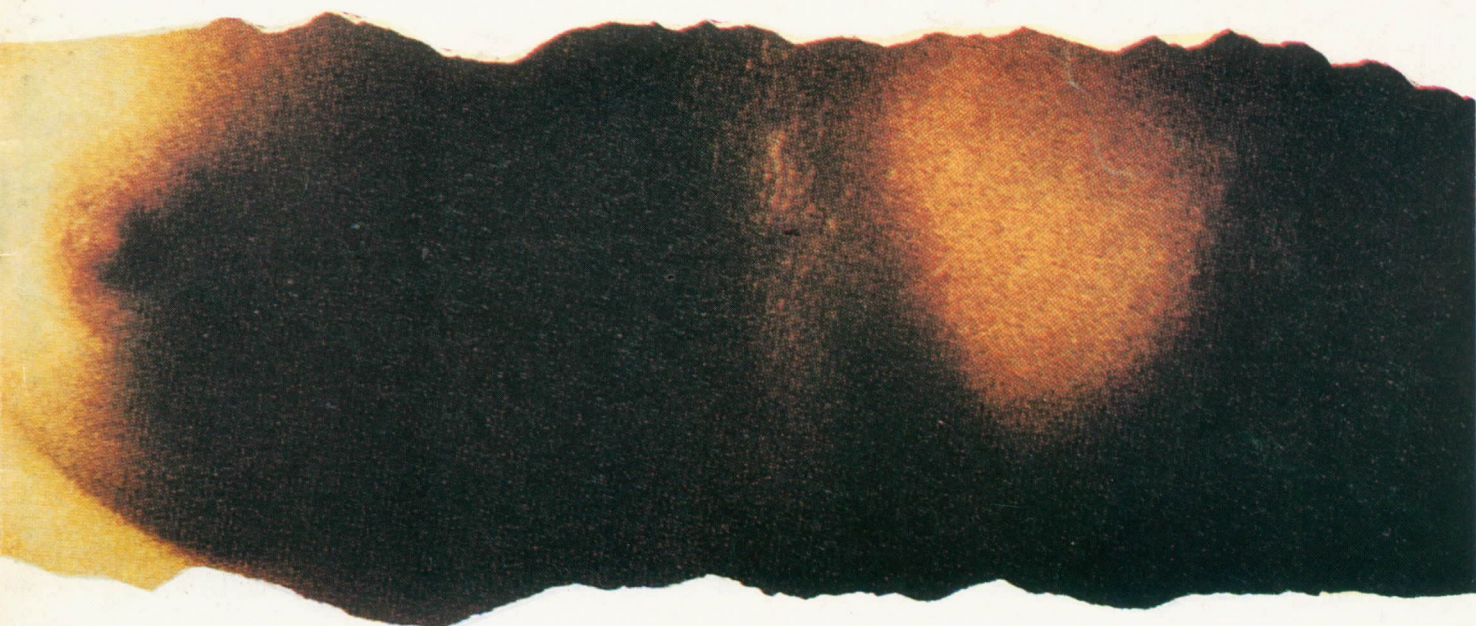


R E V I S T A B R A S I L E I R A D E

MASTOLOGIA

VOLUME 4 Nº 1 - Abril de 1994



Amigos do peito se reúnem no
- Rio de Janeiro -
VIII Congresso Mundial de Mastologia
8 a 12 de maio de 1994
Riocentro.

O SENOGRAPHE 600T JÁ TEM UM COMPANHEIRO À SUA ALTURA: O SENOGRAPHE DMR.

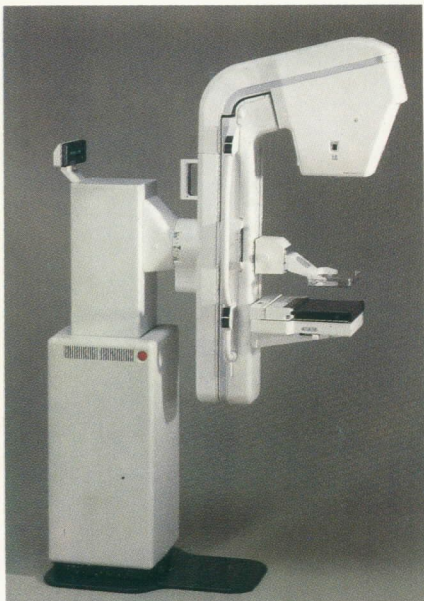
A GE Sistemas Médicos está apresentando o novo Mamógrafo Senographe DMR, estendendo com isso a linha de equipamentos dedicados ao diagnóstico em mamografia. Juntos, o Senographe DMR e o 600T são a sua melhor opção na linha que é líder de mercado e que possui a maior base instalada em todo o mundo, sendo considerada como referência em qualidade de imagem.

SENOGRAPHE DMR

- Auto-ajuste dos parâmetros kV, mAs e tempo permite manter a qualidade de imagem

continuamente durante o exame, evitando novas exposições e aumentando a produtividade

- Novo design, mais compacto e ergonômico
- Possibilidade de obter o melhor contraste com a menor dose possível
- Reduções em até 25% no tempo de exposição e em até 40% na dose em mamas de tecido denso



SENOGRAPHE 600T

- Imagem de alta resolução
- Compressão pneumática para maior conforto da paciente
- Manutenção fácil e rápida
- Mais de 50 mamógrafos instalados no Brasil

SUPORTE GE

Os equipamentos Senographe 600T e DMR contam com o apoio total da Assistência Técnica GE e soluções de financiamento flexíveis.



Caso deseje receber informações mais detalhadas sobre os produtos da GE ou sobre condições de financiamento, ligue para um dos telefones abaixo. Para a GE é sempre um prazer atendê-lo.

Belo Horizonte (031) 333-3422,
Brasília (061) 322-3126,
Curitiba (041) 222-1251,
Fortaleza (085) 244-6825,
Porto Alegre (051) 229-4233,

Recife (081) 465-3444,
Ribeirão Preto (016) 636-7728,
Rio de Janeiro (021) 290-7112,
Salvador (071) 248-5288,
São Paulo (011) 282-1611



GE Sistemas Médicos

Av. Nove de Julho, 5229
01407-200 - São Paulo - SP
Tel.: (011) 282-1611
Fax: (011) 883-7425

R E V I S T A B R A S I L E I R A D E

MASTOLOGIA

VOLUME 4 Nº 1 - Abril de 1994

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Departamento de Mastologia da Associação Médica Brasileira

Fundador: Prof. Alberto Coutinho

REVISTA BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

EXPEDIENTE:

EDITOR: Ezio Novais Dias (BA)

EDITOR-ADJUNTO: Maciel de Oliveira Mathias (RN)

EDITORES ASSOCIADOS: Carlos Henrique Menke (RS) • Edson Mantovani Barbosa (SP) • Gilberto Erichsen (PA) • Henrique Moraes Salvador Silva (MG) • Sérgio Ferreira Juaçaba (CE)

CONSELHO EDITORIAL: Adair E. de Araújo (RJ), Adalberto Abrão Siufi (MS), Antônio de Pádua Filho (PI), Antônio Franco Montoro (SP), Antônio S. S. Figueira Filho (PE), Aroldo Braga Filho (RS), Carlos Ignácio de Paula (GO), Carlos Gilberto Crippa ((SC), Celeste Guerreiro (AL), Domingos A. Petti (SP), Frederico C. Pontes Gondin (CE), Helder Bittar (PA), Hélio Eloy Alves Dias (BA), Hélio Sena dos Santos (PE), Henrique B. Brenelli (SP), Hilda Fava (ES), Hiram S. Lucas (RJ), Ivanildo T. Arruda (PB), Ivo Barreto (RN), Jaime Queiroz Lima (PE), Jesus Pinheiro (AM), João Bosco (GO), João Carlos Sampaio Goes (SP), João Esberand Beltrão (PE), João Luiz C. Soares (RJ), Jorge Sampaio Goes Jr. (SP), Jorge de Marsillac (RJ), José Aristodemo Pinotti (SP), José Carlos Campos Christo (MG), José Tinoco (RO), Lair Barbosa de C. Ribeiro (BA), Luiz Antônio Brondi (SP), Luiz Carlos Calmon Teixeira (BA), Luiz Carlos Teixeira (SP), Maciel de Oliveira Mathias (RN), Marconi Luna (RJ), Maurício B. Cariello (DF), Paulo C. Fernandes (MG), Pedro Honorato (PB), Pedro Ormondi (RJ), Régis S. Azevedo (DF), Roberto Gomes (ES), Sebastião Cabral Filho (MG), Sérgio B. Hatschbach (PR), Úlpio Miranda (AL), Virgílio F. Araújo Jr. (SE), Walter Yule Racso Queiroz (DF), Wilson Batista (MG).

REPRESENTANTES DE PORTUGAL:

Antonio Gomes Jeronimo, Claudio Cunha e Dario Cruz

DIRETORIA DA SBM

Período 1992 - 1995

Presidente

Marconi Luna (RJ)

1º Vice- Presidente

Pedro Wilson Leitão Lima (CE)

2º Vice-Presidente

Regis Sales de Azevedo (DF)

Secretário Geral

Orlando Silva Telles (RJ)

1º Secretário

Roberto Hegg (SP)

2º Secretário

José Clemente Linhares (PR)

Tesoureiro Geral

Carlos Ricardo Chagas (RJ)

1º Tesoureiro

Pedro Honorato Pereira (PB)

2º Tesoureiro

Paulo Vicente de Oliveira Lima (PE)

Editor Científico

Ezio Novaes Dias (BA)

Editor Científico Adjunto

Maciel de Oliveira Mathias (RN)

A Revista Brasileira de Mastologia é uma publicação quadrimestral de ALDEIA EDITORA E GRÁFICA LTDA. sob autorização da Sociedade Brasileira de Mastologia, direcionada a seus sócios e aos médicos ginecologistas e oncologistas com interesse na especialidade. Tiragem: 5.000 exemplares.

Editor: Herminio A. Cardozo Fº • **Secretária:** Michele Tadeu • **Jornalista Responsável:** Sônia Maria P. Ferreira - Mtb 17.624 • **Revisores:** Rosângela da C. Ferreira e Jorge L. Conceição • **Chefia de Redação:** Sônia Maria P. Ferreira • **Tráfego:** Francisco J. A. Guimarães • **Diagramação:** Herminio A. Cardozo • **Composição e Arte:** Black Star Artes Gráficas Tel.: 252-1520; 242-3459; 252-1864. • **Projeto e Produção Gráfica:** Aldeia Editora e Gráfica Ltda. Rua Cardoso de Moraes, 399 sobrado CEP: 21032-000 - Bonsucesso - Rio de Janeiro - RJ Tel.: (FAX) (021) 280-2639 • **Publicidade:** Herminio Cardozo Tel.: (FAX) (021) 280-2639

Conselho Deliberativo
Antonio S.S. Figueira Filho

Membros: Adayr Eiras de Araújo; Augusto do Amaral; Augusto Tuffi Hassan; Antônio S.S. Figueira Filho; Adalberto Abrão Siuf; Carlos Henrique Menke; Cosme de Guarnieri Neto; Eduardo Santos Machado; Edison Mantovani Barbosa; Hiram Silveira Lucas; Henrique Moraes Salvador Silva; Ivanildo Tomê de Arruda; Ivo Barreto de Medeiros; João Luiz Campos Soares; João Bosco Machado de Silveira; João Esberard Beltrão; Jayro Poggi de Carvalho; Gilberto Erichsen; José Antonio Ribeiro Filho; José Sigiliano Gomes Filho; José A. Pinotti; Jorge de Marsillac; Jorge Vilanova Biazus; Lair Barbosa de Castro Ribeiro; Laerte Justino de Oliveira; Marco Antonio Nasser; Maurício Bezerra Cariello; Pedro Carneiro Neto; Roberto Gomes da Silveira; Roberto Gomes da Silveira; Roberto de Oliveira Lima; João Carlos Sampaio Goes Júnior; Tânia M. Biller Teixeira;

COMISSÃO CIENTÍFICA

Henrique Moraes Salvador Silva (Presidente)
Carlos Inácio de Paula (GO)
Sérgio Juaçaba (CE)

COMISSÃO DE EPIDEMIOLOGIA

Lair Ribeiro (BA) (Presidente)
José Sigiliano Filho (RJ)
Melkon Fermanian (CE)
Dr. Maurício B. Cariello (DF)
Dr. Jorge Vilanova Biazus (RS)

COMISSÃO DE ESTUDOS MULTICÊNTRICOS

Roberto Hegg (SP) Presidente
Antonio Figueira Filho (PE)
Ivanildo Tomê Arruda (PB)
Augusto Tuffi Hassen (BA)
Pedro Aurelio Osmonde (RJ)

COMISSÃO DE HONORÁRIOS MÉDICOS

Claudia Studar Leal (PE) Presidente
Sonia Maria Ávila
Tânia Maria Biller Teixeira (SE)
João Bosco Machado da Silveira (GO)
Roberto de Oliveira (ES)

**COMISSÃO NACIONAL DE AVANÇOS EM
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS**

Norma Maranhão (PE) Presidente
Celestino de Oliveira (RJ)
Marta Moreira Reis (PE)
João Lucas Neto (BA)
Luciene Lima Vianna (MG)
Edison Mantovani (SP)
Sérgio Juaçaba (CE)

COMISSÃO NACIONAL DE DEFESA PROFISSIONAL

José Antonio Ribeiro Filho (DF) Presidente
Antonio Gonçalves Ribeiro (PB)
João Augusto do Amaral (MG)
Ivo Barreto de Medeiros (RN)
Pedro Carneiro Neto (PI)
João Carlos Sampaio Goes Jr. (SP)
João Augusto Pereira do Amaral (MG)
João Esberard (PE)

COMISSÃO NACIONAL DE ENSINO E PESQUISA

Henrique Benedito Brenelli (SP) Presidente
Sergio Hatschbach (PR)
Marcos Antonio Nasser Aguiar (CE)
Alfredo Barros (SP)
Carlos Menke (RS)
Adalberto Abrão Siufi (MS)
Laerte Justino de Oliveira (PR)

COMISSÃO NACIONAL DE ONCOLOGIA CLÍNICA

Sonia Ladeira (RJ) Presidente
Luiz Carlos Teixeira (SP)
Gildete Sales Lessa (BA)

**COMISSÃO NACIONAL DE PREVENÇÃO DO
CÂNCER MAMÁRIO (SBM)**

Helio Sena (PE) Presidente
Antônio Carlos Andrade Jardim (RJ)
Gilberto Ericksen (PA)
Pedro Wilson Leitão Lima (CE)
Hilda Fava (ES)
Nassif Alexandre Galeb (SP)
Regis Sales Azevedo

COMISSÃO NACIONAL DE RADIOTERAPIA

Marcos Davi Lemos de Melo (AL) Presidente
Aroldo Braga Filho (RS)
Miguel Torres Teixeira Leite (MG)
Ernesto Roessel (PE)

**COMISSÃO DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM
MASTOLOGIA (TEMA)**

Roberto Gomes (ES) Presidente
Helder Bittar (PA)
Josélino Martins Franco (RJ)
Ezio Novais Dias (BA)
Jairo Luiz Coelho Junior (MG)

Mãos Dadas Contra o Câncer de Mama

Há 4 anos, em Boston, iniciamos uma luta: realizar o VIII Congresso Mundial de Mastologia.

O evento acontecerá na "Cidade Maravilhosa", em um complexo sofisticado na Barra da Tijuca, o Riocentro, à margem da linda lagoa de Jacarepaguá.

Hotéis de várias categorias, que formam a estrutura turística da cidade do Rio de Janeiro, estarão aguardando Mastologistas de todo o mundo para discutir e debater atividades científicas deste importante conclave.

Recentemente estivemos em Goiânia - capital do Estado da singela poetisa Cora Coralina - onde assistimos e participamos do Congresso de Prevenção de Câncer que primou pela organização e pela qualidade de seus palestrantes.

Coube-nos lugar no módulo sobre o câncer de Mama, na Mesa Redonda "Ações Atuais de Saúde e Propostas de Implantação de Medidas Preventivas do Câncer de Mama". O consenso sobre a situação da neoplasia mamária no Brasil, é desanimador. A desastrosa estatística de 85% de casos avançados, encontrada em nosso país, contrasta nitidamente com o que será apresentado no VIII Congresso Mundial de Mastologia.

"Dar as mãos e lutarmos juntos contra este fantasma!" - Eis a nossa proposta.

É hora de apoiarmos de forma coesa, em bloco, uma política para detectar o câncer de mama precocemente; informando à população, pedindo e cobrando enérgicas providências governamentais contra este flagelo.

Temos uma grande oportunidade: este congresso!

Ele será a maior fonte publicitária à nossa disposição. Toda a mídia estará voltada para os assuntos da Mastologia. Rádio, Televisão, Jornais e revistas especializadas levarão nossas informações e reivindicações a todos os que possam contribuir nesta batalha.

Unamo-nos. Cancerologistas, ginecologistas, mastologistas clínicos, cirurgiões - Enfim toda a área de saúde brasileira e lutemos contra o inimigo comum:

O CÂNCER DE MAMA

Orlando Silva Telles
Secretário Geral da SBM

CONTÍ



3 Editorial

Orlando Silva Telles

5



Carcinoma Intraductal da Mama

Ely Chaves



16

Mastoplastia Redutora - Ancoragem da Mama. Técnica Alternativa de Fixação da Neo-mama.

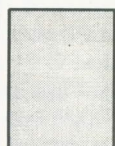
Alberto Vicente Tavares da Silva

18



Câncer de Mama Durante a Gravidez e Lactação.

José Tadeu Campos Avelar, Henrique Moraes Salvador Silva, Letícia Guerra Monteiro, Lucienne Lima Vianna e Jairo Luis Coelho Júnior.



26

Terapêutica da Reposição Hormonal Vs. Câncer de Mama

Carlos Ricardo Chagas e Alberto Soares Pereira Filho

25



Estudo Preliminar do Estado Atual das Pacientes Submetidas ao Tratamento Conservador do Câncer de Mama

Paszternack, T; Costa, CRA; Villela, ACD

Carcinoma Intraductal da Mama

Ely Chaves *

*Membro Honorário da Sociedade Brasileira de Mastologia. Fellow, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC. Membro do Comitê Internacional para Classificação Histológica dos Tumores, Organização Mundial de Saúde - OMS

R. Bras. Mast. Vol. 4; n° 1; 5 a 13, 1994

Endereço para correspondência

Dr. Ely Chaves
Avenida Pedro II, 780
João Pessoa, Paraíba
CEP 58013-420
fone (083) 2213358

Sumário

O autor tece considerações sobre o carcinoma intraductal (carcinoma ductal *in situ*) com referência especial aos aspectos histológicos e as diversas formas de tratamento desta neoplasia.

Reconhece a necessidade de dividir o carcinoma intraductal em vários subtipos de acordo com o grau nuclear. Dos carcinomas intraductais o comedocarcinoma *in situ* é o que apresenta o pior prognóstico. Entre os fatores que contribuem para a sua maior agressividade estão o maior pleomorfismo das células neoplásicas, índice de proliferação celular, maior possibilidade de associação com a invasão oculta e a multicentricidade, o elevado índice de aneuploidia e a superexpressão da proteína *neu* do oncogene *HER-2/neu*.

Os diversos subtipos histológicos de carcinoma intraductal são descritos, com particular referência ao comedocarcinoma *in situ*, carcinoma micropapilar, carcinoma de células aderentes, carcinoma apócrino com padrão sólido, carcinoma de células claras e carcinoma *in situ* com padrão de células em "anel de sinete", carcinoma cístico hipersecretor.

Summary

The author deals with the intraductal carcinoma (ductal carcinoma *in situ*) with special reference to the histological aspects as well as the various forms of treatment instituted. Among the intraductal carcinomas the comedocarcinoma *in situ* is the one that presents the worse prognosis. Among the factors that contribute to the greater aggressivity of this histologic subtype are the greater chance to be associated with the occult invasion and multicentricity, the elevated index of aneuploidia, the super expression of the protein *neu* of the oncogene *HER-2/neu*.

The author describes in detail the various subtypes of intraductal carcinoma including the comedocarcinoma *in situ*, the carcinoma micropapillar, carcinoma cribiformis, apocrine carcinoma, clinging carcinoma, clear cell carcinoma, solid carcinoma, clinging carcinoma "signet-ring type" cystic hypersecretory carcinoma.

Introdução

Um carcinoma *in situ* em qualquer localização anatômica implica num crescimento epitelial com características morfológicas de malignidade e sem propriedade invasivas. Esta lesão passou a ser melhor estudada após a publicação de Broders (6) em 1932. Segundo este grande pesquisador o carcinoma *in situ* traduz uma condição na qual as células epiteliais malignas e suas progênes são encontradas perto das células ancestrais antes destas sofreram transformações malignas. As células tumorais permanecem confinadas com uma membrana basal localizada na junção epitélio/ tecido conjuntivo. De acordo com as observações de Broders, as células malignas substituem progressivamente as células não malignas. Os primeiros trabalhos so-

bre carcinoma ductal *in situ* da mama foram de autoria de Cheap (8) e Bloodgood no início deste século. Bloodgood (5) reservou o termo comedocarcinoma para caracterizar o carcinoma ductal *in situ*, cujo exame histológico revelava uma necrose central intraductal tipo comedonica. Na opinião de Bloodgood tratava-se de uma lesão benigna pré-cancerosa enquanto que para Lewis e Geschickter (19) a lesão representava um carcinoma de crescimento lento e de baixo grau de malignidade.

Os primeiros casos de carcinoma ductal *in situ* (carcinoma intra-ductal) eram representadas por lesões extensas, geralmente palpáveis ao exame físico e com dimensões médias de 6 cm, tomando as vezes todo um quadrante mamário. Não raramente estes tumores mostravam focos de microinvasão e até mesmo de carcinoma oculto e o tratamento tradicionalmente empregado para estes casos era a mastectomia. Nos seus casos de carcinoma intraductal, Silverstein et. al. (25) encontraram tumor residual em 68% e focos de microinvasão em 13%. O diâmetro médio dos tumores diagnosticados era de 4,1 cm. Atualmente com o advento da mamografia de alta qualidade sistemática o grande número de carcinomas intraductais diagnosticados apresenta pequenas dimensões, tendo em média 0,5 a 1,0 cm. Com uso da mamografia a incidência do carcinoma intraductal cresceu bastante. Atualmente nos grandes serviços, cerca de 20% dos carcinomas mamários são da variedade intraductal.

Várias classificações histológicas tem aparecido na literatura merecendo destaque especial as propostas por Lagios et. al. (18) e por Tavassoli (28), ambas baseadas na gradação histológica.

Reproduzimos a seguir a classifica-

Esquema de Graduação Patológica do Carcinoma Ductal *In Situ* da Mama (18)

Subtipo	Definição	Riscos de Recidiva Local após Excisão
I Comedão	Alto grau nuclear. Padrão de crescimento sólido. Necrose (+++)	7/31
II Cribiforme/ papilar c/ necrose	Alto grau nuclear. Necrose (+++). Arquitetura papilar/cribiforme	2/5
III Cribiforme intermediário	Baixo grau nuclear. Arquitetura cribiforme. Necrose +/-	1/10
IV Micropapilar/cribiforme/não papilar/cribiforme. Ausência de necrótico	Baixo grau nuclear. Arquitetura papilar/cribiforme. Ausência de necrose	0/23

ção histológica do carcinoma ductal *in situ* de autoria de Lagios et. al. (18).

Tavassoli (28) reconhece 3 graus de carcinoma intraductal: alto, moderado e baixo. No grupo de alto grau estão incluídos os carcinomas intraductais exibindo atipia citológica e necrose, além dos carcinomas intraductais em "anel de sinete". Todos os comedocarcinomas e muitos carcinomas intraductais apócrinos pertencem a este grupo. Pertencem ao grupo de grau moderado, os carcinomas sólidos cribiformes ou micropapilares sem necrose central, bem com a variante de células claras ou de outras variantes mostrando uma mistura de dois tipos celulares uniformes. Dentro do grupo de baixo grau pertencem os carcinomas cribiformes e micropapilares com uma população de células uniformes, sem necrose ou atipias celulares.

Tanto na classificação de Lagios et al. (18) como na de Tavassoli, a graduação elevada está associada clinicamente a um maior risco de recidiva local, o inverso ocorrendo com os tumores de baixo grau.

Estudos levados a efeito com a citometria de fluxo tem mostrado que a aneuploidia observada no carcinoma invasivo está associada a períodos curtos de recidivas bem como de sobrevidas diminuídas (16). Sabe-se que a maioria dos carcinomas intraductais do tipo comedônico é

aneuploide, enquanto que a maioria dos carcinomas cribiformes e micropapilares é diploide. Contudo não existe até o momento dados definidos que permitem discriminar as alterações epiteliais atípicas dos carcinomas intraductais (9). Mais recentemente tem-se estimado o grau de atividade proliferativa dos tumores malignos pelo número de regiões organizadoras nucleares argirófilas (AgNORs). Estas regiões representam segmentos de DNA com gens ribossômicos e que são em parte responsáveis pelo desenvolvimento de nucléolos contendo RNA. O número e a intensidade de AgNORs reflete a ativi-

dade de transcrição e relaciona-se com o ritmo de proliferação celular (1,10).

Trabalhos recentes procuram estabelecer critérios para discriminar as hiperplasias epiteliais das hiperplasias atípicas e dos carcinomas intraductais, através do uso de marcadores da atividade proliferativa tais como o AgNORs e o Ki-67. Bem como relacioná-las com o prognóstico destas lesões. (10).

Em relação com os receptores hormonais, tem-se observado que os receptores estrogênicos estão presentes em menos de 20% dos carcinomas ductais *in situ* do tipo comedônico (comedocarcinoma *in situ*) e em mais de 50% das variedades cribiformes e papilares do carcinoma intraductal. Estes achados aparecem refletir, segundo Tavassoli (28) o grau de pouca diferenciação das células do comedocarcinoma *in situ*.

O oncogene erb-B2 (*Neu*) tem sido pesquisado no carcinoma intraductal. 42 de 45 casos de carcinoma intraductal estudados mostraram uma super expressão de proteína *neu*. A presença desta proteína em casos de comedocarcinoma *in situ* tem sido relacionada com o rápido crescimento da neoplasia (30) sendo confirmada através de follow-ups clínicos (10).

