

REVISTA
BRASILEIRA
DE
MASTOLOGIA



volume 7
número 2
junho 1997

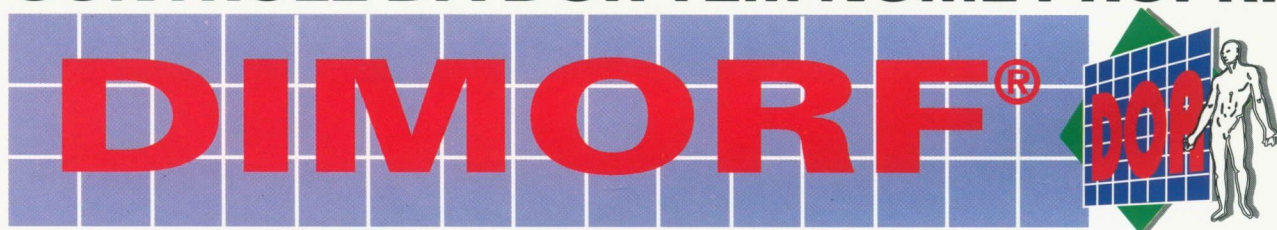


Sem dor, com dignidade.

A busca incessante de drogas que possam contribuir para uma melhora de vida dos pacientes portadores de dor crônica levou Cristália ao lançamento de produtos líderes como Dimorf, Fentanil, Dolosal entre outros.

É para isso que a gente existe.

O CONTROLE DA DOR TEM NOME PRÓPRIO



FLEXIBILIDADE

DIMORF® COMPRIMIDOS
(SULFATO DE MORFINA, USP)



- ALÍVIO SEGURO E EFICAZ DA DOR, COM MAIOR FLEXIBILIDADE POSOLÓGICA. COMPRIMIDOS SULCADOS COM MAIOR OPÇÃO DE DOSAGENS TERAPÊUTICAS.

APRESENTAÇÃO

Frascos com 50 comprimidos de 10 e 30 mg

POTÊNCIA

DIMORF® SP
(SULFATO DE MORFINA, USP)



- A ÚNICA MORFINA SEM CONSERVANTES E ADITIVOS, COM ALTA POTÊNCIA ANALGÉSICA POR ATÉ 24 HORAS.
- PREVINE A DOR PÓS-OPERATÓRIA.
- PROMOVE A RÁPIDA DEAMBULAÇÃO PELO SEU PROLONGADO EFEITO ANALGÉSICO.

APRESENTAÇÕES

1mg/ml Ampola de 2ml *Cx c/50 ampolas
*Cx c/10 estojos Sterile Pack
10mg/ml Ampola de 1ml *Cx c/50 ampolas

COMODIDADE

DIMORF® LC
(MORFINA)



- MORFINA DE LIBERAÇÃO CRONOGRAMADA QUE POSSIBILITA NÍVEIS SANGÜÍNEOS TERAPÊUTICAMENTE EFETIVOS GARANTINDO ANALGESIA POR ATÉ 12 HORAS.

APRESENTAÇÃO

Frascos com 20 cápsulas com microgrânulos, nas dosagens de 30, 60 e 100mg.



Av. Paoletti, 363 - Tel.: (019) 863.9500 - Fax: (019) 863.9580 - Telex: 192558 CRQ-BR - Cx Postal 124 - CEP 13970-000 - Itapira - SP
Av. Diógenes Ribeiro de Lima, 325 - Fone: (011) 212.4544 - Fax: (011) 212.6094 - CEP 05458-000 - Pinheiros - São Paulo - SP
Liderança Nacional em Anestésicos e Narcoanalgésicos



REVISTA BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

EDITOR

Alfredo Carlos S. D. Barros

EDITOR ADJUNTO

Ricardo Antonio Boff

REDATORES

Afonso Celso P. Nazário

Múcio Diniz Pontes

CONSELHO EDITORIAL

Presidente

Henrique M. Salvador Silva

Antonio L. Frasson
Carlos Ricardo Chagas
Ezio Novais Dias
Filomena M. Carvalho
Henrique B. Brenelli
Jairo Coelho Jr.

Maciel O. Matias
Mario Mourão Neto
Maurício M. Costa
Racso Yule Queiroz
Ruffo de Freitas Jr.
Vinícius M. Budel

CONSELHO CONSULTIVO

Presidente

Antonio S. S. Figueira F^º

Adalberto Abraão Siufi
Alcides Ferreira dos Santos
Ana Rosa Dellagiustina
Antonio F. Pádua Filho
Antonio Franco Montoro
Aurélio Zecchi de Souza
Carlos Alberto Ruiz
Carlos Gilberto Crippa
Carlos Henrique Menke
Carlos Inácio de Paula
Cláudia Studart Leal
Cláudio Kemp
Delcio Scandiuizzi
Diógenes Baségio
Domingos A. Petti
Edison M. Barbosa
Fausto F. Baracat
Fernando A. Miranda Henriques
Gilberto N. Erichsen
Guilherme B. de Castro
Gustavo Antonio de Souza
Helder F. Bittar
Hiram S. Lucas
Indelécio G. Chaves

Isaac Fermann Neto
Ivanildo T. Arruda
Ivo Barreto
Jacir Balen
Jaime Queiroz Lima
João Augusto P. Amaral
João Bosco M. Silveira
João Carlos Sampaio Goes
João E. Beltrão
João Luiz C. Soares
João Sampaio Goes Jr.
José Antonio Ribeiro Filho
José Aristodemo Pinotti
José Eduardo Nestarez
José Ulcijara Aquino
Josélino M. Franco
Laerte Justino de Oliveira
Lair C. B. Ribeiro
Lenise O. G. Barbosa
Licurgo N. B. Junior
Luiz Antonio L. da Silveira
Luiz Ayrton Santos Jr.
Luiz Henrique Gebrim

Maira Caleffi
Marconi M. Luna
Marcos Alberto de A. Aquino
Marcos Rogério Ceccato
Miguel Torres T. Leite
Mônica Maria V. M. Travassos
Nelson B. Cymbalista
Paulo M. F. Philbert
Paulo Maurício S. Pereira
Pedro Wilson L. Lima
Radiá Pereira dos Santos
Régis S. de Azevedo
Roberto Gomes
Roberto Hegg
Roberto Lima
Ricardo Mazzei
Sebastião Cabral Filho
Sérgio Bruno Hatschbach
Sérgio F. Juaçaba
Sérgio Zerbini Borges
Tomas Y. J. Kim
Virgilio F. de Araújo Jr.
Wilson Batista

DIRETORIA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

<i>Presidente</i>	Henrique M. Salvador Silva
<i>1º Vice-Presidente</i>	Roberto Hegg
<i>2º Vice-Presidente</i>	Radiá Pereira dos Santos
<i>Secretário Geral</i>	Maurício Magalhães Costa
<i>1º Secretário</i>	Paulo Vicente Oliveira Lima
<i>2º Secretário</i>	Agenor Porto Mousinho
<i>Tesoureiro Geral</i>	Mônica Maria V. M. Travassos
<i>1º Tesoureiro</i>	Carlos Eduardo Martins Fontes
<i>2º Tesoureiro</i>	Antônio Eliezer A. Mota Filho
<i>Editor Científico</i>	Alfredo Carlos S. D. Barros
<i>Editor Adjunto</i>	Ricardo Antônio Boff

Revista Brasileira de Mastologia

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia
Volume 7 Número 2 Junho de 1997

Produção Editorial e Impressão

Lemos Editorial & Gráficos Ltda.
Rua Rui Barbosa, 70 - CEP 01326-010 - São Paulo - SP
Diretor Responsável: Paulo Lemos
Diretora Executiva: Silvana De Angelo
Gerente de Publicidade: Idelcio D. Patrício e Jorge Rangel
Produtor Editorial: Antonio Carlos De Angelo
Diagramador: Artur Luiz Pinto Barbosa
Revisão: Izabel Moraes Baio

Assinaturas

Sociedade Brasileira de Mastologia
Rua Álvaro Alvim, 37 - GRS 726/727
CEP 20031-010 - Centro - Rio de Janeiro - RJ
Tel./fax: (021) 262-7306

Circulação: Trimestral
Tiragem: 3.000 exemplares



REVISTA BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Volume 7

Número 2

Junho de 1997

EDITORIAL

- 49 VALIDADE DO RASTREAMENTO MAMOGRÁFICO EM MULHERES COM MENOS DE 50 ANOS**

Carlos H. Menke

ARTIGOS ORIGINAIS

- 51 INFLUÊNCIA DA HISTÓRIA FAMILIAR NA EVOLUÇÃO DO CÂNCER DA MAMA**

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

- 58 FATORES ASSOCIADOS À PERDA DE SEGUIMENTO DAS PACIENTES TRATADAS DE CÂNCER DE MAMA**

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

- 64 MAMA DE BAIXA TRADUÇÃO RADIOLÓGICA**

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

- 68 BLOQUEIO ANESTÉSICO INTERCOSTAL EM CIRURGIAS MAMÁRIAS**

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

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

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

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

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

Gilson L. Delgado

RELATOS DE CASO

- 90 PAPILOMATOSE JUVENIL DE MAMA**

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

- 93 CARCINOMA DE MAMA COM METAPLASIA OSTEOCARTILAGINOSA**

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

NORMAS EDITORIAIS

I. INFORMAÇÕES GERAIS

A Revista Brasileira de Mastologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia, com periodicidade quadrimestral. Aceita matérias inéditas para publicação, na forma de artigos originais, artigos de atualização e relatos de casos.

Os textos devem vir acompanhados de carta assinada pelo autor principal e por todos os co-autores para serem avaliados pelo Conselho Editorial e receberem aprovação para publicação.

Os trabalhos devem ser enviados para:

Alfredo Carlos S. D. Barros

Editor da Revista Brasileira de Mastologia

Rua Afonso Brás, 525 - cj. 31

04511-011 - São Paulo - SP

Fone: (011) 822-5092

Fax: (011) 822-3900

II. APRESENTAÇÃO DOS TRABALHOS

É necessário que os trabalhos sejam apresentados em 3 vias, datilografados em espaço duplo em páginas separadas e numeradas no ângulo superior direito. Se possível devem ser também gravados e apresentados em disquete, mencionando-se o nome do arquivo e software utilizado.

a) Primeira Página

- Título do artigo
- Nome(s) do(s) autor(es)
- Nome do Serviço onde foi realizado o trabalho
- Endereço, número de telefone e fax do autor principal.

b) Segunda Página

- Resumo, com no máximo 200 palavras
- Unitermos, no máximo cinco, formulados com base no Index Medicus

c) Terceira Página

- Título em inglês
- Abstract
- Key words

d) Texto

1. Os artigos originais devem obedecer à seguinte sequência: Introdução, Método, Resultados e Discussão. Referências bibliográficas: no máximo 20.

2. Os artigos de atualização podem ou não ter subtítulos. Referências bibliográficas: no máximo 30.

3. Os relatos de caso devem obedecer à seguinte sequência: Introdução, Apresentação do Caso e Discussão. Referências bibliográficas: no máximo 5.

III. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Devem ser ordenadas alfabeticamente, com base no último sobrenome do autor principal, e numeradas. As citações serão identificadas no texto através de suas respectivas numerações datilografadas em elevado. Para apresentação das referências é necessário que sejam seguidos os exemplos abaixo:

a) artigos em periódicos

DUPONT W, PAGE D. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med 1985; 312: 146-151.

Obs.: Quando forem mais de 6 autores, deve-se mencionar os 3 primeiros seguidos de et al.

b) capítulos de livros

SWAIN SM, LIPPMAN ME. Locally advanced breast cancer. In: Bland KI, Copeland EM. The Breast. Comprehensive management of benign and malignant diseases. Philadelphia: W. B. Saunders. 1991; 843-862.

c) livros

HUGHES LE, MANSEL RE, WEBSTER DJT. Benign disorders and diseases of the breast. Concepts and clinical management. London: Baillière-Tindall. 1989; 1-4.

IV. ILUSTRAÇÕES

Solicita-se que tabelas, gráficos, figuras e fotografias sejam apresentados em folhas separadas, com legendas individualizadas, ao final do trabalho. As fotografias devem ser em preto e branco, sendo que as despesas com eventual reprodução de fotografias coloridas correrão por conta dos autores. Os desenhos em traço precisam ter qualidade profissional para permitir a sua reprodução.



VALIDADE DO RASTREAMENTO MAMOGRÁFICO EM MULHERES COM MENOS DE 50 ANOS

Rev bras Mastol 1997; 7:49-50

Uma reunião de consenso sobre “screening” do câncer de mama de mulheres de 40 a 49 anos, promovida pelo National Institutes of Health dos EUA, em 23.01.97, provocou grande celeuma naquele país com óbvias repercussões mundiais. A principal conclusão foi: não há evidências de que o rastreamento mamográfico, nesse grupo etário, reduza a mortalidade e que o seu uso deveria resultar de uma “decisão informada” entre o médico e a sua paciente. Essa recomendação, por demais burocrática, desencadeou uma onda de protestos nos meios leigos, radiológicos e políticos. A American Cancer Society, entidade privada, logo tomou posição, reforçando sua indicação de mamografia (MMG) anual para todas as mulheres de 40-49 anos. O Senado votou uma resolução (98 a 0), endossando o valor da MMG rotineira. Em 27.03.97 o NCI anunciou uma revisão de sua vaga recomendação de janeiro: mulheres entre 40 e 49 anos devem fazer MMG anual ou a cada dois anos. Aquelas de alto risco devem discutir com seu médico o início mais precoce do exame e até mesmo realizá-lo com mais frequência. Até o Presidente Clinton aplaudiu a reformulação e determinou que os órgãos previdenciários públicos custeiem a MMG, encarecendo as seguradoras privadas a fazerem o mesmo. A atitude do NCI foi criticada por alguns setores médicos, dizendo que a mudança ocorrera simplesmente pela força da opinião pública e não pelo surgimento de novos dados científicos. E quais são os dados disponíveis? A MMG, comprovadamente, reduz a mortalidade em mulheres dos 50 aos 69 anos, mas estudos clínicos randomizados, em diferentes países, com seguimento de 7 anos, mostram que isso não acontece na faixa dos 40 aos 49. Dados resumidos dessas pesquisas indicam que há uma tendência em favor da MMG quando o seguimento é mais longo. Pressupondo que a MMG diminua a mortalidade em 30% entre 50-69 anos, duas mulheres em cada mil terão a sua vida prolongada. Entretanto, as informações desses estudos mostram que, de cada mil escrutinadas, nenhuma mulher, entre 40-49 anos, terá sua vida aumentada. Entra em cena também a equação risco x benefício. Os benefícios esperados são o diagnóstico precoce (maior número de curas) e a possibilidade do tratamento conservador. Eles devem ser balanceados com os eventuais riscos como o desconforto, a carcinogênese por radiação e a falsa sensação de segurança dada por exames falso-negativos, em face da baixa sensibilidade da MMG nas pré-menopáusicas: 25% de todos os carcinomas invasores não são detectados pela MMG nessa fase contra 10% dos carcinomas entre os 50-59 anos. Há ainda o problema dos falso-positivos, conduzindo a elevado índice de biópsias e muita ansiedade. Aproximadamente 10% de todas as MMG são interpretadas como anormais, necessitando, em média, de dois exames adicionais (radiografias suplementares, ultra-som, punção com agulha fina, punção-biópsia percutânea ou biópsia cirúrgica). Estima-se que, se as 20 milhões de americanas de 40-49

anos fossem rastreadas anualmente, 200 mil seriam submetidas a biópsias, das quais 75% (150 mil) resultariam negativas para câncer. Há a preocupação de que as mulheres com MMG alterada, principalmente os falso-positivos, sofram seqüelas psicossociais incluindo angústia, medo e desconfiança, que podem influir na decisão de continuar fazendo a prevenção. Outro aspecto a ser considerado é o de que nem todas as mulheres com câncer diagnosticado pelo rastreamento mamográfico são favorecidas pela detecção precoce. Algumas têm neoplasias de crescimento lento que seriam tratadas com êxito quando descobertas, mais tarde, como massa palpável. O diagnóstico muito precoce pode acrescentar meses ou anos de ansiedade relacionada ao câncer, afetando relações pessoais, cobertura de seguro de vida e o trabalho. O carcinoma ductal *in situ*, por exemplo, é diagnosticado com frequência nesta idade através da MMG, e sua história natural e tratamento são ainda incertos. Como nem todos os casos de carcinoma *in situ* evoluem para invasor, sempre existe o risco do tratamento desnecessário.

A realidade brasileira não permite a realização de rastreamento radiológico em grandes massas populacionais – a macroprevenção. Segundo o censo do IBGE – de 1995, possuímos 19,5 milhões de mulheres em idade mamográfica, acima dos 40 anos. É absolutamente utópico radiografar todas: não há equipamentos nem recursos humanos e outras prioridades existem. Resta-nos, então, a microprevenção, aquela executada diariamente, em nível clínico, nos consultórios e ambulatórios. Também não podemos colocar a questão da MMG em termos de “decisão informada”, transferindo para a paciente a responsabilidade de sua execução. Boa parte das mulheres brasileiras não tem condições para esse tipo de escolha e a imensa maioria nem quer fazê-la: ela espera de seus médicos a orientação adequada. A falta de diretrizes firmes, num assunto tão sensível para a população, gera insegurança. Por outro lado, esses números mágicos de 35, 40, 49, 50 são marcos artificiais, válidos para comparações estatísticas, mas, em situação individual, podem ser elásticos. Ainda mais se sabendo que a idade de início da lipossustituição é variável e, na mulher brasileira, com maior número de filhos e lactações, tende a ocorrer mais cedo. Portanto, em nossa opinião, devemos continuar solicitando a “mamografia de base” entre os 35-40 anos (ou antes, segundo juízo clínico) para conhecermos a “personalidade” dessas mamas. Ressalte-se que as microcalcificações dos comedocarcinomas muitas vezes podem ser visualizadas, mesmo em glândulas densas. Depois da investigação inicial, avalia-se a presença de fatores de risco e traça-se um esquema de seguimento particularizado que pode ser anual ou a cada dois anos até a menopausa. Após isso, entra no “follow-up” consagrado, ou seja, uma MMG por ano. Como vemos, uma grande polêmica aconteceu e muito pouca coisa mudou, em termos práticos. Na verdade, ainda não temos dados suficientes para responder várias questões relativas ao rastreamento mamográfico, em qualquer idade: qual é o intervalo ideal para o exame nas diferentes faixas etárias? O benefício da redução de mortalidade pelo rastreamento varia conforme a raça ou etnia? De que maneira a terapia hormonal de reposição influi na sensibilidade da MMG? A diminuição da mortalidade depende da idade em que começa o escrutínio mamográfico? O risco de carcinogênese por radiação aumenta nas pacientes portadoras do BRCA1 e BRCA2? A radiação em pequenas doses da MMG afeta o comportamento biológico de cânceres já existentes? Há alguma relação entre a eficácia da MMG e a presença de fatores de risco? As respostas a essas e outras indagações estão sendo elaboradas em várias e importantes pesquisas clínicas – entre elas o UK-AGE e o Eurotrial – que irão nos trazer valiosas informações antes da virada do milênio.

