

ISSN 01404-8058

REVISTA
BRASILEIRA
DE
MASTOLOGIA



volume 7
número 4
dezembro 1997

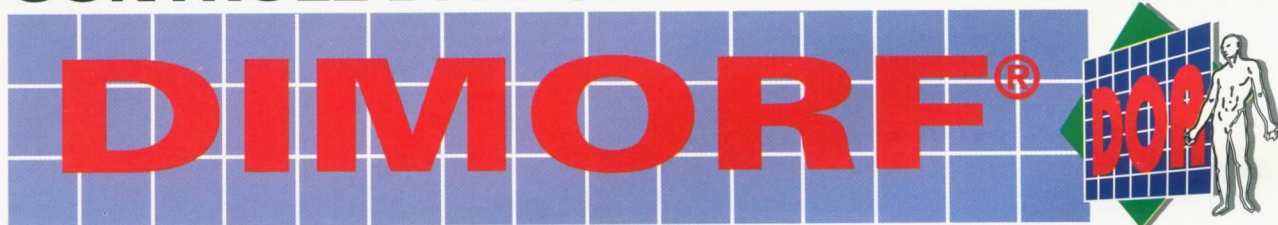


Sem dor, com dignidade.

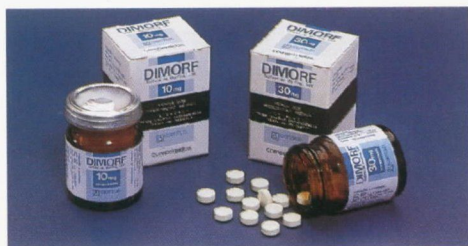
A busca incessante de drogas que possam contribuir para uma melhora de vida dos pacientes portadores de dor crônica levou Cristália ao lançamento de produtos líderes como Dimorf, Fentanil, Dolosal entre outros.

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.



REVISTA BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

EDITOR

Alfredo Carlos S. D. Barros

EDITOR ADJUNTO

Ricardo Antônio 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

Mário Mourão Netto

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 Mencke
Carlos Inácio de Paula
Cláudia Studart Leal
Cláudio Kemp
Delcio Scandiuzzi
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 4 Dezembro 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
Diretor Comercial: Idelcio D. Patrício
Produtor Editorial: Antonio Carlos De Angelo
Diagramador: Maria de Fátima Oliveira Rocha
Revisão: Izabel Moraes Baio/Lúcia T.T. Iwassaki

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 4

Dezembro de 1997

EDITORIAL

- 149** **POR UMA MAIOR VALORIZAÇÃO DO TÍTULO DE ESPECIALISTA**
Antônio S. S. Figueira Filho

ARTIGOS ORIGINAIS

- 151** **LINFADENECTOMIA AXILAR SEM DRENAGEM DA AXILA EM CIRURGIA CONSERVADORA POR CÂNCER DE MAMA**
Racso Yule Queiroz, João Bosco Lucena, Geraldo Silva Queiroz, Gustavo Tédde, Flávio Rocha Gil, Antônio César Hummel, Vitória C. de Bessa, Josiane F. F. Rodrigues, Maria Aparecida Q. F. Pereira, Maurício B. Cariello
- 155** **AMAMENTAÇÃO E CÂNCER DE MAMA NA ZONA SUL DO RIO GRANDE DO SUL: UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE**
Sérgio Tessaro, Jorge Umberto Béria, Elaine Tomasi, Dércio P. Zerwes, José D. Becker, Cláudio Vieira
- 163** **AVALIAÇÃO DO EXAME ANATOMOPATOLÓGICO DE CONGELAÇÃO NO DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE MAMA**
Jean Carlos de Matos, Yherar Lavic Serrano Guerin, Márcia Barcaro, Marcelo Marsillac Matias, Diego de Mendonça Uchôa, Antônio Carlos K. Pütten, José Antônio Cavalheiro, Carlos Henrique Menke, Jorge Villanova Biazus