Há algumas décadas passadas

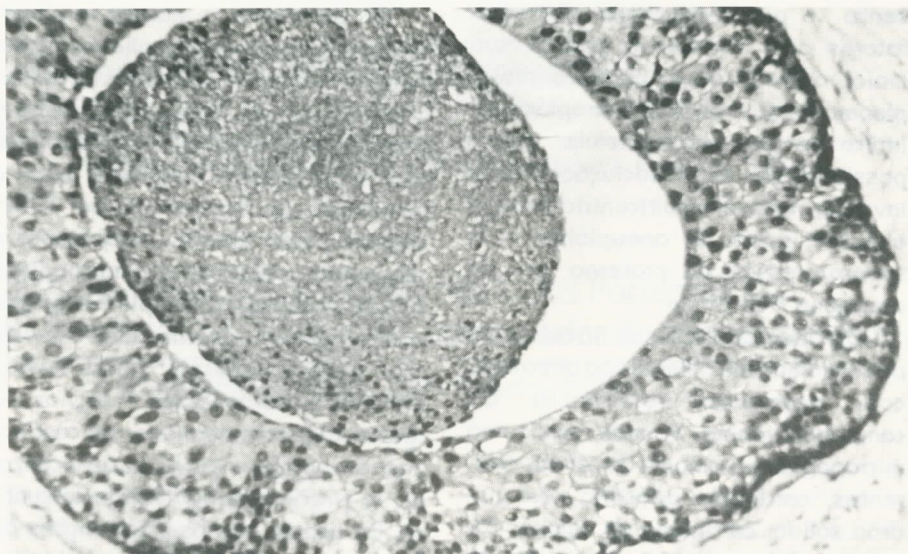
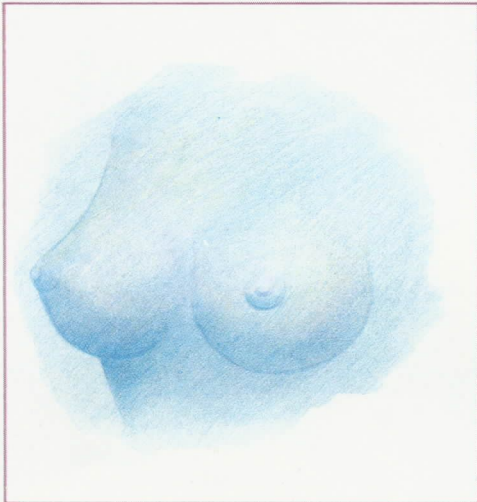


Fig.1 Comedocarcinoma *in situ*. Ducto revestido por uma população de células pleomórficas. Observar necrose central comedônica.

Megestat

(Acetato de megestrol)

*Terapia hormonal de 1ª linha
no câncer de mama e do endométrio.^(1,2)*



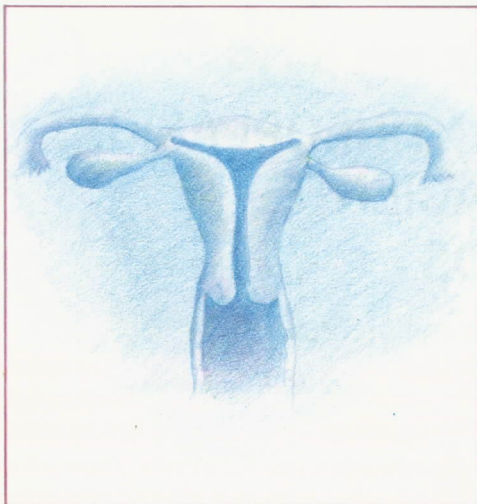
Megestat apresenta respostas significativas no câncer avançado de mama em mulheres pós-menopausadas:

- Megestat tem comprovada eficácia terapêutica.⁽³⁾
- Megestat possui mínimo perfil de efeitos colaterais.⁽³⁾

POSOLOGIA CÔMODA:

apenas 1 comprimido de 160 mg ao dia.

Dose Única Diária



A administração de Megestat no câncer do endométrio, mostra-se eficaz em todos os estágios:

- Megestat interrompe o sangramento uterino.⁽⁴⁾
- Megestat diminui o tamanho do útero.⁽⁴⁾
- Megestat melhora a sobrevida a longo prazo.⁽⁴⁾

POSOLOGIA:

1 comprimido de 160 mg duas vezes ao dia ou a critério médico variando de 40 a 320 mg ao dia.

*Megestat é um produto da Bristol-Myers Squibb,
líder mundial em pesquisa oncológica.*

Bibliografia

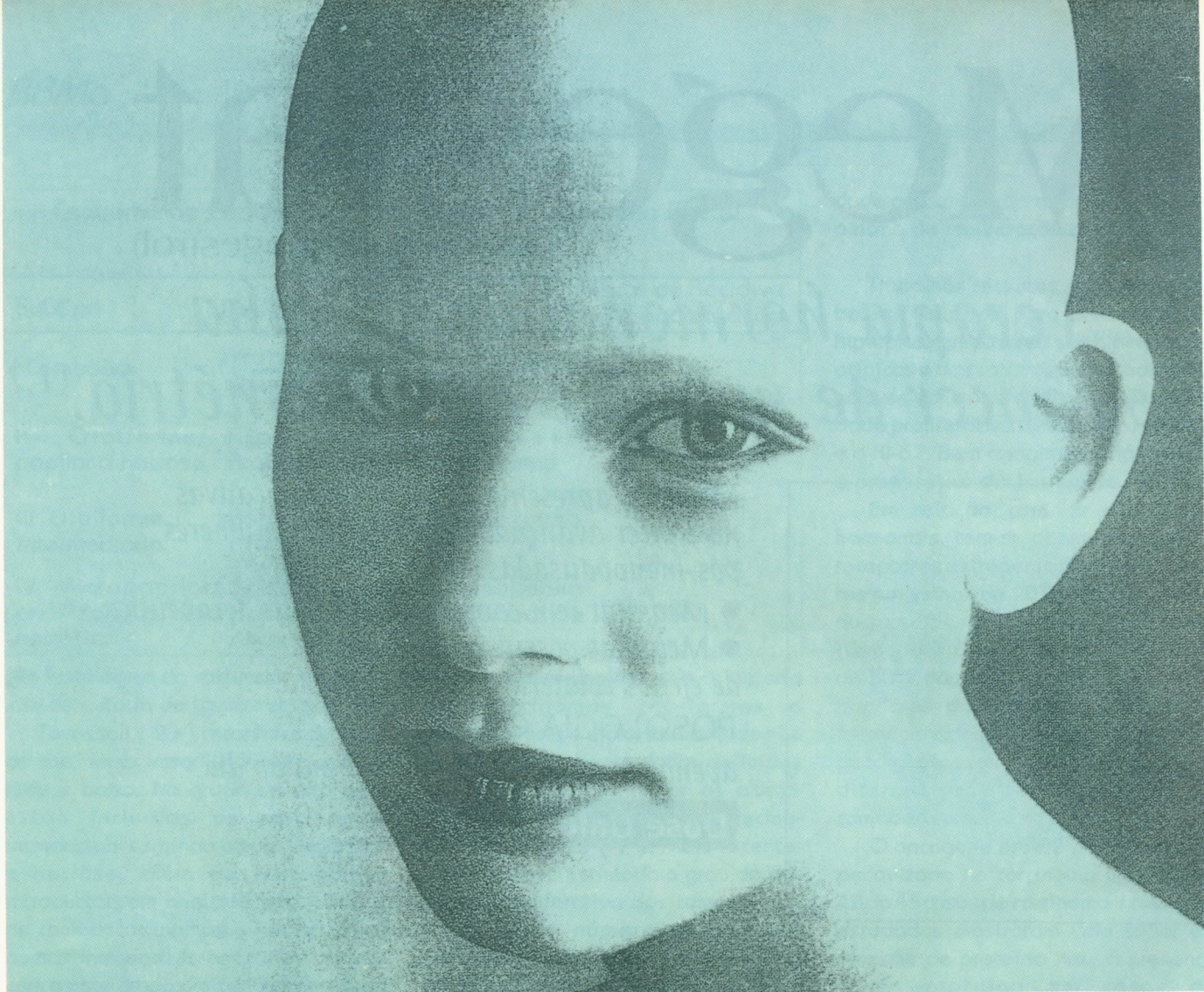
- 1 - Johnson, P.A. e cols: Megestrol Acetate as primary hormonal therapy for advanced breast cancer. *Seminars in Oncology* 15:34-37, 1988 (Suppl. 1).
- 2 - Piver, S.: Progesterone therapy for malignant peritoneal cytology surgical stage I endometrial adenocarcinoma. *Seminars in Oncology* 15:50-52, 1988 (Suppl. 1).
- 3 - Hormonal therapy for breast cancer, Bristol-Myers US Pharmaceutical and Nutritional Group, Evansville, 1987.
- 4 - Wentz W.B., *Seminars in Oncology* 1985; 12 (1) (suppl. 1): 23-27



LINHA ONCOLÓGICA

Bristol-Myers Squibb

Para maiores informações sobre eficácia, contra-indicações, advertências, precauções e reações adversas, consulte a bula do produto ou o Depto. Médico Científico, Av. João Dias, 1084 - Santo Amaro, SP. CEP 04724. Fone: 522-8111 - R. 115 ou 147.



PARA O MELHOR CONTROLE DO PIOR EFEITO COLATERAL DA TERAPIA ANTINEOPLÁSICA, DO PONTO DE VISTA DO PACIENTE: NÁUSEAS E VÔMITOS

- Previne a náusea e o vômito induzidos pela quimioterapia e radioterapia
- Maior eficácia antiemética do que a metoclopramida
- Melhora a qualidade de vida do paciente oncológico
- Aumenta a possibilidade de sucesso do tratamento do câncer
- Facilidade posológica
- Apresentações injetável e oral, que permite a continuação do tratamento em casa

Informações adicionais à disposição em nossa Divisão Científica. Promoção dirigida exclusivamente à Classe Médica

APRESENTAÇÃO: ZOFRAN INJETÁVEL 4mg/2ml — Caixa com 1 ampola. ZOFRAN INJETÁVEL 2mg/4ml — Caixa com 1 ampola. ZOFRAN COMPRIMIDOS 4mg — Caixa com 10 comprimidos em blister. ZOFRAN COMPRIMIDOS 8mg — Caixa com 10 comprimidos em blister. **INDICAÇÕES:** ZOFRAN está indicado para o controle da náusea e vômito induzidos por quimioterapia citotóxica ou radioterapia. **POSOLÓGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** Adultos: Na quimioterapia altamente emetogênica, a posologia recomendada, no primeiro dia, é de 1 ampola de Zofran 8mg, em infusão IV por 15 minutos, pelo menos 15 minutos antes da quimioterapia, seguida de duas doses adicionais, iguais à primeira, administradas, respectivamente, 4 e 8 horas depois. O tratamento deve ser continuado por via oral, com 1 comprimido de 8mg cada 8 horas até por 5 dias. Alternativamente, Zofran injetável pode ser administrado de acordo com o seguinte esquema: 8mg administrados através de injeção IV lenta (por bomba de infusão) ou infusão IV durante 15 minutos, pelo menos 15 minutos antes da quimioterapia, seguidos de uma infusão IV de 1mg/hora até 24 horas. Este esquema também é seguido por 1 comprimido de Zofran de 8mg cada 8 horas até por 5 dias. Na quimioterapia menos emetogênica, a posologia recomendada é de 1 ampola de 8mg de Zofran administrada através de injeção IV lenta ou infusão durante 15 minutos, pelo menos 15 minutos antes da quimioterapia, ou de 1 comprimido de Zofran de 8mg 1-2 horas antes da quimioterapia. Qualquer que seja o caso, o tratamento é seguido por via oral com 1 comprimido de 8mg de Zofran cada 8 horas até por 5 dias. **Pacientes idosos:** A eficácia e a tolerabilidade em pacientes com mais de 65 anos de idade foram similares às observadas em adultos mais jovens, indicando que não há necessidade de alterar a posologia ou via de administração em idosos. **Náuseas e vômitos induzidos por radioterapia:** Zofran pode ser dado por via oral, 8mg cada 8 horas. A primeira dose deve ser tomada 1-2 horas antes da radioterapia. A duração do tratamento dependerá da extensão do curso da radioterapia. **Crianças:** A experiência atualmente é limitada, mas ZOFRAN se mostrou eficaz e bem tolerado em crianças com idade acima de 4 anos, quando administrado intravenosamente na dose de 5mg/m² durante 15 minutos, imediatamente antes da quimioterapia, seguida por terapia oral, 4mg (um comprimido) cada 8 horas até por 5 dias. **Contra-indicações:** Hipersensibilidade a qualquer componente da preparação.

cloridrato de ondansetron
Zofran®

Melhor qualidade de vida
para o paciente oncológico

Glaxo
Glaxo do Brasil S.A.

PEQUISA - QUALIDADE - TRADIÇÃO

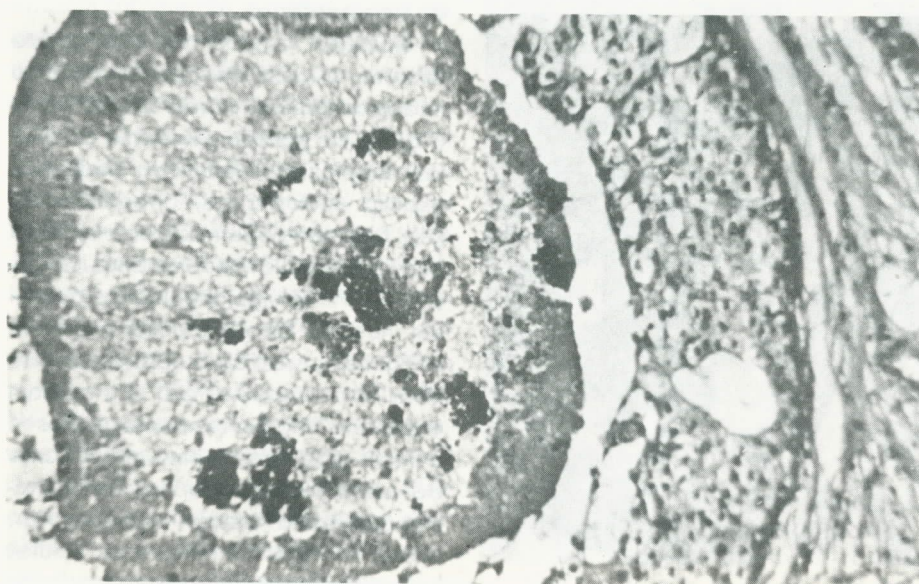


Fig.2. Comedocarcinoma *In Situ*. Observar necrose central com microcalcificações.

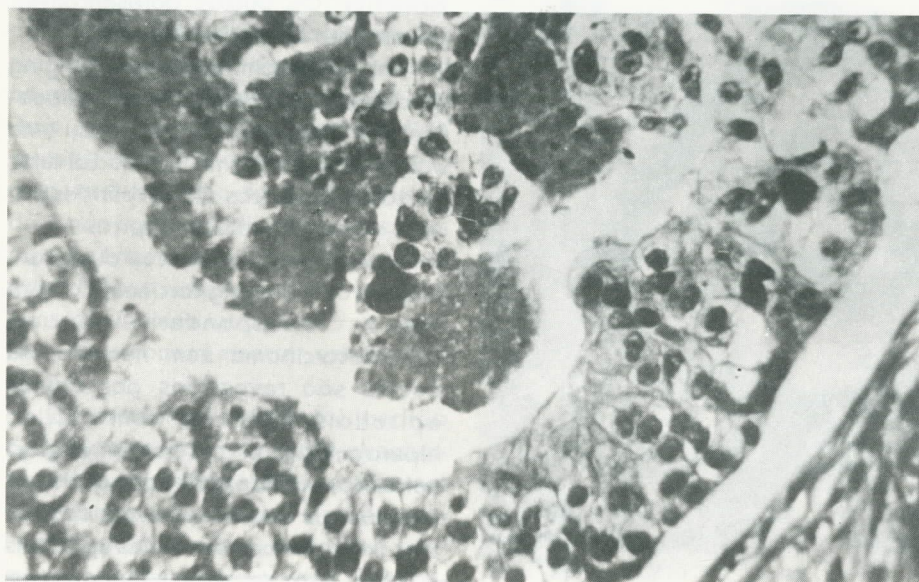


Fig.3 Comedocarcinoma *In Situ*. Ducto dilatado com necrose central parcialmente calcificada, envolvida por células pleomórficas.

patologistas e clínicos reconheciam a existência de apenas dois tipos histológicos de carcinoma *in situ*: carcinoma ductal *in situ* (intraductal) e carcinoma lobular *in situ*. A experiência baseada principalmente em follow-ups clínicos e estudos mamográficos mostrou a necessidade de dividir o carcinoma intraductal em vários subtipos entre os quais destacamos o padrão comedônico (comedocarcinoma *in situ*) e o padrão não-comedônico (carcinoma micropapilar e padrões sólidos,

carcinoma intraductal do tipo periférico, carcinoma de células claras, carcinoma intraductal de células em anel de sinete, carcinoma de células aderentes ("clinging carcinoma, carcinoma cístico hipersecretor, carcinoma intraductal apócrino"). É importante enfatizar que praticamente todas as neoplasias intraductais com excessão feita aos carcinomas papilares do tipo periférico se originam da unidade ductulo terminal-lobular.

Dos carcinomas intraductais, o

comedocarcinoma *in situ* é que apresenta o pior prognóstico. Entre os prognósticos que contribuem para uma maior agressividade deste tipo histológico estão o índice elevado de aneuploidia, maior possibilidade de estar associado à invasão oculta e a multicentricidade, maior pleomorfismo das células neoplásicas, elevado índice de proliferação celular, uma superexpressão da proteína *neu* do gene *HER-2/neu*. Tanto na classificação de Lagios (18) como na de Tavssoli (28) o comedocarcinoma *in situ*, devido aos núcleos grandes pleomórficos e discarióticos e pela presença de necrose pertence ao subtipo com alto grau nuclear. Lagios (18) tem demonstrado que os subtipos I e II de sua classificação (padrão comedão e cribiforme papilar com necrose) são caracterizados pelo alto grau nuclear e comportam uma maior possibilidade de recidivar dentro de um período de tempo mais curto, além de apresentarem uma maior chance de recidir na vizinhança imediata do local da biópsia.

No carcinoma intraductal tipo comedônico os ductos são preenchidos por células neoplásicas pouco coesivas e que se tornam necróticas na porção central do ducto (fig.1). As células neoplásicas são geralmente grandes, hiper cromáticas e mostram perda de polaridade (fig.2) e alguns assumem eventualmente padrão apócrino, com citoplasma amplo e acidófilo. A porção central necrótica, intraductal é constituída por restos celulares (fig.3) e que tendem a sofrer calcificação e que são detectadas pela mamografia sob a forma de microcalcificações. De particular interesse na suspeita diagnóstica no exame mamográfico é a presença de calcificações irregulares tanto na sua forma como nas dimensões. Em algumas ocasiões tem-se observado reação desmoplásica do estroma periductal bem como infiltração linfoplasmocitária em torno dos ductos mamários afetados. Acreditamos que a infiltração linfoplasmocitária traduza um sinal incipiente de microinvasão do estroma. Contudo para

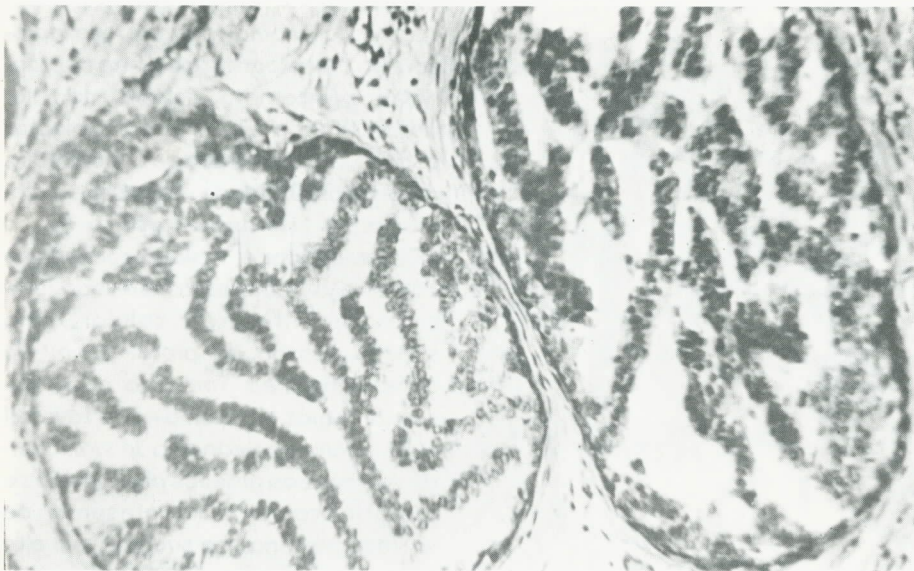


Fig. 4. Carcinoma Intraductal micropapilar. Numerosas projeções papilares intralumen, desprovidas de eixo conjuntivo vascular

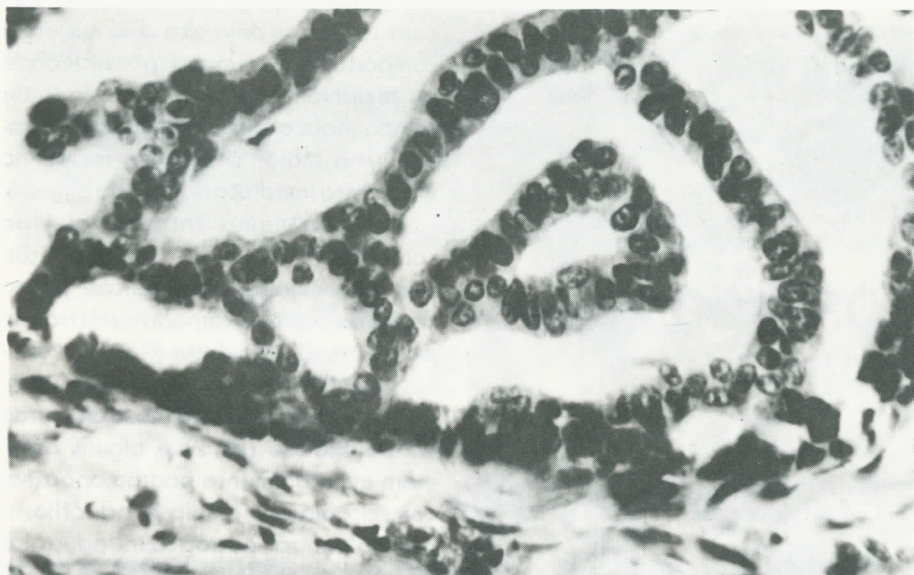


Fig.5. Carcinoma Intraductal micropapilar. Notar a formação de barras trabeculadas "rígidas" dispondo-se em arcadas e pontes romanas.

o diagnóstico de microinvasão torna-se imprescindível a demonstração de alterações da membrana basal bem com a presença de células tumorais em contacto direto com o estroma.

No subtipo histológico micropapilar as células neoplásicas se dispõem em tufo formando projeções papilares. Uma das características do carcinoma intraductal micropapilar é a formação de barras trabeculadas constituídas

por células neoplásicas com núcleo uniforme e hiper cromático e orientado perpendicularmente ao crescimento trabecular (fig. 4). As referidas estruturas imitam em seu crescimento estruturas serpentiformes, arcadas e pontes romanas (fig. 5). Em alguns casos as projeções micropapilares delimitam uma porção central necrótica (fig. 6). É importante lembrar que as projeções papilares intralumens são desprovidas de eixo conjuntivo-vascular no que difere do carcinoma intraductal papilar

do tipo periférico.

Constitui achado até certo ponto comum a associação do padrão micropapilar com o padrão cribiforme (fig. 7). No padrão cribiforme as células neoplásicas delimitam pequenos espaço microcísticos, arredondados, (fig. 8) e que podem conter o material necrótico ou calcificado em seus lumens (fig. 9). As células neoplásicas possuem núcleos arredondados ou ovais uniformemente distribuídos e sem tendência à superposição e mostram cromatina finamente dispersa. Rosen e Scott (22) descrevem uma variante de carcinoma micropapilar denominada carcinoma cístico hipersecretor. Neste subtipo histológico as células neoplásicas formam projeções papilares desprovidas de eixo conjuntivo vascular, imersas numa secreção acidófila. Os ductos apresentam-se geralmente dilatados (fig. 10)

Sob a denominação de "clinging carcinoma" (carcinoma de células aderentes), Azzopardi (3) descreveu uma variante de carcinoma intraductal cujos ductos neoplásicos são revestidos por uma ou poucas células atípicas.

Azzopardi (3) descreveu duas variedades do "clinging carcinoma". A primeira corresponderia a um comedocarcinoma sem necrose; os ductos são revestidos por células epiteliais atípicas com núcleo hiper cromático e com cromatina grosseira. Na segunda variedade os ductos neoplásicos aparecem revestidos por uma única camada de células epiteliais atípicas. Esta segunda variedade tem sido contestada por Tavassoli (28) que vê na mesma um exemplo de hiperplasia atípica. Mesmo na primeira variedade de "clinging carcinoma" descrito por Azzopardi (3), cortes histológicos adicionais terminam geralmente revelando áreas de comedocarcinoma com a clássica necrose central, o que invalidaria o diagnóstico e consequentemente a própria existência do "clinging carcinoma".

Na variante conhecida como carcinoma sólido, as células tumorais pre-

enchem totalmente o lumen ductal na ausência de necrose. Os ductos apresentam-se expandidos por células neoplásicas cuja morfologia é intermediária entre a do comedocarcinoma intraductal sem necrose central e o carcinoma lobular *in situ*. A fig. 11 mostra um exemplo da variante sólida do carcinoma intraductal observando-se certa monotonia celular. Em nossa opinião pessoal não acreditamos na existência do carcinoma intraductal sólido como tipo histológico definido. Nos casos desta variedade histológica que tivemos a oportunidade de estudar, a feitura de inúmeros cortes (200 cortes em média) terminam por revelar áreas com necrose comedônica na porção central das estruturas ductais ou a caracterização de carcinoma (fig. 12)

No carcinoma intraductal de células claras as células tumorais no interior dos ductos apresentam citoplasma claro com margens distintas. Esta neoplasia pode assumir um sólido padrão ou um padrão sólido ou cribiforme. A necrose central é rara. Esta variedade não deve ser confundida com o carcinoma rico em glicogênio ou o carcinoma de células claras e que exibem franca invasão do estroma. Alguns carcinomas intraductais de células claras podem mostrar calcificação focal.

O carcinoma intraductal padrão apócrino tem sido raramente observado na literatura. As células que crescem no interior dos ductos apresentam citoplasma abundante, acidófilo e mostram moderada atipia nuclear. A disposição das células intralumen lembra um mosaico. O crescimento epitelial assume geralmente um padrão sólido ou cribiforme. Esta variedade tem sido confundida com hiperplasias e metaplasias apócrinas tão comumente observadas em associação com as alterações fibrocísticas e nas aberrações do desenvolvimento normal e involução do parênquima mamário.