Carlos H. Menke



Maria Salete Costa Gurgel
Julia Yoriko Shinzato
José Fernando Pereira Arena

INFLUÊNCIA DA HISTÓRIA FAMILIAR NA EVOLUÇÃO DO CÂNCER DA MAMA

Rev bras Mastol 1997; 7:51-57

*Trabalho realizado no Centro de
Atenção Integral à Saúde da
Mulher, em Campinas.*

UNITERMOS

Câncer de mama;
Hereditariedade;
Prognóstico.

RESUMO

Estudos epidemiológicos têm demonstrado a importância da história familiar como um fator predisponente ao câncer da mama, bem como sua possível interferência na evolução da neoplasia. Visando identificar possíveis formas hereditárias bem como avaliar a evolução destes casos em comparação com pacientes sem antecedentes de neoplasia na família, foi aplicado um questionário em 200 mulheres portadoras de carcinoma invasivo da mama, em acompanhamento nos Ambulatórios de Patologia Mamária e Oncologia Clínica do CAISM/UNICAMP, no período de 14 a 30 de janeiro de 1992. Foram identificadas 26 pacientes (13%) com história familiar de câncer de mama sendo divididas em dois grupos segundo o número de casos da neoplasia na família: GRUPO 2 – dois casos e GRUPO 3 – três ou mais casos. Estas foram comparadas a 52 pacientes sem o antecedente na família (GRUPO 1). Os grupos foram semelhantes quanto à idade e paridade, porém observou-se uma maior proporção de mulheres na pré e peri menopausa no GRUPO 3, assim como um maior número de formas bilaterais ($p < 0,05$). Este grupo também apresentou uma frequência maior de tumores indiferenciados, tanto no grau histológico como nuclear, diagnosticados em estádios mais avançados e, finalmente, um número significativamente maior de recidivas da neoplasia ($p < 0,05$).

INTRODUÇÃO

O câncer da mama é a primeira causa de óbito por neoplasias em mulheres no Estado de São Paulo¹⁶. A taxa de incidência da neoplasia no Brasil é similar a dos países do primeiro mundo e estimada em 65,5 casos novos/100

mil mulheres/ano¹⁰. Nos Estados Unidos o risco de uma mulher vir a apresentar câncer da mama durante sua vida é em torno de 10%¹¹. Entretanto, para um grupo restrito de mulheres esse risco é significativamente maior³.

Para muitos tumores de ocorrência comum na população (pulmão, intestinos e próstata), os fatores do

meio ambiente parecem ser mais importantes para o seu desenvolvimento e, embora fatores genéticos possam contribuir para a suscetibilidade aos diferentes carcinogênicos, o risco dos indivíduos virem a apresentar a doença difere pouco em relação à população geral. No concernente ao câncer da mama, as formas possivelmente hereditárias correspondem a cerca de 8 a 9% dos casos¹¹.

Dentre os fatores de risco potencialmente causais para o câncer da mama, os estudos têm apontado para a história prévia de outros casos na família como um fator significativo^{11,3,7,15}, sendo este risco maior quanto mais próximo o grau de parentesco¹⁸. Nos casos de aparentados em primeiro grau com câncer bilateral diagnosticado na pré-menopausa, o risco relativo chega a ser 7 vezes maior que na população geral¹².

Estudos de "linkage" apontaram para o cromossomo 17 (17q21) como o sítio provável de se encontrar um gene que conferiria a suscetibilidade ao câncer da mama em famílias com início precoce da doença. Estes estudos também sugeriram que este gene é transmitido de maneira compatível com uma herança autossômica dominante não-ligada ao sexo, provavelmente envolvendo a perda ou inativação de um gene supressor de tumor^{7,12}. É provável que existam vários genes envolvidos no desenvolvimento do câncer da mama hereditário, visto que pelo menos um gene putativo, o BRCA1, foi mapeado no cromossomo 17q21 e age provavelmente como um gene supressor de tumor⁵. Imagina-se que nos EUA cerca de 4 a 5% das famílias estejam afetadas por algum tipo de mutação neste nível. O risco de desenvolvimento do tumor em mulheres com BRCA1 mutante é extremamente alto, acima de 50% antes dos 50 anos e cerca de 80% por volta dos 65 anos de idade^{4,6}. Outros genes têm sido implicados na gênese do câncer mamário. É o caso do p53 que é também um gene supressor e age regulando a síntese de DNA¹. Mais recentemente, o BRCA2 foi identificado e mapeado no cromossomo 13q 12-13, e acredita-se também que esteja implicado nos casos de recorrência familiar da neoplasia. Porém, não está plenamente caracterizado^{5,20}.

Permanece ainda controversa a influência destes fatores genéticos na evolução da neoplasia mamária já instalada, havendo relatos de sobrevida total maior em pacientes com forte antecedente familiar para a doença¹³, assim como taxas de recidiva da neoplasia significativamente menores em pacientes portadoras de mutação no gene BRCA1¹⁴, e, mais recentemente, relatos de evolução desfavorável da doença em mulheres com BRCA2 mutante¹⁷.

No Brasil os dados sobre recorrência familiar e câncer da mama hereditário são escassos. Assim,

consideramos de vital importância conhecer a proporção de famílias geneticamente suscetíveis entre as pacientes atendidas em nosso Setor de Patologia Mamária, bem como estudar a evolução destes casos para que, através de um conhecimento mais aprofundado acerca dos fatores implicados na gênese deste tumor, possamos atuar preventivamente na população de maior risco, tanto para o seu desenvolvimento como para evolução desfavorável da doença.

MÉTODO

Durante o período de 14 a 30 de janeiro de 1992 foi aplicado um questionário a 200 casos consecutivos de carcinoma invasivo da mama atendidos nos Ambulatórios de Patologia Mamária e Oncologia Clínica do CAISM/UNICAMP, com o intuito de identificar as mulheres com antecedente familiar positivo para a neoplasia e estudar o comportamento da doença em comparação com pacientes sem história de câncer de mama na família.

Foram incluídas no estudo as pacientes cujas famílias apresentavam, além do caso em estudo (probando), um ou mais afetados pelo câncer da mama entre os aparentados em primeiro grau (pai, mãe e irmãos); pelo menos dois portadores da patologia entre os aparentados em segundo grau (meio-irmãos, tios, sobrinhos, avós e netos); ou ainda, pelo menos três aparentados em terceiro grau (primos) afetados pela neoplasia. Procedeu-se à revisão de seus prontuários e ao levantamento detalhado das informações através da confecção de seus respectivos "pedigree". Para cada caso identificado, foram selecionadas duas pacientes sem antecedente familiar com a intenção de servir como um grupo controle. As pacientes foram divididas em três grupos conforme o número de casos de câncer de mama na família: *GRUPO 1* – um caso da neoplasia na família; *GRUPO 2* – dois casos de câncer da mama na família; *GRUPO 3* – três ou mais casos da doença na família. As variáveis estudadas foram: idade ao diagnóstico, paridade, estado menstrual, bilateralidade e estadiamento patológico inicial. Dentre os achados histopatológicos, foram avaliados, além do tipo histológico, os graus histológico e nuclear dos tumores. Finalmente, estudou-se a evolução dos casos através da determinação das frequências de recidivas e óbitos decorrentes da doença. Todas as mulheres foram submetidas a tratamento cirúrgico, radioterápico e quimioterápico segundo as normas vigentes no Serviço. Para a análise estatística, foram utilizados os testes do Qui-quadrado e t de Student, sendo considerado significativo todo valor de $p < 0,05$.

O tratamento da metástase cutânea que aplica eficácia diretamente no local afetado.

Com o lançamento de Miltex, a ASTA Medica marca mais uma vez sua posição de liderança na pesquisa oncológica. Miltex é uma solução citostática, indicada em casos de metástases cutâneas relacionadas ao câncer de mama. Miltex traz as seguintes vantagens terapêuticas:

- ✓ Permite o tratamento de lesões não cirúrgicas
- ✓ Eficaz em áreas previamente irradiadas
- ✓ Mínimos efeitos colaterais sistêmicos
- ✓ Possibilita tratamento domiciliar e a auto-administração
- ✓ Maior qualidade de vida para a paciente



miltex[®]

Solução citostática para *miltefosina*
o tratamento tópico da metástase cutânea

FENTANIL ADESIVO TRANSDÉRMICO

Durogesic®

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

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

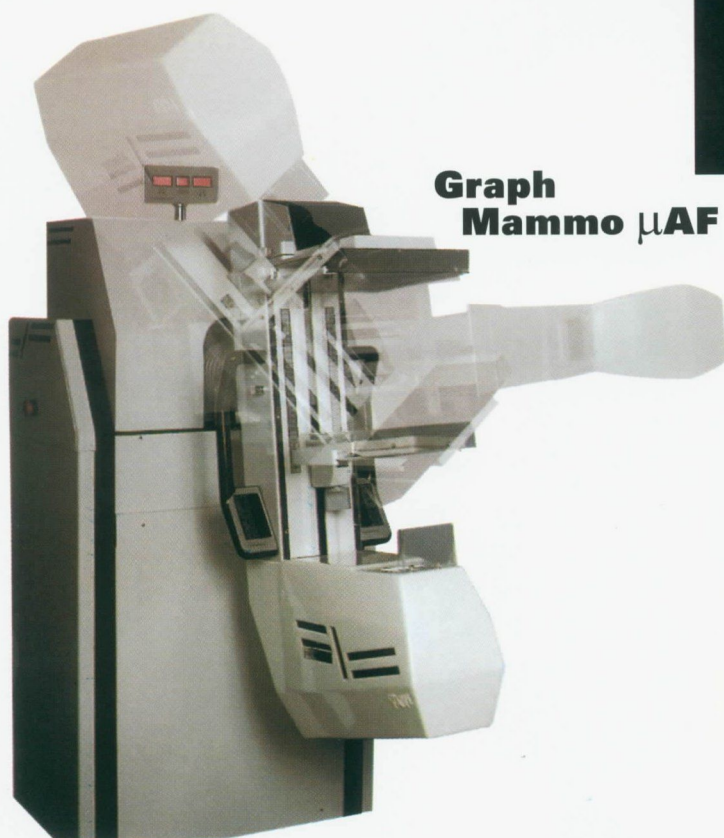
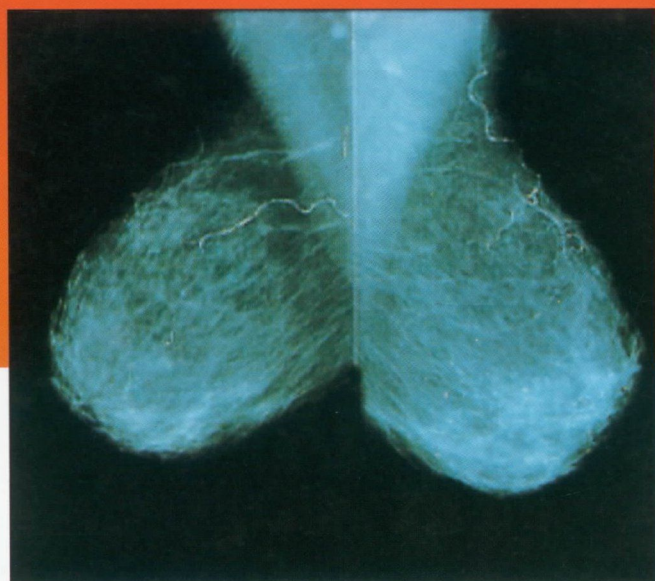


JANSSEN-CILAG

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

Imagens de Alta Resolução

O Graph Mammo μ AF
incorpora a mais atual
tecnologia para a obtenção
de imagens de alta
resolução, com design
arrojado e prático



**Graph
Mammo μ AF**

Microprocessado
Gerador de Alta Frequência
Braço articulado
Movimentos motorizados
Exposímetro automático
Potter Bucky - Grade Anti-difusora
Fibra de Carbono
Compressão motorizada
Descompressão automática
Dispositivo completo para magnificação
Tubo metálico anodo giratório molibdênio
Foco 0,1/0,3 mm - janela de berilo



Tel (031)441-6446

Fax (031)441-6463

Rua Cacuera, 735, bairro Liberdade
Belo Horizonte, MG - cep 31270-350

Consulte-nos sobre as opções de financiamento

RESULTADOS

Das 200 entrevistas realizadas, encontraram-se 26 casos (13%) de pacientes com antecedente familiar de câncer de mama, sendo 15 mulheres com apenas um aparentado com a doença, quatro com dois parentes acometidos e 7 casos com três ou mais parentes com câncer de mama, sendo que este número variou de 3 até 9 parentes com a neoplasia. As figuras 1 e 2 representam os "pedigrees" de duas famílias estudadas, exemplificando as relações de parentesco dos casos acometidos pelo tumor mamário em famílias com fortes indícios de câncer de mama familiar ou hereditário.

A idade das pacientes estudadas variou de 25 a 79 anos, com uma média etária estatisticamente semelhante entre os três grupos estudados ($60,7 \pm 12,19$ anos para o GRUPO 1; $56,4 \pm 13,78$ anos para o GRUPO 2 e $53,3 \pm 12,04$ anos para o GRUPO 3). No entanto, a distribuição etária segundo o grupo de estudo, que está representada na figura 3, sugere uma forte tendência de diagnóstico mais precoce entre as mulheres do GRUPO 3.

A maioria dos casos (46%) apresentavam paridade igual ou maior que 3, e apenas 19% das mulheres eram nulíparas. Não se observou diferença entre os grupos segundo esta variável. Observou-se uma proporção significativamente maior de mulheres no GRUPO 3 que se encontravam nas fases pré e peri menopausa quando do diagnóstico, e ainda um número significativamente

Tabela 1

Forma de apresentação do câncer de mama segundo o grupo de estudo (%)

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
Estado menstrual				
Pré-menopausa	25	20	36	<0,001
Peri-menopausa	8	20	18	
Pós-menopausa	67	60	45	
Bilateralidade				
Unilateral	98	87	73	<0,001
Bilateral	2	13	27	

maior de acometimento bilateral das mamas neste grupo, sendo constatadas tanto formas sincrônicas como assincrônicas (tabela 1).

A quase totalidade dos casos era do tipo histológico ductal (94%), com dois casos de carcinoma lobular, dois de carcinoma colóide e apenas um de carcinoma papilífero, igualmente distribuídos entre os três grupos. Observou-se uma frequência significativamente maior de tumores mais indiferenciados entre os casos do GRUPO 3, tanto em relação ao grau histológico como nuclear (tabela 2). Quanto ao estadiamento patológico inicial, embora na maioria das pacientes estudadas o diagnóstico tenha ocorrido no estágio II ou superior, observou-se uma concentração significativamente maior de casos mais iniciais entre as pacientes do GRUPO 1 (tabela 2).

Finalmente, o tempo total de seguimento variou de 26 a 118 meses, sendo em média semelhante entre os três grupos ($54,5 \pm 29,21$ meses no GRUPO 1; $75,1 \pm 27,61$ meses no GRUPO 2 e $56,7 \pm 27,42$ meses no GRUPO 3).

Das 78 mulheres estudadas, 5 (6,4%) abandonaram o seguimento no Serviço. Dentre as restantes, 53 (72,6%) encontram-se vivas e sem sinais de doença em atividade até o presente momento. Houve 27,4% de recidivas, com uma mortalidade pela neoplasia de 9,6%. Observou-se um maior número de recidivas e óbitos pela doença no GRUPO 3 (tabela 3), sendo esta diferença estatisticamente significativa.

DISCUSSÃO

O câncer é considerado atualmente uma doença genética em 100% dos casos. É uma

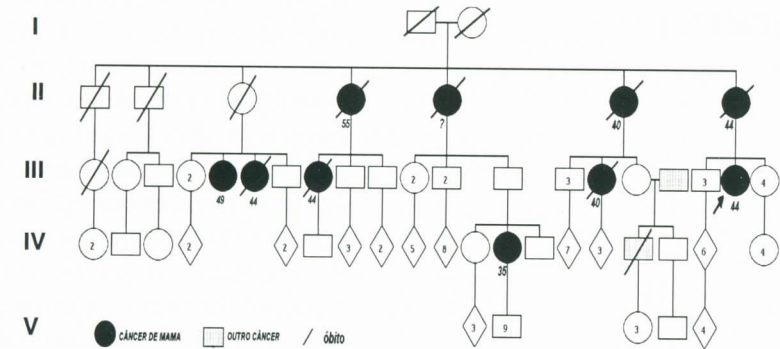


Figura 1 - "Pedigree" de uma família com vários casos de câncer de mama de início precoce entre aparentados em 1º e 2º graus. Fortes indícios de forma hereditária.

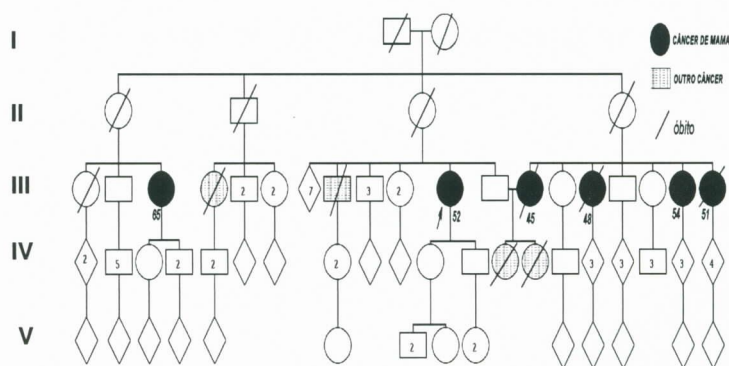


Figura 2 - "Pedigree" de uma família com fortes indícios de forma familiar de câncer de mama. Apenas uma geração acometida.

alteração de células somáticas provocada por múltiplas mutações ou deleções gênicas, onde estão envolvidos genes supressores e genes facilitadores, os oncogenes. A participação de alguns genes específicos na tumorigênese de determinados cânceres já está bem estabelecida, como é o caso dos tumores de cólon e reto (APC, DCC), retinoblastoma (Rb1) e da mama (p53)^{1,5,8}. Este último oncogene é um fator de transcrição que, no tecido mamário, regula a mitose da célula ductal normal, o qual se apresenta na forma mutante em cerca de 40-50% dos pacientes com câncer de mama¹.

Algumas famílias têm sido identificadas, nas quais observa-se um risco cumulativo de até 65% para o desenvolvimento do câncer da mama. Estas famílias são caracterizadas pela presença de vários aparentados em primeiro grau portadores da neoplasia, geralmente de início

na pré-menopausa e/ou bilateral. Esta forma de apresentação sugere a presença de um fator genético predisponente provavelmente transmitido hereditariamente^{7,12}.

Considera-se que existam três formas distintas de cânceres da mama. Uma denominada de esporádica, na qual a mutação genética desencadeadora da neoplasia ocorreria em uma família sem predisposição para a doença, ou seja, podendo acometer ao acaso qualquer indivíduo da população geral. Outra forma descrita como familiar, onde se observa a presença de dois ou mais aparentados em primeiro ou segundo grau com câncer de mama, porém sem predominância de diagnósticos precoces ou

bilaterais, e cujo risco relativo dos seus membros desenvolverem o câncer está aumentado em cerca de três vezes em relação à população geral. E, finalmente, a forma denominada hereditária, cujo quadro típico é caracterizado pela idade precoce ao diagnóstico, excesso de bilateralidade, múltiplos outros cânceres primários na família, e um padrão de transmissão autossômico dominante^{11,14}. Nestes casos, o risco para desenvolvimento da neoplasia é extremamente elevado ao longo da vida, podendo chegar até 10 vezes¹¹.