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

- 169** **FATORES DE CRESCIMENTO TUMORAIS**
Maria Mitzi Brentani
- 175** **GINECOMASTIA – CORREÇÃO PELA TÉCNICA DO DUPLO CÍRCULO DE SOUZA**
Eliel de Souza, Maciel de O. Matias, Franz Kafka Costa Monteiro, Damião Marcelo Pontes Feitosa, Antônio Geraldo M. de Carvalho
- 183** **CONTROVÉRSIAS DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS NO CARCINOMA DUCTAL *IN SITU***
Fausto Farah Baracat, Agliberto Barbosa de Oliveira, Fausto Baracat

RELATO DE CASO

- 190** **METÁSTASE DE MELANOMA EM LINFONODO INTRAMAMÁRIO**
Sabas Carlos Vieira, Rogério Bagietto, Juan Bautista Donoso Collins, Ângela Flávia Logullo, Mário Mourão Netto

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 seqüência: 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 seqüência: 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.



POR UMA MAIOR VALORIZAÇÃO DO TÍTULO DE ESPECIALISTA

Rev bras Mastol 1997; 7:149-150

A proliferação de Seguros, Planos de Saúde e demais convênios vem criando certas distorções no conceito de especialista, com reflexo, inclusive, na observada diminuição da procura pelos tradicionais títulos de especialista obtidos mediante exames promovidos pelas Sociedades de Especialidades. O número de candidatos ao citado exame não tem sido, de modo algum, proporcional ao número de especialistas em exercício, a julgar pelo número de residentes egressos anualmente e pelas especialidades listadas nos indicadores dos convênios.

O egresso de uma residência médica é, por lei, considerado um especialista na área em que cumpriu aquele requisito acadêmico. Qualificado, portanto, para abrir consultório ou clínica e exercer sem supervisão a sua especialidade, dar laudos e ser credenciado em seguradoras e administradoras de planos de saúde; no caso, com os mesmos deveres e prerrogativas de um médico que possua o Título de Especialista, concedido pela sua Sociedade de Especialidade.

Sem querer menosprezar o relevante papel desempenhado pela residência na formação do médico e no seu comprometimento pessoal com uma especialidade, cumpre convir, no entanto, que a residência não cria, nem forma um especialista; tendo em vista que especialista é aquele médico que se dedica a uma determinada área, reúne respeitável acervo de conhecimentos teóricos adquiridos na literatura e experiência acumulada durante o exercício de sua Medicina. Pela confiança em sua competência, é consultado por colegas médicos, da mesma ou até de outras áreas. Muitas pessoas viajam de uma cidade para outra, de um estado para outro, ou até mesmo de um país para outro, só para ter a opinião de um bom especialista.

Mesmo supondo que todos os estabelecimentos de ensino médico tenham igual qualidade – e esta seja de excelência – e que todos os programas de residência médica proporcionem as melhores condições de aprendizagem e a mais competente orientação e supervisão, faltará sempre ao egresso da residência algo necessário para formar um especialista: o tempo para já haver acumulado saber e experiência.

Por outro lado, a própria sociedade não exige, nem tem como exigir, uma melhor qualificação do médico. Com exceção daqueles que podem pagar médicos e serviços médicos particulares e daquela clientela segurada – que, de algum modo, quer e tem como obter referências dos médicos aos quais consulta –, os demais procuram os especialistas pela lista de endereços fornecida pelo seu convênio, usando como critério para a escolha do médico o endereço, os horários de consulta, ou a disponibilidade de marcação mais próxima. Só depois da ocorrência de eventuais acidentes, reclamam de

erro médico, de incompetência e imperícia e, então, mobilizam ONGs e outros grupos organizados para se defenderem.

Há ainda que se considerar como justificativa para o desinteresse pela obtenção do título o fato de após algum tempo de exercício em clínica, ou em atividade acadêmica, o médico temer a reprovação no exame maior.

Por todas essas razões, é urgente que todos nós, especialistas titulados, que temos consciência dos problemas e perigos criados pela atual situação de especialização no Brasil, nos unamos em torno do objetivo comum de valorizar o Título de Especialista, envidando esforços para que o referido título passe a receber pontuação destacada nos concursos e a ser requisito para o credenciamento em convênios.

Tal medida não terá obviamente o intuito de dificultar a atividade de médicos iniciantes, mas sim de valorizar o exercício da especialidade e de criar patamares diferenciados para efeito de remuneração.