O carcinoma intraductal do tipo "anel de sinete" é uma neoplasia muito rara. A sua existência tem sido contestada por muitos investigadores (28).

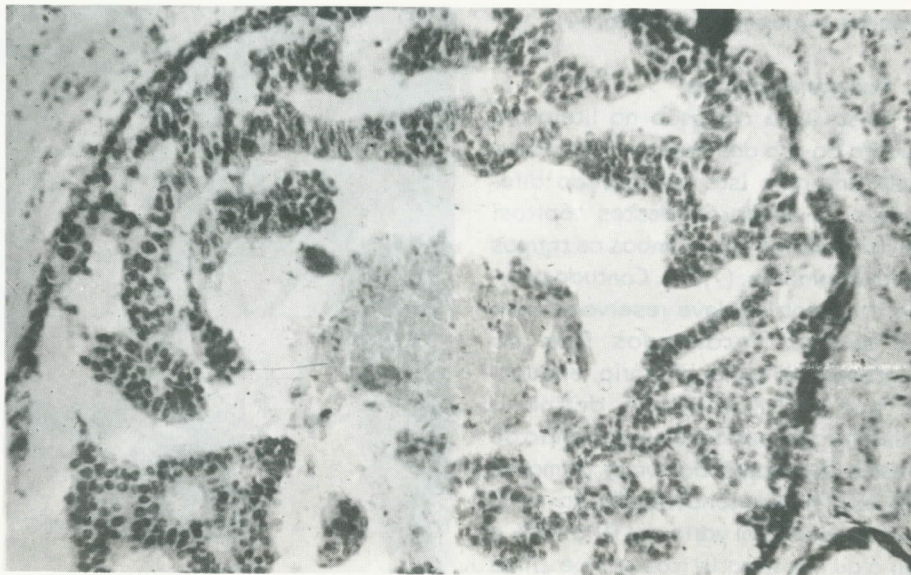


Fig. 6. Carcinoma Intraductal micropapilar com necrose central.

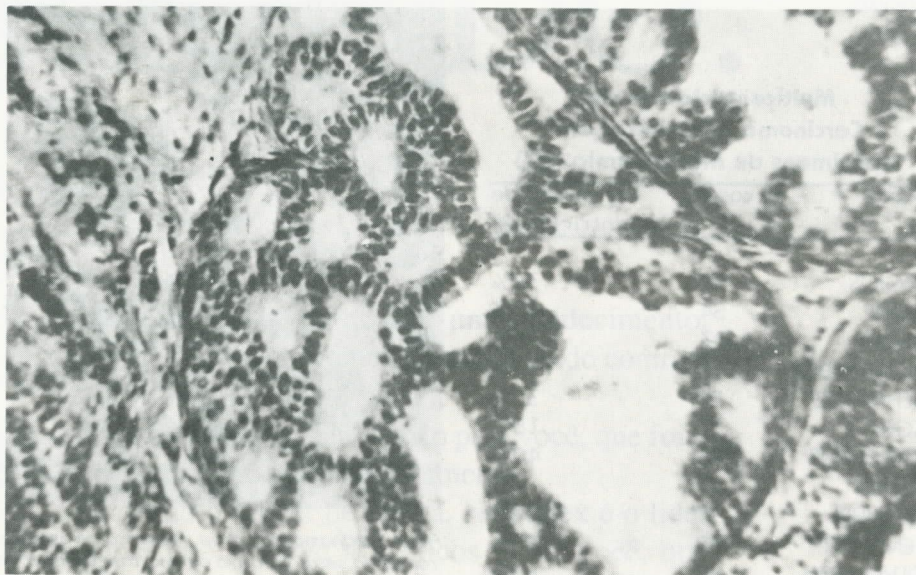


Fig. 7. Carcinoma Intraductal micropapilar com áreas de carcinoma cribiforme.

Em algumas ocasiões o carcinoma intraductal se estende intraluminamente aos ductos terminais dos lóbulos mamários. Este achado tem sido referido na literatura (3) sob a designação de "cancerização lobular". Na figura 13 mostramos um exemplo de "cancerização lobular" ao lado de um carcinoma intraductal tipo comedônico. Apesar desta lesão ter sido interpretada como uma extensão de um carcino-

ma intraductal em direção aos lóbulos mamários a nossa interpretação é de que se trata de um carcinoma intraductal com origem na unidade ductulo terminal-lobular e distendendo os ductos intralobulares. Na verdade carcinomas *in situ* que envolvem a unidade ductulos terminal-lobular são de difícil caracterização especialmente quando ambos, ductos e lóbulos são envolvidos ao mesmo tempo por células neoplásicas

grandes e pleomorficas. (fig.14)

Multicentricidade

Existe uma confusão na literatura quanto ao uso dos termos multifocal e multicêntrico e isto tem gerado diferenças na avaliação destes tópicos. Muitos autores usam ambos os termos indistintamente. (7,29). Contudo o termo multicentrico deve ser reservado para os tumores localizados fora do quadrante do tumor primário, enquanto que multifocalidade define a existência de outros tumores dentro do mesmo quadrante do tumor primário. (11,12). A multicentricidade no carcinoma intraductal varia de 12 a 45% e em algumas estatísticas atinge cifras de 64% a 76% (7,17,20).

A incidência de multicentricidade no carcinoma intraductal é mostrado abaixo.

Multicentricidade do Carcinoma Intraductal em Espécimens de Mastectomia (27)

autor	nº casos	Percentual de multicentricidade
LAGIOS	53	32%
GUMP	54	40%
BROW	83	33%
VON REUDEN	47	38%
SCHWARTZ	50	36%
SCHU	51	18%
TINNEMANS	25	40%
FISHER	27	0%
ASHIKARI	74	30%
FENTIMAN	82	23%
SILVERSTEIN	98	46%
HOLLAND	82	1%
TOTAL	742	33%

* Tarter, PI. Management of Nonpalpable Breast Cancer: Treatment Options. In Nonpalpable Breast Cancer. Herman, G, Schwartz, IS e Tarter, PI (eds). Igaku-Shoin, NY, 1982

O envolvimento bilateral das mamas no carcinoma intraductal tem sido referido com menor frequência. Shah et al (24) relatam uma incidência entre 10% a 15% dos carcinomas intraductais (2,31,32,33). Outros autores estimam uma incidência mais baixa de envolvimento bilateral (20, 21,, en-

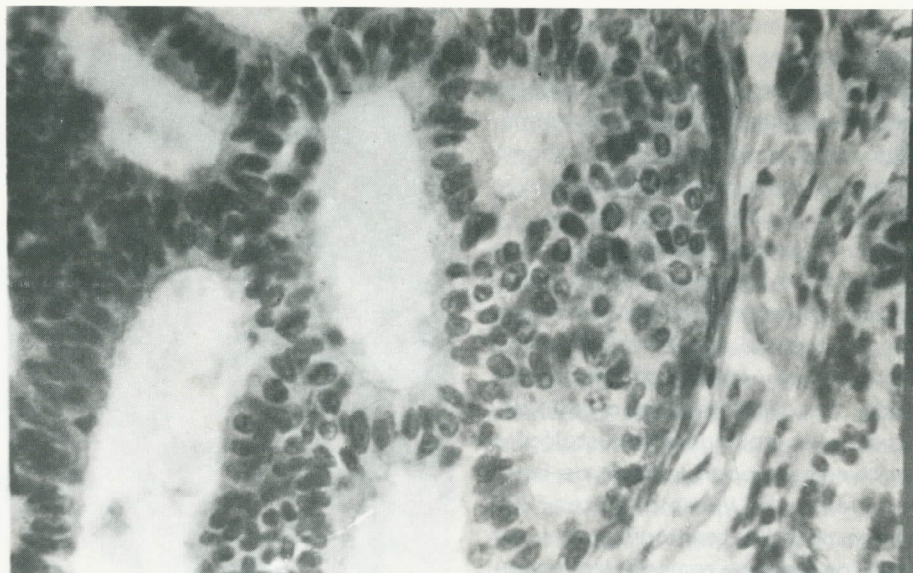


Fig. 8. Carcinoma Intraductal ariliforme. Notar a formação de espaços microcísticos bem definidos. As células neoplásicas são uniformes e hiperarômáticas.

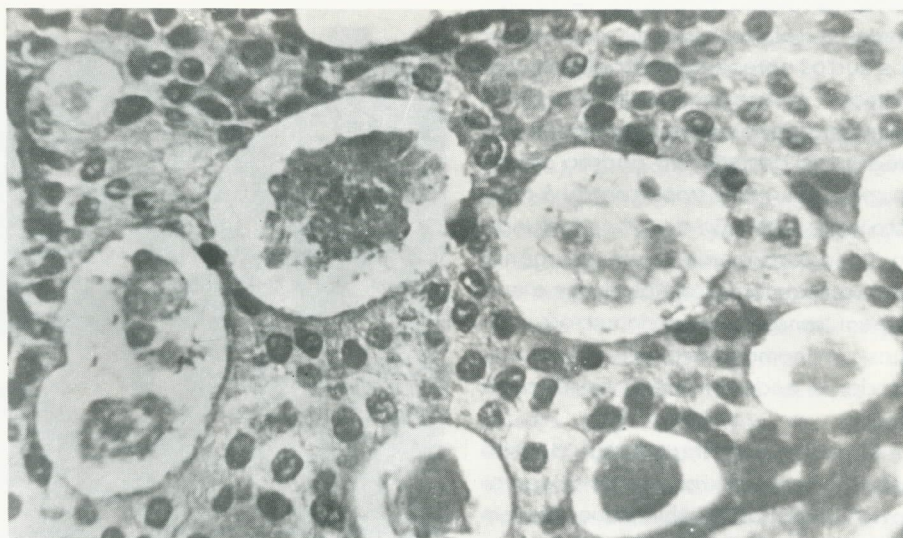


Fig.9. Carcinoma ariliforme. Presença de espaços microcísticos com lúmens bem definidos alguns contendo secreção ativa ou detritos celulares. As células neoplásicas exibem núcleos uniformes, hiperarômáticos e regularmente espaçados.

quanto para outros investigadores a ocorrência de câncer bilateral simultâneo pode ser tão alta como 30%. (26.30).

Nos carcinomas intraductais com dimensões acima de 2,5cm tem-se eventualmente observado focos de microinvasão. A incidência destes focos invasivos variam em média de 2 a 21% nos espécimens de mastectomia como podemos ver no quadro ao lado (27).

Focos Invasivos no Carcinoma Intraductal Observados em Espécimens de Mastectomia (27)

autor	nº casos	percentual com focos de microinvasão
ROSEN	53	6%
VON REUDEN	47	11%
CARTER	38	18%
ASHIKARI	74	2%
GUMP	54	13%
RINGGBERG	23	9%
LAGIOS	53	21%
FENTIMAN	82	16%
SILVERSTEIN	175	14%

OBRIGADO.

Em nome dessas pacientes, muito obrigado Doutor.

INFORMAÇÕES RESUMIDAS PARA PRESCRIÇÃO - Nolvadex®-D possui propriedades antiestrogênicas e compete com o estrogênio pelas ligações aos receptores nos órgãos-alvo.

INDICAÇÕES - Tratamento do câncer de mama. **CONTRA - INDICAÇÕES** - O Nolvadex®-D não deve ser administrado durante a gravidez. As pacientes na pré-menopausa devem ser cuidadosamente examinadas antes do tratamento a fim de que se exclua esta possibilidade. **PRECAUÇÕES** - Pode haver distúrbios na supressão de menstruação. **EFEITOS COLATERAIS** - Os efeitos colaterais relatados podem ser classificados como sendo causados pela ação antiestrogênica da droga, tais como, ondas de calor, corrimento vaginal, erupção cutânea, sangramento vaginal e prurido vulvar, ou como de teor mais geral intolerância gastrointestinal, dor tumoral, tontura e, ocasionalmente alopecia, retenção de fluidos. Quando os efeitos colaterais forem graves, as vezes é possível controlá-los através de uma simples diminuição das doses, sem que se perca o controle da doença. Se os efeitos colaterais resistirem à essa medida, pode ser necessário suspender o tratamento. **DOSES E ADMINISTRAÇÃO** - 20 mg ao dia em dose única ou fracionada. Não havendo resposta satisfatória, após 1 ou 2 meses, aumentar a dose para 20 mg duas vezes ao dia. **APRESENTAÇÕES** - Nolvadex®-D embalagens contendo 30 comprimidos brancos octogonais com 20 mg de tamoxifeno. **CONSERVAR EM LUGAR FRESCO. PROTEGER DA LUZ E DA UMIDADE. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

* Marca Registrada
Cod. 5/IB/018266



Wellcome – ZENECA
Laboratórios Wellcome - Zeneca Ltda.
Rodovia Raposo Tavares Km 26,9
CEP 06700-000 - Cotia - SP - Brasil

Para informações adicionais consulte o SIM - Serviço de Informações Médicas.

Nolvadex*-D Nolvadex*-D Nolvadex*-D Nolvadex*-D Nolvadex*-D Nolvadex*-D Nolvadex*-D Nolvadex*-D Nolvadex*-E

Nolvadex*-D Nolvadex*-D Nolvadex*-D

$\text{NoIvadex}^{\text{®}}\text{-D}$ $\text{NoIvadex}^{\text{®}}\text{-D}$ $\text{NoIvadex}^{\text{®}}\text{-D}$

No Tratamento do Câncer de Mama.



TAMOXIFENO 10mg FARMITALIA

Uma nova opção para o seu receituário.

INFORMAÇÕES PARA RECEITUÁRIO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém: Citrato de tamoxifeno....15,2mg (equivalente a 10mg de tamoxifeno). Excipientes q.s. (Amido de Milho, Lactose, Polivinilpirrolidona, Glicolato de Amido e Sódio, Estearato de Magnésio).

INDICAÇÕES

TAMOXIFENO é indicado no tratamento paliativo do câncer avançado da mama.

CONTRA-INDICAÇÕES

Gravidez; hipersensibilidade conhecida ao tamoxifeno.

PRECAUÇÕES

TAMOXIFENO deve ser usado cautelosamente em pacientes

com leucopenia e trombocitopenia preexistentes. Apesar de observações ocasionais de leucopenia e trombocitopenia durante o tratamento com TAMOXIFENO, não há certeza de que tais efeitos sejam devidos à droga. Há relatos eventuais de diminuição transitória da contagem de plaquetas (com taxas de 50.000—100.000/mm³; raramente menos) em pacientes com câncer de mama sob tratamento com TAMOXIFENO. Não foi registrada qualquer tendência à hemorragia, retornando ao normal a taxa de plaquetas, mesmo com a continuação do tratamento.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Iniciar o tratamento com um comprimido duas vezes ao dia. Caso não ocorra resposta satisfatória dentro de um mês, aumentar a dose para dois comprimidos duas vezes ao dia.

APRESENTAÇÃO

Caixas com 30 comprimidos.

FARMITALIA CARLO ERBA

* TARTER, PI, Management of Nonpalpable Breast Cancer. Treatment Options. In: Nonpalpable Breast Cancer. Herman, G, Schwartz, IS e Tarter, PI (eds) Igaku-Shoin, New York, 1992

Tratamento

Antes do advento da mamografia todos os casos de carcinoma intraductal eram tratados mediante a mastectomia seguida ou não de dissecação axilar. Com este procedimento as recidivas locais e à distância eram raras variando de 0% a 9% como poderemos ver quadro abaixo.

Carcinoma Intraductal. Resultados do Tratamento pela Mastectomia (15)

Autor	Datas	n° pacientes	Recidiva local e Distância
LAGIOS	1972/80	48	2%
SUNSHINE	1960/72	68	9%
WESTBROCK	1950/70	63	2%
VAN REUDEN	1960/81	44	0%
KINNE	1/10/76	101	1%

* Harris, JA. Clinical Management of Ductal Carcinoma *In Situ*. In: Breast Diseases. Harris, JA, Hellman, S, Henderson, IC e Kinne, DW (eds). Lippincott, NY, 1991.

Com o emprego mais frequente da mamografia, carcinomas intraductais foram sendo diagnosticados com mais assiduidade. A existência de microcalcificações favorecia a detecção de tumores pequenos muitos se encontrando entre 0,5 a 1,0 cm. Surgiram novas opções terapêuticas entre as quais a excisão isolada e com boa margem dos tumores. Os resultados obtidos do tratamento do carcinoma intraductal com apenas a ressecção

Carcinoma Intraductal. Resultados do Tratamento com Excisão do Tumor apenas (15)

Autor	Follow-Up Meses	Recidiva	Recidiva com Invasão
Lagios	44	10%	4/8
Arnesson	45	17%	4/7
Proce	108	63%	12/22
Fischer	39	23%	3/5
Salvadori	70	37%	5/7
Gallager	100	38%	3/5
Carpenter	38	18%	1/5

ampla estão resumidos no quadro abaixo:

* Harris, JA. Clinical Management of Ductal

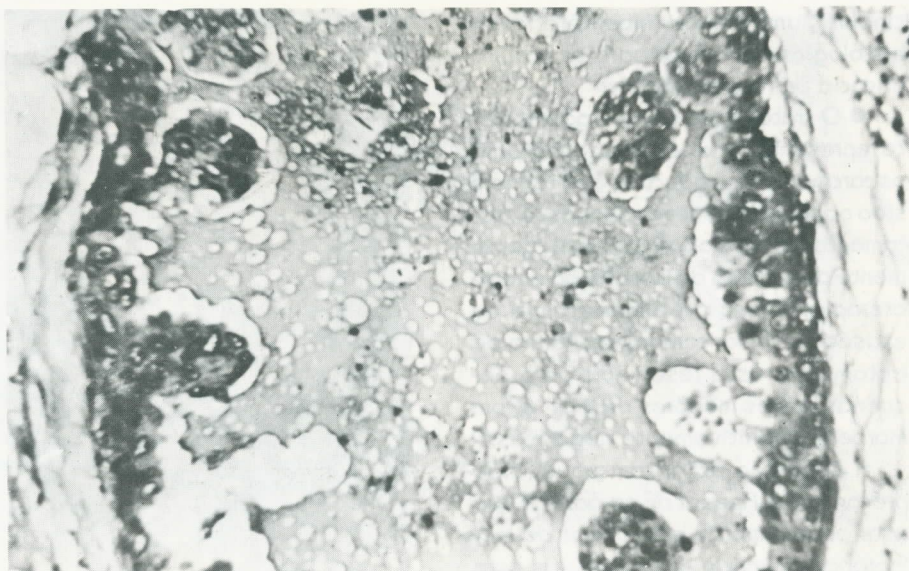


Fig. 10. Carcinoma intraductal cístico hipersecretor. O ducto apresenta-se distendido por material densamente acidófilo, lembrando colóide. Observar crescimento neoplásico micropapilar.

Carcinoma *In Situ*. Breast Disease. Harris, JA, Hellman, S., Henderson, IC e Kinne DW (eds). Lippincott, NY 1991

Os resultados obtidos com a cirurgia conservadora e radioterapia são mostrados no quadro abaixo. A recidiva do tumor mamário variou de 5 a 21% sendo que a metade destas recidivas estavam representadas por carcinoma

Resultados do Tratamento do Carcinoma Intraductal pela Cirurgia Conservadora e Radioterapia (15)

Autores	n° pacientes	Recidiva da mama	Recidiva c/ Invasão
Zafrani	54	5%	2/3
Kurtz	44	7%	3/3
Stotter	42	9%	4/4
Solln	51	10%	2/5
Fischer	29	7%	1/2
Silverstein	96	7%	2/7
Bronstein	38	21%	5/8

intraductal e a outra metade por carcinoma invasivo.

*Harris, JA. Clinical Management of Ductal Carcinoma *In Situ*. In: Breast Disease. Harris, JA, Hellman, S, Henderson, IC e Kline, DW (eds). Lippincott, N. York, 1991

Lagios et al. (17) e Gump et al. (14), relataram resultados encorajadores com o tratamento dos carcinomas intraductais de pequenas dimensões mediante a tumorectomia ou ressecção segmentar. Foi demonstrado que os riscos de recidiva nos tumores com dimensões inferiores a 2,0 cm são baixos, provando

que o carcinoma intraductal representa uma forma indolente de carcinoma invasivo. Os critérios de elegibilidade para tumorectomia sem radioterapia nas pacientes com carcinoma intraductal foram assim resumidos por Lagios (18):

- O carcinoma intraductal deve ser detectado com base na microcalcificação.
- O carcinoma intraductal deve ter uma extensão de 2,5 cm ou menos, documentada histologicamente.
- As margens livres da lesão devem ser adequadas e confirmadas histologicamente.
- As mamas devem ser favoráveis para o exame clínico e mamográfico.
- Consentimento informado e paciente confiável que compreenda a opção que lhe está sendo oferecida.

Schnift (23) resume assim as condutas terapêuticas do carcinoma intraductal da glândula mamária:

- A mastectomia tem sido o tratamento tradicional e está associada a um índice de cura de quase 100%. O valor da dissecação axilar é debatível.
- Para as pacientes que estão sendo consideradas para um tratamento conservador torna-se impres-

cindível um estudo mamográfico e histológico cuidadoso para se aferir a eficácia da ressecção.

● O tratamento conservador parece representar uma opção razoável para os carcinomas intraductais que tenham sido adequadamente excisados. O tratamento conservador consiste geralmente da excisão da tumoração e radioterapia. O uso da tumorectomia ou excisão do tumor como única forma de tratamento, está reservada para pequenas lesões menores de 2 cm e com margens definitivamente negativas.

A dissecação axilar tem pouco sido preconizada. Apesar de se admitir que este procedimento seja capaz de melhorar a sobrevida das pacientes este tópico tem sido bastante contraditório. O único benefício em potencial da dissecação axilar é de assegurar a inteireza da mastectomia. A baixa mortalidade da dissecação axilar é a pequena chance de revelar uma doença invasiva não esperada faz desta alternativa um procedimento razoável quando usado em associação com a mastectomia. (13)

Referências Bibliográficas

1. Ashton, MA e Norris, HJ, Breast chapter 12. In: Pathology of Incipient Neoplasia. Henseon, DE e Albores-Saavedra, J (eds). Saunders, Filadelfia, 1993
2. Ashikari, R, Hajda, SI e Robbins, GF. Intraductal carcinoma of the breast (1960-1969) *Câncer*, 28:1182, 1971
3. Azzopardi, JG. Problems in Breast Pathology. Major Problems in Pathology, VI 11. Saunders, Filadelfia, 1979
4. Bloodgood, JC. Borderline Breast Tumors, *Ann Surg*, 93:235, 1931
5. Bloodgood, JC. Comedocarcinoma (or comedoadenoma) of female breast. *Am. J. Câncer*, 22:842, 1934
6. Broders, AC. Carcinoma *in situ* contrasted with penetrating epithelium, *JAMA* 99:1670, 1932
7. Carter, D e Smith, RL. Carcinoma *in situ* of the breast. *Cancer*, 52:14, 1983
8. Cheatle, GL. Early recognition of cancer of breast. *Br. Med. J*:1205, 1906.

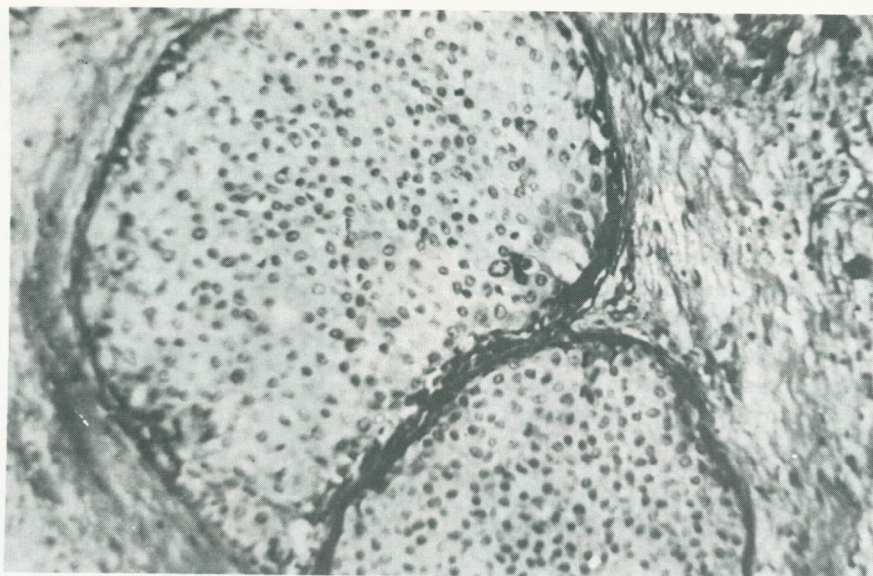


Fig. 11. Carcinoma Intraductal do tipo sólido. Notar proliferação de células neoplásicas uniformes. Ausência de necrose.

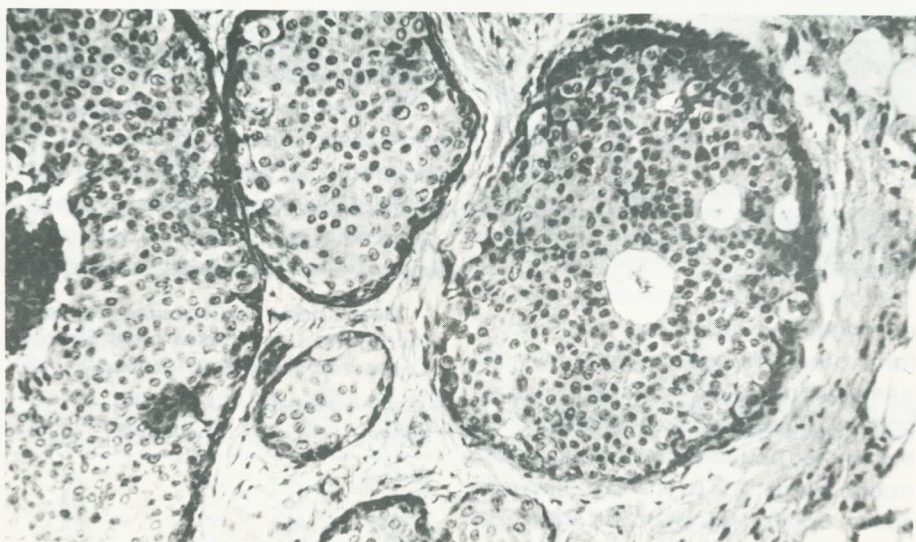


Fig. 12. Carcinoma Intraductal padrão sólido. Este padrão é visto raramente em sua forma pura e mostra como no presente caso áreas focais albiliformes com espaços microcísticos regulares. As células que revestem estes espaços estão orientadas radialmente.