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que o risco de uma mulher desenvolver a doença se eleva conforme o maior número de membros afetados pelo câncer na família, e ainda mais, quanto mais próximo o grau de parentesco (OR = 2,45 para aparentado em primeiro grau; OR = 1,82 para segundo grau e OR = 1,35 para terceiro grau)^{3,18}.

Várias são as alterações genéticas descritas em relação ao câncer de mama esporádico, incluindo amplificação de alguns oncogenes como erbB, erbB2, c-myc, H-ras, AR, AT e de alguns genes supressores como Rb e p53. No entanto, sua participação na patogênese da doença permanece pouco elucidada. Mutações no gene AT são freqüentemente encontradas e podem ser responsáveis por uma alta proporção dos cânceres esporádicos da mama^{1,5,8}.

Muitos são os estudos de "linkage" feitos com o intuito de elucidar as relações entre as

Tabela 2

Forma de apresentação do câncer de mama segundo o grupo de estudo (%)

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
Grau histológico				
II	32	27	11	<0,001
III	63	73	89	
Grau Nuclear				
1	26	27	44	<0,01
2	74	73	56	
Estadiamento				
CID, I	14	0	9	<0,001
II, III, IV	86	100	91	
CID - Carcinoma intraductal				

Tabela 3
Evolução do câncer de mama
segundo o grupo de estudo (%)

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Sem recidiva	74	73	36
Com recidiva	26	27	64

p < 0,0001

alterações genéticas detectáveis e as manifestações clínicas dos diferentes casos, para que estas informações sejam utilizadas com sucesso na prevenção primária do câncer da mama. Considera-se que cerca de 5 a 10% dos carcinomas da mama enquadram-se na categoria de câncer hereditário. Em nossa amostra, 13% deles tinham pelo menos um aparentado em primeiro grau com a neoplasia, e quase 6% das pacientes tinham dois ou mais parentes acometidos. Podemos notar na figura 1 que pelo menos 3 gerações consecutivas apresentavam a doença com manifestação preferencialmente na pré-menopausa (idade média = 43,9 anos) além de outras neoplasias primárias associadas. Esses casos caracterizam-se também por uma incidência maior de bilateralidade^{5,6}. Das 26 pacientes com história familiar, 19 % (5 casos) delas tinham neoplasia bilateral, e no grupo com maior número de casos na família esta proporção foi significativamente maior (27 % , p < 0,001).

O BRCA1, um gene mapeado no cromossomo 17q21, age como um gene supressor de tumor. Imagina-se que nos EUA cerca de 4 a 5 % das famílias estejam afetadas por algum tipo de mutação neste nível. Dois tipos de alterações em nível molecular têm sido observadas no BRCA1 e têm sido correlacionadas às formas hereditárias, em especial a 185delAG¹⁹. Esta alteração genética está também associada ao câncer de ovário. Estes estudos sugerem que os membros de uma família com pelo menos 2 parentes em primeiro grau afetados pelo câncer mamário, em idade precoce (por volta dos 30 anos de idade), têm uma chance de 90% de possuir tal alteração em seu genoma. O risco de desenvolvimento do tumor em mulheres com BRCA1 mutante é de mais de 50% antes dos 50 anos e cerca de 80 % por volta dos 65 anos de idade^{4,5,6}. Em indivíduos portadores de BRCA1 mutante o risco para desenvolvimento de um outro câncer de mama primário contralateral é de 60 % aos 60 anos, chegando a 87 % aos 70 anos de idade^{4,5}.

Recentemente identificou-se no cromossomo 13q12-13 um outro gene denominado BRCA2, também associado às formas hereditárias da doença, cujo padrão de apresentação difere do BRCA1, principalmente no que se refere ao acometimento de indivíduos do sexo masculino, fato não-observado com o primeiro gene mapeado, e também por não se associar à neoplasia ovariana^{6,14}.

A despeito de que aberrações nestes genes estão associadas a um risco elevado para o desenvolvimento do câncer, estas têm sido detectadas em frequência relativamente baixa, pressupondo que uma proporção significativa dos cânceres de mama diagnosticados na população devem ocorrer devido a fatores outros (genéticos e/ou ambientais) que não mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. Estudos têm demonstrado que a incidência do câncer da mama em indivíduos portadores de BRCA mutante decai drasticamente com o aumento da idade, sugerindo diferenças nos mecanismos patogênicos entre as formas esporádicas e as hereditárias da neoplasia⁴. Porém, recentemente observou-se a presença de uma proteína semelhante ao BRCA1 no citoplasma de células provenientes de biópsias de neoplasia maligna mamária, sugerindo que aberrações no BRCA1 podem estar envolvidas na patogênese de muitos cânceres de mama, tanto esporádicos como familiares².

Paralelamente, tem-se estudado o papel destas alterações genéticas na evolução da neoplasia mamária. Ao contrário dos nossos resultados, alguns autores sugerem que as formas familiares ou hereditárias teriam um melhor prognóstico em comparação às formas esporádicas⁵. Em recentes estudos, observou-se uma

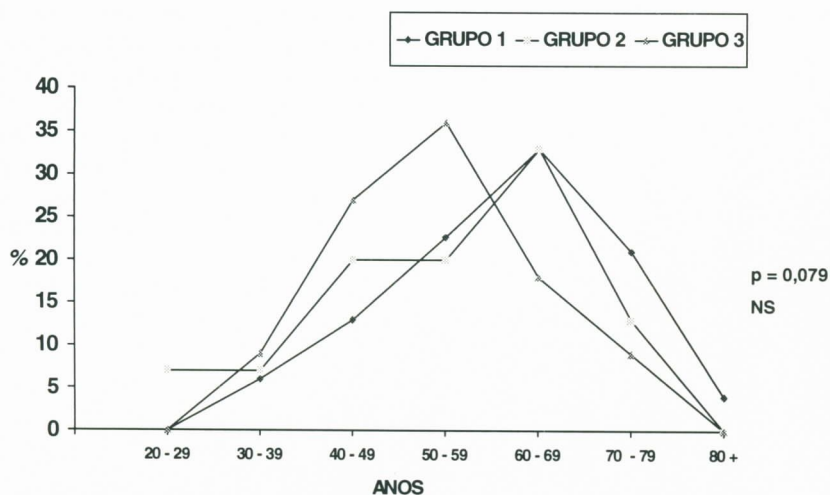


Figura 3 – Distribuição etária segundo o grupo de estudo.

redução do risco de óbito pela neoplasia entre as mulheres com aparentados em primeiro grau portadores de câncer de mama, mesmo quando este cálculo foi ajustado segundo idade, tamanho do tumor, estadiamento e bilateralidade. A taxa de sobrevivência aos 15 anos foi de 72% no grupo com história familiar contra 60% no grupo sem o antecedente ($p < 0,01$)¹³. Nossas pacientes com antecedente familiar fortemente positivo tiveram uma evolução da doença significativamente desfavorável em comparação aos outros dois grupos, provavelmente em decorrência de apresentarem estadiamento mais avançado, tumores mais indiferenciados e maior proporção de formas bilaterais.

Estudos sobre o comportamento da neoplasia mamária têm demonstrado que os casos com mutações do BRCA1, apesar de associados a alguns fatores prognósticos desfavoráveis (maior frequência de aneuploidia e alto índice proliferativo), apresentaram estadiamento inicial mais precoce e também menos recidivas e mortes conseqüentes à doença, quando comparados a casos com mutação do BRCA2 ou até mesmo a formas não-hereditárias^{14,17}.

Estas informações aliadas à alta incidência da neoplasia têm desencadeado estudos para desenvolver formas de profilaxia e prevenção adequadas da doença, como quimioprevenção com tamoxifen ou retinoides, dietas e outros. No entanto, a polêmica maior talvez resida em qual a atitude mais adequada frente a uma mulher com fortes indícios de possuir um fator genético predisponente ao câncer mamário. Ainda não existe consenso em que situações a pesquisa de mutações no BRCA1 e BRCA2 está indicada, e ainda mais controversa é a conduta frente a esta situação. Uma das propostas observadas na literatura é a mastectomia profilática, embora não se obtenha certeza de total proteção com tal conduta radical^{5,9}.

Portanto, consideramos este estudo como uma etapa preliminar de um Projeto mais abrangente e multidisciplinar, com a intenção de detectar indivíduos com alterações genéticas tais que possam nos direcionar para atitudes mais responsáveis no sentido de prevenir o aparecimento do câncer e não apenas sua detecção precoce, além de prover um conhecimento mais aprofundado dos fatores individuais (genéticos) e ambientais envolvidos na gênese do câncer mamário na população brasileira.

KEY WORDS

Breast cancer;
Heredity;
Prognosis.

ABSTRACT

THE INFLUENCE OF FAMILY HISTORY ON PROGNOSIS OF BREAST CANCER

Epidemiological studies have shown family history as a predisposing factor for breast cancer, as well as its probable interference in their prognosis. In order to identify possible hereditary cases and evaluate their evolution in comparison to patients without family history, a questionnaire was filled out by 200 women with invasive breast cancer treated at the Oncology Clinic of the Gynecology and Obstetrics Department of FCM/ UNICAMP, from January 14 to 30, 1992. Of these patients, 26 (13%) had family history of breast cancer. They were separated into two groups according to the number of breast cancer cases in their family (Group 2 - two cases in the family & Group 3 - three or more cases in the family). These groups were then compared to 52 patients (Group 1) who did not have family antecedents of the neoplasm. All the groups had the same age and similar features. The proportion of pre and peri-menopausal women and the number of bilateral forms was greater in Group 3 ($p < 0,05$). These group also had the greatest frequency of indifferent tumors, diagnosed at a more advanced stage ($p < 0,05$). Finally, it also showed a significantly higher number of recurrences ($p < 0,05$).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CALEFFI M, TEAGUE MW, JENSEN RA, VNENCAK-JONES CL, DUPONT WD, PARL FF. P53 gene mutations and steroid receptor status in breast cancer. *Cancer* 1994; 73: 2147-2156.
2. CHEN Y, CHEN C, RILEY DJ et al. Aberrant subcellular localization of BRCA1 in breast cancer. *Science* 1995; 270: 789-791.
3. CLAUS EB, RISCH NJ, THOMPSON WD. Age at onset as an indicator of familial risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 961-972.
4. EASTON DF, FORD D, BISHOP DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1 – mutation carriers. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 265-271.
5. EELES RA, STRATTON MR, GOLDFAR DE, EASTON DF. The genetics of familial breast cancer and their practical implications. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 1383-1390.
6. FRIEDMAN LS, OSTERMEYER EA, LYNCH ED et al. The search for BRCA1. *Cancer Res* 1994; 54: 6374-6382.
7. HALL JF, LEE MK, NEWMAN B, MORROW JE, ANDERSON LA, HUEY B, KING MC. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250: 1864-1869.
8. HARRIS JR, LIPPMAN ME, VERONESI U, WILLETT W. Breast Cancer – Medical progress. *N Engl J Med* 1992; 327: 473-480.
9. LERMAN C, NAROD S, SCHULMAN K, HUGHES C, GOMEZ-CAMINERO A et al. BRCA1 testing in families with hereditary breast-ovarian cancer. A prospective study of patient decision making and outcomes. *JAMA* 1996; 275: 1885-1892.
10. LIPPMAN ME. Epidemiology of Breast Cancer. In: LIPPMAN ME, LICHTER AS, DAN FORTH DN. *Diagnosis and management of breast cancer*. Philadelphia, W.B. Saunders Company. 1988.
11. LYNCH HT, WATSON P, LYNCH JF. Epidemiology and risk factors. In: ISAACS JH. *Breast cancer and the gynecologist*. Clin Obst Gynecol 1989; 32: 750-760.
12. MACKAY J, STEEL MC, ELDER PA, FORREST APM, EVANS HJ. Allele loss on the short arm of chromosome 17 in breast cancers. *Lancet* 1988; 1: 1384-1385.
13. MALONE KE, DALING JR, WEISS NS, McNIGHT B, WHITE E, VOIGT LF. Family history and survival of young women with invasive breast carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 1417-1425.
14. MARCUS JN, WATSON P, PAGE DL et al. Hereditary breast cancer. Pathobiology, prognosis, BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 1996; 77: 697-709.
15. METLIN C, CROGHAN I, NATARAJAN N, LANE W. The association of age and familial risk in a case-control study of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 973-983.
16. MINISTÉRIO DA SAÚDE – INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). *Câncer no Brasil – Dados dos Registros de Base Populacional*. Rio de Janeiro. 1991.
17. NATIONAL ALLIANCE OF BREAST CANCER ORGANIZATIONS. *NABCO News*. 1996.
18. SLATTERY ML, KERBER RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. *JAMA* 1993; 270: 1563-1568.
19. STRUWEING JP. The carrier frequency of the BRCA1 185delAG mutation is approximately 1 per cent in Ashkenazi jewish individuals. *Nat Genet* 1995; 11: 198-200.
20. WOOSTER R, NEUHAUSEN SL, MANGION J et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q 12-13. *Science* 1994; 265: 2088-2090.

Endereço para correspondência:

*Maria Salete Costa Gurgel
Rua Alexandre Fleming, 101
01083-970 - Campinas - SP*



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

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

Rev bras Mastol 1997; 7:58-63

*Trabalho realizado no
Hospital Araújo Jorge da
Associação de Combate ao
Câncer, em Goiânia.*

UNITERMOS

Câncer de mama;
Seguimento;
Epidemiologia.

RESUMO

Este estudo foi conduzido com o objetivo de avaliar a taxa de perda de seguimento de pacientes tratadas por câncer de mama, bem como os possíveis fatores associados. Foi realizado um levantamento de 5 anos (1986 a 1990) dos casos de câncer de mama tratados no Hospital Araújo Jorge. Dos 764 casos, 61% tiveram seu seguimento interrompido e 39% continuam com um seguimento mínimo de 5 anos. A idade (pacientes idosas), o estágio clínico (lesões avançadas) e o local de residência (morar fora da capital), foram fatores que estiveram associados à perda do seguimento. A raça, a profissão e o número de linfonodos comprometidos não estiveram associados à perda de seguimento. Conclui-se que existe uma taxa altíssima de perda de seguimento e que se deve enfatizar, para estas pacientes, a importância do seguimento. Os governantes locais devem ser sensibilizados para auxiliar este grupo de mulheres em relação ao transporte e à acomodação, no sentido de que a interrupção do seguimento seja cada vez menor.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é cada vez mais uma doença de grande importância em todas as partes do mundo. Estima-se uma incidência anual de mais de 1.000.000 de casos, em todo o mundo, por volta do ano 2000⁶.

Mesmo com a criação dos Registros de Câncer de Base Populacional, as taxas de mortalidade muitas vezes não conseguem fornecer dados fidedignos, o que é geralmente ocasionado pela subnotificação do óbito ou mesmo pela não-comunicação do óbito nas pequenas localidades. Além disso, o longo período de tempo que

muitas vezes transcorre entre o início da doença e a morte faz com que as taxas de mortalidade não reflitam a tendência tão bem como as taxas de incidência¹.

Existem poucas informações sobre a mortalidade por câncer de mama no Brasil. Até 1975 a mortalidade em São Paulo havia aumentado para 19,3/100.000 mulheres⁴ e, em Goiânia, até 1992, o câncer de mama ocupava o segundo lugar em mortalidade por câncer¹.

Observa-se que um bom número de pacientes não seguem corretamente o tratamento proposto pelo serviço, sendo este um fator que pode alterar a taxa de mortalidade pelo câncer de mama.

De acordo com o Registro de Câncer de Base Hospitalar, no Hospital Araújo Jorge (Goiânia-GO), um terço das pacientes abandona o tratamento e/ou não realiza um seguimento adequado, não permitindo, desta forma, que a taxa de mortalidade por câncer de mama, nesta região, possa ser aferida de maneira adequada. Este fato tem prejudicado também a observação do comportamento tumoral e sua resposta em alguns estudos conduzidos prospectivamente.

Assim, o objetivo deste trabalho é avaliar o seguimento das pacientes com câncer de mama, as taxas de perda de seguimento e os possíveis fatores que estejam associados com a sua interrupção.

MÉTODO

Através de consulta ao banco de dados do Registro de Câncer de Base Hospitalar do Hospital Araújo Jorge, foram revisados todos os casos de neoplasia maligna da mama (CID 174), diagnosticados no hospital, no período compreendido entre 2 de janeiro de 1986 a 31 de dezembro de 1990.

Foram incluídos neste estudo 764 pacientes atendidas e submetidas a exame citológico, por punção aspirativa por agulha fina e/ou exame anatomopatológico, e que tiveram o diagnóstico de malignidade. Os casos de câncer de mama no sexo masculino foram excluídos devido à pequena frequência (0,5%). Também foram excluídos da análise todos os casos em que a ressecção do tumor se deu fora da Instituição.

Os dados foram buscados nos prontuários, levando em consideração a idade da paciente, a cidade em que reside, a distância do município em que reside até Goiânia, a profissão, a raça, o estágio clínico e o seguimento.

Para o estadiamento dos casos utilizou-se a metodização, segundo o sistema TNM da União Internacional de Combate ao Câncer (UICC)⁷. Considerou-se a idade na ocasião do diagnóstico do câncer de mama, sendo este item distribuído em faixas etárias (< 40, 41-50, 51-60, 61-70 e > 70 anos).

Em relação à raça, foi considerada a branca, a negra e a parda, devido à grande miscigenação da região.

A profissão foi dividida em: do lar (para mulheres que trabalham em casa), trabalhadora com ou sem vínculo (para as que trabalham fora de casa) e aposentadas.

Em relação à residência, foi considerado se a paciente era moradora da capital (Goiânia), de cidades do interior do Estado de Goiás ou de cidades do interior de outros estados.

Também foi considerada a distância da cidade onde a paciente reside até Goiânia.

O período de seguimento compreendeu-se entre 5 a 9 anos, sendo dividido em: continuado (pacientes que seguiram o tratamento adequadamente), interrompido e reiniciado (pacientes que interromperam o tratamento e retornaram posteriormente), e interrompido (pacientes que abandonaram o tratamento num intervalo maior que 1 ano).

Estabelecidos os casos de câncer de mama, os formulários previamente elaborados foram preenchidos, e os dados digitados no programa D Base III +.

A análise estatística foi realizada pelo teste do "qui" quadrado ou o teste "t" de Student, quando aplicável. Considerou-se significativo quando o valor de p era inferior a 0,05.

RESULTADOS

Não foi possível recuperar informações de todos os pacientes, uma vez que cada variável estudada apresentava uma casuística e necessitava de dados corretos de preenchimento dos prontuários.

Quanto ao estágio inicial, foram recuperadas informações do estadiamento de 505 pacientes. Dos 259 casos remanescentes, não se conseguiram informações adequadas do estadiamento, devido ao preenchimento incorreto do prontuário médico ou pelo fato de a paciente ter sido biopsiada previamente em outro serviço. O estadiamento inicial mostrou que pacientes com tumores

Tabela 1

Estadiamento clínico dos casos de câncer de mama do Hospital Araújo Jorge / ACCG entre 1986 - 1990*

Estádio (UICC)	n	%
In Situ	2	0,4
Ec I	16	3,6
Ec IIa	75	15
Ec IIb	67	13
Ec IIIa	81	16
Ec IIIb	193	38
Ec IV	71	14
Total	505	100

* 259 pacientes com estadiamento inicial desconhecido.
UICC = International Union Against Cancer

no estágio clínico avançado (Ec III e IV) do câncer de mama correspondiam a 68%, e 32% dos casos foram diagnosticados nos estádios precoces (tabela 1).