Antônio S. S. Figueira Filho



Racso Yule Queiroz
 João Bosco Lucena
 Geraldo Silva Queiroz
 Gustavo Tédde
 Flávio Rocha Gil
 Antônio César Hummel
 Vitória C. de Bessa
 Josiane F. F. Rodrigues
 Maria Aparecida Q. F. Pereira
 Maurício B. Cariello

*Trabalho realizado no Hospital de
 Base do Distrito Federal e Hospital
 Araújo Jorge, em Goiânia.*

LINFADENECTOMIA AXILAR SEM DRENAGEM DA AXILA EM CIRURGIA CONSERVADORA POR CÂNCER DE MAMA

Rev bras Mastol 1997; 7:151-154

UNITERMOS

Câncer de mama;
 Cirurgia conservadora;
 Drenagem axilar.

RESUMO

No período de julho de 1996 a junho de 1997, 32 pacientes com 34 carcinomas infiltrantes foram submetidos à ressecção segmentar de mama simultaneamente com linfadenectomia axilar. Não se utilizou dreno após a dissecação axilar. Eram 31 pacientes do sexo feminino e 1 do sexo masculino. A idade variou de 26 a 73 anos (média = 46). A linfadenectomia foi total em 18 cirurgias e dos níveis I e II em 16. O procedimento cirúrgico foi realizado com duas incisões em 21 casos e com uma incisão em 13 casos. Todos os pacientes submeteram-se à aspiração de seroma axilar, variando de 1 a 17 punções (média = 6,3). A duração do seroma variou de 5 a 60 dias (média = 20). As outras complicações da cirurgia foram: infecção, 4 (11,7%); deiscência parcial de sutura, 3 (8,8%); deiscência total de sutura, 1 (2,9%); e enfisema subcutâneo, 1 (2,9%) caso. Os autores concluem que a linfadenectomia axilar em conjunção com a conservação de mama pode ser realizada sem a drenagem da axila. O procedimento não aumenta a morbidade e permite grande conforto pessoal ao paciente.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um dos mais freqüentes em mulheres brasileiras, sendo também a principal causa de morte por neoplasma maligno na população feminina do nosso país. Para pacientes com doença nos estádios clínicos I e II, a ressecção segmentar (com obtenção de margens livres de tumor) e a linfadenectomia axilar, seguida de radioterapia da mama operada, têm sido associadas com taxas de sobrevida global e sobrevida livre de doença equivalentes àquelas mulheres submetidas a mastectomia radical modificada ou mastectomia radical clássica^{2,8,9,14}. Pacientes com tumores unifocais de até 4 cm de diâmetro têm sido as principais candidatas para a

conservação da mama. A quimioterapia pré-operatória tem permitido a realização de cirurgia conservadora em grande número de pacientes com tumores localmente avançados^{1,10}.

Quando a mama é conservada, a linfadenectomia axilar é realizada através da mesma incisão (tumores no quadrante súpero-externo) ou com incisões separadas (tumores nos outros quadrantes). O procedimento clássico consiste na drenagem da axila para prevenir o desenvolvimento de seroma. Para as pacientes, as desvantagens da drenagem axilar incluem a dor no local da saída do dreno e a dificuldade para o banho. O líquido drenado deve ser retirado e medido diariamente e a presença do dreno dificulta o convívio social. Mesmo

com a utilização do dreno, pode haver a necessidade de aspirações subseqüentes de seroma, além de aumentar o custo do tratamento.

Há vários anos temos questionado a necessidade de drenagem em linfadenectomia axilar. Após os relatos de Jeffrey e col.⁶ e Siegel e col.¹¹, demonstrando morbidade mínima associada com a não-drenagem, decidimos oferecer a linfadenectomia axilar sem drenagem para pacientes submetidas à cirurgia conservadora por câncer de mama.

MÉTODO

No período de 1 de julho de 1996 a 30 de junho de 1997, 32 pacientes submeteram-se à cirurgia conservadora por câncer de mama sem a utilização de dreno axilar. Os pacientes eram informados que punções aspirativas seriam necessárias no período pós-operatório. Eram 31 pacientes do sexo feminino e 1 do sexo masculino. A idade variou de 26 a 73 anos, com uma média de 46 anos. Foram realizados 34 procedimentos cirúrgicos, uma vez que duas pacientes apresentavam tumores bilaterais sincrônicos.