9. De Potter, CR, Praet, MM, Slavin, RE et al. Feulgen DNA content and mitotic activity in proliferative breast disease. A comparison with ductal carcinoma *in situ*. *Histopathology*, 11:1307, 1987
10. Dervan, PA, Gilmartin, LG, Loftus, BM, e Carney, DN. Breast carcinoma Kinetics. Argvrophilic nucleolar organizer regions counts correlate with ki 67 scores. *Am. J. Clin. Pathol.*, 92:401, 1989
11. Fischer, ER. The impact of pathology in Biologic, Diagnostic

Prognostic and Therapeutic Considerations in breast cancer. *Surg Clin North Amer*, 64:1073, 1984

12. Fischer, ER, Saas, R, Fischer, Bet al. Pathologic findings from the Nat. Surgical Adjuvant Project (Protocol 6). I- Intraductal carcinoma. (DCIS), *Cancer* 57:197, 1966
13. Frykberg, ER, Bland, KI e Copeland, EM. The detection and treatment of early breast cancer. In: *Advances in Surgery*, vol. 23. Tompkins, RK (editor). Year Book Medical Publishers. Chicago, 1990.

14. Gump, FE, Shikora, S, Habif, DV et al. The extent and distribution of cancer in breast with palpable tumors. *Ann Surg*, 204:384, 1986

15. Harris, JR. Clinical Management of ductal Carcinoma *in situ*. In: Breast Disease. Harris, JR, Hellman. Henderson, IC e Kinne. DW (eds) Lippincott, New York, 1991

16. Kallioliemi, OP, Blanc, G, Alavaikko, M et al. Tumor DNA ploidy as an independent prognostic factor in breast cancer. *Br. Ca.*, 56:637, 1987

17. Lagios, MD, Westdhal, PR, Margolin, et al. Duct Carcinoma *in situ*. Relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases and short-term treatment failures. *Câncer*, 50:1309, 1982

18. Lagios, MD Carcinoma ductal *in situ*. Patologia e Tratamento. In: Câncer da Mama em 1990, vl. I Cadu, BN e Bland, KI (eds). Clin Cirurg Amer Norte. Interlivros, 1990.

19. Lewis, D e Geschickter, CF. Comedocarcinoma of the breast. *Arch. Surg.*, 36:225, 1938

20. Rosen, PP, Senie, R, Schottenfeld, D et al. Noninvasive breast carcinoma. frequency of unsuspected invasion and implications for treatment. *Ann. Surg.*, 189:377, 1979

21. Rosen O. Lobular carcinoma *in situ* and intraductal carcinoma of the breast. *Monogr Pathol*, 25:59, 1984

22. Rosen, PP e Scott, M. Cystic Hypersecretory duct carcinoma of the breast *Amer. J Surg Pathol*, 8:31, 1984

23. Schnitt, SJ. Pathology of *in situ* carcinoma. In: Breast Diseases. Harris, JR, Hellman, S Henderson, IC e Kine, DW. (eds) Uppincott, New York, 1991

24. Shap, JP, Rosen, PP, Robbins, GF. Pitfalls of local excision in the treatment of carcinoma of the breast. *Sug. Gynecol obstet*, 136:721, 1973.

25. Silvertein, MJ, Rosser, A, Gienson, E et al. Intraductal Breast carcinoma (DCIS). A therapeutic dilemma. *Proc. Soc. Clin Oncol*, 7:25, 1988

26. Sunshine, JB, Moseley, HS, Fletcher, WS et al. Breast carcinoma *in situ*. A retrospective review of 112 cases with a minimum 10 year follow-up. *Am. J. Surg*, 150:44, 1985

27. Tarter, PI Management of nonpalpable breast cancer: Treatment options. In Nonpalpable Breast Cancer.

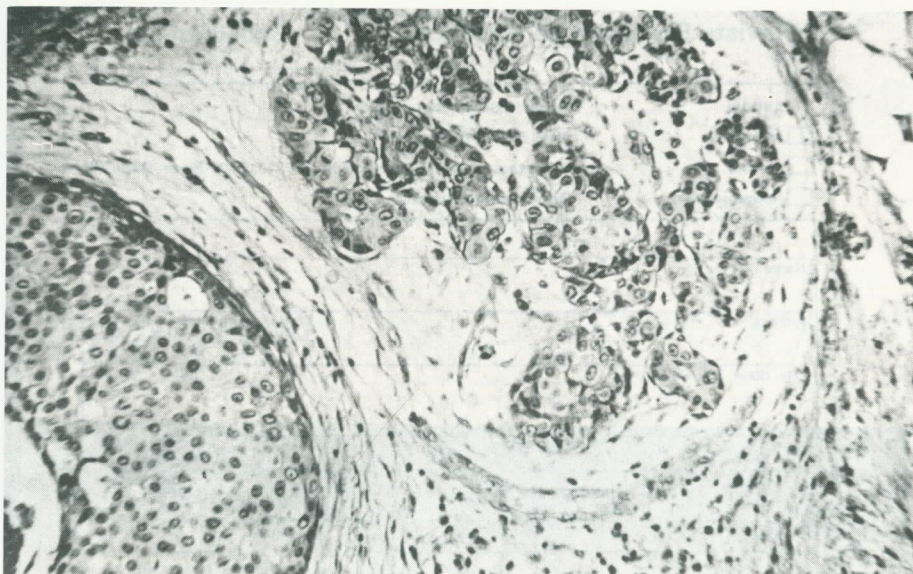


Fig. 13. Comedocarcinoma *In Situ* (carcinoma intraductal) com extensão lobular ("cancerização lobular")

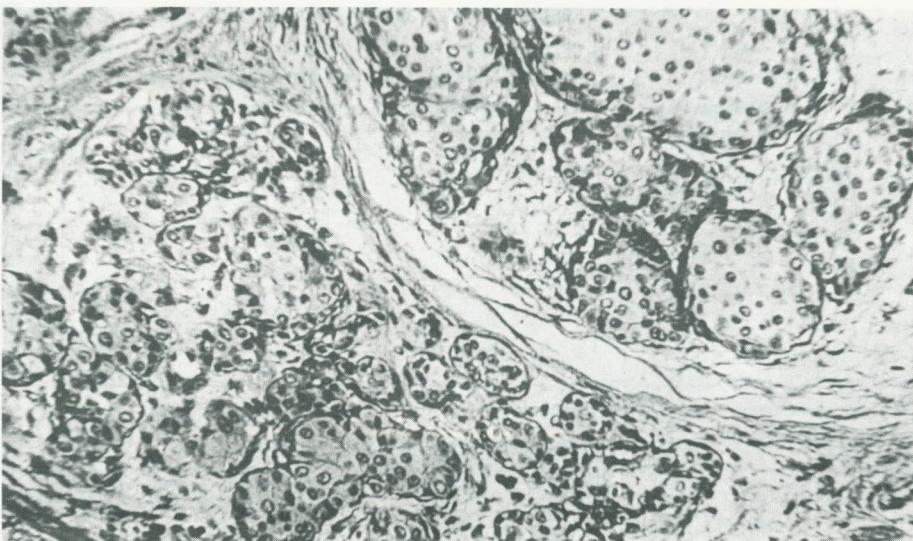


Fig. 14. Carcinoma *In Situ* com características celulares de carcinoma intraductal originando-se na unidade ductulo terminal-lobular. No presente caso a feitura de cortes histológicos escalonados não revelou envolvimento intraductal

Herman, G, Schwartz, IS e Tarter, PI, (eds), Igaku-Shoin, N. York, 1992

28. Travassoli, FA. Pathology of the Breast. Elsevier, New York, 1992

29. Tinnemans, JGM, Webber, T, Van der Sluis, RF et al. Multicentricity in non-palpable breast carcinoma and its implicatin for treatment. *Am. J. Surg*, 151:334, 1986

30. Tuluson, AB, Romy, G, Egger, H et al. A contribution to the natural history of breast cancer. V. Bilateral primary breast cancer: incidence, risks and diagnosis of simultaneous primary cancer in the oposite breast. *Arch*

Gynecol 237:85, 1985

31. Von Reuden DG, Wilson, RE. Intraductal carcinoma of the breast. *Surg. Gyneco Obstet*, 158:105, 1984

32. Westbrook, KC, Gallager, HS. Intraductal carcinoma of breast. A comparative study. *Am. J. Surg*, m 85:791, 1962

33. Webber, BL, Heise, N, Neifelt, JP et al. Risk of subsequent contralateral breast carcinoma in a populatin of patients with *in situ* carcinoma, *Cancer*, 47:2928 1981.

Revista Brasileira de Mastologia	Subscription
ANNUAL ☐ US 50.00 ☐ Renewal ☐ New subscription	Included check payable to Aldeia Editora e Gráfica Ltda. Rua Cardoso de Moraes, 399 - Sobrado - CEP 21032-000 - Rio de Janeiro - RJ Please use only US dollars.
Name _____ Address _____ City, State, Zip, Country _____ Date _____ Signature _____	



Revista Brasileira de Mastologia	Assinatura
ANUAL ☐ US 50.00 ☐ Renovação ☐ Nova subscrição	Anexar cheque no valor do câmbio da data da postagem (Dólar Comercial) a Aldeia Editora e Gráfica Ltda. Rua Cardoso de Moraes, 399 - Sobrado - CEP 21032-000 - Rio de Janeiro - RJ Assinatura válida somente para o território brasileiro
Nome _____ Endereço _____ CEP, Cidade, Estado _____ Data _____ Assinatura _____	



Revista Brasileira de Mastologia	Mudança de endereço
ANUAL ☐ US 50.00 ☐ Renovação ☐ Nova subscrição	Anexar cheque no valor do câmbio da data da postagem (Dólar Comercial) a Aldeia Editora e Gráfica Ltda. Rua Cardoso de Moraes, 399 - Sobrado - CEP 21032-000 - Rio de Janeiro - RJ Assinatura válida somente para o território brasileiro
Nome endereço _____ CEP, Cidade e Estado _____ Endereço anterior _____ Rua e nº _____ CEP, Cidade e Estado _____	

Assinaturas

Revista Brasileira de Mastologia

Recebem esta Revista automaticamente todos os associados da Sociedade Brasileira de Mastologia.

Se não for este o seu caso, garanta o recebimento da Revista fazendo uma assinatura.

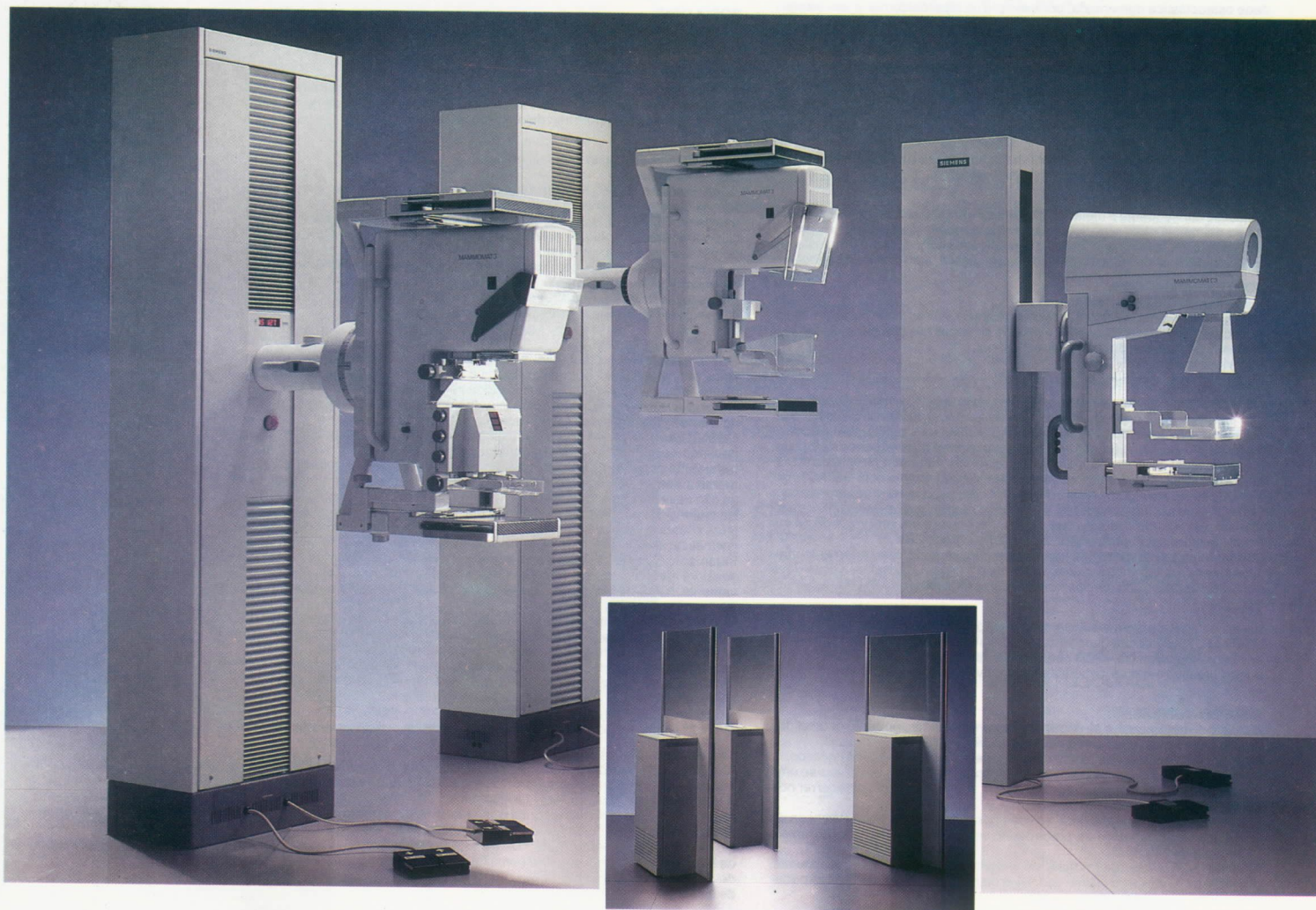
Utilize uma das fichas de assinatura ao lado. Preencha-a.

Remeta juntamente com o cheque nominal a Aldeia Editora e Gráfica Ltda.
 Rua Cardoso de Moraes, 399
 - Sobrado - CEP 21032-000
 - Tel.: (Fax) 280-2639 -
 Rio de Janeiro - RJ

SIEMENS

Sistemas MAMMOMAT

A perfeição da imagem



A ótima qualidade de imagem é a premissa maior para o reconhecimento das estruturas finas e a determinação dos detalhes, resultando num diagnóstico perfeito na mamografia.

Os sistemas MAMMOMAT da Siemens possuem exclusiva exposição automática, com compensação de radiotransparência, que garante uma perfeita qualidade de imagem. Além disso, as novas tecnologias digitais de MAMMOMAT simplificam, ampliam e facilitam as aplicações,

otimizando as perspectivas para o reconhecimento precoce do câncer de mama com a menor dose possível de radiação nas pacientes. E os geradores de mamografia? Mais simples impossível: consoles de comando independentes conferem total flexibilidade de instalação, de acordo com a sua disponibilidade de espaço.

MAMMOMAT é sinônimo de sistemas de mamografia de máxima qualidade, de acordo com suas necessidades de diagnóstico. Confira:

- **MAMMOMAT 3**
A mais avançada tecnologia em diagnósticos. Facilita a execução em um grande número de pacientes.
- **MAMMOMAT 3/STEREO**
Permite a utilização do sistema biópsia estereotática, constituindo a base para todos os procedimentos de diagnóstico extensivo.
- **MAMMOMAT C3**
Sistema convencional que combina tecnologia avançada, fácil manejo e conforto para a paciente.

Consulte-nos.

Departamento de Marketing
Tel: (021) 582-3245
Fax: (021) 582-3260

Belo Horizonte
Tel: (031) 223-0022

Curitiba
Tel: (041) 362-1616

Recife
Tel: (081) 461-1056

Salvador
Tel: (071) 359-2277

Brasília
Tel: (061) 347-1010

Porto Alegre
Tel: (051) 342-2200

Rio de Janeiro
Tel: (021) 582-3226

São Paulo
Tel: (011) 837-0577

Siemens Eletromedicina

Ostac, o 1º Bisfosfonato lançado no Brasil.

APRESENTAÇÕES: OSTAC* Cápsulas: Caixa com 40 cápsulas. OSTAC* Solução Injetável: Caixa com 5 ampolas
USO ADULTO

COMPOSIÇÕES:	OSTAC* cápsulas Cada cápsula contém:	OSTAC* Solução injetável Cada ampola de 10 ml contém:
Clodronato dissódico 4H ₂ O	499,74 mg = 400 mg na base anidra	374,84 mg = 300 mg na base anidra

INFORMAÇÕES TÉCNICAS:

O clodronato dissódico, sal sódico do ácido clodrônico, pertence a uma classe de substâncias, os bifosfonatos, que atuam especificamente sobre os ossos. Esta ação seletiva sobre o tecido ósseo se baseia na grande afinidade dos bifosfonatos com os cristais de fosfato cálcico, formando compostos complexos com a hidroxiapatita dos ossos, levando à modificação da estrutura cristalina e inibindo assim a dissolução dos cristais. O efeito terapêutico de OSTAC* se baseia na inibição da destruição dos ossos, em doenças com atividade osteoclastica aumentada, por exemplo na hipercalemia e em osteólises tumorais. OSTAC* diminui os níveis elevados de cálcio sérico por inibição da liberação aumentada de cálcio do esqueleto.

Em pacientes com tumores ou metástases ósseas, OSTAC* evita a destruição óssea progressiva aliviando com isso as dores ósseas subsequentes, até o desaparecimento. Demonstrou-se tanto radiográfica quanto cintilograficamente que a progressão e a extensão das metástases ósseas existentes são evitadas, assim como a formação de novas metástases no esqueleto. A ação antiosteolítica de OSTAC* se manifesta claramente em pacientes normocalcêmicos na forma de uma diminuição na excreção de cálcio e hidroxiprolina na urina. O clodronato não exerce nenhuma ação sobre a mineralização normal dos ossos nas concentrações que inibem a osteólise.

INDICAÇÕES:

Osteólise consequente a metástase óssea de tumores sólidos (p. ex., carcinoma de mama, próstata ou tireóide) ou em consequência de neoplasias hematológicas (p. ex., mieloma múltiplo). Hipercalemia consequente a metástases ósseas extensas, ou induzida por tumores malignos, sem metástases ósseas.

CONTRA INDICAÇÕES:

- Hipersensibilidade à substância ativa;
- Insuficiência renal, exceto quando necessário seu uso por curto prazo na insuficiência renal funcional decorrente de elevados níveis séricos de cálcio.
- Inflamações agudas do trato gastrointestinal;
- Gravidez e lactação.

PRECAUÇÕES:

OSTAC* Solução Injetável apenas deve ser administrado em infusão, em solução isotônica de cloreto de sódio, para evitar possíveis incompatibilidades. Durante o tratamento com OSTAC*, devem ser efetuados regularmente controles hematológicos e da função hepática, assim como do nível sérico de fosfato. A função renal deve ser regularmente controlada durante a terapia com OSTAC* cápsulas e mais frequentemente durante o tratamento com OSTAC* injetável. Caso ocorra algum comprometimento da função renal, o tratamento com OSTAC* deve ser interrompido. O nível sérico de cálcio deve ser monitorizado diariamente durante a terapia com OSTAC* Injetável e em intervalos de no mínimo 4 semanas durante a terapia com OSTAC* Cápsulas.

O tratamento com Ostac* Injetável deve ser interrompido, caso ocorra hipocalcemia, sendo que para pacientes tratados com Ostac* Cápsulas, a dose deve ser reduzida de acordo com as necessidades individuais.

ATENÇÃO:

Este produto é um novo medicamento, e embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança quando corretamente indicado, pode causar reações adversas imprevisíveis, ainda não conhecidas ou descritas. Em caso de suspeita de reação adversa, o médico responsável deve ser imediatamente notificado.

REAÇÕES ADVERSAS:

No início do tratamento, e se doses altas forem utilizadas, poderão ocorrer distúrbios gastrointestinais, como náuseas e diarreia.

Reações de hipersensibilidade cutânea podem ocorrer em casos isolados. Imediatamente após administração intravenosa da infusão, observou-se uma pruriginosa passageira em casos isolados. Hipocalcemia pode ocorrer nos pacientes em tratamento com OSTAC*.

Há relatos de insuficiência renal aguda após a administração intravenosa de clodronato, portanto deve-se proceder ao controle da função renal durante o tratamento com OSTAC*.

Algumas alterações laboratoriais reversíveis, como redução da fosfatemia, elevação da fosfatase alcalina, de DHL e do hormônio paratireoideano poderão ocorrer.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Alimentos com alto teor de cálcio, como leite e laticínios, diminuem a absorção do clodronato administrado por via oral. A absorção também é prejudicada por medicamentos contendo cálcio, ferro ou magnésio em doses altas, e também por antiácidos. Para evitar qualquer possibilidade de incompatibilidade, OSTAC* Solução Injetável deve ser diluído e administrado somente com solução isotônica de cloreto de sódio.

POSOLOGIA:

OSTAC* Cápsulas:

A dose diária em geral é de 4 cápsulas. Caso necessário, pode ser utilizada uma dose diária de até 8 cápsulas no máximo.

OSTAC* Solução Injetável para infusão:

A posologia recomendada é de 1 ampola como dose única diária na forma de infusão intravenosa. O tempo de infusão deve ser de 2 horas no mínimo. A dose diária de 1 ampola não deve ser ultrapassada.

Modo de usar e duração da administração:

OSTAC* Cápsulas:

As cápsulas de OSTAC* devem ser ingeridas com algum líquido, exceto leite. Não se deve ingerir nenhum alimento uma hora antes e uma hora depois da ingestão de OSTAC*. A dose diária pode ser ingerida em uma única administração, por exemplo, antes de dormir, ou em dois horários distintos para melhorar a tolerância gastrointestinal.

A duração do tratamento geralmente é de 6 meses. Dependendo da evolução da enfermidade, o tratamento pode também prolongar-se por mais tempo. Em casos individuais, pode ser necessário repetir o tratamento com OSTAC* ou reiniciá-lo após uma interrupção da terapia.

OSTAC* Solução Injetável:

OSTAC* Solução Injetável deve ser administrado como infusão intravenosa lenta, por no mínimo, 2 horas. Para tanto, o conteúdo de uma ampola deve ser dissolvido em 500 ml de solução isotônica de cloreto de sódio e a infusão deve ser efetuada lentamente. A solução preparada para infusão deve ser utilizada até no máximo 6 horas após preparo.

OSTAC* deve ser administrado em infusão exclusivamente intravenosa, não devendo-se nunca administrar o composto por via intra-arterial. A duração do tratamento depende da reação do paciente; portanto, deve-se proceder diariamente a análise de cálcio sérico. A duração da terapia por infusão intravenosa não deve ser superior a 10 dias.

Na maioria dos casos é possível reduzir um nível elevado de cálcio sérico a valores situados dentro dos limites normais em um período de 2 a 5 dias. Após normalização dos níveis elevados de cálcio sérico, aconselha-se continuar o tratamento com OSTAC* Cápsulas durante um período de tempo de até 6 meses para manter a normocalcemia. Caso o nível sérico de cálcio aumente novamente, o tratamento por infusão pode ser reiniciado por um período de 5 até 10 dias no máximo.

Como a ação de Ostac* administrada por via intravenosa é consideravelmente mais rápida e potente, recomenda-se seu uso no início do tratamento, mesmo em pacientes normocalcêmicos. Após o tratamento com OSTAC* por infusão, durante 5 dias, deve-se continuar o tratamento com OSTAC* Cápsulas. Este procedimento é aconselhável especialmente nos casos de complicações, por exemplo, metástase na coluna vertebral ou em outros ossos de sustentação do esqueleto.

OSTAC* solução injetável não deve ser administrado por via intra-arterial.

TRATAMENTO DA SUPERDOSAGEM:

Até o momento não foram descritas intoxicações com o uso do clodronato; entretanto, podem ocorrer náuseas e vômitos no caso de superdosagem aguda. A terapia consiste em tratamento sintomático.

Através da ingestão de uma grande quantidade de clodronato dissódico pode desenvolver-se hipocalcemia, como consequência do efeito depletor de cálcio. A terapia para estes casos consiste no tratamento da hipocalcemia, por exemplo através da administração de alimentos ricos em cálcio (leite) ou, em caso graves, de cálcio por via intravenosa.



Fabricado por Boehringer Mannheim GmbH - Alemanha.

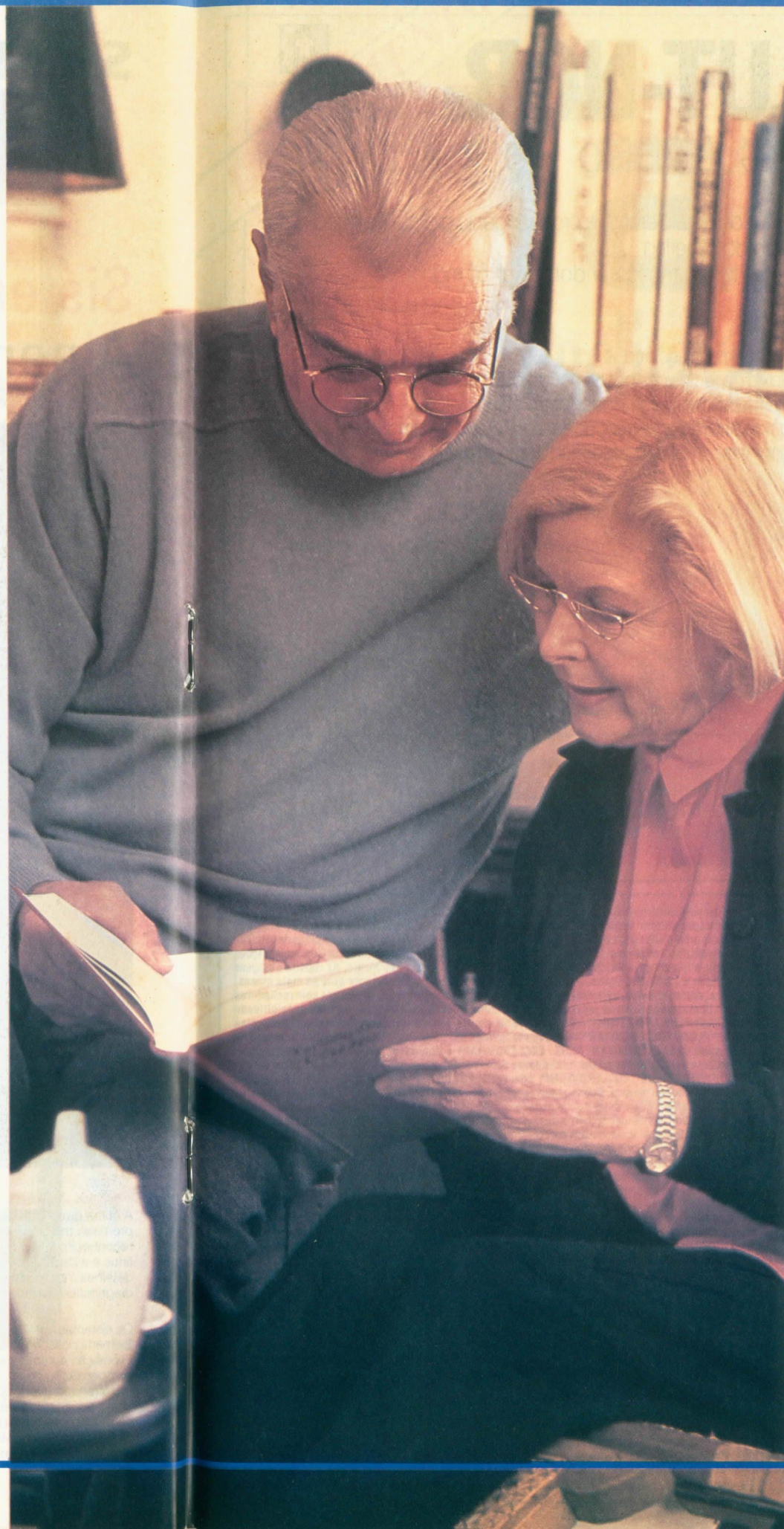
Início do tratamento por via intravenosa.