No tocante ao seguimento, foi verificado que 61% das pacientes abandonaram o tratamento e 39% continuaram o mesmo, no intervalo mínimo de 5 anos. Dos 39% dos casos que tiveram seguimento, 32% não apresentavam períodos de interrupção e 7% apresentavam períodos de interrupção menores que um ano.

A média de idade dos pacientes com seguimento continuado foi de 49 anos, e com seguimento interrompido de 53 anos ($t = 3,23$ $p < 0,002$). Dos 687 casos com informações disponíveis para idade, 60% das pacientes na faixa etária de 20-40 anos tinham o seguimento continuado, e das pacientes com mais de 60 anos, cerca de 71% tinham o seguimento interrompido. A faixa etária influenciou no estudo do seguimento sendo estatisticamente significativo (tabela 2).

Tabela 2

Distribuição porcentual da faixa etária de acordo com o seguimento

	Idade				
	Até 40	41-50	51-60	61-70	>71
Continuado	40	49	37	29	23
Interrompido	60	51	63	71	77

$\chi^2 = 19,51$ ($p < 0,001$) $n = 687$

Tabela 3

Distribuição porcentual da raça de acordo com o seguimento

	Cor		
	Branca	Negra	Parda
Continuado	40	35	37
Interrompido	60	65	63
$\chi^2 = 0,78$ (NS)	$n = 705$		

Em relação à etnia, a maioria das pacientes era da raça branca (426), seguida de 245 pacientes pardas e 34 negras. Houve uma porcentagem aproximada entre pacientes de raças diferentes em relação ao seguimento. Observou-se uma diferença não significativa estatisticamente quando comparado o número de casos da mesma raça, em relação ao seguimento continuado e interrompido (tabela 3).

Quanto ao seguimento, em relação à profissão, observou-se que a maioria dos pacientes (63%), com o seguimento interrompido, tinha o lar como profissão. O mesmo fato acontecendo para a trabalhadora com ou sem vínculo (58%), bem como para a aposentada (56%).

Foi observada uma porcentagem semelhante entre pacientes com seguimento continuado (49%) e interrompido (51%), quando apresentavam a doença em estágio clínico precoce (Ec I e II). O mesmo não aconteceu para as pacientes com doença avançada (Ec III e IV), uma vez que 37% e 63% das pacientes apresentavam o seguimento continuado e interrompido, respectivamente. Tal diferença foi significativa estatisticamente ($p < 0,02$) (tabela 5).

Em relação à distância, 236 pacientes residiam em Goiânia, 309 no interior do estado de Goiás e 165 em outros estados. Após o cálculo da taxa porcentual das pacientes que residem em outros estados, em relação ao seguimento continuado e interrompido, observou-se uma diferença significativa estatisticamente ($p < 0,0003$) (tabela 6).

A média de linfonodos comprometidos foi de 4,5 para o grupo de pacientes com o seguimento continuado e, de 5,7 para o grupo que perdeu o seguimento ($t = 1,61$ $p < 0,2$). O número de linfonodos comprometidos também foi analisado em relação ao seguimento da paciente. Observou-se uma diferença não significativa quando foram comparadas às

*Um toque de
simplicidade e segurança no
tratamento das AFBM.*



Esclerovitan® Plus

A vitaminoterapia completa.

Vitaminas E, B6 e A

Vitamina E – Reduz a mastalgia e protege a membrana celular contra a agressão por radicais livres¹

Vitamina B6 – Atua como moduladora da ação dos hormônios esteróides (estrogênio e progesterona)²

Vitamina A – A integridade funcional e estrutural das células epiteliais mamárias é dependente de suprimento adequado de vitamina A³

Posologia:

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.

Referências:

1. Premenstrual syndrome. Drugs Consults. Micromedex. 1997. vol. 92.
2. Pyridoxine. Drugs Evaluations. Micromedex. 1997. vol. 92.
3. Marcus R and Coulston AM – Fat-soluble vitamins. In Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. Pergamon Press Inc. New York, 1990.



Apresentação:

Embalagem com 30 cápsulas.

MERCK

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

No câncer
de mama avançado
pós-menopáusico

Arimidex[®]

anastrozol

traz boas notícias sobre

seletividade^(1,2,3)

Proporciona ação inibitória exclusivamente ao nível da aromatase, dispensando a administração suplementar de corticóides.

eficácia endócrina^(3,4,8)

Arimidex proporciona uma redução superior a 80% nos níveis plasmáticos de estradiol, a qual é mantida durante o tratamento.

eficácia clínica^{(9)(*)}

Mais de 40% dos pacientes tiveram uma resposta objetiva ou estabilização da doença ≥ 24 semanas.

tolerância^(5,7)

Baixa incidência de abandono ($< 3\%$) devido a efeitos adversos.

peso corpóreo^(4,5,6)

Baixa incidência de ganho de peso, em comparação ao acetato de megestrol.

comodidade

Único inibidor que oferece a comodidade da dose única diária e a praticidade da embalagem-calendário.

sobrevida⁽⁹⁾

Arimidex oferece vantagens estatisticamente significativas na sobrevida das pacientes em comparação com o acetato de megestrol (*)

(1) Plourde PV et al. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 30: 103-111. (2) Walton PL et al. Eds Motta M and Serio M, *Elsevier* 1994: 311-316. (3) Geisler J et al. *Br J Cancer* 1996; 74: 1286-1291. (4) Jonat W et al. *Eur J Cancer* 1996; 32A (3): 404-412. (5) Dados de arquivo: Zeneca Pharmaceuticals (6) Buzdar A et al. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2000-2011. (7) Buzdar AU et al. *Proceedings of ASCO* 1996; 15 (109): Abs 100. (8) Baldinger SL et al. *Formulary* 1996; 31 (5) pp 363-364, 366, 369-370, 373. (9) Dados de arquivo: Zeneca Pharmaceuticals.

(*) Dados de arquivo, aguardando publicação.



ACCESS

Informações para a vida

TEL / FAX
0800-14-5577

ZENECA
TRAZENDO SAÚDE À VIDA
Zeneca Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rod. Raposo Tavares, Km 26,9
06700-000 - Cotia - SP
Tel.: (011) 7923-1200 - Fax: (011) 7922 - 2574

Roche

Proteção Para As Membranas Celulares.



Combata os radicais livres com Ephynal[®], o antioxidante biológico da Roche.

Composição: 400mg de acetato de DL- α -tocoferol. **Indicações:** necessidades aumentadas de vitamina E, distúrbios da absorção, abetalipoproteinemia, doenças hematológicas hereditárias, dislipoproteinemia, coadjuvante nas afecções musculares e do tecido conjuntivo. **Precauções:** na hipoprotrombinemia por deficiência de vitamina K e anemia por deficiência de ferro. **Reações adversas:** doses diárias de até 800mg em geral não provocam efeitos secundários. Doses de 1.000mg podem provocar distúrbios gastrointestinais passageiros. **Interações medicamentosas:** doses elevadas de vitamina E reduziram a absorção das vitaminas A e K. O uso de antiácidos contendo hidróxido de alumínio reduz a absorção das vitaminas lipossolúveis. O uso de anticoagulantes derivados da cumarina pode levar à hipoprotrombinemia. O uso com suplementos de ferro altera a resposta hematológica na anemia por deficiência de ferro. **Posologia:** varia de 100 a 800mg ao dia, de acordo com a indicação ou a critério médico. **Apresentação:** cápsulas gelatinosas de 400mg - caixas com 30.



Ephynal[®]. A vitamina E da Roche.

Tabela 4
Distribuição porcentual da profissão de acordo com o seguimento

	Do Lar	Profissão Trabalhador com ou sem vínculo	Aposentado
Continuado	37	42	44
Interrompido	63	58	56
$\chi^2 = 2,24$ (NS)		n = 707	

pacientes sem comprometimento linfonodal, com 1 a 3, 4 a 9 e mais de 10 linfonodos comprometidos (tabela 7).

DISCUSSÃO

O câncer de mama é atualmente a principal causa de óbito feminino por neoplasia nos países desenvolvidos e a segunda maior causa nos países em desenvolvimento⁶. Em algumas regiões do país é a neoplasia maligna mais freqüente no sexo feminino¹. Esta alta taxa de mortalidade pode refletir a falta de grandes programas de detecção precoce da neoplasia³, além do enorme número de pacientes que procuram tardiamente os serviços médicos, sendo diagnosticadas com lesões avançadas², ou ainda pacientes que abandonam o tratamento durante o seguimento.

Levantamos os possíveis fatores que poderiam influenciar no seguimento da paciente com câncer de mama em nosso Serviço. As variáveis idade, profissão, raça, estágio clínico e a distância de onde reside a paciente até o centro de tratamento (Goiânia) foram analisadas e comparadas estatisticamente com o seguimento continuado ou interrompido. Dessas variáveis, observou-se que pacientes mais jovens, moradoras de Goiânia e com doença menos avançada, apresentam uma menor taxa de perda de seguimento (tabelas 2, 5, 6).

A maior perda de seguimento, observada nas pacientes mais idosas e moradoras de outras cidades, pode ser justificada pela dificuldade de locomoção/transporte e/ou por dificuldades financeiras. Já em relação à perda de seguimento para as pacientes que apresentam tumores mais avançados, isso pode ocorrer possivelmente devido ao fato dessas pacientes irem a óbito, sem que seja comunicado ao

Registro de Câncer de Base Hospitalar. Para confirmar essa hipótese, no momento estamos empenhados, junto ao grupo de assistentes sociais da Instituição, na busca ativa das pacientes que perderam o seguimento.

Pelo grande número de pacientes com seguimento interrompido (61%), concluímos que nossa população feminina não segue corretamente as normas estipuladas pelo tratamento, interrompendo-o e, continuando posteriormente, ou abandonando-o de forma definitiva. Acreditamos ser de fundamental importância a orientação de tais pacientes, principalmente para aquelas que residem em outros estados e, para as mais idosas, no sentido de que tenham uma freqüência adequada e, principalmente que possam entender a importância de serem acompanhadas adequadamente.

Sabe-se que 70% das pacientes com mais de 51 anos apresentam câncer de mama já em estágio avançado (Ec III e IV)⁵ e que aparentemente têm chance de serem portadoras de outras patologias associadas ao câncer ou não. Com a perda de seguimento, muitas pacientes vão a óbito por motivos variados, podendo falsear, desta maneira, a real taxa de mortalidade por câncer em nossa região.

Os dados aqui apresentados são importantes para as instituições que trabalham com estudos prospectivos, pois sugerem que o subgrupo de mulheres que moram

Tabela 5
Distribuição porcentual do estágio clínico de acordo com o seguimento

	Estádio clínico	
Seguimento	Ca mama precoce Ec I e II	Ca mama avançado Ec III e IV
Continuado	49	37
Interrompido	51	63
$\chi^2 = 6,06$ (NS) (p < 0,02)	n = 469	

Tabela 6

Distribuição porcentual do local da residência de acordo com o seguimento

	Residência		
	Goiânia	Interior do estado	Outros estados
Continuado	48	38	28
Interrompido	52	62	72
$X^2 = 17,33$	$(p < 0,0003)$		$n = 710$

longe da instituição de tratamento e que estejam acima de 60 anos terão uma enorme chance de não darem seqüência no seguimento, devendo, portanto, ser excluídas de estudos prospectivos que avaliem a sobrevida. Enfim, até que tenhamos condições de oferecer serviços de seguimento e rastreamento adequados, faz-se necessário um maior estímulo às campanhas de esclarecimento aos

Tabela 7

Distribuição porcentual do número de linfonodos comprometidos em relação ao seguimento

	Linfonodos comprometidos			
	0	1-3	4-9	≥ 10
Continuado	45	50	44	35
Interrompido	55	50	56	65
$X^2 = 4,56$ (NS)				$n = 448$

pacientes portadores de câncer, para que possam estar sensibilizados da real importância de um seguimento adequado. Também é necessário que os governantes locais sejam sensibilizados das dificuldades encontradas pela população e que possam favorecer e facilitar o máximo possível o retorno dos pacientes ao centro onde eles foram inicialmente tratados.

KEY WORDS

Breast cancer;
Follow up;
Epidemiology.

ABSTRACT

FACTORS RELATED TO THE INTERRUPTION IN THE FOLLOW UP OF BREAST CANCER TREATED PATIENTS

The aim of this study was to know the interruption rate in the follow up period and also to analyse the features associated to this. During a five-years period (1986-1990), the records of all the 764 patients with breast cancer registered in the Hospital Araújo Jorge were reviewed regarding their follow up. There were 61% of patients who abandoned the follow up, and 39% who have been followed for at least 5 years. The age (elderly patients), clinical staging (advanced lesions) and the place where the patient is living at (living in other cities) were related to the interruption in the follow up. The race, profession and the number of involved lymph nodes were not associated to the follow up. Therefore, it must be emphasised the importance of the follow up for this group of patients. Also local government should be advised of helping as much as possible, making things easier for these patients, in order to decrease the follow up interruption rate.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CHAGAS CR. Aspectos populacionais do câncer de mama. Rev bras Mastol 1994 4: 11-16.
2. FISHER ER CONSTANTINO J, FISHER B et al. Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (protocol 4). Discriminants for 15-Year Survival. Cancer 1993; 71: 2141-2150.
3. MC LELLAND R. Screening mammography. Cancer 1991; 67: 1129-1131.
4. MENDONÇA GAS. Câncer no Brasil: um risco crescente. Rev Bras Cancerol 1992; 38: 167-176.
5. MONTELLA M, BIONDI E et al. Socio demographic factors associated with the diagnostic staging of breast cancer in Southern Italy. Cancer 1995; 76: 1585-1580.
6. PINOTTI JA, HARDY E, FAUNDES A. Variáveis internacionais da incidência e da mortalidade por câncer de Mama. Femina 1993; 2: 106-115.
7. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancer incidence in five continentes. Lyon, JARC Scientific Publ. 1992.

Endereço para correspondência:

*Ruffo de Freitas Júnior
Alameda das Rosas, 533
74110-060 - Goiânia - GO*



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

MAMA DE BAIXA TRADUÇÃO RADIOLÓGICA

Rev bras Mastol 1997; 7:64-67

*Trabalho realizado no Hospital
 São Cristóvão, em São Paulo.*

UNITERMOS

Mamografia;
 Mama densa.

RESUMO

O trabalho tem como objetivo avaliar a importância da associação de métodos propedêuticos para o diagnóstico das afecções mamárias benigna e maligna nos padrões mamários de baixa tradução radiológica (mama radiologicamente densa). Foram levantadas, retrospectivamente, 6.000 mamografias realizadas no período de dezembro de 1992 a fevereiro de 1995. Levantaram-se ainda a idade das pacientes, a indicação do exame, o exame físico e a realização ou não da propedêutica complementar (ultra-sonografia e PAAF). Das 316 mamografias selecionadas, cujos laudos eram de mama radiologicamente densa, 220 foram exames de rotina e 96 em pacientes que tinham alguma queixa mamária. Em 172 pacientes foi realizada ultra-sonografia complementar e em 53 casos, por alguma alteração ecográfica, foi realizada PAAF. Fez-se diagnóstico de 4 neoplasias e 46 alterações mamárias benignas. As neoplasias malignas diagnosticadas eram em pacientes com queixa clínica e alteração no exame físico. Esses achados nos autorizam a considerar a possibilidade de indicar complementação da investigação em caso de laudo radiológico de mama densa, ressalvados os casos de pacientes sem queixa clínica com exame físico normal.

INTRODUÇÃO

O padrão radiológico de "mama densa", característica principal das mulheres jovens, tem se tornado um padrão mamográfico cada vez mais freqüente.

Muitos fatores contribuem para isso: o rastreamento mamográfico mais precoce, seja por melhor esclari-

recimento da população feminina, ou por suposto aumento na incidência do câncer de mama em idades mais precoces^{9,12}.

Por outro lado, é cada vez maior o número de mulheres que inicia terapia de reposição hormonal no climatério¹⁰, o que comprovadamente não só retarda a involução natural do parênquima mamário, como também

promove a proliferação deste¹¹, aumentando sua radiodensidade.

Primiparidade cada vez mais tardia e a diminuição da paridade, sobretudo em pacientes de melhor nível sociocultural¹³, teoricamente também podem contribuir para involução retardada da glândula mamária.

O parênquima mamário com densidade aumentada diminui a sensibilidade do exame clínico e principalmente da mamografia^{6,14}, o que nos leva a lançar mão de outros recursos propedêuticos que possam complementar a mamografia³.

A ultra-sonografia mamária com transdutor de alta frequência (7,5 e 10 MHz) tem o seu lugar como propedêutica auxiliar à mamografia, método já consagrado por vários autores^{1,2,7,8}.

Mais recentemente, estudos com cintilografia mamária estão em andamento e talvez, brevemente, possamos incorporá-la à prática clínica na avaliação das mamas radiologicamente densas⁵.

O presente estudo tem como objetivo avaliar a importância da associação de métodos propedêuticos (exame clínico, mamografia, ultra-sonografia e PAAF) para o diagnóstico das afecções mamárias benigna e maligna nos padrões mamários de baixa tradução radiológica.

MÉTODO

Os autores, todos mastologistas, levantaram, retrospectivamente, 6.000 mamografias realizadas no Serviço de Diagnóstico e Tratamento das Doenças da Mama, do Hospital e Maternidade São Cristóvão, no período de dezembro de 1992 a fevereiro de 1995.

As mamografias foram realizadas no mamógrafo Seno 600T GE ®. As ultra-sonografias mamárias foram realizadas em um Shimadzu SDL 310 ® com transdutor de 7,5 MHz ®.

Foram selecionadas 316 mamografias, cujos laudos eram de mama radiologicamente densa.

Por definição, mama densa ou de baixa tradução radiológica (acuidade diminuída em cerca de 30-40%) ocorre por predomínio fibroglandular difuso, bilateral, produzindo como resultado um corpo mamário uniformemente denso, triangular, que desemboca no mamilo. É uma mama de difícil diagnóstico para processos

intraglandulares, salvo microcalcificações com certa densidade⁶.

Além do laudo radiológico, levantamos também a idade das pacientes, a indicação do exame (rotina ou diagnóstico) e o exame físico das pacientes.

Nos casos em que foi realizada propedêutica complementar (ultra-sonografia e PAAF), foi também levantado o laudo desses exames.

RESULTADOS

Separamos 316 laudos radiológicos considerados como de baixa tradução radiológica.

Dentre esses, 220 eram exame de rotina e 96 pacientes tinham alguma queixa como justificativa do exame.

As queixas mais frequentes foram mastalgia (50%) e nódulo (47%). Algumas pacientes tinham mais de uma queixa (figura 1).

Dentre as pacientes sem queixas clínicas, tanto as que apresentaram exame físico normal quanto as que tinham alguma alteração clínica, todas se concentraram na faixa etária dos 36 aos 50 anos.

As pacientes com queixa e sem alteração do exame físico se concentraram na faixa etária dos 30 aos 45 anos, e as que tinham alguma alteração clínica se concentraram na faixa dos 36 aos 50 anos.