Dentre as 34 neoplasias, 27 (79,4%) eram palpáveis e 7 (20,6%) foram detectadas através de mamografia. A grande maioria dos casos (58,8%) encontrava-se no estadiamento clínico I (tabela 1). A cirurgia conservadora de mama simultaneamente com a linfadenectomia axilar foi realizada em todos os casos, sendo com apenas uma incisão em 13 (38,2%) e com duas incisões em 21 (61,8%). Em 2 casos operados através de duas incisões, a mama foi drenada por 48 horas. Duas pacientes necessitaram ser submetidas à ampliação cirúrgica em mama devido a margens comprometidas no primeiro ato operatório. A linfadenectomia axilar foi dos níveis I e II em 16 casos (47%) e dos 3 níveis nos outros 18 (53%). Cinco pacientes submeteram-se à quimioterapia anti-neoplásica pré-operatória.

Tabela 1

Estadiamento clínico (UICC 1987)

Estádio clínico	N (34)	% (100)
I	20	58,8
IIA	10	29,4
IIB	2	5,9
IIIB	1	2,9
Tx	1	2,9

Antes da alta hospitalar, realizava-se uma punção aspirativa de seroma axilar e os pacientes eram orientados a retornarem duas vezes por semana para avaliação e aspiração de seroma.

RESULTADOS

Uma média de 16,4 linfonodos foram excisados, variando de 3 a 35. Os linfonodos axilares estiveram comprometidos em 7 casos (20,6%). Duas pacientes tiveram metástases em mais de 3 linfonodos.

A duração do seroma axilar variou de 5 a 60 dias, com uma média de 20 dias (tabela 2). Apenas 2 pacientes necessitaram punções aspirativas após 30 dias de operados. O número médio de aspirações foi de 6,3 (variação de 1 a 17). Em alguns casos, onde a cirurgia foi realizada através de duas incisões, houve a necessidade de algumas aspirações em mama.

A alta hospitalar ocorreu dentro de até 48 horas após a cirurgia na maioria dos casos (tabela 3). Apenas 3 pacientes permaneceram hospitalizados acima deste período, sendo que isto deveu-se a motivos de natureza social.

As outras complicações ocorridas após a cirurgia foram: infecção, 4 (11,7%); deiscência de sutura axilar, 4(11,7%); e enfisema subcutâneo, 1 (2,9%) caso. Dentre os 4 casos com infecção, 3 foram do tipo celulite erisipelóide, sendo que houve a resolução após a instituição de antibioticoterapia oral. Uma paciente apresentou a

Tabela 2

Duração do seroma (em dias)

Duração do seroma (dias)	N (34)	% (100)
Até 10	7	20,6
11 a 20	10	29,4
21 a 30	15	44,1
Acima de 30	2	5,9

Tabela 3

Alta hospitalar após a cirurgia (em horas)

Alta hospitalar (horas)	N (32)	% (100)
24 H	11	34,4
48 H	18	56,2
Acima de 48 H	3	9,4

*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

TAXOTERE[®]