0 1 2 3 4 5 dias
Dosagem: 1 ampola de 300 mg/dia em aplicação lenta (mínimo de 2 horas).
Duração do tratamento: 5 dias.

Manutenção do tratamento com cápsulas:

4 cápsulas (1600 mg/dia).
Dosagem: 4 cápsulas (1600 mg/dia).
Dosagem máxima: 8 cápsulas (3200 mg/dia).
Duração do tratamento: em média 6 meses.

Disque Asta Médica Oncológica (011) 228-7422 - r.350



Recupere no paciente com metástase óssea o prazer de apreciar cada pequena alegria da vida.

Ostac, o primeiro bisfosfonato no Brasil (clodronato dissódico), uma droga com mecanismo de ação inédito, especificamente indicado para a terapia coadjuvante da metástase óssea, está sendo introduzido pela Asta Médica Oncológica, inaugurando um novo segmento na oncologia nacional.

A metástase óssea é uma evolução freqüente no quadro tumoral maligno, provocando a osteólise tumoral.

Como consequência, focos de osteólise ocorrem no tecido ósseo, provocando fragilização do esqueleto, hipercalemia e complicações neurológicas. O paciente é acometido de diversos sintomas, principalmente, dores intensas e intermitentes.

Ostac (clodronato dissódico) age inibindo a osteólise, apresentando os seguintes benefícios:

- Alivia a dor óssea com grande eficácia;
- Reduz o risco de fraturas patológicas;
- Reduz o risco de complicações neurológicas;
- Reduz a hipercalemia.

Devido a estes benefícios, Ostac representa uma alternativa terapêutica adicional, contribuindo para uma melhor qualidade de vida do paciente.



Ostac®

Clodronato dissódico

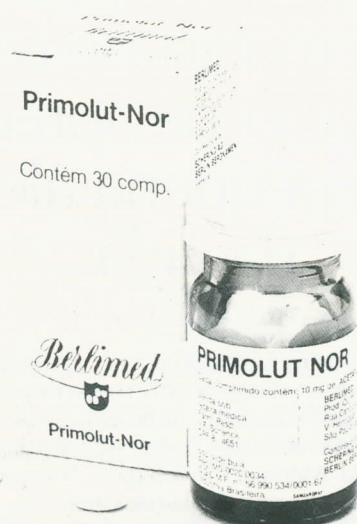
Labofarma
uma divisão da Degussa s.a.



Terapia Endócrina

PRIMOLUT-NOR

O PROGESTO GÊNIO ORAL



- ☐ Acetato de noretisterona, o progestogênio oral da Berlimed-Divisão da Schering.
- ☐ Dose de transformação endometrial 50 mg.

INDICAÇÕES:

- ☐ Hemorragias disfuncionais
- ☐ Profilaxia de recidivas após hemorragias disfuncionais
- ☐ Síndrome pré menstrual, mastopatia crônica cística
- ☐ Adiantamento da menstruação em caso de ciclo normal
- ☐ Amenorréia primária e secundária de longa duração

FLEXIBILIDADE POSOLÓGICA:

- ☐ Exclusivo comprimido biranhurado permitindo doses de 10, 5 ou 2,5 mg

APRESENTAÇÃO:

Primolut-Nor 10 mg: Frasco com 30 comprimidos de 10 mg



Para informações detalhadas consulte a
Schering do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda.
R. Canconeiro de Évora, 255 - Fone: (011) 240-4611 - Brooklin - São Paulo - SP

Esclerovitan® Plus

Palmitato de retinol, Cloridrato de piridoxina, Acetato de tocoferol

Esclerovitan®

Acetato de retinol, Cloridrato de piridoxina, Acetato de tocoferol

Formas farmacêuticas e apresentações: ESCLEROVITAN® PLUS Cápsulas. Embalagem contendo 30 cápsulas. Cada cápsula contém: Vitamina A (palmitato de retinol) 5000 UI, Vitamina B6 (cloridrato de piridoxina) 100mg, Vitamina E (acetato de tocoferol) 300mg. ESCLEROVITAN® DRÁGEAS Embalagem contendo 30 drágeas. Cada drágea contém: Vitamina A (palmitato de retinol) 3000 UI, Vitamina B6 (cloridrato de piridoxina) 40mg, Vitamina E (acetato de tocoferol) 70mg. **Uso oral - adulto.** **INFORMAÇÃO AO PACIENTE:** As embalagens devem ser protegidas contra o calor excessivo e umidade. ESCLEROVITAN® PLUS têm prazo de validade de 24 meses e ESCLEROVITAN® de 36 meses, a partir da data de fabricação indicada nas embalagens. Não utilizar os medicamentos se seus prazos de validade estiverem vencidos, pois alteram-se as concentrações de vitaminas, diminuindo sua eficácia. Recomenda-se de uma a duas cápsulas de ESCLEROVITAN® PLUS ao dia ou uma a três drágeas de ESCLEROVITAN® ao dia, durante dois a três meses. As cápsulas/drágeas devem ser ingeridas com um pouco de líquido, sem mastigar. **A utilização de doses de vitamina A iguais ou superiores a 1.000.000 UI/dia, durante três dias, ou 50.000 UI/dia, durante dois ou mais meses, pode provocar intoxicações aguda ou crônica pela vitamina A, que se manifestam por dor de cabeça, perda de apetite, enjôo, vômitos, pele seca e escamosa, queda de cabelos, boca ressecada com rachaduras nos cantos dos lábios, inchaço, cansaço, desânimo, sonolência, aumento ou diminuição das regras, sangramento (inclusive debaixo da pele), visão dupla, convulsões, dores nas articulações e sensibilidade aumentada à luz. Surgindo algum desses fenômenos, deve-se interromper imediatamente o uso de ESCLEROVITAN® PLUS / ESCLEROVITAN® e procurar o médico assistente. Considerando que a vitamina A em doses superiores a 10.000 UI/dia pode ocasionar deformações em fetos, como precaução, ESCLEROVITAN® PLUS / ESCLEROVITAN® não deve ser tomado por mulheres grávidas. Se no transcurso do tratamento, em mulheres durante a fase fértil da vida, a menstruação não aparecer, suspender imediatamente o uso de ESCLEROVITAN® PLUS / ESCLEROVITAN® e comunicar o fato ao médico assistente. ESCLEROVITAN® PLUS / ESCLEROVITAN® não devem ser tomados por pacientes parkinsonianos em uso de levodopa pura, não associada a inibidores da descarboxilase, pois a vitamina B6 inibe a ação terapêutica da levodopa isolada. Mulheres em uso de anticoncepcional devem utilizar doses menores de ESCLEROVITAN® PLUS / ESCLEROVITAN®, uma vez que esses agentes aumentam o nível sanguíneo de vitamina A. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças. Não tome remédio sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde. **INFORMAÇÃO TÉCNICA: Mecanismo de ação:** ESCLEROVITAN® PLUS / ESCLEROVITAN® associam em suas fórmulas as vitaminas A, B6 e E, necessárias às reações relacionadas com o metabolismo de lipídios e proteínas e à preservação de células e tecidos como o epitelial e o conjuntivo. A vitamina A é indispensável para a conservação da integridade funcional e estrutural das células epiteliais de todo o organismo, em especial as da retina. Segundo alguns autores, essa vitamina previne ou faz regressar alterações caracterizadas por hiperplasia e menor diferenciação celular. A deficiência de vitamina A parece aumentar a sensibilidade à carcinogênese e, por reduzir a capacidade secretora de epitélios produtores de muco, também o surgimento de processos irritativos e infecciosos. A vitamina B6 participa como coenzima em diversas reações de transformação de aminoácidos e no metabolismo de neurotransmissores. Sua carência provoca alterações na pele e mucosas (dermatite seborréica, glossite, estomatite), na hematopoiese (anemia sideroblástica) e no sistema nervoso (convulsões, neurites, diminuição na concentração dos neurotransmissores norepinefrina e 5-hidroxitriptamina). Diversos estudos conferem à vitamina A ação antioxidante e protetora das membranas celulares contra agressões por peróxidos e radicais livres. Essa vitamina atua sobre o tecido mesenquimatoso, prevenindo a esclerose do colágeno. Facilita a absorção e a utilização da vitamina A, protegendo contra efeitos decorrentes da hipervitaminose A. Essas três vitaminas influenciam também a produção e atividade dos hormônios femininos. A vitamina A pode antagonizar a produção de estrogênio pelo folículo ovariano. A vitamina B6 influi na atividade dos hormônios esteroidais, por interação com complexos esteroide-receptores e melhora do metabolismo hepático dos estrogênios. Estimulando a síntese de dopamina, inibe a produção de prolactina. A vitamina E inibe a oxidação e facilita o processo de redução do estradiol, modula o equilíbrio estrogênio/progesterona; altera o nível de androgênios supra-renais e gonadotrofinas. As ações das três vitaminas sobre os tecidos epitelial e conjuntivo e sobre o quadro hormonal justificam o uso de ESCLEROVITAN® PLUS no tratamento das displasias mamárias (mastopatias fibrocísticas), para cuja gênese se admite um desequilíbrio na relação estrogênio/progesterona. Favorecendo a diferenciação epitelial e a preservação do tecido conjuntivo, ESCLEROVITAN® PLUS melhora significativamente a sintomatologia das pacientes com displasias mamárias. **Indicações:** Restabelecimento da integridade estrutural do epitélio glandular e do estroma conjuntivo das mamas. - Promoção do amadurecimento e diferenciação das células epiteliais. - Proteção da integridade das membranas celulares contra agentes oxidantes. - Prevenção e tratamento das manifestações visuais, cutâneas, neurológicas, hematológicas, metabólicas e vasculares decorrentes da carência das vitaminas A, B6 e E. **Contra-indicações:** O produto está contra-indicado na gravidez, pois existem relatos de teratogenicidade e embriotoxicidade quando do uso de vitamina A, em doses superiores a 10.000 UI/dia, durante a gestação. Está também contra-indicado na hipervitaminose A. **Precauções:** Se durante o tratamento de mulheres na fase fértil da vida a menstruação não surgir, o uso de ESCLEROVITAN® PLUS / ESCLEROVITAN® deverá ser imediatamente descontinuado. Usar com cuidado em pacientes com deficiência renal crônica. Interações medicamentosas: Produtos à base de levodopa isolada têm sua eficácia terapêutica reduzida pela vitamina B6, o mesmo não ocorrendo com aqueles produtos em que a levodopa está associada a um inibidor da descarboxilase. Os anticoncepcionais orais podem determinar níveis sanguíneos de vitamina A mais elevados. Doses elevadas de hidróxido de alumínio diminuem a absorção de vitamina A. O uso concomitante com colestiramina, óleo mineral, neomicina oral, aumente a necessidade de vitamina A. **Reações adversas:** O uso de doses de vitamina A iguais ou superiores a 1.000.000 UI/dia, por três ou mais dias, pode provocar hipervitaminose aguda e a utilização de doses iguais ou superiores a 50.000 UI, por 12 ou mais meses, hipervitaminose crônica. A intoxicação pela vitamina A manifesta-se por alterações cutâneo-mucosas, perda de cabelo, cefaléia, perturbações neurológicas (insônia, irritabilidade, diplopia), náuseas, vômitos, anorexia, fenômenos hemorrágicos, hipo ou hipermenorréia, crises convulsivas, aumento da fotossensibilidade, dores articulares. **Posologia e modo de usar ESCLEROVITAN® PLUS:** De uma a duas cápsulas ao dia, ingeridas com um pouco de água, durante ou após as refeições. O tempo de tratamento é de dois a três meses. ESCLEROVITAN® Profilaxia - uma drágea ao dia. Terapêutica - duas a três drágeas ao dia. As drágeas devem ser ingeridas com um pouco de água, durante ou após as refeições. O tempo de tratamento é de dois a três meses. **Conduza na superdosagem e nas reações adversas:** As reações adversas dependem fundamentalmente de superdosagem da vitamina A. Nesse caso suspender imediatamente a ingestão do medicamento. Como não existe tratamento específico, utilizar medidas sintomáticas. Alguns sinais e sintomas desaparecem em uma semana, outros podem persistir durante várias semanas ou meses. Siga corretamente o modo de usar. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica.**

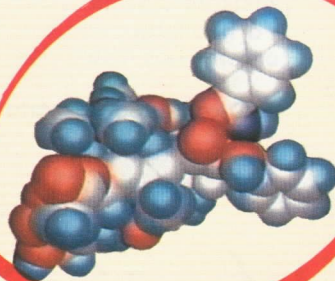
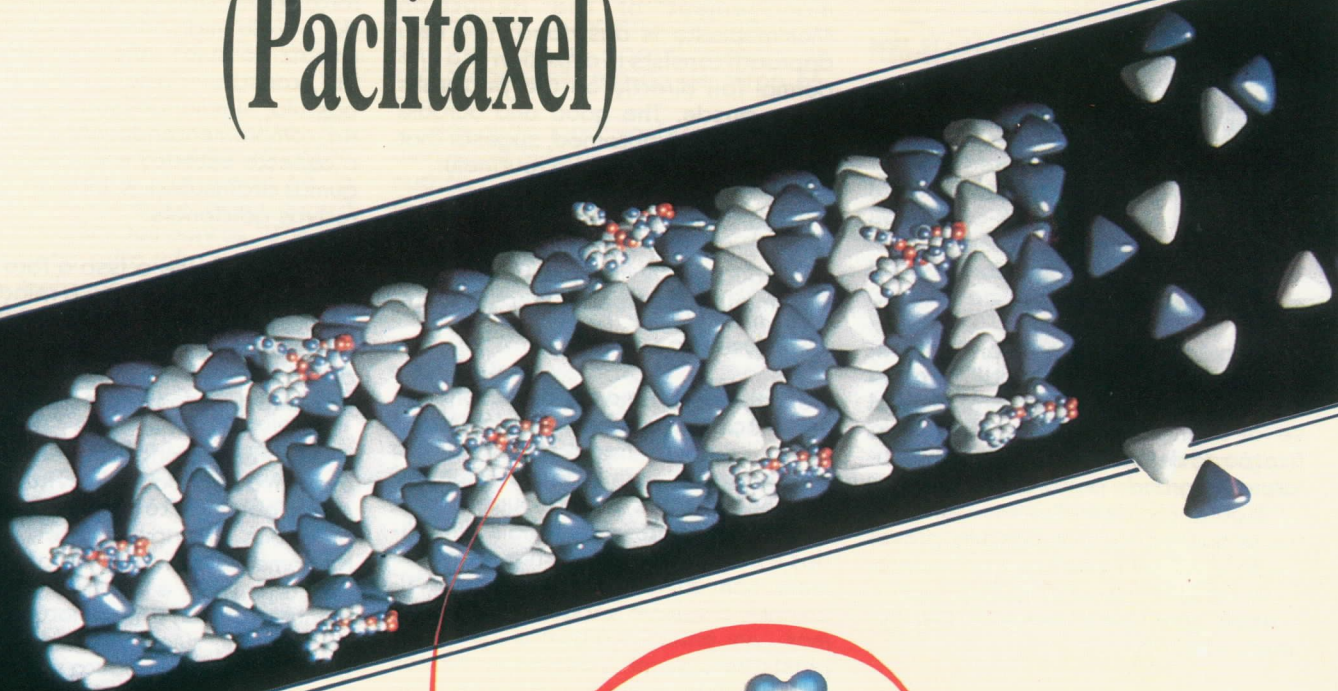
MERCK

MERCK S.A. Indústrias Químicas
Estrada dos Bandeirantes, 1.099
Cep 22110-571 - Rio de Janeiro RJ

LANÇAMENTO

Taxol[®]

(Paclitaxel)



O mecanismo de ação
que inicia uma nova era
em quimioterápicos.

ONCOLOGIA

Bristol - Myers Squibb

Para maiores informações consulte a bula do produto ou
a Divisão Médica à Av. João Dias, 1084, Sto. Amaro SP, CEP 04724-901
Fone: 522-8111 ramal 115 ou 147

Mastoplastia Redutora - Ancoragem da Mama Técnica Alternativa de Fixação da Neo-Mama, Prevenindo a Ptose Mamária no Pós Operatório Tardio

Alberto Vicente Tavares da Silva *

Mastologista do Hospital Oswaldo Cruz- Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco - FESP - UPE.

R. Bras. Mast. Vol. 4; nº 1; 16 a 17, 1994

Endereço p/ correspondência
Rua Charles Darwin, 168 Apt°. 202 -
Ed. Mont Marte.
Boa Viagem - Recife - Pernambuco.
Cep - 51.021-520.

Resumo

O autor apresenta uma modificação de tática cirúrgica utilizada na mastoplastia redutora bilateral, na qual se faz a armação da mama através da fixação do derma diretamente à musculatura do grande peitoral.

A obtenção de melhores resultados frente ao fenômeno de báscula, prevenindo a ptose mamária no pós-operatório tardio, permite sugerir que o método pode ser empregado de maneira mais ampla.

Unitermos

Mastoplastia Redutora; Hipertrofia Mamária Bilateral; Ptose Mamária

Summary

An alternative technique for the management of the Reduction Mammoplasty is described. The new approach consists in a fixation of a fine dermal foil directly on the pectoralis major muscle. The good and durable cosmetic result obtained, suggests that the method can be used routinely.

Key Words

Reduction Mammoplasty; Bilateral Mammary Hypertrophy; Breast Ptosis.

Introdução

A hipertrofia mamária bilateral representa uma entidade nosológica estética bastante frequente na clínica especializada, exigindo do cirurgião soluções eficazes e duradouras.

As técnicas cirúrgicas mais difundidas e praticadas atualmente em nosso meio, sem dúvida reduzem satisfatoriamente o volume exagerado das mamas, no entanto algumas questões persistem a desafiar os conhecimentos e a habilidade do cirurgião, no que concerne aos resultados a longo prazo.

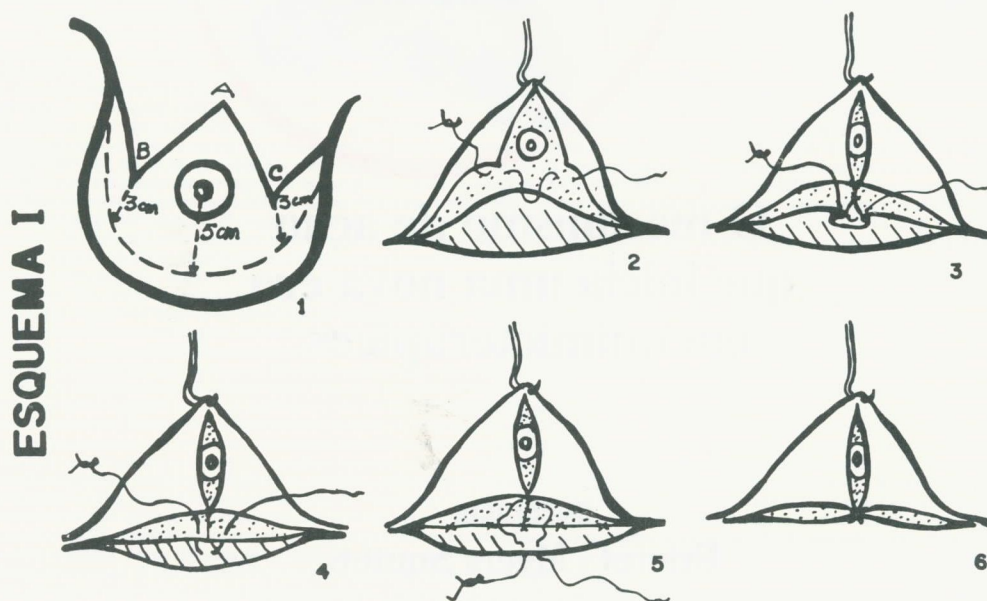
O conteúdo mamário, mantido em

sua forma cônica pela própria pele, no pós-operatório imediato, exerce, ao longo dos meses subsequentes, uma força gravitacional permanente, levando o colo mamário a "descer" e a cicatriz do sulco infra-mamário a "subir", constituindo-se o movimento de báscula, simulando uma ptose mamária, comprometendo, não raras vezes, o aspecto estético e exigindo, em algumas circunstâncias, intervenções corretivas adicionais.

Acrescenta-se a isso o fato de, na armação da neo-mama, a relação conteúdo-contínente se fazer unicamente às custas da pele, cuja tensão ao nível da cicatriz cirúrgica propicia os indesejáveis resultados anti-estéticos.

Alguns preconceitos foram descritos com a finalidade de evitar tal fenômeno, porém as técnicas cirúrgicas empregadas invariavelmente têm como fundamental a fixação do parênquima mamário (que é constituído de elementos frouxos) à musculatura do grande peitoral, cujos resultados a longo prazo se mostram pouco animadores.

Neste trabalho é apresentada uma técnica alternativa, que visa diminuir os efeitos do fenômeno de báscula,



conferindo à mama reduzida uma forma duradoura e melhorando o seu aspecto cicatricial.

A Técnica

Baseia-se numa avaliação da mastoplastia redutora em "T" invertido de Pitanguy, procurando fazer uma ancoragem da mama reduzida diretamente a parede torácica, através da fixação do derma decorticado à musculatura do grande peitoral.

Após a marcação dos pontos "A", "B", "C", "D", e "E", iniciada a manobra de Schwarzmunn, procede-se à decorticação da pele até três ou quatro centímetros além dos pontos "B" e "C" em direção ao sulco infra-mamário.

Após realizada a ressecção do segmento mamário inferior em quilha, confecciona-se, a partir da área decortificada em excesso, uma lâmina dérmica a qual será invaginada e fixada por pontos separados de nylon 3-0 ao músculo grande peitoral, mantendo a neo-mama ancorada e conferindo, já nesta etapa, a forma desejada da mama reduzida.

A síntese cutânea é realizada de maneira convencional com pontos intradérmicos e supra contínua com vicryl 4-0, no sulco infra-mamário, e pontos simples com nylon 5-0 nas demais suturas.

Discussão

Com a técnica aqui apresentada, enfatiza-se a preocupação de não traumatizar o parênquima mamário, evitando-se o aparecimento de esteatonecrose, reação de corpo estranho, etc.

Por outro lado, confeccionando-se uma maior área decortificada de pele, a nutrição e a inervação do complexo Aréolo-Mamilar são melhor preservadas, evitando-se os sofrimentos e as necroses.

Com a diminuição de tensão nas bordas da ferida do sulco infra-mamário, propicia-se uma cicatrização de melhor efeito estético.

A manutenção do colo mamário de forma mais duradoura é conseguida com o impedimento da báscula, pela fixação efetiva do derma à musculatura do grande peitoral.

Dentro de uma formulação simples,

oferece esta técnica, com bastante segurança e praticabilidade, um resultado plástico plenamente satisfatório.

Referências

1. Ariê, G. Una nueva técnica de mastoplastia. Rev. Lat. Americana de Cir. Plast., Madrid, 3-22, 1957
2. Pitanguy, I. Hipertrofias Mamárias. Estudo crítico da técnica pessoal. Rev. Bras. Cir. 56-263, 1966.
3. Pitanguy, I. Surgical Treatment of Breast Hypertrophy. Brit. J. Plast. Surg. 20-78, 1967.
4. Ribeiro, L. Cirurgia Plástica da Mama. Redução Mamária. Rio de Janeiro. 185-266, 1989.
5. Ribeiro, L. Cirurgia Plástica da Mama. Problemas nas Mamoplastias Redutoras. Rio de Janeiro. 267-296, 1989.
6. Silva, G. da - Mastopexy with Dermal Ribbon for Supporting the Breast and Keeping it in Shape. Plast. Rec. Surg. 34 (4) - 403, 1964.
7. Strombeck, J. D. Mammoplasty - report of a new technique based on the pedicle procedure. Brit. J. Plast. Surg., 13-79, 1960.

**A PREVENÇÃO E O TRATAMENTO DO CÂNCER
DE MAMA ATRAVÉS DO DIAGNÓSTICO
PRECOCE PODEM SALVAR MUITAS VIDAS.**

VAMOS DIFUNDIR O AUTO-EXAME DAS MAMAS.

INFORME-SE COMO NA SUA REGIONAL DA SBM.

Câncer da Mama Durante a Gravidez e a Lactação

José Tadeu Campos Avelar* Henrique Moraes Salvador Silva* Letícia Guerra Monteiro*
Lucienne Lima Vianna* Jairo Luiz Coelho Junior*

* Trabalho realizado no Unimater: Unidade de Prevenção, Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama Hospital Mater Dei Belo Horizonte - M.G

R. Bras. Mast. Vol 4; n° 1; 18 a 19, 1994

"Em face ao entusiasmo generalizado pela interrupção da gravidez, nós acreditamos nas evidências de que é o câncer que deve ser interrompido".

BYRD, 1962.