No grupo de pacientes sem queixa, 139 delas apresentaram exame físico normal e 81 tinham alguma alteração no exame físico.

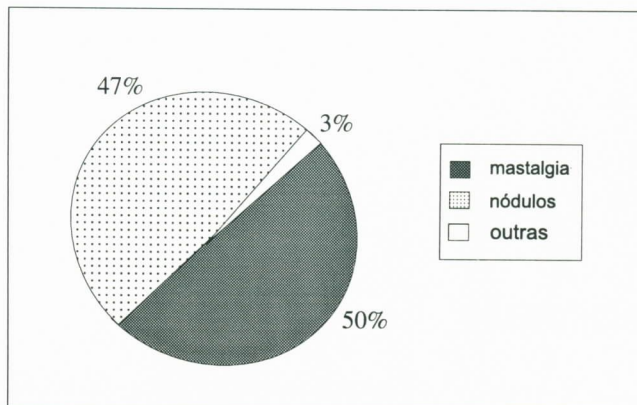


Figura 1 - Distribuição das queixas mamárias em pacientes com mama de baixa tradução radiológica (mama densa) (n= 96)

Dentre as pacientes com queixas clínicas, 60 não tinham alteração do exame físico e 36 apresentaram alguma alteração clínica.

Nas pacientes sem queixa e exame físico normal (N = 139), apenas 8 mamografias faziam referência a alguma alteração radiológica; as demais (131) eram apenas de mama densa.

No grupo de pacientes sem queixa, mas com alguma alteração do exame físico (N = 81), somente 9 apresentaram laudo radiológico alterado; 72 laudos eram de mama densa.

Nas pacientes com queixa e exame físico normal (N = 36), só um laudo radiológico fazia menção a alguma alteração, e 35 eram de mama densa radiologicamente normal.

Dentre as pacientes com queixa e exame físico alterado (N = 60), 44 laudos não faziam referência a nenhuma alteração, e em 16 havia alguma anormalidade radiológica.

Nenhuma das alterações radiológicas foi suficiente para elucidação do diagnóstico.

Nas 139 pacientes sem queixa e com exame físico normal, foram realizadas 65 ultra-sonografias. Em 56 exames não havia nenhuma alteração. Nos 9 exames alterados, foram realizados PAAF e não houve nenhuma afecção maligna.

Dentre as 81 pacientes sem queixa, mas somente com exame físico alterado, foram realizadas 42 ultra-sonografias, e em 16 casos foram realizadas PAAF sem nenhum achado histopatológico suspeito ou atípico.

Foram realizadas 27 ultra-sonografias nas 36 pacientes com queixas e exame físico normal. Em 8 exames com alteração ecográfica foram realizadas PAAF e também nesse grupo não houve nenhuma afecção maligna.

Já entre as 60 pacientes com queixas e exame físico alterado, realizadas 38 ultra-sonografias, 20 exames apresentaram alterações e foram complementados com PAAF. Quatro neoplasias foram diagnosticadas nesse grupo (figura 2).

DISCUSSÃO

Tivemos uma predominância de exames de rotina sobre os de diagnóstico. Isso talvez se justifique pelo fato de trabalharmos em uma instituição que atende pacientes conveniados e particulares, onde o acesso a essa propedêutica é mais fácil que nas instituições públicas.

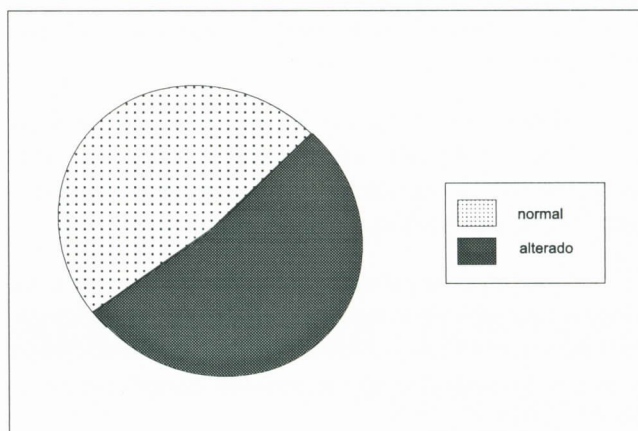


Figura 2 - Distribuição das alterações ultra-sonográficas de pacientes com mama de baixa tradução radiológica (mama densa) em pacientes com queixa (exame físico alterado) (n= 38)

As queixas que mais comumente encontramos, nódulo e mastalgia, são as mais frequentes em qualquer ambulatório de mastologia.

Não houve diferença na distribuição em faixas etárias entre pacientes sem queixas clínicas. Nas pacientes com queixa houve um ligeiro predomínio da faixa etária mais jovem. Isso pode ser explicado pela incidência maior de mastalgia em pacientes jovens, já que essa foi a queixa mais frequente (50% das pacientes) em nossa casuística.

Entre as pacientes sem queixa houve predominantemente exame físico normal. Já no grupo de pacientes com queixa houve maior número com alteração no exame. Isso não se justifica, pois nesse segundo grupo houve predominância de pacientes jovens com queixa de mastalgia, nas quais normalmente o exame físico é normal.

Num total de 316 mamografias realizadas, houve apenas 33 casos nos quais o laudo radiológico fazia menção a alguma alteração. Das 172 ultra-sonografias realizadas, 53 mostraram-se alteradas e foram complementadas com PAAF.

As 4 neoplasias diagnosticadas encontram-se no grupo de pacientes com queixa de exame físico alterado. Nesse grupo foram realizadas 20 a 80 ultra-sonografias.

Em conclusão, o achado anatomopatológico de 4 neoplasias (1,26%) e o diagnóstico de afecção benigna em 14,5% dos casos nos autorizam a considerar a possibilidade de indicar complementação da investigação em caso de laudo radiológico de mama densa, ressaltados os casos de pacientes sem queixa clínica com exame físico normal.

KEY WORDS

Mammography;
Dense breast.

ABSTRACT

BREAST WITH LOW RADIOLOGIC TRANSPARENCY

The paper views to appraise the importance of the association of preliminary methods for the diagnosis of benign or malignant breast pathology in breast standards of low radiologic expression (breast with high density, in radiologic terms). A number of 6.000 mammographies was retrospectively studied from December 1992 to February 1995. We also surveyed the age of the patients, physical examination and the need of a complementary preliminary (ultrasonography and aspiration biopsy with thin needle). Out of the 316 mammographies selected whose reports were of a breast with high density, 220 were routine examinations and 96 patients complained of some breast symptom. Complementary ultrasonography was made in 172 patients and in 53 due to an echographic alteration and aspiration biopsy with thin needle was applied. A number of 4 neoplasias and 46 benign breast alterations was diagnosed. Those diagnosed as malignant neoplasias occurred in patients with clinical symptoms and with alteration in physical examination. Those findings allowed us to take into account the possibility of recommending the complementation of the investigation in breasts with high density excluding patients with no clinical complaint and a normal physical examination.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CYMBERKNOH M. Ultra-sonografia mamária. In: DIAS EN, CALEFFI M, SILVA HMS, FIGUEIRA FILHO ASS. Mastologia atual. Rio de Janeiro, Revinter. 1994; 79-95.
2. FORNAGE BD. Examen ultrasonico de la mama. Focus 1992; 4: 5-24.
3. GATTO APN, COSMACINI P, BEYALDI CG, PITANGA IS. Ultra-sonografia mamária após mamografais não-significativas: nossa experiência. Acta Oncol Bras 1995; 15 (1): 40-43.
4. GÓES Jr. JS, GÓES JCGS. Diagnóstico radiológico das doenças da mama. São Paulo, Artes Médicas 1979.
5. KOPANS DB. La mama en imagen. Edición Española, Editorial Marban. 1994; 12: 357-359.
6. MARGOSSIAN ANJ. Mamografia. In: PINOTTI JA. Compêndio de Mastologia. Rio de Janeiro, Manole. 1991; 73-109.
7. LEUCHT W. Atlas de ultra-sonografia da mama. Rio de Janeiro, Revinter. 1994; 83.
8. THOMASSIN L, SANTA C, ROUSSEAU F et al. Viabilidad de la ecografia mamaria y su aporte a la mamografia. Focus 1993; 5 :18-23.
9. GÓES Jr JS, GÓES JCGS. Epidemiologia do Câncer de Mama. In: DIAS EN, CALEFFI M, SILVA HMS, FIGUEIRA FILHO ASS. Mastologia atual. Rio de Janeiro, Revinter. 1994; 157-161.
10. PINOTTI JA, CARVALHO FM, PINOTTI M. Terapia de reposição hormonal no climatério e câncer de mama. In: DIAS EN, CALEFFI M, SILVA HMS, FIGUEIRA FILHO ASS. Rio de Janeiro, Revinter. 1994; 177-183.
11. DICKSON RB, LIPPMAN ME. Regulação do crescimento do epitélio normal e maligno da mama. In: BLAND KI, COPELAND III EM. A Mama - Tratamento compreensivo das doenças benignas e malignas. São Paulo, Manole. 1994; 415-450.
12. WINCHESTER DP. Câncer da mama em mulheres jovens. Clin Cir Am Norte 1996; 2: 289-297.
13. DE LUCA LA. Câncer de mama versus anticoncepção hormonal oral. Femina 1993; 6: 556-560.
14. QUEIROZ RY. Carcinoma de mama em mulheres jovens. Acta Oncol. Bras. 1997; 17 (1): 3-6.

Endereço para correspondência:

Rubens Murilo de A. Prudêncio
Rua Pedro Nolasco da Cunha, 536
03227-140 - São Paulo - SP



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

BLOQUEIO ANESTÉSICO INTERCOSTAL EM CIRURGIAS MAMÁRIAS

Rev bras Mastol 1997; 7:68-72

*Trabalho realizado no Hospital
Nossa Senhora das Graças, em
Curitiba.*

UNITERMOS

Cirurgias da mama;
Bloqueio anestésico intercostal.

RESUMO

Normalmente as mastectomias totais ou parciais com esvaziamento axilar para tratamento de câncer de mama são realizadas sob anestesia geral. Entretanto, esta é um procedimento com riscos, principalmente para pacientes idosas e/ou portadoras de outras doenças associadas (cardiopatias, pneumopatias, doenças vasculares). Para este grupo foi proposto e realizado mastectomia total ou parcial com bloqueio anestésico intercostal. Foram operadas 30 pacientes entre 1983 e 1996. Todos os procedimentos propostos foram realizados sem prejuízo da extensão da ressecção. A principal complicação foi o pneumotórax, ocorrido em 8 pacientes (26,6%), sendo 5 deles nos primeiros 3 anos de implementação do método. Não houve mortalidade decorrente do bloqueio intercostal. Todas as pacientes tiveram excelente recuperação pós-operatória, sem náuseas ou vômitos, podendo alimentar-se tão logo voltaram aos seus quartos. Concluímos que o bloqueio intercostal para a realização de mastectomias é um procedimento seguro e que pode beneficiar pacientes com um risco anestésico elevado.

INTRODUÇÃO

A utilização freqüente de procedimentos anestésicos regionais na prática cirúrgica tem como objetivo principal a redução do número de complicações pós-anestésicas. Atualmente, as cirurgias mamárias – em especial as cirurgias oncológicas – são realizadas rotineiramente com anestesia geral, devido à extensão da ressecção,

principalmente o esvaziamento axilar. Tendo em vista que um grande grupo de pacientes oncológicos se apresenta dentro de uma faixa etária elevada e considerando as condições mórbidas pré-existentes e os riscos de uma anestesia geral, apresentamos a experiência do Serviço de Oncologia do Hospital Nossa Senhora das Graças de 30 pacientes submetidas a cirurgias mamárias sob anestesia regional e as complicações do procedimento.

*Aumento da Prolactina,
pode e deve ser evitado.*

Parlodel SRO

BROMOCRIPTINA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA

Normaliza a Prolactina Garantindo o Bem-Estar.



Eficaz nas doenças
resultantes de alterações
dos níveis de Prolactina. ^(1,2,3,4,5)

Apresentações:

SRO 2,5mg - caixas com 14 e 28 cap.
SRO 5mg - caixas com 14 e 28 cap.

Referências bibliográficas: 1) Ribeiro, R.M. & Aguiar, L.F. - Mastalgia. In: Hegg, R. - Doenças Benignas da Mama. Sandoz, S.Paulo, 1993. p.91-97 2) Saccani, F. et al. - G. Ital. Senolog., 4:135-138, 1983. 3) Santoro, C. et al. - Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 20:479-481, 1982. 4) Krupp, P. & Monka, C. - Klin. Wschr. 65:823-827, 1987. 5) Corenblum, B. & Taylor, P.J. - Fertil. Steril., 34:239-241, 1980

Parlodel®/Parlodel SRO® Estimulante dos receptores de dopamina, inibidor da secreção de prolactina. **Apresentação:** Bromocriptina na forma de mesilato - comprimidos (sulcados): 2,5 mg - cápsulas SRO (liberação prolongada): 2,5 mg e 5 mg **Indicações:** Distúrbios do ciclo menstrual e infertilidade feminina prolactino-dependentes, síndrome do ovário policístico, complementar à terapia com anti-estrógenos em ciclos anovulatórios, sintomas pré-menstruais, hiperprolactinemia masculina, prolactinomas, acromegalia, mastalgia e outras formas de doença benigna da mama, Doença de Parkinson. **Posologia:** 1,25 a 40 mg/dia, dependendo da indicação (*ver informações completas sobre o produto*) **Parlodel®.** Deve ser sempre administrado com alimentos. **Parlodel SRO®.** As cápsulas devem ser deglutidas inteiras. **Contra-Indicações:** Hipersensibilidade à quaisquer componentes de **Parlodel®/Parlodel SRO®** ou outros alcalóides do ergot; hipertensão não controlada, toxemia gravídica, hipertensão pós-parto ou puerperal; doença coronariana e outras condições cardiovasculares graves; sintomas e/ou histórico de distúrbios psicóticos graves. Para conduta na gravidez, ver informações completas sobre o produto. **Precauções:** Não é recomendado o uso concomitante de vasoconstritores ou alcalóides do ergot em mulheres no puerpério. Controle periódico da pressão arterial; **Parlodel®/Parlodel SRO®** deve ser descontinuado em presença de hipertensão, cefaleia grave, distúrbios visuais ou toxicidade do SNC. Os pacientes devem ser cautelosos ao dirigir veículos ou trabalhar com máquinas. Observar que a fertilidade pode ser restaurada; o uso de contraceptivos é recomendado se a gravidez não é desejada. Para precauções adicionais em mulheres normoprolactinêmicas, com microadenomas pituitários, ou durante a gravidez, ver informações completas sobre o produto. Antes de sua utilização em doenças benignas da mama deve ser excluída a possibilidade de malignidade. Acompanhamento constante em pacientes com histórico ou evidência de ulceração péptica; em pacientes parkinsonianos em tratamento com altas doses de **Parlodel®/Parlodel SRO®** por longos períodos deve-se observar a ocorrência de sintomas de derrame pleural, fibrose pleural, pulmonar ou retroperitoneal e descontinuar o tratamento quando tais condições forem diagnosticadas. **Interações:** Os níveis plasmáticos da bromocriptina podem se elevar pelo uso concomitante de antibióticos macrolídeos ou da octreotida. O álcool reduz a sua tolerabilidade. **Efeitos colaterais:** Náuseas, vômitos, fadiga, tontura, sonolência, cefaleia, hipotensão ortostática, colapso, confusão, excitação psicomotora, alucinações, constipação, discinesia, boca seca, câimbras nas pernas, resfriamento dos dedos das mãos e dos pés, congestão nasal, perda de cabelo, reações alérgicas da pele. Pacientes parkinsonianos em tratamento com altas doses e por longos períodos podem apresentar derrame pleural, fibrose pleural, pulmonar ou retroperitoneal. (*Ver informações completas sobre o produto*) **Apresentações:** **Parlodel®** 2,5mg; Embalagens com 14 e 28 comprimidos. **Parlodel SRO®** 2,5mg e 5mg; Embalagens com 14 e 28 cápsulas. **Maiores informações à disposição da classe médica.**

 NOVARTIS

Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP - CEP 04636-000 - Caixa Postal 21.460 Hot-line -
Novartis Farma - Tel.: 0800-113003 - horário comercial (ligação gratuita)
® Marca Registrada

NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A.

LINHA ONCOLÓGICA CRISTÁLIA



Metadon[®]
Cloridrato de Metadona

**A 1ª METADONA
BRASILEIRA**



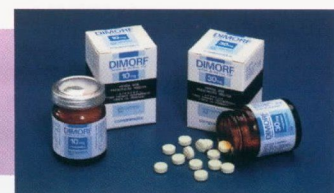
DIMORF[®] LC
Sulfato de Morfina de
liberação cronogramada

**NOVA TECNOLOGIA
NO TRATAMENTO DA DOR**



DIMORF[®]
Sulfato de Morfina

**FLEXIBILIDADE
NO TRATAMENTO**



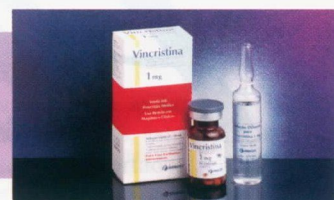
Nauseadron[®]
Cloridrato de Ondansetrona

**EFICÁCIA COMPROVADA NA
PREVENÇÃO E TRATAMENTO
DAS NÁUSEAS E VÔMITOS**



Vincristina
Sulfato de Vincristina

**INDICADA NA
LEUCEMIA AGUDA**



Paxel[®]
Paclitaxel

**É INDICADO PARA O TRATAMENTO
DO CARCINOMA METASTÁTICO
DE OVÁRIO**

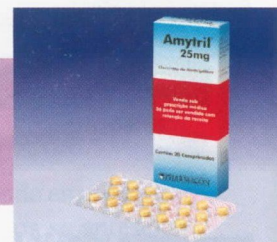


PHARMACON

DIVISÃO DE CRISTÁLIA PROD. QUÍM. FARMACÉUTICAS LTDA.

Amytril[®]
Cloridrato de Amitriptilina

**1ª ESCOLHA PARA
O TRATAMENTO DA DEPRESSÃO**



Imipra[®]
Cloridrato de Imipramina

**O ANTIDEPRESSIVO
CLÁSSICO**



CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS LTDA.

INNOVATEC - Av. Paoletti, 363 - Tel.: (019) 863-9500 - Fax: (019) 863-9580 - Cx. Postal 124 - CEP 13970-000 - Itapira - SP
Av. Diógenes Ribeiro de Lima, 325 - Tel. (011) 212.4544 - Fax: (011) 212.6094 - CEP 05458-000 - São Paulo - SP
PHARMACON - Av. N. Sra. da Assunção, 574 - Fone/Fax: (011) 268-0666 - CEP 05359-001 - Butantã - São Paulo - SP

MÉTODO

Avaliando-se os prontuários de todas as pacientes portadoras de neoplasia de mama operadas no Serviço de Oncologia do Hospital Nossa Senhora das Graças, selecionou-se retrospectivamente as pacientes submetidas a procedimentos cirúrgicos terapêuticos com anestesia intercostal, do período de 1983 a 1996. Excluíram-se os casos de cirurgias higiênicas. Todas as pacientes eram portadoras de neoplasias de mama com estágio clínico I ou II, e à exceção de uma paciente de baixa idade (47 anos) e bom estado geral, todas apresentavam idade superior a 50 anos e condições clínicas de risco para um procedimento cirúrgico com anestesia geral. Todas as pacientes foram submetidas a exames clínicos e laboratoriais pré-operatórios que incluíam rotinas de sangue (hemograma, creatinina e glicemia), radiografias de tórax, eletrocardiograma e avaliação pelo mesmo cardiologista, para a determinação do risco cirúrgico-anestésico, num período não superior a trinta dias antes da cirurgia. Foram consideradas pacientes de risco as portadoras de doença pulmonar obstrutiva crônica (enfisema pulmonar ou bronquite crônica), insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas e coronariopatias. Foi incluída uma paciente portadora de osteomielite de costela e caquexia, previamente submetida à mastectomia contralateral a Halsted e apresentou um novo tumor na mama oposta.