docetaxel

A EXPRESÃO MÁXIMA EM QUIMIOTERAPIA

EFICÁCIA

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

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

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

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

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

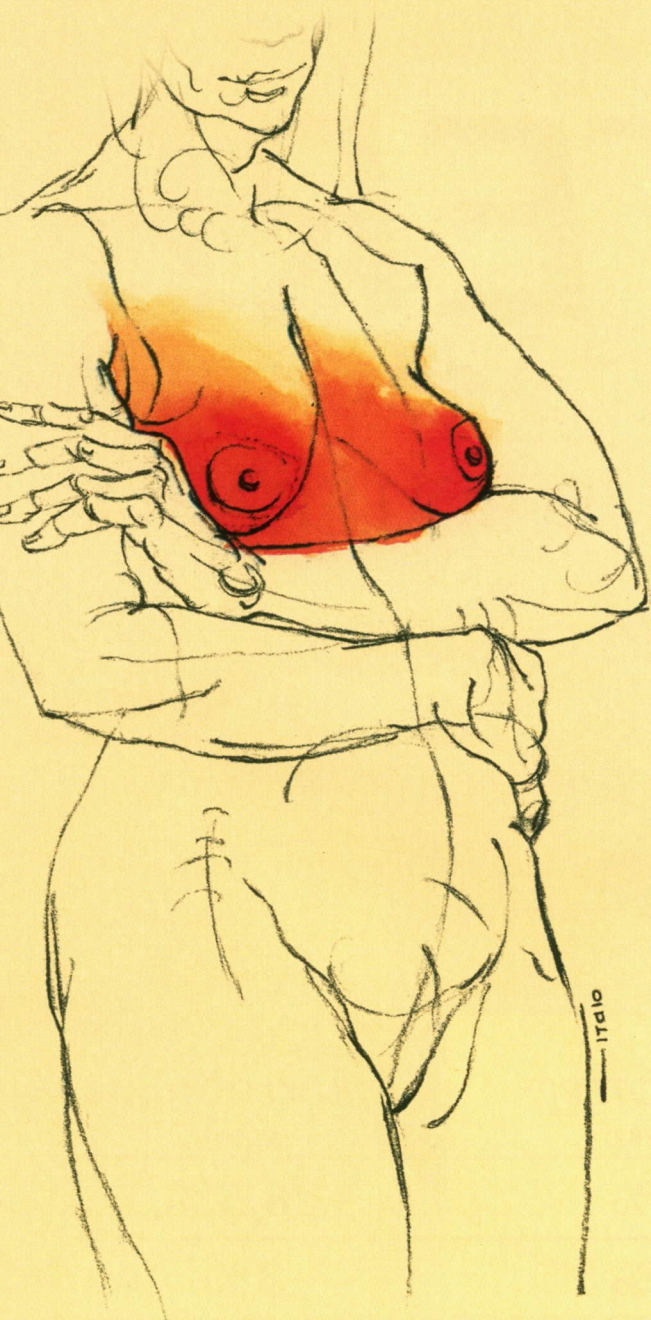
PRÉ-MEDICAÇÃO:
16 mg/dia de dexametasona, VO durante 5 dias, iniciando-se um dia antes do início da administração de **Taxotere[®]**.



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

Consultar informações sobre produto em outra página desta revista.

RHODIA FARMA
RHÔNE - POULENC RORER



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 o tratamento tópico da metástase cutânea *miltefosina*

formação de abscesso em axila, tendo sido prontamente drenado e também houve a completa resolução sem maiores conseqüências. A deiscência de sutura axilar esteve presente em 4 casos, sendo apenas parcial e com resolução espontânea em 3 pacientes, porém foi total em um caso. Esta última paciente era obesa, com mamas muito volumosas e a cirurgia foi realizada com apenas uma incisão. Este caso requereu debridamento e ressutura da ferida operatória. Uma semana após a ressutura, ocorreu uma nova deiscência, desta feita parcial e de pequena monta, sendo que encontrava-se em curativos e evoluindo com cicatrização por segunda intenção, isto 30 dias após a cirurgia. Uma paciente apresentou, no período pós-operatório imediato, quadro de enfisema subcutâneo que infiltrou as regiões adjacentes à axila, porém regrediu totalmente de maneira espontânea em menos de 48 horas.

DISCUSSÃO

A linfadenectomia axilar para pacientes com carcinomas invasores de mama potencialmente curáveis tem sido vista mais como um procedimento de estadiamento do que uma intervenção terapêutica³. O custo, morbidade e baixa probabilidade de envolvimento linfonodal em tumores pequenos são alguns dos fatores que têm levado alguns autores a abandonar este procedimento ou limitar seu uso para pacientes selecionados^{4,12}. Entretanto, não existe nenhum teste ou sinal que pode prever com elevada acurácia a ocorrência de metástases para linfonodos axilares⁷. Nos dias atuais, a dissecação axilar tem sido considerada parte integral no tratamento conservador do câncer de mama, porém esta abordagem tem se tornado mais limitada, ou seja, apenas dos níveis I e II^{11,12}. Tendo em vista o fato das metástases axilares constituírem o principal fator prognóstico em pacientes com câncer de mama invasivo e potencialmente curável, temos considerado a linfadenectomia axilar como um procedimento rotineiro. Acreditamos que, em um futuro próximo, um teste diagnóstico como a linfocintilografia pré-operatória, ou o mapeamento linfático com corante vital, ou a combinação de ambos, possa vir a identificar pacientes com axila negativa e que conseqüentemente não requerem uma dissecação axilar.