O câncer da mama representa a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres. Em cerca de 15% dos casos o diagnóstico acontece durante a fase reprodutiva da vida feminina sendo sua associação com o período grávido-puerperal da ordem de 15 - 20%.

Define-se câncer mamário associado à gravidez como todo aquele diagnosticado simultaneamente ou até em um ano após a gestação. A incidência média desta associação varia de 1 - 3% dos casos da população geral e a idade média de aparecimento situa-se por volta dos 35 anos. Este fato faz da neoplasia a segunda em incidência durante a gravidez ficando atrás apenas do câncer do colo uterino.

O aparecimento da neoplasia no período grávido-puerperal representa um grande desafio para todos aqueles que lidam com a doença. Existem muitas implicações emocionais, clínicas e éticas, além dos inúmeros mitos e preconceitos surgidos durante os séculos. Desde Samuel Gross, em 1980, o câncer mamário concomitante à gravidez passou a ser tratado como uma patologia de características e evolução diferentes da doença fora da gestação. Em 1943, Haagensen e Stout a declararam inoperável baseados em um estudo com apenas 20 pacientes. Mais tarde, após a análise de um maior número de casos, eles voltaram atrás às suas afirmativas. Entretanto, isto contribuiu de forma marcante para que esta visão pessimista se mantivesse até os dias atuais. De qualquer forma, os estudos realizados nas últimas três décadas têm mostrado, de uma forma convincente, que o pior prognóstico encontrado deve-se ao retardo diagnóstico ao invés de uma maior agressividade

tumoral durante a gravidez.

Etiologia

Não existe nenhuma evidência concreta indicando que sua gestação ou lactação possam interferir de alguma forma com a gênese e a progressão da doença. A etiologia do câncer mamário permanente ainda desconhecida. A patologia se comporta de maneira idêntica àquela encontrada em mulheres pré-menopáusicas não grávidas. A incidência do carcinoma inflamatório é de 3 - 4% e os índices de negatividade para os receptores hormonais são altos.

As alterações hormonais fisiológicas da gravidez, que durante muito tempo foram associados a uma maior agressividade tumoral, não estão implicadas diretamente com o prognóstico da doença. Apesar de algumas associações "in vitro" de que aumento de prolactina, insulina, hormônio crescimento, etc, pudessem se relacionar com um maior índice de duplicação celular, nada foi provado nos estudos retrospectivos em seres humanos.

Diagnóstico

Em cerca de 56 - 89% dos carcinomas mamários diagnosticados durante a gravidez e/ou lactação já apresentam linfonodos axilares positivos e consequentemente um pior prognóstico. O principal fator responsável por esta constatação é o retardo diagnóstico da patologia de 2 - 15 meses.

Durante o período grávido-puerperal, devido a hipertrofia mamária e a retenção hídrica, as mamas tornam-se muito tensas e com uma consistência multinodular. Isto dificulta sobremaneira a palpação tanto por parte das pacientes como pelos médicos. Associado a isto, muitos médicos negligenciam o exame mamário durante esta fase, ou então, simplesmente ignoram qualquer alteração presente por considerá-las parte das modificações fisiológicas da gravidez. A mamografia também possui indicações limitadas já que a alta densidade mamária impede uma boa qualidade técnica do exame. Além disso, os possíveis riscos para o feto são impecilhos

à sua utilização indiscriminada.

Como forma rotineira, um exame mamário minucioso deverá ser sempre realizado no início da gestação, antes que as modificações hipertróficas aconteçam. Durante todo o pré-natal este exame deverá ser repetido periodicamente e a prática do auto exame estimulada.

Qualquer nódulo mamário dominante deve ser investigado cuidadosamente em qualquer fase da vida, incluindo aí o período grávido-puerperal. A punção aspirativa por agulha fina e a ultrassonografia são armas importantes nesta investigação. A biópsia cirúrgica, com anestesia local ou geral, deverá ser sempre indicada para os casos suspeitos.

Tratamento

Não existe nenhuma justificativa para se retardar o tratamento. Ele deverá seguir os mesmos critérios estabelecidos para as pacientes fora da gravidez. Os exames de estadiamento poderão ser utilizados rotineiramente. Entretanto, pouco se perderá em adiar os exames radioativos (cintilografias) para o pós-parto, principalmente nos casos onde o estadiamento clínico é I e II.

A - Tratamento dos Estágios I e II (operáveis)

A mastectomia radical modificada é o tratamento de escolha na grávida em qualquer período da gravidez. O risco de uma perda fetal durante a mastectomia é muito baixo e os procedimentos anestésicos são bastante seguros.

O tratamento conservador deverá ser desencorajado devido à necessidade de complementação terapêutica com radioterapia. Em casos selecionados poderá se optar pela exérese ampla do tumor, deixando-se a radioterapia para pós-parto. Esta alternativa só deverá ser utilizada nos casos em que a paciente não aceite o tratamento radical de forma alguma.

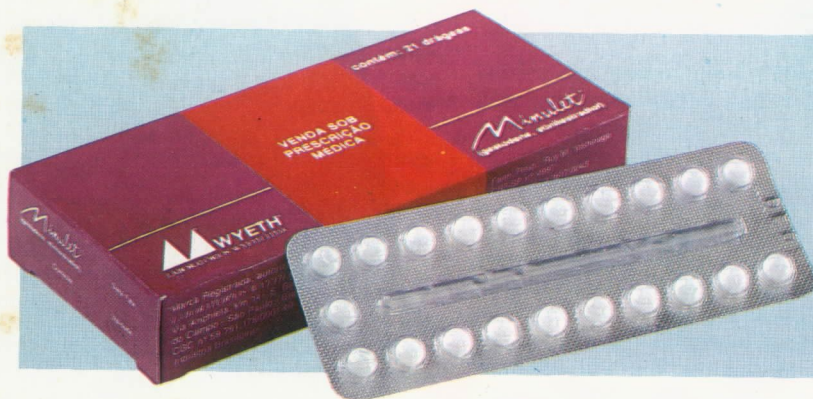
Como já foi dito anteriormente, o número de pacientes com axila acometida na época do tratamento é alto. Nestes casos a quimioterapia estará



Controle de ciclo é fator vital na aceitação e continuidade de uso dos anticoncepcionais orais.¹

Minulet
(gestodene 75 mcg/etinilestradiol 30 mcg)

O anticoncepcional com superior controle de ciclo.^{2,3,4,5}
Sempre em harmonia com a mulher.



- MINULET aumenta a aceitação da terapia contraceptiva.
- Segurança contraceptiva com menor incidência de efeitos colaterais.
- Mantém a silhueta da mulher.

REFERÊNCIAS: 1. Connell EB - Significance of breakthrough bleeding and amenorrhea to young women (15-24 years) using oral contraceptives - Presentation at American Medical Women's Association, CA: October 1989. 2. Brill K, Müller C, Schnitker J, Albring M - The influence of different modern low-dose oral contraceptives on intermenstrual bleeding. *Advances in Contraception*, 1991; Suppl. 2:51-61. 3. Benagiano G - Comparison of two monophasic oral contraceptives: gestodene/ethinyl estradiol versus desogestrel/ethinyl estradiol. *Int J Fertil* 1989, 34 (Suppl): 31-39. 4. Kirkman RJE - Clinical comparison of two low-dose oral contraceptives in women older than 30 years. *Advances in Contraception*, 1991; Suppl. 2: 63-76. 5. Bossemeyer R et al - Gestodene use in teenagers presented at the symposium "Improving the choice in oral Contraception" - XIV World Congress of Fertility and Sterility - Caracas, November 1992.

MINULET (gestodene, etinilestradiol). **INDICAÇÕES:** Prevenção da gravidez. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Tromboflebite, distúrbios tromboembólicos ou antecedentes; doença vascular cerebral ou coronária; carcinoma mamário confirmado ou suspeito; neoplasia estrogênio-dependente confirmada ou suspeita; sangramento genital de causa indeterminada; gravidez confirmada ou suspeita; antecedente de tumor hepático; distúrbios intensos da função hepática; antecedente de icterícia idiopática ou prurido intenso da gravidez; síndrome de Dubin-Johnson; síndrome de Rotor; distúrbios do metabolismo lipídico; antecedentes de herpes gestacional; diabetes intenso com alterações vasculares; otosclerose agravada durante a gravidez; anemia falciforme. O uso de Minulet deve ser interrompido imediatamente caso ocorra: Instalação de enxaqueca em pacientes que nunca apresentaram, ou aumento na frequência de cefaléias intensas; distúrbios agudos da visão; audição ou outras disfunções perceptivas; primeiros sintomas de tromboflebite ou tromboembolismo; desenvolvimento de icterícia (colestase, hepatite ou prurido generalizado; aumento dos ataques epilépticos; elevação significativa da P.A.; gravidez. **PRECAUÇÕES:** O fumo de cigarros aumenta o risco de efeitos colaterais sérios para o sistema cardiovascular. O risco aumenta com a idade e a intensidade (15 ou mais cigarros p/dia). Deve-se realizar história e exame físico completos antes de prescrever contraceptivos orais (COs) e periodicamente durante seu uso. Atenção especial deve ser dedicada à P.A., mamas, abdome e órgãos pélvicos. O uso de COs pode ocasionar quadros de humor deprimido. Condições que possam ser provocadas por diminuição nos níveis séricos de folatos. Deve-se realizar Papanicolaou antes da prescrição e periodicamente durante a administração. Determinações de glicemia devem ser realizadas em pacientes predispostas ao diabetes melito. A hipótese de gravidez deve ser descartada antes da prescrição de COs. Recomenda-se que as mulheres que interromperem o uso de COs com intenção de engravidar, utilizem uma alternativa contraceptiva não-estérol por cerca de 3 meses, antes de tentar engravidar. A segurança de uso na lactação não foi determinada. Não existem, até o momento, evidências que confirmem a existência de risco aumentado de câncer associado ao uso de COs. De qualquer maneira, é importante manter vigilância clínica cuidadosa em mulheres que utilizam contraceptivos. Avaliações cuidadosas devem ser realizadas em mulheres com antecedentes familiares de incidência de fenômenos tromboembólicos. Se possível, o contraceptivo deve ser descontinuado pelo menos 6 semanas antes de cirurgias associadas a risco aumentado de tromboembolismo. O uso de COs tem sido associado a um maior risco de ocorrência de infarto do miocárdio. Os valores da pressão arterial podem elevar-se após o uso de COs. Observou-se redução na tolerância à glicose em um número significativo de usuárias de COs. Os resultados dos estudos sobre os efeitos dos COs nas lipoproteínas não são coincidentes. Todos concordam que há elevação nos triglicérides. Este efeito parece relacionar-se ao conteúdo estrogênico. Aconselha-se a não prescrição de COs a mulheres com distúrbios por ex., alterações na protrombina, fatores VII, VIII, IX e X, antitrombina III, agregabilidade plaquetária induzida pela noradrenalina; aumento de TBG, diminuição da captação de T₃ livre; redução da resposta ao teste de metirapona; teste da libido; moléstias varicosas; edema; cloasma; distúrbios gastrintestinais; coréia; alopecia; secreção vaginal; comportamento agressivo; aumento de apetite; sintomas androgênicos; amenorréia; hipomenorréia e metrorragia; aumento de peso; galactorréia; mastopatia; parietesia; insônia; erupções cutâneas; hirsutismo; porfiria; cansaço; intolerância a lentes de contato; alterações da secreção cervical. **POSOLOGIA:** Deve-se tomar as drágeas sempre à mesma hora do dia, preferencialmente após o jantar ou ao deitar. No primeiro ciclo tomar uma drágea diariamente durante 21 dias consecutivos, iniciando no 1º dia do ciclo menstrual. Passado este período, a administração deve ser suspensa durante 7 dias. A hemorragia por supressão deve ocorrer 2 a 4 dias após a ingestão da última drágea. Iniciar o 2º ciclo no oitavo dia após a última drágea, procedendo este que deverá ser repetido em todos os tratamentos subsequentes, mesmo que a hemorragia por supressão esteja em curso. Desta maneira, cada ciclo de 21 dias de tratamento com Minulet inicia-se sempre no mesmo dia da semana. No caso de não ocorrer hemorragia por supressão e as drágeas terem sido administradas corretamente, é pouco provável que tenha havido concepção. Mesmo assim, o tratamento não deve ser continuado até que se tenha excluído a possibilidade de gravidez. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. INFORMAÇÕES ADICIONAIS, A DISPOSIÇÃO DA CLASSE MÉDICA, MEDIANTE SOLICITAÇÃO.**



Trabalhando por um mundo com mais saúde.

Marca Registrada

ENDOMETRIOSE E MASTOPATIAS

Sempre que a
supressão das
gonadotrofinas
FSH e LH
for o tratamento
mais lógico...

PRESCREVA

MARCA DE DANAZOL

Ladogal

Nós pesquisamos
Nós conhecemos

O inibidor gonadotrófico de eficácia comprovada

Composição: danazol. **Indicações:** endometriose, mastite fibrocística, puberdade constitucional precoce, outros transtornos endócrinos em que o controle de liberação de gonadotrofinas hipofisárias - LH e FSH - seja de valor terapêutico. **Ação Farmacológica/Terapêutica:** Ladogal suprime o eixo hipofiso-gonadal ao inibir a síntese e/ou a liberação de gonadotrofinas hipofisárias tanto na mulher, como no homem. Ladogal não tem efeito estrogênico nem progestacional, mas possui ligeira atividade androgênica. Para o tratamento da endometriose, Ladogal transforma o endométrio em inativo e atrófico causando, também, uma nítida regressão do tecido endometrial ectópico. Essa regressão é devida à supressão da função ovariana, a qual resulta frequentemente na anovulação e na amenorréia associada. A dismenorréia e a dor pélvica são aliviadas geralmente durante as primeiras semanas do início do tratamento e a dispareunia e induração de fundo de saco posterior são aliviadas pouco depois. A ação de Ladogal é geralmente reversível. A ovulação e a menstruação em geral retornam em aproximadamente 60 a 90 dias após suspender-se o tratamento, o que resulta em renovada produção de hormônios foliculoestimulante e luteinizante. **Posologia: Adultos:** endometriose - 200 a 800 mg/dia divididos em 2 a 4 doses. Mastite fibrocística e hipertrofia da mama - 100 a 400 mg/dia. Começar o tratamento durante a menstruação, caso contrário, serão necessárias provas apropriadas para assegurar que a paciente não esteja grávida. **Crianças:** puberdade constitucional precoce - 100 a 400 mg/dia. **Cuidados Especiais:** gravidez (recomendar o uso de contraceptivos não hormonais durante o tratamento), epilepsia, enxaqueca, disfunção cardíaca e renal, insuficiência hepática grave. **Efeitos Indesejáveis:** acne, edema, rubor, hirsutismo leve, diminuição no tamanho e sensibilidade da mama, engrossamento da voz, sudorese, pelos ou cabelos gordurosos, aumento de peso, hipertrofia do clitoris, hipertensão intracraniana benigna, vaginite com prurido, secura, queimação e sangramento, labilidade emocional, erupções cutâneas, rubor, vertigem, cefaléia, náuseas e alopecia. **Apresentação:** frasco 50 cápsulas (50 ou 100mg).

sanoi WINTHROP

indicada, devendo entretanto ser retardada para o 2º trimestre nos casos de tumores diagnosticados no início da gravidez raramente induz a alguma alteração fetal.

B - Tratamento dos Estágios III e IV

Quando um carcinoma metastático ou localmente avançado é diagnosticado durante o início da gravidez, as indicações de interrupção da gestação são altas. Nestas pacientes o tratamento neoadjuvante deverá ser instituído imediatamente. As chances de má-formações fetais com a utilização da quimioterapia e/ou radioterapia durante esta fase são importantes.

Já quando o diagnóstico ocorre no final da gestação, deve-se individualizar os casos. O risco/ benefício de se aguardar o nascimento da criança para então se instituir a terapia deverá ser considerado. De qualquer modo, a gestação deverá ser sempre interrompida na viabilidade fetal.

Prognóstico

A maioria dos estudos relatam prognósticos semelhantes entre os carcinomas do mesmo estadió diagnosticados em mulheres grávidas ou fora da gravidez. Entretanto devido a raridade da patologia, todos os estudos são retrospectivos ou frutos meramente de observações pessoais. Quadros 1 e 2.

Não existem relatos de disseminação metastática tumoral para o feto.

Gravidez Subsequente ao Câncer Mamário

A gravidez ocorre em cerca de 7% das mulheres que se mantém férteis após o tratamento do carcinoma mamário. Existem evidências que estas mulheres possuam um prognóstico mais favorável que o da população geral. Entretanto, este é um grupo viciado, pois normalmente ele é composto por mulheres que já venceram as etapas mais difíceis do tratamento.

A recomendação mais aceita é que aquelas mulheres que sejam engravidar devem aguardar os primeiros 2-3 anos após o tratamento inicial. Isto possibilita que se identifique os grupos de pior prognóstico nos quais a doença progride mais rapidamente.

Conclusão

O câncer da mama associado à gravidez e lactação é uma patologia rara sendo encontrada em apenas

Resultados dos Tratamentos Realizados em Carcinomas Mamários Operáveis Durante a Gravidez e a Lactação

Fonte	Número de Pacientes	Sobrevida em 5 anos (%)		Total
		axila positiva	axila negativa	
Peters, 1962	60	23%	62%	36%
Holleb e Farrow, 1962	119	17%	65%	30%
Rissanen, 1968	333	36%	80%	43%
Donegan	24	31%	86%	48%
Ribeiro et al 1986	121	25%	79%	37%
Total	357	26%	74%	39%

FONTE: Hoover, H.C. Surgical Clinics of North America, Vol 70 (5), outubro 1990

% de Sobrevida em 5 anos e "Status Axilar" em Grávidas e Não Grávidas com Câncer da Mama

Status Axilar	mulheres grávidas	mulheres não grávidas	Total
axila negativa	82%	82%	82%
axila positiva	47%	59%	55%
total	61%	73%	70%

FONTE: Petrex, J. et al. Estudo realizado no Sloan Kettering Cancer Center entre 1960 - 1980

0,03% das gestações. Os tumores que são diagnosticados nesta fase não aparentam ser nem mais frequentes, nem mais agressivos que nos outros períodos da vida. Estádio por estadió o prognóstico das pacientes é semelhante ao da população geral. O tratamento deverá seguir os mesmos critérios estabelecidos para as pacientes não grávidas e a quimioterapia poderá ser utilizada com relativa segurança durante os 2º - 3º trimestres de gestação. Não existe uma regra para se determinar quais as pacientes que deverão se submeter à interrupção da gestação, entretanto para os casos avançados diagnosticados no início da gravidez, deve-se ser mais liberal nesta indicação.

Referências Bibliográficas

- 1 - Hoover Jr., H. Breast Cancer During Pregnancy and Lactation. Surg Clin. North Am, vol 70 (5) pp: 1151 - 163, 1990.
- 2 - Kilgore, A.R. Tumors and Tumor-like lesions of Breast in Association With Pregnancy and Lactation: The Treatment of the Breast During Pregnancy and Lactation. Arch. Surg.,

vol:18 pp: 2079, 1929.

3 - Patrek, J. A.; Dokoff, R.; Rogatko, A. Prognosis of Pregnancy - Associated Breast Cancer. Cancer, vol. 67, pp: 869 - 72, 1991.

4 - Saunders, C. M. Breast Cancer and Pregnancy. Cancer topics vol 9 (2), pp: 22 - 23, 1992.

5 - Saunders, C. M.; Baum, M. Breast Cancer and Pregnancy; a review. J. Royal. S. Med, Vol 86:PP 162 - 65, 1993.

6 - Sutton, R.; Budzar, A.; Hortbagyi, G. N. Pregnancy; and Offspring After Adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients. Cancer, vol 65, pp: 847 - 50, 1990.

7 - Theriault, R.L.; Stallings C. B.; Budzar, A. Pregnancy and Breast Cancer: Clinical and Legal Issues. AM. J. Clin. Oncol, vol 15 (6), pp: 535 - 39, 1992.

8 - Willemse, P.H.B.; Van Der Sijde, R.; Sleijfer, D. Combination Chemotherapy and Radiation for Stage IV Breast Cancer During Pregnancy. Gynecology Oncology, vol 36, pp: 281 - 284, 1990.

9 - Zemlickis, D.; Lishner, M.; Degendorfer, P. et al. Maternal and Fetal Outcome After Breast Cancer in Pregnancy. Am.J. Gynecol., vol 166, pp: 781 - 7, 1992.

Terapêutica de Reposição Hormonal Vs. Câncer de Mama

Carlos Ricardo Chagas 1
Alberto Soares Pereira Filho 2

1. Prof. Assistente da Cadeira de Ginecologia da Universidade de Nova Iguaçu - Responsável pelo Ambulatório de Mastologia da 28ª Enfermaria da Santa Casa do Rio de Janeiro - Serviço de Ginecologia do Prof. Alcindor Soares - Mestrando do Curso de Clínica Ginecológica do Centro de Pós-Graduação Médica da Santa Casa - CESANTA - Prof. Auxiliar do Curso de Especialização em Clínica Ginecológica do Centro de Pós-Graduação Médica da Santa Casa - CESANTA

2. Chefe de Clínica da 28ª Enfermaria da Santa Casa do Rio de Janeiro - Serviço de Ginecologia do Prof. Alcindor Soares - Mestre em Medicina - UFRJ

Prof. Assistente do Curso de Especialização em Clínica Ginecológica do Centro de Pós-Graduação Médica da Santa Casa - CESANTA

Prof. Auxiliar do Curso de Mestrado em Clínica Ginecológica do Centro de Pós-Graduação Médica da Santa Casa - CESANTA

R. Bras. Mast. Vol. 4; n° 1; 20 a 24, 1994

Summary

Objective: To provide a worldwide review of the studies that have examined the relationship between hormone replacement therapy and breast cancer risk.

Conclusions: Estrogen replacement therapy consisting of 0,625mg/day of conjugated estrogens may be given for a decade without increasing breast cancer risk. There is no definitive proof at this time that any form of estrogen replacement therapy causes breast cancer. Of particular importance is the determination of risk of long-term combination therapy with estrogens and progestins.

Key-words: Estrogen, progesterona, breast, cancer, hormone, replacement therapy, etiology, epidemiology

Introdução

Reconhecidamente a reposição de estrogênios trata os sintomas provocados por sua privação. No Climatério, protege a mulher da osteoporose e diminui os riscos de doença cardiovascular isquêmica. Também é notório que a estrogênioterapia isolada aumenta o risco de câncer (CA) de endométrio, efeito evitado com a adição de progestogênios.

Contudo, os progestogênios podem

afetar negativamente o balanço lipídico, favoravelmente influenciado pelos estrogênios. Além de, segundo alguns, não terem efeito inibidor na mama como no endométrio com a possibilidade de elevar o risco relativo (RR) para CA de mama talvez mais do que os estrogênios usados isoladamente.

Neste contexto, enfocamos os importantes benefícios da reposição hormonal e sua relação com RR para CA de mama.

Existem razões biológicas para supor que eleve o RR:

— Os estrogênios, sabidamente, promovem o crescimento do CA de mama;

— O CA de mama é uma doença de memória longa. Aceita-se que a idade da mulher na ocasião de seu primeiro parto, pode influir no RR anos mais tarde.

A decisão de oferecer ou não a reposição hormonal deve ser tomada criteriosamente, a partir da relação custo/benefício. Infelizmente, estes parâmetros são melhor compreendidos quando os resultados são facilmente determinados. No caso da reposição hormonal o RR só pode ser avaliado através de estudos clínicos com grandes amostras, randomizadas e de duração aceitável (longos anos). Assim, muitas vezes, muitos estudos não são factíveis por razões econômicas, políticas e éticas.

Ainda mais, os benefícios da Reposição Hormonal (TRH) são subjetivos: melhoria de fôlego, depressão, diminuição de incidência de doenças isquêmicas, o que dificulta sua aceitação por muitos.

A Importância do Tema

Temos um tema polêmico. Mesmo porque, diz a respeito a milhões de mulheres, aos epidemiologistas-preocupados com os fatores de risco e aos ginecologistas, que sentem no dia a dia, a necessidade de reposição hormonal. Nos Estados Unidos, duas pesquisas revelam que aproximadamente 30% das mulheres na pós-me-

nopausa fazem algum tipo de TRH, com 20% usando progestogênios.

Ação de Estrogênios e Progestogênios sobre a Mama

Em subprimatas os Estrogênios (Es) seriam os responsáveis pelo crescimento dos ductos e os progestogênios (Ps), pelo desenvolvimento dos alvéolos. Em seres humanos, apesar de aceitar-se que os Es são os principais responsáveis pelo crescimento das mamas na puberdade, Es e Ps, isoladamente, não conseguem provocar o crescimento ideal. Yen é de opinião que a Progesterona (P) não tem efeitos inibidor sobre os estrogênios e, pode ao contrário, potencializar a sua ação (1).

Os estrogênios, parecem não agir diretamente sobre o tecido mamário, mas através de substâncias com ação sistêmica, como o hormônio de crescimento. Produzido pela hipófise, sua secreção é influenciada por vários estímulos externos neurais rítmicos endógenos (1).

As ações do hormônio de crescimento incluem estimulação do esqueleto e crescimento muscular, regulação da hipófise e captação celular de aminoácidos.

Estudos recentes procuram encontrar o mecanismo de ação dos estrogênios e da progesterona na promoção e no crescimento do câncer. Muitos pesquisadores estão analisando a ação dos genes do crescimento (ONCOGENES) e a de hormônios polipeptídicos (fatores do crescimento).

Entre os fatores de crescimento, encontra-se:

Fatores transformadores do crescimento (Transforming growth factors) que possuem 2 classes:

1) - O fator de crescimento tumoral α e β (TGF α e TGF β) - que competem com:

- O fator de crescimento epidérmico (EGF) por ligarem-se ao mesmo receptor;

- Fator de crescimento insulina-like I e II (IGF I e IGF II);

2) Fator de crescimento fibroblástico (FGF)-constituído por uma família de sete membros e;

- Mais recentemente descreveu o "Mammary derived growth factor 1" (MDGF1) - encontrado no leite humano e em certas linhagens de célula de CA de mama (2).

A tendência atual sugere a hipótese que a transformação de células normais em malignas resulta da ação dos fatores estimuladores do crescimento ou da diminuição da produção de substâncias inibidoras.

Estudos sobre as interações esteróides-fatores de crescimento, geralmente, tem se restringido ao epitélio neoplásico. Em células de cânceres de mama homônio-dependentes a estimulação pelo estrogênio é acompanhada por um aumento na produção de TGF α ; enquanto a inibição do crescimento por substâncias antiestrogênicas. Efeito similar é encontrado com os progestogênios: TGF α , EGF são reduzidos, enquanto TGF β é inibido (2).