A idade das pacientes variou de 47 a 86 anos (média de 76,2 anos). Na véspera da cirurgia, as pacientes foram esclarecidas sobre o tipo de procedimento anestésico a ser usado e a razão para a escolha do mesmo, assim como as intercorrências ou complicações, como pneumotórax, hematomas, riscos de anafilaxia e possibilidade de conversão anestésica. O consentimento escrito da paciente e/ou responsáveis foi exigido para a realização da anestesia local. O bloqueio anestésico intercostal e axilar utilizado, segundo a técnica descrita por Hirschel e Pitkin², e modificado, compreendeu o uso de 4cc de bupivacaína a 0,375mg % sem vasoconstrictor, em cada espaço intercostal e na axila, bem como uma complementação cutânea na região paraesternal correspondente. Foram bloqueados do 2º ao 6º espaços intercostais na linha axilar posterior, e na axila, os nervos peitoral interno e externo. O tempo decorrente entre o término do bloqueio e a cirurgia foi de aproximadamente 20 minutos, tempo esse ocupado com os preparativos. Durante a maior parte da cirurgia, as pacientes foram mantidas em leve sedação devido ao desconforto de ficar muito tempo em uma mesma posição na mesa cirúrgica. No período intra-operatório das mastectomias, algumas pacientes queixaram-se de sensibilidade em determinadas áreas,

principalmente durante o descolamento do retalho superior. Nesses casos, o bloqueio foi complementado com uma infiltração local de lidocaína ou bupivacaína. Dos procedimentos realizados, foram efetuadas 5 quadrantectomias, 1 mastectomia simples e 24 mastectomias radicais modificadas (Patey). As cirurgias transcorreram normalmente, inclusive com a utilização do eletrocautério. Foram avaliadas através do prontuário quaisquer queixas das pacientes no período pós-operatório, desde a sala de recuperação, como a presença de dispnéia, tosse, enfisema subcutâneo ou sinais de insuficiência respiratória. Ao serem levadas para os quartos, todas as pacientes passaram pelo Serviço de Radiologia, onde foram realizadas radiografias de tórax para a detecção de um eventual pneumotórax. Esse exame foi repetido após 24 horas da cirurgia, nas pacientes que não apresentaram qualquer anormalidade no primeiro exame. As pacientes que não tiveram intercorrências ou complicações do procedimento receberam alta hospitalar 48 horas após a cirurgia.

RESULTADOS

Nas 30 pacientes estudadas, os procedimentos cirúrgicos propostos inicialmente foram realizados com sucesso. Como complicações do procedimento anestésico, ocorreram 8 casos de pneumotórax (26,6%) diagnosticados radiologicamente, sendo 2 totais e 6 parciais, que se formaram até 48 horas após a cirurgia. Todos, exceto dois que eram pequenos e foram mantidos em observação, foram drenados imediatamente ao seu diagnóstico, havendo reexpansão pulmonar completa. Não ocorreram outras complicações tais como hematomas nos locais das punções ou neuralgias intercostais. Todas as pacientes tiveram excelente recuperação pós-operatória imediata, sem náuseas ou vômitos, inclusive podendo se alimentar normalmente tão logo voltaram aos seus quartos. O período de internação oscilou entre 2 a 4 dias, e todas as pacientes receberam alta sem queixas respiratórias relacionadas ao procedimento.

DISCUSSÃO

Logo após a introdução da anestesia local e locorregional na prática cirúrgica, observou-se uma série de vantagens sobre a anestesia geral, já que um determinado grupo de pacientes apresenta um risco anestésico considerável, à custa de pobres condições cardiorrespiratórias e outras patologias. Essas condições geralmente estão presentes em algum grau nos pacientes

QUADRO 1
Relação das pacientes

Nome	Idade (anos)	Cirurgia	Motivo para bloqueio intercostal	Complicação
O B R	60	Patey	DPOC	Pneumotórax
M R	80	Patey	DPOC	Pneumotórax
A K F	71	Quart	DPOC	Pneumotórax
N S R M	79	Patey	caquexia + osteomielite	
E M G R	84	Patey	coronariopatia	
A M G	70	Quart	asma crônica	Pneumotórax
M A P	83	Patey	ICC	
C B	79	Patey	ICC	Pneumotórax
L F P	77	Quart	DPOC + cor pulmonale	
R C S	65	Patey	DM + HAS	
E L K R	80	Patey	HAS + cardiopatia	
V B S	70	Patey	coronariopatia	
V B S	70	Quart	coronariopatia	
L B C	69	Patey	HAS + ICC	
M A M	57	Patey	DPOC + HAS	
A B F	55	Patey	DPOC + cor pulmonale	
T M S M	47	MS	medo de anestesia geral	
J F C	67	Patey	DM	
E K	85	Patey	HAS + cardiopatia	
I F C	81	Patey	arritmia cardíaca	Pneumotórax
U M G A	78	Patey	DM + cardiopatia	
O Q	76	Quart	pneumopatia + hérnia hiatal volumosa	
E D B	86	Patey	HAS + cardiopatia	
M C G	64	Patey	DM + coronariopatia	
M C R	84	Patey	pneumopatia + hérnia hiatal volumosa	Pneumotórax
W M A	79	Patey	arritmia cardíaca	
D C M	82	Patey	DPOC	
O R	63	Patey	DPOC	Pneumotórax
B A S	65	Patey	coronariopatia	
D G A	59	Patey	coronariopatia	

DM: Diabetes melito

ICC: Insuficiência cardíaca congestiva

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica

MS: Mastectomia simples

QUART: Quadrantectomia, axilectomia e radioterapia

mais idosos. Como demonstrado neste trabalho, o grupo de pacientes estudado (quadro 1) apresentou uma média de idade de 76,2 anos, o que eleva consideravelmente o

risco de complicações anestésicas durante o procedimento cirúrgico. O único caso de paciente de baixa idade relatado foi o de uma mastectomia simples em uma paciente com

boas condições clínicas e sem contra-indicações para anestesia geral, que manifestou o desejo de fazer a cirurgia com o bloqueio anestésico, em virtude de medo da anestesia geral.

Os benefícios da anestesia locorregional sobre a anestesia geral incluem: diminuição da perda sangüínea peroperatória; diminuição do catabolismo pós-operatório; diminuição de eventos tromboembólicos; melhora da perfusão de retalhos de pele e da função pulmonar, possibilitando assim uma diminuição considerável das complicações pós-operatórias^{1,7}. Entretanto, do ponto de vista psicológico, a anestesia geral apresenta a vantagem de evitar as numerosas punções necessárias para um bloqueio anestésico. Porém, como foi demonstrado por Roo e col.⁶, ao comparar o bloqueio intercostal com a anestesia geral, os pacientes demonstraram uma boa aceitação do procedimento, relatando esse desconforto como mínimo. Ele cita ainda que a complicação mais temida, o pneumotórax, não ocorreu em nenhum dos casos estudados. Moore e Bridenbaugh⁴ relata a incidência de pneumotórax associado ao bloqueio intercostal realizado em 4333 pacientes, como de 0,092%. Em sua casuística, também se observou uma perda sangüínea mínima quando utilizada esta técnica anestésica.

Os dados encontrados neste estudo revelam uma incidência de pneumotórax maior em relação à literatura (26,6%). Dos 8 casos, 5 ocorreram nos três primeiros anos de realização do método. A partir de 1990, ocorreram apenas 3 casos de pneumotórax entre 18 procedimentos realizados. Com o diagnóstico precoce da complicação e tratamento adequado, não houve mortalidade pelo procedimento.

Outra vantagem citada na literatura e observada neste trabalho foi a ausência de náuseas ou vômitos pós-operatórios. Quinn e col.⁵ descrevem que num estudo de 3850 pacientes de 11 a 91 anos, o grupo submetido à

anestesia geral (3244 pacientes) apresentou um incidência de 37% de náuseas pós-operatórias e 23,2% de vômitos. Quando comparado ao grupo submetido a outras modalidades de anestesia, 20% apresentaram náuseas e 11,4% vomitaram. Huang e col.³ relatam um estudo de 320 pacientes que foram submetidas a várias modalidades de cirurgia de mama sob anestesia locorregional (bloqueio intercostal). Neste grupo, nenhuma das pacientes apresentou complicações tais como pneumotórax, hematoma nos locais das punções, neuralgia, náuseas ou vômitos. Hematomas retromamários ocorreram em 6 pacientes submetidas à mamoplastia. Teoricamente, por reduzir a resposta hipertensiva à dor, este último autor também refere que a possibilidade da formação de hematomas está diminuída.

As grandes vantagens desse procedimento anestésico são: 1) a recuperação imediata no pós-operatório, não ocorrendo náuseas ou vômitos e permitindo ao paciente alimentar-se tão logo chegue ao quarto, evitando-se o jejum prolongado; 2) tempo prolongado de anestesia na área operatória, com a menor demanda de analgésicos e seus inconvenientes para esse tipo de paciente em particular, especialmente quando são utilizados agentes anestésicos de longa duração, como a bupivacaína; 3) redução significativa dos custos hospitalares, uma vez que não há uso de todas as medicações necessárias para a anestesia geral, assim como sondas, cânulas traqueais, monitorização intensiva, e outros.

Os autores acreditam que com a triagem adequada dos pacientes de risco e a utilização rotineira de um bloqueio intercostal nestes pacientes, poder-se-á alcançar incidências baixas de complicações pós-anestésicas, diminuindo assim os riscos de uma anestesia geral em grupos selecionados de pacientes com tumores de mama.

KEY WORDS

Breast surgeries;
Intercostal block anesthesia.

ABSTRACT

INTERCOSTAL BLOCK ANESTHESIA IN BREAST SURGERY

Breast conservation surgery or modified radical mastectomy are generally performed under general anesthesia. However, anaesthetic risk is higher in patients with cardiac, vascular and lung diseases. In such patients, conservation surgery or modified radical mastectomy with axillary dissection were performed under intercostal block anesthesia. Thirty patients underwent this procedure between 1983 and 1996. No differences in surgical approach were necessary. The most frequent complication was pneumothorax in 8 patients (26,6%), but five of them occurred until 1986. There was not any death attributable to the intercostal block anesthesia. All patients recovered very well after surgery without nausea or vomiting. Food was given to them just after returning to bed. The authors conclude that mastectomy under intercostal block anesthesia is a safe procedure and can be used to high risk patients.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CALEFFI M, SILVA RQA, DONCATTO L, MICHEL G, FREITAS JF^o, PÉREYRON J. Uso de anestesia peridural em cirurgias mamárias. Rev bras Mast 1996; 6: 30-32.
2. HIRSCHL F, PITKIN JT. Intercostal nerve block indications and technique. Anesthesiology 1972; 55: 12-18.
3. HUANG TT, PARKS DH, LEWIS SR. Outpatient breast surgery under intercostal block anesthesia. Plast Reconstr Surg 1979; 63: 299-303.
4. MOORE DC, BRIDENBAUGH LD. Intercostal nerve block in 4333 patients: indications, technique, and complications. Anesth Analg 1962; 41: 1.

5. QUINN AC, BROWN JH, ASBURG AJ. Studies in postoperative sequelae. Nausea and vomiting-still a problem. Anesthesiology 1994; 49: 62-65.
6. ROO S, KENNEL E, BERGGREN R. Patient acceptance of intercostal block anesthesia. Plast Reconstr Surg 1980; 65: 39-41.
7. YEAGER MP, GLASS DD, NEFF RK, JOHNSEN TB. Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. Anesthesiology 1987; 66: 729-736.

Endereço para correspondência:

*Alessandro Cury Ogata
Rua dos Dominicanos, 1291
82560-390 - Curitiba - PR*



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

*Trabalho realizado no
Hospital Samaritano, em
São Paulo.*

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

Rev bras Mastol 1997; 7:73-82

UNITERMOS

Câncer de mama;
Transplante autólogo de medula.

RESUMO

O câncer de mama quando metastático é considerado incurável com quimioterapia em doses convencionais. Com o intuito de aumentar a sua curabilidade, concebeu-se o uso de Altas Doses de Quimioterapia (ADQT) para algumas pacientes portadoras de câncer de mama avançado. Estudos preliminares com esta modalidade terapêutica demonstraram a possibilidade de se produzir cerca de 20% de sobrevida livre de doença em pacientes com metástases. Tais resultados encorajadores motivaram o estudo da ADQT em mulheres com doença completamente ressecada, porém de alto risco para recaída. Paralelamente a estes estudos, os riscos e custos deste procedimento diminuíram após a recente incorporação dos fatores de crescimento hematopoéticos (FHC) e das células progenitoras hematopoéticas (CPH) coletadas do sangue periférico. Tais avanços abreviaram significativamente o período de aplasia subsequente à ADQT. Entretanto, este procedimento, hoje factível em grande número de centros médicos, encontra uma aplicabilidade potencial crescente nestas pacientes sem que, até o momento, seu exato papel na terapêutica destas mulheres tenha sido bem definido. Nosso intuito neste artigo é, através de um exame da literatura pertinente, colocar o leitor diante das controvérsias que envolvem a utilização deste procedimento nas pacientes com câncer de mama. Para isso, discutiremos inicialmente as bases teóricas desta modalidade terapêutica e, em seguida, a experiência da literatura com a sua aplicação nestas pacientes. Neste contexto, apresentaremos nossos resultados preliminares com ADQT em pacientes com câncer de mama metastático e, finalmente, abordaremos as futuras direções que a pesquisa nesta área irá provavelmente seguir nos próximos anos.

O câncer de mama representa uma das mais importantes neoplasias pela sua prevalência e mortalidade. Sua incidência aumenta a partir de 35 anos de idade acometendo 100 entre 100.000 mulheres até os 45 anos, sendo que 25% das pacientes afetadas falecerão em decorrência desta doença, o que faz do câncer de mama a segunda causa de óbito por câncer em mulheres americanas^{7,13}, perdendo apenas para o câncer de pulmão. No Brasil o câncer de mama era em 1988 a terceira maior causa de óbito por câncer na população (6,6%) e a maior causa de óbito por câncer entre mulheres²⁸. Desta forma, esta doença produz consequências sociais e psicológicas importantes para pacientes e suas famílias, especialmente por atingir mulheres de uma faixa etária produtiva de suas vidas, na qual exercem papel ativo e fundamental em suas famílias.

Apesar da sensibilidade à quimioterapia e à hormonioterapia, o câncer metastático de mama é considerado incurável por estes métodos terapêuticos convencionais^{7,13,18, 28}, o que limita a sobrevida média das pacientes após a detecção de metástases a cerca de 2 a 3 anos^{39,12}. Este panorama desfavorável torna necessário o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para alterar a inexorável incurabilidade desta condição. Uma das áreas de intensa investigação neste contexto é a utilização de quimioterapia em altas doses (ADQT) seguida de transplante autólogo de medula óssea (TAMO). Mais recentemente, devido a resultados encorajadores em mulheres com doença metastática, seu estudo foi também

estendido para a adjuvância de pacientes com risco elevado de recidiva¹⁵.

Neste artigo, abordaremos inicialmente os princípios deste procedimento. Em seguida, através de uma revisão da literatura sobre esta modalidade terapêutica, construiremos um contexto para a discussão de nossa própria experiência preliminar nesta área. Finalmente, discutiremos as futuras direções que esta área de pesquisa poderá seguir nos próximos anos.

PRINCÍPIOS DO PROCEDIMENTO

O procedimento de quimioterapia em altas doses envolve inicialmente a coleta de células progenitoras hematopoéticas (CPHs). Estas células são capazes de repopular a medula óssea após terapêutica mieloablativa com quimioterapia e/ou radioterapia. Em seguida à coleta e criopreservação destas células, administram-se altas doses de quimioterapia (condicionamento quimioterápico) que é seguida de reinfusão das CPHs. Tais células são administradas aos pacientes à semelhança de uma transfusão de sangue. Após um período que se estende até 10 a 14 dias após à reinfusão, inicia-se a recuperação hematológica da paciente à custa da repopulação da medula óssea pela multiplicação e diferenciação das CPHs (figura 1).

Em seguida, discorreremos sobre os componentes básicos deste procedimento: regimes de condicionamento, células (CPHs) e seleção de pacientes.

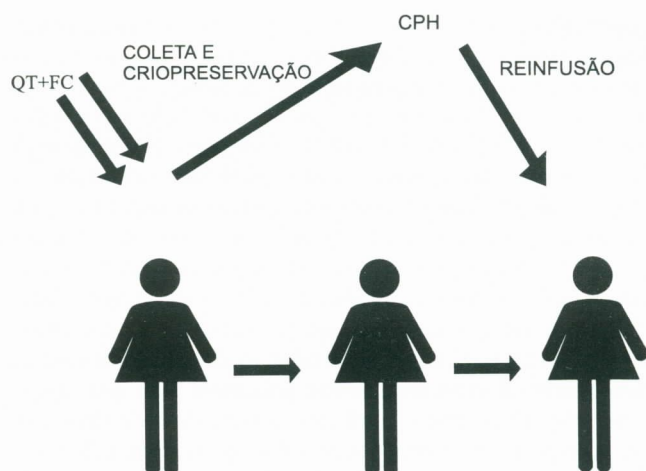


Figura 1- Esquema de quimioterapia em altas doses com transplante autólogo de medula óssea. A administração de quimioterapia em doses convencionais (QT) seguida de fatores de crescimento hematopoéticos (FC) aumenta em mais de 10 vezes a quantidade de CPH presentes no sangue periférico facilitando a sua coleta por procedimentos de aferese. As CPH assim coletadas são criopreservadas e reinfundidas após término das altas doses de quimioterapia.

a. Quimioterapia em altas doses (regimes de condicionamento)

A resistência à quimioterapia pode ser adquirida a partir da exposição de células tumorais a drogas quimioterápicas ou pode ainda existir constitucionalmente como característica intrínseca de uma neoplasia. Foram demonstrados vários mecanismos pelos quais células tumorais podem se tornar resistentes a drogas quimioterápicas como, por exemplo, modificação de alvos enzimáticos do quimioterápico, reparação do dano ao DNA gerado pela droga ou mesmo a sua rápida eliminação após entrada na célula⁶.