Nossos resultados confirmam os achados de Jeffrey e col.⁶ e Siegel e col.¹¹ onde não é necessário usar um dreno de sucção a vácuo na axila após dissecação axilar por câncer de mama, quando fazendo parte de tratamento conservador. Entretanto, temos utilizado o sistema de drenagem a vácuo após mastectomia para aproximar os retalhos cutâneos da parede torácica.

A formação de seroma axilar no pós-operatório pode ocorrer mesmo quando o dreno de sucção é utilizado. Para a dissecação axilar feita em conjunto com a conservação da mama, Inwang e col.⁵ mostraram que 28% (12/43) das pacientes requereram aspiração após a remoção do dreno quando a drenagem era inferior a 20 ml em 24 horas, sendo que 49% (20/41) requereram aspiração se o dreno era arbitrariamente removido após 5 dias independentemente da quantidade drenada. Somers e col.¹³, também realizando cirurgia conservadora por câncer de mama, avaliaram prospectivamente a drenagem com aspiração a vácuo por um período de 24 horas comparada com a não-drenagem da axila e constataram que 73,1% (79/108) das pacientes com drenagem requereram punções aspirativas. Sem a drenagem, 89,1% (106/119) submeteram-se a aspirações. Portanto, a drenagem da axila a curto ou a longo tempo não elimina a necessidade de punções aspirativas de seroma axilar. No nosso material, as aspirações foram necessárias em 100% (34/34) dos casos, mas houve a resolução, em até 30 dias, em 94,1% (32/34) dos casos.

Na série de Jeffrey e col.⁶, apenas 42% (35/81) das pacientes submeteram-se a aspiração de seroma axilar, pois não realizavam a punção rotineiramente e sim apenas quando havia desconforto local. Uma parcela dos casos submeteu-se à ultra-sonografia axilar seriada e, nestes casos, o exame mostrou a completa resolução do seroma em no máximo 4 meses.

As nossas complicações, 11,7% (4/34) infecciosas, 11,7% (4/34) de deiscência de sutura e 2,9% (1/34) de enfisema subcutâneo, foram aceitáveis. Em todos os casos, com medidas adequadas, obteve-se bons resultados. Acreditamos que o único caso com deiscência total de sutura não deveu-se à formação de seroma e sim a tração excessiva sobre a sutura, pois tratava-se de paciente obesa e com mamas muito volumosas.

Em nossa série, os pacientes apreciaram a ausência de um dreno axilar. Embora nenhuma comparação formal tenha sido feita com pacientes onde o sistema de drenagem foi usado, houve uma grande satisfação pela liberdade de movimentos e pelo convívio social imediatamente após a cirurgia, geralmente restringidos pela presença do dreno.

A linfadenectomia axilar em conjunto com a conservação da mama pode ser realizada satisfatoriamente sem a utilização de dreno axilar. Existe uma previsível formação de seroma, com ou sem o uso do sistema de drenagem. Mesmo sem a drenagem, a resolução do seroma ocorre em um período de tempo razoável. Acreditamos que, quando os pacientes são informados pré-operatoriamente, a não utilização do dreno axilar é uma conduta aceitável e que acarreta maior conforto pessoal no período pós-operatório.

KEY WORDS

Breast cancer;
Conservative surgery;
Axillary drainage.