Em tumores não hormônio-dependentes estes fatores, bem como os regulares peptídicos são produzidos. Segundo Dickson e Lipman estes dados mostram, mas não provam, que o papel dos fatores de crescimento na expressão de um fenótipo maligno escapam do controle hormonal normal. É oportuno ressaltar que o leite-secreção natural da célula epitelial mamária é rico em fatores de crescimento (2).

A seguir apresentaremos alguns hipóteses sobre o desenvolvimento do CA de mama:

1 - Teoria Progestínica

Embora a progesterona, tradicionalmente, seja encarnada como inibidora do efeitos dos estrogênios, atualmente reconhece-se que tenha, também, efeitos proliferativos. Uma das teorias progestínicas sugere que a progesterona pode causar o CA de mama por estimular a síntese de DNA e aumento da atividade mitótica do epitélio da mama. Já outros autores, sugerem que o aumento da progesterona aumentaria os efeitos da prolactina, esta seria responsável pelo crescimento das mamas.

Para Pike e Ross, se a progesterona causasse o CA de mama, seria de se esperar:

- Aumento de progesterona na circulação sanguínea em pacientes com CA de mama;
- Aumento do número de ciclos ovulatórios;

- Alterações na duração dos ciclos menstruais, porque um tempo maior seria gasto na fase luteínica(3).

Uma conclusão é difícil de ser conseguida, por não se isolar os efeitos da progesterona dos outros hormônios para compromete-la isoladamente.

2 - Teoria da Insuficiência Luteínica

A insuficiência luteínica, com níveis insuficientes de progesterona, na 2ª fase do ciclo, para se opor à ação dos estrogênios no tecido mamário aumentaria o RR. Esta teoria baseia-se nos trabalhos de Cowan e cols. No qual mulheres inférteis, com deficiência de progesterona teriam um RR de 5,4 na pré-menopausa, em relação às mulheres sem infertilidade de natureza hormonal.

Entretanto, o tratamento com progestogênios, que muitas recebem, pode explicar o aumento do RR. Trabalhos realizados na Holanda e nos E.U.A. não conseguiram uma variação significativa nos níveis de progesterona. Por outro lado o Dr. Robert Sutherland, em pesquisas a nível celular, mostra que a progesterona pode induzir a somente uma volta na replicação celular, depois as células se diferenciam e cessam a proliferação, ao contrário dos estrogênios que parecem induzir a múltiplas replicações (4).

3 - Hipótese das Janelas de Estrogênio

Publicada por Koreman (1980) é semelhante à teoria da insuficiência luteínica. Postula que a progesterona diminui o risco de câncer de mama por intervir na ação dos estrogênios (4).

Sugere que existe duas janelas na vida reprodutiva da mulher, onde os baixos níveis de progesterona - sem fazer frente aos estrogênios - causa proliferação do tecido mamário.

As janelas ocorreriam em épocas de diminuição dos ciclos ovulatórios: cedo, pela época da menarca e tardiamente, um pouco antes da menopausa.

Explicaria o alto risco associado com menarca precoce leva a um conseqüente aumento do número de ciclos ovulatórios durante a vida da mulher, associada com um aumento do RR (5,6)

Reposição Hormonal e os Riscos da Doença Cardiovascular

Embora achemos oportuno e indis-

pensável revermos a ação dos estrogênios e progestogênios sobre o aparelho cardiovascular, pois surge daí um apelo à necessidade de seu emprego, importante confronto de riscos e benefícios.

Reconhecidamente os estrogênios diminuem o risco de doença cardiovascular (DCV). Muitos trabalhos indicam que o aumento do colesterol total (CT) está associado com elevação do risco de DCV. Contudo as lipoproteínas carreadoras do colesterol são mais específicas na previsão do RR do que o CT. Considera-se que a diminuição do CT e dos níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e um aumento da lipoproteína de alta densidade (HDL) são indicadores de diminuição do RR. A LDL é considerada a fração mais aterogênica (1,7).

Para Gordon, a menopausa é o maior risco coronariano para a mulher. risco de DCV, em seus trabalhos, foi três vezes maior em mulheres menopausadas, com casos graves e risco aumentado em mulheres jovens menopausadas (natural ou cirúrgica). Considera-se que as mulheres na pré-menopausa são mais protegidas que os homens, pelos seus hormônios ovarianos, principalmente pelo estradiol (E_2) (8).

Administração Oral de Estrogênios Estrogênios Conjugados

A maioria das pesquisas estudam os estrogênios conjugados (EEC) na dose oral de 0,625 e 1,25 mg/dia, encontrado:

- Diminuição do colesterol total
- Aumento diminuição de HDL
- Provável diminuição de LDL
- Aumento dos triglicerídeos

Vale lembrar que a ação dos estrogênios não é restrita à lipoproteínas e triglicérides na diminuição RR de DCV mas também e, principalmente, àquela exercida na parede do vaso sanguíneo; a saber: promovendo vasodilatação e também aumentado o fluxo sanguíneo operando como uma "vassoura" varrendo as placas ateromatosas (9)

Estradiol e Estrona

Poucos trabalhos avaliam a ação do E_2 e da estrona E_1 , ao contrário do que acontece com os EEC. Uma ampla variação é encontrada sobre a ação de E_2 e E_1 no metabolismo dos lipídios, pro-

vavelmente pelo grau de absorção dos ésteres do estradiol, o que resulta em diferentes respostas aos produtos disponíveis (inclusive com o E_2 micronizado).

É tem um efeito um pouco mais marcante sobre a HDL a LDL mas sua ação é, substancialmente, menor sobre os triglicerídeos.

Os estrogênios sintéticos – etinil estradiol e mestranol – tem um efeito considerável o sobre o metabolismo lipídico: provocam aumento da HDL e dos triglicerídeos e concomitante diminuição da LDL e do colesterol total

Apesar dos efeitos do etinil estradiol parecerem mais benéficos que os dos estrogênios conjugados e do estradiol, possuem uma ação muito marcante sobre os triglicerídeos – aumento de 30% a 70% contra um aumento de 11% a 27% dos estrogênios conjugados e de 2% a 7% do estradiol – indicio de importante engajamento hepático, sendo altos níveis de triglicerídeos, são passíveis de alterar a hemostasia, por um aumento do fator VII(1,7)

A influência sobre lipídios e lipoproteínas se faz sentir também com os estrogênios não esteróides como, por exemplo, com o dietilestilbestrol.

O uso do estradiol (E_2) em doses de até 3 mg/dia parece ter pouca influência sobre o metabolismo lipídico.

Para concluir, julgamos importante frisar que os estrogênios sintéticos têm influência marcante sobre o fígado logo, são menos aconselháveis em reposição hormonal.

Administração Não-Oral

São utilizáveis sob as seguintes formas; anéis vaginais, intramuscular, implantes, cremes e sistemas transdérmicos.

A finalidade principal de seu uso é evitar a primeira passagem dos esteróides pelo fígado, com a possibilidade do emprego de doses menores, seguindo-se as mesmas regras: diminuição do colesterol total e LDL com aumento da HDL. A semelhança da via oral, os efeitos são mais notados nas mulheres hipercolesterêmicas.

Diferença interessante se verifica com os triglicerídeos: pela via oral – invariavelmente aumentam; pela via transdérmica – nenhuma alteração ou diminuição.

Em relação às DCV não existem

dados que permitam afirmar ser a via oral melhor para reduzir as suas manifestações

Estrogênios e a Síntese de Proteínas pelo Fígado

Existe preocupação pelo fato dos estrogênios elevar a síntese de várias proteínas, muitas vezes com significado clínico. A saber:

- RENINA
- SHBG - globulina carreadora dos hormônios sexuais
- TBG - globulina carreadora de tiroxina
- CEROLUPLASMA
- TRANSFERRINA
- LIPOPROTEÍNAS
- FATORES DE COAGULAÇÃO E FIBRINOLISE (1,7)

Principalmente em pacientes grávidas, sensíveis, o aumento plasmático destas proteínas pode acarretar a elevação da pressão arterial e acidentes por coagulação intravascular profunda (trombose profunda e embolia pulmonar).

Mais especificamente, podemos resumir os dados encontrados na literatura sobre o significado clínico da estrogenioterapia e o metabolismo hepático (1,7):

- I. Aumento da HDL
- Diminuição da LDL
- II. Sobre a renina

Aumento da pressão arterial em pacientes sensíveis, porém não encontrado pela maioria dos autores em reposição estrogênica.

- III. Tromboembolismo

As alterações possíveis provocadas pelos estrogênios sobre a coagulação sanguínea, atualmente não são muito temidas, mesmo em anticoncepção, nas doses utilizadas.

A baixa potência biológica das dosagens em terapia de reposição hormonal altera alguns parâmetros da coagulação – como a atividade antitrombina – mas não tem efeito em outros, o que leva a aceitar-se, em mulheres saudáveis, não haver elevação do risco intravascular com estrogênios naturais.

Embora ainda seja motivo de controvérsias, alguns resultados apontam, até um efeito benéfico com a reposição de estrogênios.

Progestogênios

Embora haja conselho sobre a necessidade do uso dos progestogênios

em reposição hormonal para prevenir-se hiperplasia endometrial, existe muita controvérsia sobre o seu impacto sobre o risco relativo de câncer de mama e em doença cardiovascular.

Isto se deve ao fato de todo progestogênio disponível diferir da molécula de que é derivado, da duração do tratamento e da via de administração.

Classificação

Depois do isolamento da molécula da progesterona por Butenandt e Westphal percebeu-se que a progesterona cristalizada não podia ser utilizada por via oral, pois era metabolizada rapidamente pelo fígado. A seguir, moléculas com atividade prostacional foram sintetizadas a partir de modificações na estrutura da testosterona e, também, da 17-OH Progesterona, com a finalidade de tornar possível seu emprego clínico.

Desta forma, todos os progestogênios disponíveis do hormônio diferem do hormônio natural. Mimetizam sua ação através dos receptores da progesterona, porém exercem outros efeitos, de acordo com a molécula de que derivam e de sua capacidade de se ligarem aos receptores.

A. Derivados da Progesterona Natural

1. Progesterona micronizada

Há pouco tempo disponível, possui atividade por via oral. São necessárias doses de 200 a 300 mg/dia para induzir uma transformação secretória ideal no endométrio.

Como propriedades estas doses: tem efeito antimineralocorticoide (ao estimular a excreção do sódio) e não possuem efeitos androgênicos sobre os lipídios.

2. Dihidrogesterona (Retroprogesterona)

Possui efeito prostacional, sem efeito androgênico.

3. Derivados da 17-OH Progesterona

-Acetato de medroxiprogesterona (MPA)

-Acetato de clormadinona (CLA)

-Acetato de ciproterona (CPA)

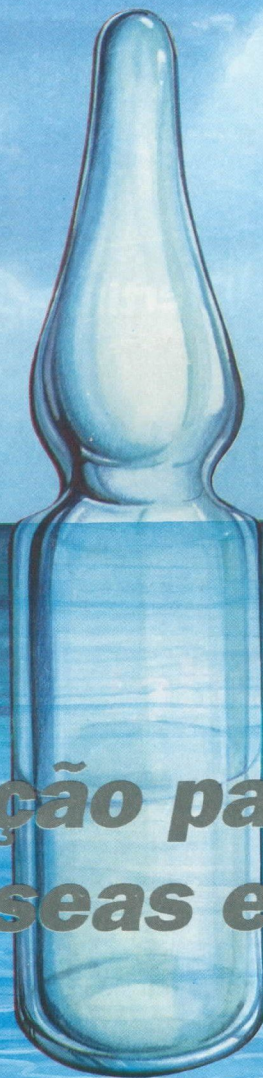
A CLA possui o efeito prostacional mais forte. A MPA tem efeito glicocorticoide e atividade sinandrogênica em altas doses. A CPA, essencialmente, exerce um efeito antiandrogênico potente (1,4,11,12).

LANÇAMENTO



KYTRIL^{I.V.}
(granisetrona)

O primeiro em dose única



A melhor opção para o controle das náuseas e vômitos

" Concluindo, em uma gama de regimes com medicamentos citostáticos, uma dose única de Kytril obteve consistentemente controle antiemético superior ao conseguido com um regime antiemético mais prolongado e complexo." *

*Marty M. Eur J Cancer 1990; 26 (Suppl 1): S28-S32.

Kytril - O Mais Seletivo e Potente Antagonista dos Receptores 5-HT₃



SmithKline Beecham
Farmacêutica
Divisão Hospitalar

Informações adicionais mediante solicitação - Departamento Médico - Av. Pedro II, 374 - São Cristóvão - Rio de Janeiro - RJ - CEP 20941-070

PARLODEL

O tratamento eficaz, e não hormonal, das mastopatias benignas, infertilidade e síndrome pré-menstrual (1-5).

Infertilidade

Doenças Benignas da Mama

Síndrome pré-menstrual

Parlodel

As evidências falam por si só:

- 15 anos de sucesso clínico em milhares de pacientes
- Cerca de 7000 publicações endossam sua alta eficácia
- Ação terapêutica prolongada até 1 ano após o tratamento (6, 7, 9)
- Alta eficácia mesmo em normoprolactinemia aparente (1, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13)
- Efeitos colaterais aceitáveis (6, 7, 8, 9, 12)

Referências bibliográficas

1. Angeli, A. et al - Lancs, The Parthenon Publishing Group: 17-30, 1989.
2. De Vane, G.W. - Lancs, The Parthenon Publishing Group: 57-64, 1989.
3. Angeli, A. et al - Endocrinology 85, New York, Excerpta Medica: 281-294, 1986.
4. De Vane, G.W. - Lancs, The Parthenon Publishing Group: 13-24, 1990.
5. Peters, F. et al - Endocrinology of cystic breast disease. New York, Raven Press: 113-122, 1983.
6. Santoro, C. et al - Int J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 20: 479-481, 1982.
7. Saccani, F. et al - G. Ital. Senolog. 4: 135-138, 1983.
8. Freshadillo, A. et al - Rev. Obst. Ginecol. Española, Diciembre 1990.
9. Pinto, M.C.G. et al - Gin. Med. Repr. 2: 95-101, 1989.
10. Harrison, R.F. - Lancs, The Parthenon Publishing Group: 25-32, 1990.
11. Krupp, P. and Monka, C. - Klin. Wschr. 65: 823-827, 1987.
12. Dogliotti, L. et al - Endocrinology of cystic breast disease. New York, Raven Press: 273-284, 1983.
13. Corenblum, B. and Taylor, P. J. - Fertil. and Steril. 34: 239-241, 1980.

Composição - cada comprimido contém 2,5 mg de mesilato de bromocriptina. **Indicações** - distúrbios menstruais e infertilidade feminina prolactino-dependentes, síndrome do ovário policístico, suplemento aos antiestrogênicos em ciclos anovulatórios, sintomas pré-menstruais, hiperprolactinemia masculina, prolactinomas, acromegalia, prevenção ou supressão da lactação por razões médicas, ingurgitamento mamário puerperal, mastite puerperal incipiente, mastalgia e outras formas de doença benigna da mama; doença de Parkinson. **Posologia** - 1,25 a 40 mg ao dia, dependendo da indicação (vide informações completas acerca do produto). PARLODEL® deve ser administrado com alimentos. **Contra-indicações** - hipersensibilidade à bromocriptina ou outros alcalóides do ergot; toxemia gravídica, hipertensão pós-parto e no puerpério. Para conduta na gravidez, vide informações completas acerca do produto. **Precauções** - PARLODEL® não deve ser administrado no pós-parto e puerpério em mulheres com hipertensão, coronariopatia ou distúrbios psíquicos. Não é recomendado, no puerpério, o uso concomitante de outros alcalóides do ergot (p.e.: ergometrina ou metilergometrina). Uso de métodos contraceptivos confiáveis em mulheres que não queiram engravidar; em pacientes portadores de afecções não associadas a hiperprolactinemia, utilizar a dose mínima eficaz para evitar comprometimento da função lútea; para sua utilização em doença benigna da mama, deve ser excluída a possibilidade de malignidade; podem ocorrer reações hipotensivas (verificar a pressão arterial durante o tratamento); em pacientes com doença cardiovascular grave, e em pacientes acromegálicos com histórico ou evidência de ulceração péptica; atenção aos sintomas de derrames pleurais ou fibrose retroperitoneal em pacientes parkinsonianos em tratamento por longos períodos, com altas dosagens de bromocriptina (vide informações completas acerca do produto). **Interações** - o uso de josamicina ou eritromicina pode elevar os níveis plasmáticos da bromocriptina. **Efeitos colaterais** - náusea, vômitos, fadiga, tontura, sonolência, cefaleia, hipotensão ortostática, confusão, excitação psicomotora, alucinações, constipação, boca seca, câmbrias nas pernas, resfriamento dos dedos dos pés e das mãos e reações alérgicas cutâneas. Em pacientes parkinsonianos com altas doses e longo período de tratamento: derrames pleurais, fibrose retroperitoneal.

Apresentação - embalagens com 14 e 28 comprimidos.



SANDOZ

SANDOZ S.A. - DIV. FARMACÉUTICA
R. Henri Dunant, 500 - São Paulo S.P.
CEP 04709-900 - Tel.: (011) 525-9322

MAIORES INFORMAÇÕES À DISPOSIÇÃO DA CLASSE MÉDICA

B. Derivados da 19-Nortestosterona

Todas as moléculas tem uma alta potência antiestrogênica em doses baixas. Mas, por sua capacidade de ligarem-se aos receptores androgênicos, exercem efeitos indesejáveis nas doses prescritas habitualmente.

Moléculas isoladas recentemente - progestogênios de 3ª geração - também derivadas da nortestosterona com modificações que impedem sua ligação ao receptor androgênico, não tem aqueles efeitos indesejáveis. Contudo, ainda não estão disponíveis para reposição hormonal (4,9,10).

Progestogênios e Metabolismo

Os progestogênios são usados, mais frequentemente, por via oral. Os efeitos da administração oral da progesterona ainda não estão bem definidos, entretanto algumas pesquisas deixam prever que a progesterona oral não tem efeito sobre as lipoproteínas, dado que tornará possível sua administração mais popular no futuro (9).

A MPA possui propriedades mais próximas da progesterona do que os derivados 19-nor, possui efeitos gestacionais e eficácia por via oral. Entretanto, observam-se diferenças de resposta entre as usuárias. Para muitas mulheres a dose de 5 mg/dia por 14 dias cada mês é suficiente para a proteção do endométrio mas, para outras, há necessidade de aumento da dose para 10 mg/dia por 14 dias.

Em relação ao metabolismo os derivados da 17-OH progesterona tem pouca influência sobre as lipoproteínas.

Os derivados da 19-nortestosterona por possuírem alguma atividade androgênica diminuem os níveis da HDL quando prescritos em altas doses. Paralelamente, este efeito está correlacionado com aumento do risco de DCV.

Os efeitos dos progestogênios sobre o metabolismo lipídico são claramente correlacionados com a dose administrada, embora 10 mg de noretindrona diminua significativamente a HDL, doses inferiores a 1mg/dia não alteram as lipoproteínas. Contudo, doses baixas de levonorgestrel (120µg) induzem, diminuição da HDL. De qualquer forma a dose escolhida deve ser sempre a mais baixa necessária e suficiente para que haja proteção endometrial (1,4,9,10).

Os progestogênios podem ser administrados por via vaginal e injetável.

Por via vaginal a variedade de absorção, os custos e o desconforto limitam o seu emprego.

A progesterona por via muscular, através de uma dose mensal é insuficiente para a proteção do endométrio. São necessárias doses diárias, por 14 dias em cada mês, o que limita o seu emprego (9,10).

A MPA sob a forma de depósito é muito usada (uma dose a cada 8 ou 12 semanas) e estaria indicada na terapêutica combinada com os estrogênios (9,10).

Diferenças entre a Reposição Hormonal e Anticoncepção Oral

Em reposição geralmente são utilizados estradiol ou estrogênios conjugados. Em anticoncepção hormonal oral são utilizados estrogênios sintéticos, principalmente o etinil-estradiol (EE). A adição de um grupamento etinil ao C17 do estradiol gera o EE. Este liga-se com alta afinidade aos receptores do estradiol, porém resiste ao metabolismo do anel D de sua cadeia, que explica porque o EE oral induz mais profundamente o fígado que os estrogênios conjugados.

Consequentemente, pequenas doses de EE possuem grandes efeitos estrogênicos.

Estas características são observadas independente da via de administração, resultado mais das propriedades físicas do EE do que de sua primeira passagem pelo fígado. Assim, a dose diária utilizada em anticoncepção - 30 a 50 µg de EE representa 3 a 5 vezes mais do que a dose mínima necessária para se evitar a perda óssea (osteoporose) (1,4,9,10).

A dose de estrogênio das pílulas equivale a 6 a 10 mg de estradiol, superior aquelas utilizadas na reposição hormonal. Por exemplo: a quantidade de estradiol liberada por dia nas apresentações transdérmicas é, geralmente, 50 µg/dia. Compreende-se, assim, porque os estudos clínicos não mostram maior RR para hipertensão arterial com as doses indicadas de estradiol e estrogênios conjugados.

Por outro lado, as doses utilizadas nas pílulas nas mais recentes (30µg de EE) não parecem alterar significativamente a pressão arterial. Limita-se seu uso, apenas, em pacientes portadores de hipertensão arterial não controlada. Segundo Yen, doses inferiores a 50µg não alteram adversamente HDL e LDL, a despeito do

progestogênio utilizado (1).

Em relação aos progestogênios, as pílulas, por serem formadas por derivados 19-nor, apresentam um maior risco de DCV. Contudo, as formulações mais modernas produzem pouco ou nenhum efeito sobre as lipoproteínas ou, até mesmo, influenciam de maneira benéfica a relação LDU/HDL, como ocorre com as pílulas que contêm gestodene ou desogestrel.

Reposição Hormonal e Câncer da Mama

Ao cotejarmos diversos trabalhos, podemos verificar que o risco relativo médio para câncer de mama entre mulheres submetidas à reposição hormonal com estrogênios é de 1,1 considerando 1 o risco da população geral (11).

Contudo a variação entre os resultados é muito grande. Isto sugere:

1. Diferença entre as populações estudadas;

2. Diferença entre os tipos de estrogênios utilizados.

Com o uso de 0,625 mg/dia de estrogênios conjugados (EC) notou-se um baixo risco relativo (1,08) com um intervalo de confiança (IC) de 95% (0,96-1,2). Isto evidencia não haver um aumento apreciável do RR com doses baixas de estrogênios conjugados.

Lamenta-se que somente um pequeno número de mulheres foram acompanhadas por mais de 10 anos, ficando menos claro o risco relacionado a terapêutica por longo tempo.

Com doses mais altas de EC são encontradas variações entre as pesquisas. Na média o RR foi de 1,10 - em nenhum estudo foi encontrado risco maior que 2,0. A oscilação nos resultados não permite uma conclusão definitiva, mas é pouco provável um superior a 2,0 em relação à população geral com 1,25 mg/dia de EC (11).

A adição da progesterona, importante para as mulheres não hysterectomizadas, é de grande interesse. Anderson acha um possível aumento do risco ao fato dos progestogênios, uma vez que a proliferação fisiológica do epitélio da mama ocorre durante a fase luteínica do ciclo menstrual. Lamentavelmente pouco se encontra na literatura sobre o tratamento combinado (estrogênios + progestogênios) e o risco relativo (4,9,12).

Em sete estudos (três deles prospectivos e quatro retrospectivos) a estimativa do risco da terapêutica de

reposição hormonal combinada varia entre 0,2 e 4,4. Todos estes grupos utilizaram como controles mulheres não usuárias de hormônios, que em dois trabalhos fez parte, também, o regime de reposição somente com estrogênios.

Os resultados de Bergkvist mostraram um risco relativo que virou de 0,5 a 4,4, conforme o tempo de tratamento. O risco igual a 4,4 foi encontrado em terapêutica combinada por período superior a seis anos. Cabe ressaltar que este trabalho foi bastante criticado pelo fato de que somente foram encontrados 4 casos de câncer no estudo.

Ewertz encontrou um aumento de 30% no risco relativo. Tanto Dupont e Page quanto Staffa acham que estes resultados não significativos do ponto de vista estatístico. Em contraste, Hunt não encontrou variação no RR e Gambrell descreve uma redução com o tratamento combinado (4,11).

Assim, importante a ser considerado é a provável interação entre estrogênio e progestogênios na terapia combinada com probabilidade de alterar os resultados.

Para Sarrel tal regime é contraditório: ao mesmo tempo em que se estimula com estrogênios, promove-se inibição com os progestogênios.

Os efeitos da duração do tratamento necessitam ser pesados, em virtude dos benefícios alcançados com a TRH por longos períodos. Também, aqui, os resultados variam amplamente. Um significativo aumento do RR foi encontrado por Berghkvist, Ewerton, Briton, Mils, e Hoover. Contudo os outros oito trabalhos, incluindo os estudos de Colditz e Wingo – considerados excelentes concluíram não haver aumento do risco em virtude da duração do tratamento (4,9,10,11.).

Assinale-se que os trabalhos encontraram elevação do RR foram realizados na Europa, onde o estradiol é usado mais frequentemente do que os estrogênios conjugados. Assim, é possível que os resultados estejam relacionados com o tipo de tratamento. Talvez os estrogênios humanos se relacionem mais com um aumento do risco para câncer de mama do que os equinos. Possibilidade, também, consistente com um maior risco em mulheres com longa exposição aos estrogênios endógenos (11).

Mais uma vez, a maioria dos trabalhos na literatura tem seguimento inferior a 10 anos. Somente 3 pesquisas observam um considerável número de mulheres por mais de 15 anos. Destas,

somente a de Brinton encontrou aumento significativo do RR.

Conclusões

A reposição hormonal de curta duração exerce pouco ou nenhum efeito sobre o RR para câncer de mama. Dupont e Page consideram que a dose de 0,625 mg/dia de estrogênios conjugados podem ser prescritos por uma década, a mulheres saudáveis, sem qualquer aumento do RR.

Ao contrário do que acontece no endométrio, não existem evidências de que os progestogênios ainda estão bem definidos. Existem, inclusive, motivos, para suspeitar-se de que, utilizados isoladamente, possam aumentar o RR.

O risco da estrogênio-terapia em relação ao câncer de mama deve ser comparado com seus efeitos em outras causas de morte. Quando isto é feito, a estrogênio-terapia parece reduzir drasticamente a mortalidade entre mulheres idosas.

Segundo Henderson os efeitos dos estrogênios reduzem a mortalidade por:

- Infarto do miocárdio
- Cardiopatias isquêmicas
- Acidentes vasculares encefálicos
- Osteoporose

Todos estes benefícios dos estrogênios aumentam de acordo com a duração do tratamento.