A experiência inicial com este procedimento³³ sugere que, em alguns casos, altas doses de quimioterápicos podem suplantar mecanismos de resistência eliminando células que resistiriam a doses habituais destas drogas, podendo curar algumas das pacientes com doença

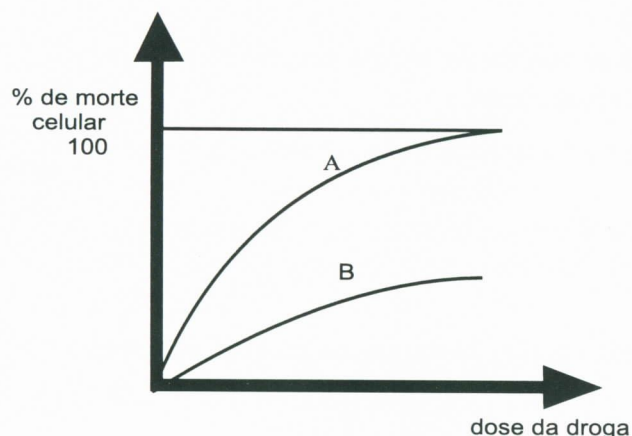


Figura 2 - Esquema representando o padrão ideal de droga que se presta à ADQT: A: droga típica dos regimes de condicionamento de ADQT. Para estas drogas, um aumento de sua dose se traduz em um aumento de citotoxicidade tumoral que pode atingir inclusive 100% de morte do tumor; B: tipo de droga para a qual um aumento de sua dose produz um aumento de citotoxicidade tumoral até um limite (platô) além do qual não há uma maior atividade antitumoral.

metastática consideradas incuráveis com doses convencionais destes quimioterápicos. Este fenômeno se aplica a alguns tipos de drogas quimioterápicas como: alquilantes (ciclofosfamida, tiotepa, busulfam, melfalan), derivados do cisplatino (cisplatino e carboplatino) e epidofilotoxinas (etoposídeo). Há evidência de que, para estas drogas, um aumento de dose se traduza em um efeito antitumoral maior, não havendo um platô de citotoxicidade como é o caso, por exemplo, dos antimetabólitos (araC e metotrexate) e dos alcalóides da vinca (vincristina)¹⁴. Portanto, para alquilantes, derivados do cisplatino e epidofilotoxinas, um aumento da sua dose produz um efeito antitumoral proporcionalmente mais pronunciado (figura 2). Por esta razão o esqueleto dos esquemas de quimioterapia em altas doses em uso atualmente consiste principalmente de combinações envolvendo diferentes doses destas drogas.

O quadro 1 traz as características necessárias para que uma droga seja empregada nos regimes de condicionamento para altas doses de quimioterapia.

b. Células progenitoras hematopoéticas (CPH)

Dois avanços recentes contribuíram sobremaneira para minorar ainda mais a morbidade e mortalidade da

ADQT com resgate hematológico: 1) a utilização de fatores de crescimento hematopoéticos (FCH) e para mobilização de CPH para o sangue periférico²¹ no período de recuperação hematológica pós-ADQT e; 2) a utilização de células progenitoras hematopoéticas periféricas que, como vimos anteriormente, são coletadas por aferese do sangue periférico e criopreservadas para posterior reinfusão após o término da ADQT²⁵. Sabe-se que, com a administração de um ciclo de quimioterapia convencional acoplado à utilização subsequente de fatores de crescimento hematopoéticos, pode-se aumentar em até 10 vezes o número de CPH presentes no sangue periférico. Este incremento na quantidade de CPHs presentes na periferia facilita muito a sua coleta, pois diminui significativamente o número de procedimentos de aférese necessários para a obtenção de um número suficiente destas células para permitir a reconstituição hematopoética do paciente após ADQT.

Originalmente, a obtenção de células progenitoras se fazia por múltiplas punções das cristas ilíacas posteriores sob anestesia geral. O emprego de células progenitoras periféricas, recrutadas para a periferia através da utilização de quimioterapia convencional seguida da aplicação de fatores de crescimento hematopoéticos, propiciaram uma reconstituição hematopoética mais rápida pós-ADQT e, portanto, diminuição da toxicidade e do custo deste tipo de tratamento^{3,23}. Recentemente, demonstrou-se que a utilização exclusiva de células progenitoras periféricas é suficiente para se obter uma reconstituição hematopoética plena e duradoura, prescindindo-se, atualmente, do material coletado das cristas ilíacas. Entretanto, medula óssea oriunda das cristas ilíacas pode ainda ser colhida por precaução (“backup”) em situações especiais, prestando-se para infusão na eventualidade de uma recuperação hematológica insuficiente após a infusão de células progenitoras periféricas.

As vantagens da coleta de células progenitoras periféricas são: a) não-necessidade de anestesia geral; b) menor contaminação tumoral; c) mais rápida reconstituição hematopoética e imunológica; e, d) possibilidade de obtenção de células progenitoras do sangue periférico em situações de inviabilidade da coleta de medula das cristas ilíacas, como quando há história de irradiação prévia da área dos ossos ilíacos²³.

O papel da contaminação tumoral do material a ser infundido é ainda controverso. Apesar do material coletado das cristas ilíacas poder conter células tumorais, foi também demonstrada a mobilização de células neoplásicas para o sangue periférico com contaminação também do material coletado por aferese^{5,30}. Entretanto, a magnitude

Quadro 1

Requisitos para utilização de uma droga no regime de condicionamento de quimioterapia de altas doses.

- 1 Atividade contra o tumor em questão (às vezes só manifesta em doses maiores que as convencionais).
- 2 Toxicidade que permita escalar a sua dose além da tolerada pela medula óssea, porém com margem de segurança quanto à toxicidade para órgãos não hematopoéticos.
- 3 Curva dose-resposta sem tendência a platô.
- 4 Permitir associação com outras drogas em esquemas poliquimioterápicos ou com a radioterapia corporal total em tumores radiosensíveis.

da contaminação tumoral do material coletado periféricamente é usualmente menor do que a do coletado das cristas ilíacas. A possibilidade de contaminação tumoral do material a ser reinfundido motivou o desenvolvimento de técnicas para purificação *ex vivo* (“purging”) de células progenitoras com o uso de quimioterápicos (mafosfamida), anticorpos monoclonais específicos para antígenos tumorais ou ainda colunas capazes de separar células que reagem com anticorpos monoclonais para o antígeno CD34 -presente na superfície de células progenitoras hematopoéticas e não nas células tumorais contaminantes oriundas de tumores de origem epitelial como o câncer de mama. No entanto, o significado biológico e clínico da contaminação tumoral do material a ser reinfundido e, portanto, a necessidade ou não da utilização de tais metodologias nos casos de câncer de mama ainda requerem esclarecimento através de estudos controlados.

c. Indicações e rotina do procedimento

A idade não é uma contra-indicação absoluta para este procedimento. A sua utilização, entretanto, em pacientes acima de 70 anos é incomum. Exige-se, em todos as pacientes em potencial para esta modalidade terapêutica, um bom estado geral (“performance status”) e ausência de patologias clínicas concomitantes capazes de diminuir significativamente as reservas funcionais cardíaca, renal ou pulmonar. É de fundamental importância para o sucesso deste tipo de procedimento que o tumor a ser tratado seja quimiossensível e que não tenha perdido esta característica com o evoluir da doença. A quimiossensibilidade do tumor é testada, no caso de doença metastática e mensurável, administrando-se regimes quimioterápicos ativos sobre o tumor no período pré transplante. Além de se avaliar a resposta tumoral, a utilização de quimioterapia pré-transplante permite, como vimos, a mobilização de células progenitoras para a

circulação sistêmica o que facilita a sua coleta do sangue periférico por procedimentos de aferese^{3,23}.

A rotina pré-quimioterapia de altas doses envolve detalhado esclarecimento da paciente quanto ao cronograma a ser seguido, os detalhes do tratamento, chances de cura, morbidade e mortalidade. A seguir procede-se avaliação detalhada da paciente, incluindo história oncológica incluindo diagnóstico histológico, estadiamento completo por métodos de imagem e marcadores tumorais, informações sobre tratamentos anteriores aos quais a paciente se submeteu, inclusive no que se refere à toxicidade e às complicações. Estuda-se, então, as funções hepática, pulmonar e cardíaca para que se possa acompanhar as repercussões não-hematológicas das altas doses de quimioterapia administradas. Uma vez que a quimioterapia mieloablativa é acompanhada de imunossupressão, é fundamental que se conheça também a história de infecções e de imunizações da paciente assim como a realização de provas sorológicas para patologias infecciosas comuns (Herpes, CMV, Toxoplasmose, Sífilis, HIV, Mononucleose, Hepatite) para se planejar a profilaxia anti-infecciosa a ser empregada.

Nesta fase realiza-se também a implantação de catéter venoso central de alto fluxo (mínimo 60 ml/hora) que será utilizado para coleta de células progenitoras por aferese, infusão de quimioterápicos em altas doses e, na fase de aplasia, para a administração de antibióticos, medicação endovenosa, hidratação e nutrição parenteral quando necessária. Temos usado em nossas pacientes catéter de inserção subclávia por punção do tipo Permacath 16 F ou catéter tipo Hickman para hemodiálise. É desejável que o catéter tenha no mínimo 2 vias para posterior uso na fase de aplasia.

TOXICIDADE

Superada a toxicidade hematológica através da reinfusão de CPH, com o emprego de doses de

É possível
controlar
a dor oncológica
e crônica.

M.S.LONG[®]

Sulfato de Morfina



Facilidade de acesso.



Caixas com 60 cápsulas de 10mg, 30mg, 60mg e 100mg.



Ideal para um mês de tratamento.

Para anunciar na
Revista Brasileira de Mastologia,
ligue para (011) 251-4300,
com o Departamento Comercial.

Arimidex®

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

Quadro 2

Toxicidade da ADQT

1. Toxicidade infecciosa:
 - a) Infecção bacteriana.
 - b) Infecção fúngica.
 - c) Infecções virais: herpes simplex, adenovirus, CMV.
 2. Toxicidade hematológica:
 - a) Mielossupressão.
 3. Toxicidade renal e urológica:
 - a) Renal:

Quimioterápicos: cisplatino, nitrosuréis.

Antibióticos: anfotericina B, aminoglicosídeos, radioterapia.
 - b) Urológica:

Cistite hemorrágica: fosfamida, ciclofosfamida.
 - c) Metabólicas:

Hipovolemia,

Síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético. Ciclofosfamida.
 4. Toxicidade Pulmonar:
 - a) Pneumonite intersticial:

Quimioterápicos: ciclofosfamida, bussulfan, radioterapia.

Exposição a altas concentrações de oxigênio.
 - b) Infecções.
 - c) Síndrome do desconforto respiratório do adulto.
 - d) Vasculite pulmonar com hemorragia.
 5. Toxicidade Cardiovascular:
 - a) Miocardite hemorrágica: ciclofosfamida.
 - b) Endocardite não-bacteriana trombótica.
 - c) Endocardite de válvulas direitas por infecção de cateter central.
 - d) Hipertensão durante reinfusão da medula óssea e após quimioterapia de altas doses.
 - e) Hipotensão durante a infusão de etoposídeo.
 6. Toxicidade para o SNC:
 - a) Encefalopatias: ifosfamida, tiotepa, etoposídeo.
 - b) Infecções
 7. Toxicidade dermatológica:
 - a) "Rash": quimioterápicos, antibióticos.
 8. Toxicidade gastrintestinal:
 - a) Mucosite e enterocolite,
 - b) Doença hepática veno-oclusiva.
 - c) Colestase.
-

Tabela 1
Estudos de fase II de ADQT em pacientes com câncer de mama metastático

	N	Reg	Mortalidade	RC %	PLD 2A %	Sobrev2A%
Jones ²⁰	39	CBP	20	36	26	—
Kennedy ²²	24	CT	—	19	18	50
Antman ¹	29	CTCb	3	20	25	6
Dunphy ⁹	58	CVP	9	39	18	40
Livingston ²⁷	53	CEP	6	26	17	40

Legenda: N: número de pacientes estudadas; Reg: Regime de ADQT empregado; RC%; Percentagem de pacientes que atingiram resposta completa após a ADQT; PLD 2A%: Percentagem de pacientes livres de doença após 2 anos de entrada no estudo; Sobrev 2A%; Percentagem de pacientes vivos depois de 2 anos de sua entrada no estudo. Drogas: C=Ciclofosfamida, B=BCNU, P=Cisplatino, T=Tiotepa, Cb= Carboplatino, V=E= Etoposídeo. Modificado de Livingston e col.²⁶

quimioterápicos em ADQT de 3 a 6 vezes maiores que as usadas comumente, apareceram novas toxicidades não-hematológicas de algumas destas drogas que, até então, pelo limite ao incremento de suas doses determinado pela toxicidade hematológica, não eram conhecidas e que vieram se somar às manifestações de toxicidade já descritas anteriormente com doses convencionais destes quimioterápicos. Destacam-se, como exemplo de toxicidade não-hematológica limitante, a cardiotoxicidade observada com altas doses de ciclofosfamida, colestase com doses elevadas de carboplatino, a hipotensão durante a administração de VP-16 em altas doses e ainda mucosite importante que limita o emprego de doses de VP-16 maiores que 4 a 5 vezes os níveis convencionais.

A toxicidade pós-ADQT pode ainda ser devida à fase de mielossupressão durante a qual infecções e sangramentos podem ocorrer devido à leucopenia e trombocitopenia, respectivamente, bem como às drogas utilizadas durante esta fase como antibióticos e fatores de crescimento hematopoéticos. O quadro 2 ilustra esquematicamente toxicidades que podem acompanhar a quimioterapia de altas doses.

ESTUDOS CLÍNICOS DE ADQT EM CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO

Dada a incurabilidade do câncer de mama metastático, esta foi a primeira situação para a qual se estudou o emprego de ADQT nesta doença. A tabela 1 ilustra os resultados iniciais da literatura referentes a estudos de fase II de ADQT para carcinoma metastático de mama. Nestes estudos, a grande maioria dos pacientes tinha critérios de mau prognóstico como ausência de receptores de estrogênio, metástases viscerais e quimioterapia adjuvante prévia. Observa-se que esta modalidade terapêutica conseguiu resultados importantes

com resposta completa que variou de 19 a 46% dos casos, sobrevida livre de doença em 2 anos de 17 a 26% dos casos e sobrevida em 2 anos de 35 a 60% das pacientes. Estes resultados são expressivos quando comparados aos resultados da quimioterapia convencional em pacientes com características de mau prognóstico similares nas quais se atinge apenas cerca de 15 meses de sobrevida média após o diagnóstico de doença metastática³⁹.

Alguns pesquisadores, no entanto, atribuem os resultados observados com altas doses de quimioterapia exclusivamente à seleção de pacientes para este procedimento. Hortobagy e col. demonstraram cerca de 10% de sobrevida livre de doença superior a 10 anos entre mulheres que obtiveram resposta completa com quimioterapia convencional baseada em antraciclina¹⁶. Portanto, apesar dos resultados de ADQT acima mencionados serem encorajadores, apenas estudos randomizados poderão estabelecer o papel desta modalidade terapêutica em pacientes com câncer de mama metastático.

Um estudo randomizado, recentemente publicado por Bezwoda e col.², comparou quimioterapia de altas doses com quimioterapia convencional como primeira modalidade terapêutica para pacientes com doença metastática. Os resultados foram interessantes na medida em que se observou de maneira estatisticamente significativa uma maior taxa de resposta objetiva e maior frequência de respostas completas no grupo submetido à ADQT (95% x 53% e 51% x 4% , respectivamente). Observou-se também, no grupo submetido à ADQT, maior duração da resposta e maior sobrevida média (80 x 34 semanas, $p < 0,01$; e 90 x 45 semanas, $p < 0,01$ respectivamente). Peters e colaboradores³², estudando mulheres que obtiveram remissão completa com quimioterapia convencional, demonstraram sobrevida média significativamente superior de pacientes transplantadas por ocasião da progressão do tumor após

um período de observação – subsequente à remissão completa produzida pela quimioterapia – quando comparada com mulheres cuja ADQT foi administrada imediatamente após o término da quimioterapia convencional (1,7anos X 3,2 anos). A conclusão deste estudo parece indicar que a aplicação de ADQT num momento mais tardio da história natural destas pacientes seja talvez uma atitude mais profícua.

Esses trabalhos, portanto, sugerem um papel benéfico da quimioterapia de altas doses em pacientes com doença metastática , porém, restam muitas questões a serem respondidas antes de se preconizar rotineiramente o uso desta modalidade terapêutica em mulheres com doença disseminada como: a) qual é o melhor protocolo para o condicionamento, b) qual é o melhor momento para a sua aplicação e c) qual seria o papel de ADQT + TAMO quando comparada com a utilização de doses convencionais de novas drogas como, por exemplo, os Taxanos, Vinorelbine e combinações destas medicações com as utilizadas atualmente em doses convencionais. Portanto, há necessidade de realização de mais estudos controlados para responder a estas questões e a outras dúvidas como o impacto desta modalidade sobre a qualidade de vida das pacientes bem como as considerações sobre custo-benefício da ADQT^{10,19}.

ESTUDOS CLÍNICOS DE ADQT ADJUVANTE PARA CÂNCER DE MAMA

Motivados pelos resultados encorajadores obtidos em doença metastática, vários pesquisadores estudaram o papel da ADQT em mulheres portadoras de câncer de mama não-metastático porém de alto risco para recaída. Estes estudos abordam pacientes portadoras de tumores localmente avançados (T3b-T4) e/ou com mais de 6 a 10 linfonodos acometidos, uma vez que somente cerca de

30% destas mulheres são curadas tradicionalmente com quimioterapia adjuvante convencional¹⁸. Acredita-se que nestas mulheres, após a terapêutica cirúrgica, a quimioterapia de altas doses teria uma eficiência maior do que a convencional para eliminar células tumorais remanescentes, produzindo assim, potencialmente, um maior número de curas.

A tabela 2 apresenta dados de vários estudos que abordaram a atividade da ADQT adjuvante em mulheres com alto risco de recaída.

Todos os estudos mencionados empregaram ADQT como consolidação após tratamento cirúrgico e indução com quimioterapia convencional geralmente com base na adriamicina ou outras antraciclinas. Os estudos de que dispomos até agora na literatura sugerem ser a ADQT terapia promissora para o câncer de mama de alto risco de recaída uma vez que apresenta pequena mortalidade e alta eficácia. No entanto, à semelhança do acima exposto na doença metastática, são necessários estudos controlados que comparem a ADQT com a quimioterapia convencional na adjuvância de mulheres com tumores de alto risco para recaída, para que possamos também definir o papel desta modalidade neste contexto. Estudos multicêntricos randomizados para responder a estas dúvidas estão em andamento nos EUA e Europa tanto para doença metastática como para a adjuvância de mulheres com tumores de alto risco de recidiva. Aguardam-se os resultados destes estudos para o início do próximo século.