ABSTRACT

AXILLARY LYMPHADENECTOMY WITHOUT AXILLARY DRAINAGE IN BREAST CONSERVATION CANCER SURGERY

From July 1996 to June 1997, 32 patients with 34 breast invasive carcinomas undergoing segmentectomy with simultaneous axillary lymph node dissection. No axillary drain was placed. There were 31 women, and there was 1 man. The age ranged 26 to 73 years (media = 46). Level I and II axillary lymph node dissection was performed in 16 cases, and a full axillary dissection was made in the other 18 cases. The surgery was performed with one incision in 13 cases, and was made with two incisions in 21 cases. All the patients required axillary seroma aspiration, ranged 1 to 17 aspirations (media = 6,3). The seroma duration ranged 5 to 60 days (media = 20). The other complications of the surgery were: infection, 4 (11,7%); partial dehiscence of the suture, 3 (8,8%); total dehiscence of the suture, 1 (2,9%); and subcutaneous emphysema, 1 (2,9%) case. The authors conclude that the axillary lymph node dissection in conjunction with breast conservation surgery can be performed without axillary drainage. This technique doesn't rise the morbidity and allows the patient greater personal comfort.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CALAIS G, BERGER C, DESCAMPS P et al. Conservative treatment feasibility with induction chemotherapy, surgery, and radiotherapy for patients with breast carcinoma larger than 3 cm. *Cancer* 1994; 74: 1283-1288.
2. FISHER B, REDMOND C, POISSON R et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 320: 820-828.
3. FISHER B, WOLMARK N, BAUER M et al. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152: 765-772.
4. GRECOM, AGRESTI R, RASELLI R, GIOVANAZZI R, VERONESI U. Axillary dissection can be avoided in selected breast cancer patients: analysis of 401 cases. *Anticancer Research* 1996; 16: 3913-3918.
5. INWANG R, CHAUDARY MA, HAMED H, FENTIMAN IS. A controlled trial of short-term versus standard axillary drainage after axillary clearance and iridium implant treatment of early breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 1991; 73: 326-328.
6. JEFFREY SS, GOODSON III WH, IKEDA DM, BIRDWELL RL, BOGETZ MS. Axillary lymphadenectomy for breast cancer without axillary drainage. *Arch Surg* 1995; 130: 909-913.
7. KINNE D. Controversies in primary breast cancer management. *Am J Surg* 1993; 166: 502-508.
8. LICHTER AS, LIPPMAN AS, DANFORTH DN et al. Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1992; 10: 976-983.
9. National Institutes of Health Consensus Development Conference Consensus Statement. Early Stage Breast Cancer. Bethesda, Md: National Institutes of Health. 1990; 8(6).
10. SCHWARTZ GF, BIRCHANSKY CA, KOMARNICKY LT et al. Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer* 1994; 73: 362-369.
11. SIEGEL BM, MAYZEL KA, LOVE SM. Level I and II axillary dissection in the treatment of early stage breast cancer: an analysis of 259 consecutive patients. *Arch Surg* 1990; 125: 1144-1145.
12. SILVERSTEIN MJ, GIERSON ED, WAISMAN JR et al. Axillary lymph node dissection for T1a breast for carcinoma: is it indicated? *Cancer* 1994; 73: 664-667.
13. SOMERS RG, JABLON LK, KAPLAN MJ, SANDLER GL, ROSENBLATT NK. The use of closed suction drainage after lumpectomy and axillary node dissection for breast cancer. *Ann Surg* 1992; 215: 146-149.
14. VERONESI U, ZUCALI R, DEL VECCHIO M. Conservative treatment of breast cancer with the Q.U.A.R.T. technique. *Word J Surg* 1985; 9: 676-681.

Endereço para correspondência:

Racso Yule Queiroz

SEP/SUL - Eq. 714/914 - Ed. Santa Maria - Salas 128/129
70390-145 - Brasília - DF



Sérgio Tessaro
Jorge Umberto Béria
Elaine Tomasi
Dércio P. Zerwes
José D. Becker
Cláudio Vieira

Trabalho realizado na Faculdade
de Medicina Universidade Federal
de Pelotas.

AMAMENTAÇÃO E CÂNCER DE MAMA NA ZONA SUL DO RIO GRANDE DO SUL: UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE

Rev bras Mastol 1997; 7:155-162

UNITERMOS

Câncer de mama;
Amamentação;
Estudo de caso-controle.