Comentários

Julgamos oportuno citar alguns tópicos capazes de confundir a metodologia das pesquisas;

- Condição econômica e comportamental das mulheres;
- Tamanho das amostras;
- Tratamento relatado pelas pacientes (especialmente nos estudos retrospectivos),
- Peso das pacientes;
- Idade das pacientes;
- Tipo de menopausa;
- Padronização das amostras;
- Severidade dos sintomas;
- TRH e mulheres em contacto com o médico (maior RR);
- Interação estrogênio / progestogênio;
- Definição do estado menopausal.

Para finalizar, reflexões importantes devem ser feitas em clima de dados recentes;

1. As mastectomias realizadas na fase lutética melhoram o prognóstico;
2. As mulheres com câncer de mama

submetidas à reposição hormonal apresentam histologia menos agressiva e melhor prognóstico;

3. A estrogênio-terapia em mulheres com história de câncer de mama após a menopausa parece aumentar a sobrevida e proporcionar uma melhor qualidade de vida.

Referências Bibliográficas

1. Yen, SSC & Jaffe, RB. Reproductive Endocrinology, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1991.
2. Dickson, RB & Lippman, ME. Molecular determinants of growth, angiogenesis and metastases, in breast. Cancer Seminary in Oncology, 1992, 19 (3);-98
3. Pike, MC & Ross, RK. Breast Cancer, Br Med Bull, 1984;40 (4);351-54
4. Staffa, JA; Newschaffer, CJ; Jones, JK; Miller Victor. Progestins and breast cancer; An epidemiologic review, Fert Ster, 1992;57 (3); 351-91
5. Hardy, EE, Pinotti, JA; Algaba, M; Osis, MJD; Faundes, A Reproductive variables and breast cancer risk; A case-control study carried out in Campinas, São Paulo: Rev Bras Ginecl Obstet, 1989, 11;212-16
6. Henderson, BE; Pike, MC; Casagrande, JT. Breast cancer and the oestrogen window hypothesis, Lancet, 1981, 2;363-64
7. Speroff, L; Glass, RH; Kase, NG. Endocrinologia Ginecológica Clínica e infertilidade, Editora Manole, São Paulo, 1991.
8. Gordon, T; Kannel WB; Hjortland, MC. Menopause and coronary Heart Disease; The Framingham Study, Ann Intern Med, 1978, 89; 157-61
9. Jones, KP. Estrogens and Progestins; What to use and how to use it, Clin obst Gynecol 1992, 35 (4);871-83
10. Miller, KL. Alternatives to estrogen for menopausal symptoms, 1992, Clin Obst Gynec, 1992, 35 (4); 884-91
11. Dupont, WD & PAGE, DL. Menopausal estrogen replacement the therapy and breast cancer. Arch Inter Med, 1991, 151;67
12. Anderson, TJ; Ferguson, DJP, Rach, GM. Cell turnover in the "resting" human breast, influence of parity, contraceptive pill, age and latency. Br J Cancer, 1982, 46;376-82

Estudo Preliminar do Estado Atual das Pacientes Submetidas ao Tratamento Conservador do Câncer de Mama do Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos - CGLGC - INCa

Paszternak, T¹; Costa, CRA²; Villela, ACD³

1 - Especialista em Mastologia e Oncologia Ginecológica pelo Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos

- Instituto Nacional de Câncer - MS - Especialista em Mastologia pela Sociedade Brasileira de Mastologia

2 - Chefe do Setor de Mastologia - Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos - Instituto Nacional de Câncer - MS

3 - Staff do Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos - Instituto Nacional do Câncer - MS

R. Bras. Mast. Vol. 4 n° 1, 25 a 28, 1994

Trabalho realizado no:

Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos - CGLGC - INCa - MS

End. p/ correspondência:

Rua: Visconde de Santa Isabel, 274 -

Vila Isabel - Rio de Janeiro - RJ

CEP 20560-120

Resumo:

Com o objetivo de avaliar o estado atual das pacientes submetidas ao tratamento conservador do câncer inicial de mama no CGLGC, foi realizado um estudo retrospectivo no período de 1983 à 1991.

De um total de 192 casos levantados, 140 foram considerados adequados para a avaliação da sobrevida global e sobrevida livre da doença local e à distância.

Foram analisados o tamanho tumoral, o tipo histológico, o status menopausal, o comprometimento axilar e o tratamento adjuvante, entre outros fatores.

Os resultados de sobrevida global (93%), sobrevida livre de doença local (91%) e à distância (89%) em 5 anos, compararam-se àqueles descritos na literatura.

Foram considerados fatores clínicos determinantes do prognóstico o grau de comprometimento axilar, o tamanho tumoral e os tumores classificados histologicamente como medulares.

Unitermos: câncer inicial de mama, cirurgia conservadora.

Summary:

The objective of this paper is to evaluate the presents status of patients who were submitted to conservative surgical therapy for early breast cancer at CGLGC.

A retrospective study was conducted from 1983 to 1991.

From a total of 192 patients, 140 were considered adequate for the analysis of overall survival, local and distant disease free survival. The parameters included were: tumor size, histological type, menopausal status, presence of axillary metastasis and adjuvant therapy. The results after a five years follow-up were: overall survival 93%, local disease-free survival - 91% and distant disease-free survival - 89% all of them quite similar to the literature.

The prognostic factors of statistical value were the number of axillary lymph node metastases, tumor size and tumors classified histologically as medullary.

Key Words:

Early breast cancer, breast conserving surgery

Introdução

O câncer de mama vem aumentando constantemente a sua incidência de forma mais marcante nos países desenvolvidos, porém já se observa o mesmo fenômeno nos países em desenvolvimento. Calcula-se que 171.000 mulheres contraíram câncer em 1991 nos E.U.A e, com um aumento de 4% ao ano, estima-se que no ano 2000 esta cifra esteja em torno de 225.000.

É previsto que no ano 2000 o contingente de idosos duplicará no Brasil e a tendência é um aumento nas taxas de mortalidade por câncer em função dos cânceres tidos como "do desenvolvimento" como o de mama,

que já é o de maior ocorrência nos estados do sul e sudeste do país¹.

O registro Nacional do Câncer do Ministério da Saúde (Brasil) projeta para o período de 1990-94, o surgimento de 22 mil novos casos por ano.

A mortalidade tem permanecido estável apesar dos inúmeros avanços nos campos de propedêutica e tratamento da neoplasia da mama. Este empenho reflete também o impacto emocional que esta patologia representa ao acometer um órgão de tamanha importância para a beleza e feminilidade da mulher.

O desenvolvimento de técnicas cirúrgicas conservadoras que permitissem um bom resultado estético e que apresentassem valor curativo equivalente à mastectomia, abriu novas perspectivas no acompanhamento das pacientes portadoras do câncer mamário.

A partir de 1983 instituiu-se o tratamento cirúrgico conservador do câncer de mama no Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos (CGLGC) para pacientes com tumores de mama nos estágios I e II.

Este trabalho objetiva estudar as pacientes tratadas conservadoramente entre 1983-1991 e analisar as taxas de sobrevida global e sobrevida livre de doença local e à distância, tentando reconhecer fatores prognósticos clínicos que possam auxiliar na decisão terapêutica de futuras pacientes portadoras de câncer inicial de mama.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo no período de 1983 à 1991 num total de 192 casos, dos quais 140 foram considerados adequados para avaliação dentro dos critérios estabelecidos, tais como: limite etário de 70 anos, tumores de até 3cm, ausência de outra patologia

malígna prévia ou concomitante, exceto carcinoma basocelular e carcinoma " *in situ* " do colo uterino e ausência de câncer bilateral sincrônico da mama.

A avaliação das pacientes inclui estadiamento clínico, tamanho e localização tumoral, tipo histológico, grau de diferenciação histológica e nuclear, idade, status menopausal, comprometimento axilar e tratamento adjuvante.

A técnica cirúrgica consistia na retirada do tumor de aproximadamente 2cm, pele supratumoral e fásia do músculo grande peitoral. A incisão única era utilizada quando o tumor estava localizado no quadrante superior externo da mama, dando acesso à dissecação axilar realizada até o nível III. A radioterapia foi feita em todas as pacientes com dose de 5000 rads associado ao reforço de 1000 rads no leito tumoral.

Os resultados obtidos na avaliação das taxas de sobrevida foram submetidos à análise estatística pelo método de Life-Table.

Resultados:

Das 192 pacientes recrutadas inicialmente, 43 foram excluídas da avaliação dentre estas, 16 pela idade acima de 70 anos, 5 por terem sido submetidas à quimioterapia neoadjuvante, 7 por terem sido submetidas à segmentectomia para diagnóstico, 3 por carcinoma oculto, 7 por carcinoma intraductal, 1 por câncer multicêntrico, 1 por não ter sido submetida à radioterapia e 3 que se recusaram a cirurgia conservadora. Além desses casos, nove foram perdidos no seguimento, totalizando 140 pacientes aptas para a inclusão no estudo.(Tabela 1).

Após 5 anos de follow-up, a sobrevida global encontrada foi de 93%. Houve sete mortes dentre as 140 pacientes analisadas: 5 delas em decorrência do câncer de mama e 2 por cardiopatia.

Um total de 4 pacientes apresentaram recidiva local e 12 metástases à distância conferindo

taxas de sobrevida livre de doença local e à distância de 91% e 89%, respectivamente.

Quando a sobrevida foi analisada de acordo com o status menopausal, não foram determinadas diferenças

Tab 1

Distribuição das Pacientes de acordo com a Idade, Status Menopausal, Tamanho e Localização Tumoral e o Envolvimento Axilar	
variáveis	Pacientes (%)
Idade	
<50	65 (46)
>50	75 (54)
Status Menopausal	
Pré	61 (44)
Pós	79 (56)
Tamanho Tumoral (1)	
<1,5	70 (50)
>1,5	67 (48)
Localização Tumoral (2)	
Lateral	87 (62)
Central	21 (15)
Medial	31 (22)

(1) - dados não disponíveis em 3 pacientes
(2) - dados não disponíveis em 1 paciente

Tab 2

Recidiva Local e a Distância de acordo com o Status Menopausal		
status menopausal	Local %	a distância%
Pre (n= 61)	02 (3,2)	05 (8,2)
Pos (n=79)	02 (2,5)	07 (8,8)
Total	04 (2,8)	12 (8,6)

significativas entre as pacientes na pré e na pós- menopausa. (Tabela 2).

Cerca de 28% das pacientes apresentaram comprometimento linfonodal axilar, sendo que a avaliação do índice de recidiva local e à distância mostrou diferenças estatisticamente significativas ($p<0,05$), quando pacientes sem comprometimento axilar ou com até 3 linfonodos posi-

Tab 3

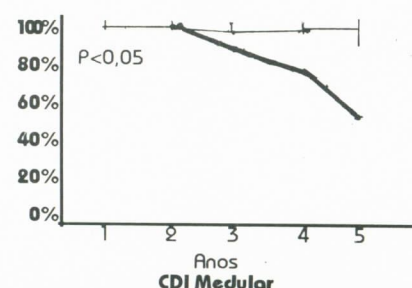
Recidiva Local e a Distância de acordo com o Status Menopausal		
envolvimento axilar	Recidiva	
	Local %	a distância%
0 (n=101)	01 (1,0)	04 (4,0)
1-3(n=30)	01 (3,3)	04 (13,3)
4-9(n= 6)	01 (16,6)	02 (33,3)
>=10(n= 3)	01 (33,3)	02 (66,6)

tivos.(Tabela 3).

A análise da sobrevida global e sobrevida livre de doença local e à

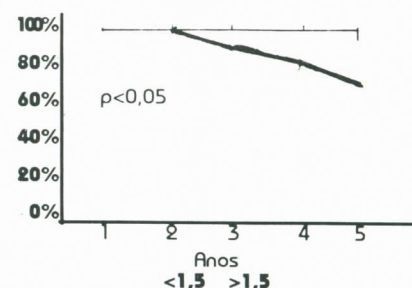
distância segundo o tipo histológico do tumor primário, revelou um pior prognóstico para pacientes com tumores do tipo medular. Em 12 casos classificados como medulares, houve 3 recidivas à distância acompanhadas de óbito pela doença e 4 casos de recidiva local. Quando comparado com o carcinoma ductal infiltrante, o tipo medular mostrou diferenças de significado estatístico ($p<0,05$) nos três índices de sobrevida. (figura 1).

Fig 1 **Sobrevida Global Segundo Tipo Histológico**
Proporção de Sobrevivência



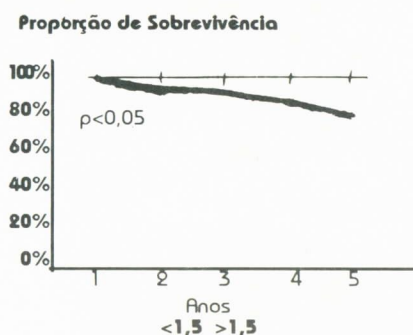
O tamanho do tumor também foi objeto de avaliação com relação às taxas de sobrevida, tendo sido encontradas sobrevida global e sobrevida livre de doença superior ($p<0,05$) para tumores menores ou iguais a 1,5 no maior diâmetro aferido.(Figuras 2 e 3)

Fig 2 **Sobrevida Global Segundo Tamanho Tumoral**
Proporção de Sobrevivência



As pacientes na pré-menopausa foram analisadas de acordo com o comprometimento dos linfonodos axilares e apresentaram sobrevida livre de doença local de 97% quando não havia metástase nos linfonodos axilares e 67% quando estes eram

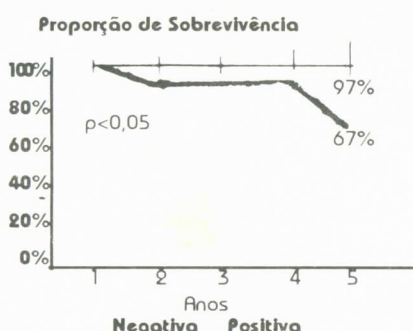
fig 3 Sobrevida livre de Doença Local Segundo o Tamanho Tumoral



metastáticos ($p < 0.05$), não tendo sido realizada estratificação por número de linfonodos.

A sobrevida global e a sobrevida livre de doença à distância não mostraram diferenciação estatística. (Figura 4)

fig 4 Sobrevida Livre de Doença Local Pre-menopausa segundo a Axila



As pacientes pós-menopausadas com axila negativa foram estratificadas, de acordo com o tratamento, aquelas tratadas com tamoxifen e aquelas que receberam quimioterapia com ciclofosfamida, methotrexate e fluorouracil (CMF).

As pacientes deste último grupo tiveram sobrevida global e sobrevida livre de doença local e à distância piores quando comparadas com os dois grupos anteriores (60% x 100%, 42% x 100% e 60% x 96%), respectivamente, ($p < 0.05$). As pacientes pós-menopausadas com axila comprometida apresentaram taxas de sobrevida semelhantes, independente do uso da hormonioterapia ou quimioterapia adjuvantes.

Os índices de recidiva local e à

distância encontrados são de 2,8% e 8,6%, respectivamente. Dos 192 casos estudados não foi detectado nenhum caso de segundo tumor primário na mama ipsilateral.

Discussão:

As taxas de sobrevida em 5 anos assemelham-se àquelas descritas na literatura (Tabela 4), sendo os fatores determinantes de prognóstico encontrados o grau de comprometimento axilar, o tamanho tumoral e os tumores classificados histologicamente como medulares.

O status axilar é considerado como um dos mais importantes fatores prognósticos disponíveis⁷. Os resultados deste trabalho estão de acordo com vários trials, dentre estes o de Milão, que demonstrou comprometimento da axila e 77,5% quando estes foram positivos após 5 anos de seguimento¹². O NSABP também encontrou índices de sobrevida global e sobrevida livre de doença em 5 anos, melhores quando não havia acometimento dos linfonodos axilares se comparados com o seu acometimento⁴ (91,6% x 75,2% e 81,4% x 57,5%, respectivamente). Do mesmo modo, os resultados do estudo do National Cancer Institute dos Estados Unidos mostram sobrevida livre de doença em 85% para axila negativa e 65% para a axila positiva ($p < 0.0001$)⁵.

O tamanho do tumor primário também foi objeto de vários trabalhos.

O European Organization for Research and Treatment of Cancer

(EORTC) obteve índices de recorrência local em 8 anos de 8% para tumores menores que 2,0cm de diâmetro e de 18% para tumores acima deste limite ($p = 0.01$)⁸.

O grupo de Milão avaliou a sobrevida global de acordo com o tamanho tumoral e observou um declínio nesta taxa após a estratificação do tamanho tumoral e quatro classes: tumores $\leq 0,5$ cm, tumores entre 0,6 e 1,0cm, tumores entre 1,1 e 1,5cm e tumores entre 1,6 e 2,0cm⁹.

No presente estudo foram incluídos tumores com até 3,0cm de diâmetro e aqueles com diâmetro máximo de 1,5cm apresentaram sobrevidas significativamente melhores, o que está de acordo com a maioria dos relatos.

Já a análise da sobrevida de acordo com o tipo histológico mostrou, neste estudo, um pior prognóstico para os tumores histologicamente classificados como medulares. Este achado não se confirma nos dados obtidos da literatura, que o classificam como um tipo histológico de boa evolução^{10,11,12}, embora aqueles considerados medulares atípicos não apresentem este prognóstico mais favorável.

Quando se compara a taxa de recorrência local encontrada neste trabalho com os estudos randomizados que avaliaram o tratamento conservador versus radical, observamos que o valor encontrado situa-se entre os mais baixos relatados: grupo de Milão 2,8%⁹, Instituto Gustave-Roussy 5%³, NSABP

tab 4

Taxas de sobrevida em trials sobre o tratamento conservador do câncer de mama

trials	sobrevida global	sobrevida livre de doença	tempo de follow-up
Milão 1 ²	89,6%	84%	5 a nos
Inst. Gustave-Roussy ³	95,0%	85%	5 anos
NSABP * B-06 ⁴	-	83%	5 anos
National Cancer Institute (EUA)	89,0%	72%	5 anos.
DBC * ⁵	79,0%	70%	6 anos

* National Surgical Adjuvant Breast Project

** Danish Breast Cancer Cooperative Group

7,7%⁴ e National Cancer Institute 12%³, sendo este relacionado com a falta de rigor no estabelecimento de margens livres de tumor quando da lumpectomia.

O protocolo do NSABP-B06, entre outras importantes conclusões, também sugere que a combinação de quimioterapia adjuntiva e radioterapia isolada^{4,13}. Dados de 10 estudos randomizados mostraram que o uso da quimioterapia adjuvante reduziu a taxa de recorrência em aproximadamente um terço¹⁴. O resultado contraditório obtido nas pacientes pós-menopausadas com axila negativa deve-se, provavelmente, a um pior prognóstico para estas pacientes em decorrência da diferenciação histológica e do grau nuclear além de outros fatores não identificados.

Este estudo foi considerado preliminar, uma vez que os índices de sobrevida foram calculados em 5 anos. No entanto, ele permitiu a avaliação do prognóstico da paciente submetida ao tratamento conservador do câncer inicial de mama nesta instituição, corroborando os achados da literatura que propõe a cirurgia conservadora com dissecação axilar associada à radioterapia para o tratamento das pacientes com câncer de mama nos estágios I e II.

Referências Bibliográficas:

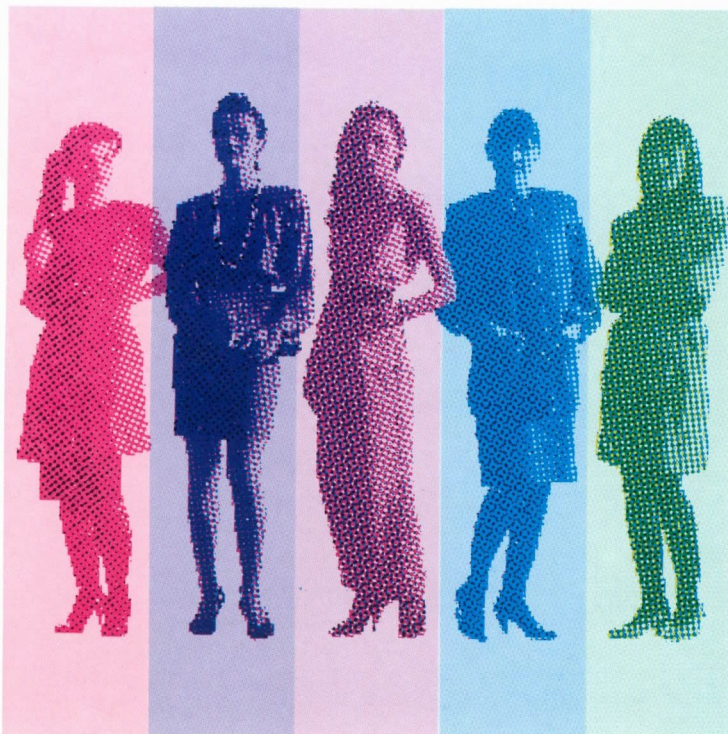
1. Mendonça, G.A.S. Câncer no Brasil: Um Risco Crescente. *Rev. Bras. Cancerol.*, 1992; 38(4): 167-176.
2. Veronesi, M., Saccozzi, R., Del Vecchio, M. et al. Comparing Radical Mastectomy with Quadrantectomy, Axillary Dissection and Radiotherapy in Patients with Small Cancers of the Breast. *New Engl. J. Med.*, 1981; 305: 6-11.
3. Sarrazin, D., Le, M, Roueussé, J. et al. Conservative Treatment versus Mastectomy in Breast Cancer Tumors with Macroscopic Diameter of 20 Millimeters or Less. The Experience of the Institut Gustave-Roussy. *Cancer*, 1984; 11209-1213.
4. Fisher, B., Bauer, M., Margolese, R. et al. Five years Results of a Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy and Segmental Mastectomy with or without Radiation in the Treatment of Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1985; 312: 665-673.
5. Straus, K., Dichter, A., Lippman, M. et al. Results of the National Cancer Institute Early Breast Cancer Trial. *J. Natl. Cancer Inst Monogr.*, 1992; 11: 27-32.
6. Blichert-Toft, M., Rose, C., andersen, J.A. et al. Danish Randomized Trial Comparing Breast Conservation Therapy with Mastectomy: six years of Life-Table Analysis. *J. Natl. Cancer Inst Monogr.*, 1992; 11: 19-25.
7. Tubiana-Hulin, M., Le Doussal, V., Hacene, K., Roueussé, J., Brunet, M. Sequential Identification of Factors Predicting Distant Relapse in Breast Cancer Patients Treated by Conservative Surgery Cancer, 1993; 72: 1261-1271.
8. Van Dongen, J.A., Bartelink, H., Fentiman, I.S., et al. Randomized Clinical Trial to Assess the Value of Breast-Conserving Therapy in Stage I and II Breast Cancer, EORTC 10801 Trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 1992; 11: 15-18.
9. Veronesi, M., Salvadori, B., Luini, A. et al. Conservative Treatment of Early Breast Cancer. Long-term Results of 1232 Cases Treated with Quadrantectomy, Axillary Dissection and Radiotherapy. *Ann Surg.*, 1990; 211(3): 250-259.
10. Harris, J.A., Lippman, M.E., Veronesi, M., Willet, W. Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1992; 327(6): 390-398.
11. Hutter, R.V.P. The Role of the Pathologist in Breast Cancer Management. *Cancer*, 1990; 66: 1363-1372.
12. Lønning, P.E. Treatment of Early Breast Cancer with Conservation of the Breast. *Acta Oncologica*, 1991; 30(7): 779-792.
13. Margolese, R. surgical Considerations in Selecting Local Therapy. *J. Natl. Cancer Inst Monogr.*, 1992; 11: 41-48.
14. Treatment of Early-stage Breast Cancer - NIH Consensus Conference - *JAMA*, 1991; 265(3): 391-395.

DOPERGIN®

Lisurida 0,2 mg

0 mais potente inibidor da prolactina

Dopergin® agonista da dopamina inibidor da prolactina. **Composição:** 1 comprimido de Dopergin contém 0,2 mg de hidrogenomaleato de lisurida. **Indicações:** inibição da lactogênese e da lactopiose (quando houver indicação médica); mastites; galactorreia; redução da produção excessiva de leite (galactosestase pós-parto); amenorreia induzida pela prolactina; outros transtornos do ciclo menstrual ocasionados pela prolactina (por exemplo, insuficiência lútea); esterilidade feminina devido a prolactina; transtornos hiperprolactinêmicos da libido ou da potência no homem (por exemplo, como consequência de tumores hipofisários); doenças pré-menstruais, sempre que estiverem relacionadas com níveis elevados de prolactina (por exemplo, mastodinia; acromegalia). **Apresentação:** Caixas com 28 comprimidos. Para maiores informações, consulte nossos impressos mais detalhados ou por carta ou telefone com Schering do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. Rua Candeal de Évora, 225 - Tel. 9(011) 536-4611. Schering AG, República Federal da Alemanha.



**Maior eficácia
com a
menor dose**

**Outra importante contribuição da pesquisa
Schering à Ginecologia do futuro.**

O TRATAMENTO DA
MASTOPATIA FIBROCÍSTICA
É TÃO PRÁTICO QUANTO A
VIDA DA MULHER MODERNA



A VITAMINOTERAPIA PRÁTICA, EFICAZ E
SEGURA DAS MASTOPATIAS FIBROCÍSTICAS

Esclerovitan® Plus

Benefícios da associação das vitaminas A, B6 e E.

EFICÁCIA

- A eficácia das doses adequadas de vitamina E, reforçada pelas vitaminas A e B6 no tratamento das mastopatias fibrocísticas se traduz pela queda acentuada da intensidade da dor, espontânea ou à palpação, e do desconforto mamário.

SEGURANÇA

- ESCLEROVITAN PLUS não apresenta os riscos comuns dos tratamentos com hormônios e similares porque contém em sua fórmula exclusivamente doses terapêuticas das vitaminas A, B6 e E.

ESCLEROVITAN PLUS é a certeza de tratamento eficaz e seguro, pois apresenta concentrações adequadas de seus componentes.

Vitamina A.....5.000 UI
Vitamina B6.....100 mg
Vitamina E.....300 mg

ESCLEROVITAN PLUS ainda pode ser associado ao tratamento hormonal, permitindo reduzir as doses de hormônios.

- Uma cápsula 2 vezes ao dia
- Embalagem com 30 cápsulas

MERCK
MERCK S.A. Indústrias Químicas
Entrada dos Bandeirantes, 1099
CEP-22710-571 - Rio de Janeiro - RJ