EXPERIÊNCIA DO GRUPO DE ADQT DO HOSPITAL SAMARITANO DE SÃO PAULO

Em nosso serviço iniciamos a prática desta modalidade terapêutica em 1994 visando inicialmente o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático. Desde então

Tabela 2
Estudos de fase II de ADQT em adjuvância de pacientes com câncer de mama com grande risco de recaída

	N	Reg.	Mortalidade	Seg. Med.	PLD%	Sobrev. %
Perry ³⁰	13	CTCb	0%	14	—	85
De Graaf ⁸	24	VC/MT	4,10%	36	91	—
Gianni ¹⁵	48	CVcMtXA	25	21	93	92

Legenda: N:número de pacientes estudadas; Reg: Regime de ADQT empregado; Seg. Med.: Seguimento médio das pacientes em meses; PLD% e Sobrev%: Percentagem de pacientes livres de doença e vivas, respectivamente, após o tempo médio de observação. CTCb = Ciclofosmida + Tiotepa + Carboplatino.+ VP16 + Cisplatino; MT= Mitoxantrone + Tiotepa; CVcMtXA= Ciclofosfamida + Vincristina + Altas doses de Metrotexate + Alkeran.

realizamos 17 procedimentos em 12 pacientes. Estas pacientes, com idade média de 45,5 anos, apresentavam como sítios de disseminação predominantes os pulmões (3 pacientes), fígado (3 pacientes), gânglios linfáticos (3 pacientes) e ossos (3 pacientes). Estas mulheres já haviam sido submetidas previamente a uma média de 2,15 esquemas quimioterápicos (mínimo de 1 a máximo de 5) e o tempo médio entre a cirurgia e a administração de quimioterapia em altas doses foi de 26 meses (mínimo de 6 e máximo de 84 meses).

Utilizamos como esquemas quimioterápicos de altas doses o regime CVP (ciclofosfamida: 6 g/m², VP-16: 1,5 g/m², cisplatino: 150 mg/m²) administrado a 5 pacientes e o regime de dois ciclos de ADQT denominado M-CVP (melphalan: 200mg/m² seguido, após recuperação hematológica, de um ciclo de CVP), administrado a 7 pacientes. Três destas 7 pacientes, alocadas ao regime M-CVP, não receberam o segundo ciclo de CVP: 2 pacientes por não terem respondido ao primeiro ciclo de melphalan e uma por não estar em condições clínicas para receber o segundo ciclo após a recuperação hematológica do primeiro.

Após a administração de ADQT, foram reinfundidas em média $4,177 \times 10^8$ células mononucleares. Em 10 pacientes as células progenitoras que foram reinfundidas foram obtidas exclusivamente por aférese, uma paciente recebeu apenas CPH provenientes de punção das cristas ilíacas e uma paciente recebeu CPHs captadas de ambas as maneiras. O tempo médio de recuperação de granulócitos (granulócitos > 500/mm³) das pacientes que receberam CPH periféricas foi de 9 dias e o tempo médio de recuperação de plaquetas (plaquetas > 20.000/mm³) nestas pacientes foi de 11 dias.

CONCLUSÕES E FUTURAS DIREÇÕES

Do acima exposto, concluímos que ADQT é uma modalidade ativa porém dotada de toxicidade importante. Em nossa experiência preliminar com pacientes portadoras de doença metastática, dada a excessiva toxicidade do regime M-CVP e a atividade do Melphalan nesta doença, nosso grupo mudou o regime de condicionamento para o regime MCE (Melphalan, Carboplatino e Etoposídeo). Resultados iniciais com este regime em 3 pacientes com Linfoma e uma paciente com câncer de mama demonstraram que esta combinação é dotada de toxicidade aceitável.

O desenvolvimento da ADQT ocorre em paralelo com a introdução de novas medicações quimioterápicas ativas no câncer de mama. Assim, a incorporação destas

novas drogas aos atuais esquemas de condicionamento de ADQT pode mudar completamente o atual panorama deste procedimento. Portanto, esta remodelação constante do armamentário quimioterápico impõe a necessidade contínua de estudos controlados comparando os novos regimes que contenham estas novas medicações com os esquemas atualmente em uso.

A possibilidade de se introduzir novos genes em células progenitoras oferece a perspectiva para estratégias terapêuticas baseadas na terapia gênica^{4,24,17}. Por exemplo, a introdução do gene para resistência à múltiplas drogas nas CPH *ex vivo* pode torná-las resistentes à ação da quimioterapia, permitindo assim a aplicação de sucessivos ciclos de ADQT sem a necessidade de novas coletas e reinfusões de CPH¹⁷.

A manipulação do sistema imune acoplada à utilização de CPH, à semelhança do modelo da reação do enxerto contra o hospedeiro que ocorre nos transplantes alogênicos, poderá também melhorar a eficácia antitumoral desta modalidade terapêutica. A produção de uma reação desta natureza no contexto de um transplante autólogo estenderia, portanto, o fenômeno de rejeição contra as células normais do hospedeiro também para as suas células tumorais, constituindo-se, assim, em uma forma de imunoterapia para eliminação de doença residual mínima remanescente após a ADQT. Esta estratégia terapêutica está atualmente em franco desenvolvimento.

A utilização de ADQT e TAMO em pacientes com câncer de mama é, como vimos nesta revisão, uma alternativa promissora porém dotada de importante toxicidade e alto custo. Seu papel no tratamento destas mulheres portadoras de câncer de mama deve, portanto, ser definido no contexto de estudos multicêntricos randomizados como aqueles atualmente em andamento nos EUA e Europa.

Até que tenhamos os resultados de tais estudos, diante de uma paciente jovem em excelente estado geral com doença metastática quimiossensível ou doença completamente ressecada porém de alto risco para recaída, à luz da frustrante atividade curativa do nosso armamentário terapêutico atual, podemos considerar a utilização desta modalidade terapêutica. Sua aplicação não deve ser feita, entretanto, de forma rotineira nestas pacientes. Devemos, após uma discussão franca, cientificar estas mulheres do estágio preliminar no qual toda a evidência acerca da utilidade deste procedimento se encontra, bem como dos seus riscos. Devemos ainda criar condições em nosso meio para incluir uma paciente com estas características em estudos multicêntricos adequadamente concebidos para auferir do tratamento destas pacientes um conhecimento científico sólido e profícuo para a comunidade oncológica.

KEY WORDS

Breast neoplasms;
Bone marrow transplantation.

ABSTRACT

HIGH DOSE CHEMOTHERAPY AND AUTOLOGOUS BONE MARROW TRANSPLANTATION IN BREAST CANCER TREATMENT: LITERATURE REVIEW AND PRELIMINARY EXPERIENCE OF HOSPITAL SAMARITANO HIGH DOSE CHEMOTHERAPY GROUP

Metastatic breast cancer (MBC) is considered an incurable disorder with conventional chemotherapy. Aiming to increase the cure fraction of these women, investigators devised therapeutic strategies involving the administration of high dose chemotherapy (HDC). Preliminary studies of HDC in MBC achieved a 20% 2 year disease free survival rate in these patients. These encouraging results prompted investigators to pursue the application of this strategy to completely resected women with high risk for recurrence. In parallel with these studies, the availability of hematopoietic growth factors and peripheral stem cells reduced significantly costs and the risks of this procedure by markedly reducing the period of pancytopenia that follows the delivery of HDC. Interestingly, however, this procedure, that is feasible today in most medical centers and meets a potential increasing applicability in women with breast cancer, is not considered a standard therapeutic procedure to treat this disease. Our aim in this article is to overview the controversies surrounding this procedure. With that in mind, we will first review the basics of the procedure itself, discuss its indications and then review our preliminary experience with this strategy in women with MBC. Finally, we will discuss promising new avenues of research in this area.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANTMAN K, AYASH L, ELIAS A et al. A phase II study of high-dose cyclophosphamide, thiopeta and carboplatin with autologous marrow support in women with measurable advanced breast cancer responding to standard-dose therapy. *J Clin Oncol* 1992; 10:102-110.
2. BEZWODA WR, SEYMOUR L, DANSEY RD. High dose Chemotherapy with hematopoietic rescue as - primary treatment for metastatic breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2483-2489.
3. BREGNI M, SIENA S, BONADONNA G, GIANNI AM. Clinical utilization of human haematopoietic progenitors elicited in peripheral blood by recombinant human granulocyte colony stimulating factor (rhug-CSF). *Eur J Cancer* 1994; 30A: 235-238.
4. BRENNER MK, CUNNINGHAM JM, SORRENTINO BP, HESLOP HE. Gene transfer into hemopoietic progenitor cells. *Br Med Bull* 1995; 51: 1167-1191.
5. BRUGGER W, BROSS KJ, GLATT M, WEBER F, MERTELSMAN R, KANZ L. Mobilization of tumor cells and hematopoietic progenitor cells into peripheral blood of patients with solid tumors. *Blood* 1994; 83: 636-640.
6. BUZAID AC, CADMAN E. Pharmacology of antineoplastic agents and mechanisms of multidrug resistance. In: Hoffman R, Benz EJJr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, eds. *Hematology basic principles and practice*. New York: Churchill Livingstone. 1991; 669-681.
7. CARBONE PP, JORDAN VC, BONADONNA G. Neoplasms of the breast. In: CALABRESI P, SCHEIN PS. *Medical Oncology*. New York, McGraw-Hill. 1993; 819-849.
8. DE GRAAF H, WILLEMSE PHB, DE VRIES EGE et al. Intensive chemotherapy with autologous bone marrow transfusion as primary treatment in women with breast cancer and more than five involved axillary lymph nodes. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 150-153.
9. DUNPHY FR, SPITZER G, BUZDAR AU et al. Treatment of estrogen receptor-negative or hormonally refractory breast cancer with double high-dose chemotherapy and bone marrow support. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1207-1216.
10. EDDY DM. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for the treatment of metastatic breast cancer (published erratum appears in *J Clin Oncol* 1992; 10: 657-670).
11. ELIAS AD, AYASH L, ANDERSON KC et al. Mobilization of peripheral blood progenitor cells by chemotherapy and granulocyte-macrophage

- colony-stimulating factor for hematologic support after high-dose intensification for breast cancer. *Blood* 1992; 79: 3036-3044.
12. FALKSON G, GELMAN RS, LEONE L, FALKSON CI. Survival of premenopausal women with metastatic breast cancer. long-term follow up of eastern cooperative group and cancer and leukemia group studies. *Cancer* 1990; 66: 1621-1629.
 13. FISHER B, OSBORNE CK, MARGOLESE R, BLOOMER W. Neoplasms of the breast. In: HOLLAND JF, FREI III E, BAST RCJR, KUFEL DW, MORTON DL, WEICHSELBAUM RR. *Cancer medicine*. Philadelphia, Lea & Febiger. 1993; 1706-1774.
 14. FREI III E. Pharmacologic strategies for high-dose chemotherapy In: ARMITAGE JO, ANTMAN KH. *High-dose cancer therapy: pharmacology, hematopoietins, stem cells*. Baltimore, Williams & Wilkins. 1995; 3-16.
 15. GIANNI AM, SIENA S, BREGNI M et al. Growth factor supported high dose sequential (hds) adjuvant chemotherapy in breast cancer with > 10 positive nodes. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 11.
 16. GREENBERG PA, HORTOBAGYI GN, SMITH TL, ZIEGLER LD, FRYE DK, BUZDAR AU. Long term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2197-2205.
 17. HANANIA EG, FU S, ZU Z, HEGEWISCH-BECKER S et al. Chemotherapy resistance to taxol in clonogenic progenitor cells following transduction of CD selected marrow and peripheral blood cells with a retrovirus that contains the MDR-1 chemotherapy resistance gene. *Gene Ther* 1995; 2(4): 285-294.
 18. HASKELL CM, LOWITZ BB, CASCIATO DA. Breast cancer. In: CASCIATO DA, LOWITZ BB. *Manual of Clinical Oncology*. Boston: Little, Brown & Co 1988; 150-165.
 19. HILLNER BE, SMITH TJ. Efficacy and cost-effectiveness of autologous bone marrow transplantation in metastatic breast cancer. Estimates using decision analysis while awaiting clinical trial results. *JAMA* 1992; 267: 2055-2061.
 20. JONES RB, SHPALL EJ, ROSS M, BAST R, AFFRONTI M, PETERS WP. AFM induction chemotherapy followed by intensive alkylating consolidation followed with autologous bone marrow support (ABMS) for advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9: 9.
 21. KANZ L, BRUGGER W, MERTELSMAN R. Hematopoietic growth factors and peripheral blood stem cells as supportive agents in dose intensification. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 23-26.
 22. KENNEDY MJ, BEVERIDGE RA, ROWLEY SD, GORDON GB, ABELOFF MD, DAVIDSON NE. High-dose chemotherapy with reinfusion of purged autologous bone marrow following dose-intensive induction as initial therapy for metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 920-926.
 23. KESSINGER A. Reestablishing hematopoiesis after dose-intensive therapy with peripheral stem cells. In: Armitage JO, Antman KH. *High-dose cancer therapy: pharmacology, hematopoietins, stem cells*. Baltimore, Williams & Wilkins 1995; 196-210.
 24. KIEM HP, VAN KALLE C, SCHURENING F, STARB R. Gene therapy and bone marrow transplantation. *Curr Opin Oncol* 1995; 7(2): 107-14.
 25. KRITZ A, CROWN JP, MOTZER RJ et al. Beneficial impact of peripheral blood progenitor cells in patients with metastatic breast cancer treated with high-dose chemotherapy plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. A randomized trial. *Cancer* 1993; 71: 2515-2521.
 26. LIVINGSTON R, COLLINS C, WILLIAMS M, THOMPSON T, RIVKIN S. High-dose cyclophosphamide, etoposide and cisplatin (CEP) consolidation for stage IV breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 58.
 27. LOPRINZI CL, BRAICH TA. Breast cancer: systemic treatment. In: BRAIN MC, CARBONE PP. *Current therapy in Hematology-Oncology*. Saint Louis: B.C. Decker, 1992. 221-225.
 28. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CâNCER. *O problema do Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro. 1995.
 29. MOSS TJ, SANDERS DG, LASKY LC, BOSTROM B. Contamination of peripheral blood stem cell harvests by circulating neuroblastoma cells. *Blood* 1990; 76: 1879-1883.
 30. PERRY J, CRUZ J, HOPKINS E, NEIJSTROM H, MUSS D, HURD D. High dose cyclophosphamide thiotepa and carboplatin (CTCb) with autologous stem cell transplantation (ASCT) for poor prognosis breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 93.

Endereço para correspondência:

Auro del Giglio

Alameda Casa Branca, 1111/802

01408-001 - São Paulo - SP



Gilson L. Delgado

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

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

Rev bras Mastol 1997; 7:83-89

UNITERMOS

Miltefosine;
Hexadecilfosfocolina;
Câncer de mama.

RESUMO

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

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

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

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

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

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

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

São propostos os seguintes mecanismos para a ação do MIL:

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

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

RESULTADOS CLÍNICOS EM LESÕES CUTÂNEAS DE CÂNCER DE MAMA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A QUALIDADE DE VIDA COMO OBJETIVO CENTRAL DO TRATAMENTO TÓPICO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EFEITOS ADVERSOS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES E MODO DE USO

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

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

Recomenda-se:

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

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

COMENTÁRIOS E CONCLUSÕES

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

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

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

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

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

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

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

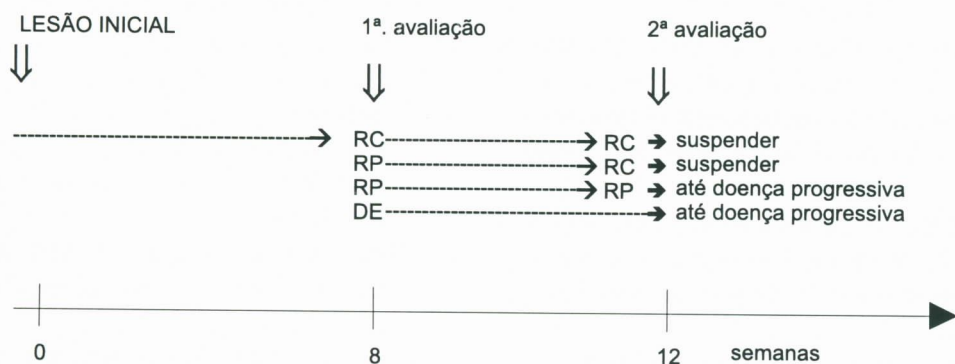


Figura 1 - Tempo de tratamento conforme a classe de resposta terapêutica com miltefosina tópica.

KEY WORDS

Miltefosine;
Hexadecylphosphocholine;
Breast cancer.

ABSTRACT

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

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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

Endereço para correspondência:

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



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

PAPILOMATOSE JUVENIL DE MAMA

Rev bras Mastol 1997; 7:90-92

*Trabalho realizado na
Faculdade de Medicina de
Jundiaí.*

UNITERMOS

Papilomatose ductal;
Lesões pré-malignas de mama.

RESUMO

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

INTRODUÇÃO

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

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

APRESENTAÇÃO DOS CASOS

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

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

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

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

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

DISCUSSÃO

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

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

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

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

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

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

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

KEY WORDS

Ductal papillomatosis;
Precancerous breast lesions.

ABSTRACT

JUVENILE PAPILLOMATOSIS OF THE BREAST

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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

Endereço para correspondência:

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



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

CARCINOMA DE MAMA COM METAPLASIA OSTEOCARTILAGINOSA

Rev bras Mastol 1997; 7:93-95

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

UNITERMOS

Metaplasia heteróloga;
 Metaplasia osteocartilaginosa;
 Câncer de mama.

RESUMO

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

INTRODUÇÃO

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

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

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

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

APRESENTAÇÃO DO CASO

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

DISCUSSÃO

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

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

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

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

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

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

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

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

KEY WORDS

Heterologous metaplasia;
Osteochondrogenous metaplasia;
Breast cancer.

ABSTRACT

CARCINOMA OF THE BREAST WITH OSTEOCHONDROGENOUS METAPLASIA

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

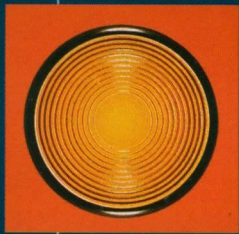
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

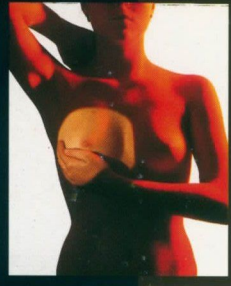
4. WARGOTZ ES, DEOS PH, NORRIS HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. II. Spindle cell carcinoma. *Hum Pathol* 1989; 20:732-740.
5. WARGOTZ ES, NORRIS HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. I. Matrix-producing carcinoma. *Hum Pathol* 1989; 20: 628-635.

Endereço para correspondência:

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

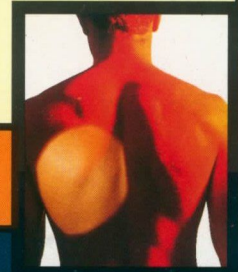


VINO RE LBINA

navelbine

Ampliando horizontes em oncologia

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

Aprovado pelo FDA

Tratamento de 1ª linha

168°

N

C

EDITORIAL

VALIDADE DO RASTREAMENTO MAMOGRÁFICO EM MULHERES COM MENOS DE 50 ANOS

Carlos H. Menke

ARTIGOS ORIGINAIS

INFLUÊNCIA DA HISTÓRIA FAMILIAR NA EVOLUÇÃO DO CÂNCER DA MAMA

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

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

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

MAMA DE BAIXA TRADUÇÃO RADIOLÓGICA

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

BLOQUEIO ANESTÉSICO INTERCOSTAL EM CIRURGIAS MAMÁRIAS

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

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

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

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

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

Gilson L. Delgado

RELATO DE CASO

PAPILOMATOSE JUVENIL DE MAMA

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

CARCINOMA DE MAMA COM METAPLASIA OSTEOCARTILAGINOSA

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