RESUMO

Vários estudos epidemiológicos colocam em controvérsia a relação do aleitamento materno e o câncer de mama. Para investigar esta relação em nosso meio, utilizou-se um delineamento de caso-controle, com dois tipos de controles, emparelhados por idade. De março de 1995 a julho de 1996, foram identificados 172 casos de câncer de mama em mulheres de 20 a 60 anos, 516 controles hospitalares e 270 controles de vizinhança. As principais variáveis estudadas foram a ocorrência da amamentação e o tempo da amamentação. Foi realizada análise multivariada, através de regressão logística condicional, para controle de fatores de confusão. Entre os casos, registrou-se uma recusa e quatro perdas (2,9%); entre os controles, 14 recusas (3,5%). Não foi encontrado efeito protetor da amamentação para o câncer de mama. A razão de odds (RO) para quem amamentou foi de 0,8 (IC 95% 0,5-1,4) comparando-se com os controles hospitalares e de 0,5 (IC 95% 0,2-1,2) com os de vizinhança. Para as mulheres que amamentaram por seis meses ou menos, a razão de odds foi de 1,0 (IC 95% 0,6-1,8) em relação aos controles hospitalares e de 0,5 (IC 95% 0,2-1,2) aos de vizinhança. Nas mulheres que amamentaram por mais de 25 meses, a razão de odds foi de 1,0 (IC 95% 0,6-1,9) e 0,5 (IC 95% 0,2-1,3) comparando-se com o grupo de controle hospitalar e de vizinhança respectivamente.

INTRODUÇÃO

A observação de que a paridade precoce oferece redução do risco para o câncer de mama indica que os fatores reprodutivos e hormonais apresentam papel importante na prevenção desta neoplasia. O período de maior efeito dos hormônios na glândula mamária ocorre na puberdade, durante a gravidez e lactação, influenciando as alterações celulares.

A relação entre fatores reprodutivos e risco para o câncer de mama tem sido extensivamente estudada, principalmente os fatores: idade da mulher ao ter o primeiro filho, paridade, idade da menarca e idade da menopausa.

Muito tem sido escrito sobre fatores de risco para o câncer de mama, mas pouco sobre o que fazer para moderar esses efeitos. A prevenção do câncer de mama é difícil porque diversos fatores são endógenos e assim dificultam a intervenção. O câncer de mama é responsável por 24% de todas as neoplasias malignas e pelo óbito de 49.000 mulheres por ano nos EUA. Para o ano 2000, estão estimados mais de um milhão de casos novos por ano. É a neoplasia mais comum em mulheres na faixa etária de 45 a 65 anos, sendo pouco menos de 5% dos casos em mulheres abaixo de 30 anos. A curva de incidência tem dois picos: aos 50 e aos 70 anos. Esta doença, no Brasil, é responsável por 15% dos óbitos femininos.

Durante a lactação, sucedem modificações que protegem a mulher do câncer de mama. Segundo Fentiman, este efeito protetor resulta da liberação de células, transformadas pela produção láctea, que inibe o crescimento celular e o surgimento de clones pré-malignos, além da ocorrência de trocas secretoras e pouca proliferação celular¹⁰. São escassas as referências na literatura sobre o porquê da menor ocorrência do câncer de mama na lactação.

O aleitamento materno tem suma importância na nutrição e no desenvolvimento infantil. Na cidade de Pelotas (RS), a prevalência de aleitamento materno até os seis meses de idade, entre 1982 e 1993, foi de aproximadamente 30 a 38%.

Embora existissem estudos que evidenciaram uma associação protetora do aleitamento materno prolongado contra o câncer de mama, principalmente no período da pré-menopausa, muitos outros não encontraram este efeito⁸.

Portanto, pretende-se estudar a associação entre amamentação e câncer de mama, em mulheres da zona sul do RS.

MÉTODO

Efetuu-se estudo de caso-controle, utilizando-se dois grupos de controle: de base hospitalar e de vizinhança.

O objetivo, em utilizar dois tipos de controles, foi de diminuir os vieses e assim fortalecer os achados. A maioria dos estudos de caso-controle utilizam somente um tipo de controle. O estudo de caso-controle é o delineamento de escolha para doenças de evolução lenta, permitindo estudar vários fatores de risco para determinado desfecho⁸.

Amostra

O tamanho da amostra foi calculado com nível de confiança de 95% (teste bicaudal), poder de 80%, para detectar um risco relativo de 2 e prevalência de exposição à amamentação aos seis meses de 30%¹³. O número de casos necessários, acrescidos do percentual para perdas, recusas e controle de fatores de confusão, totalizou 150, na razão de três controles para cada caso.

Foram entrevistados 172 casos entre 20 e 60 anos de idade, residentes na zona sul do Rio Grande do Sul (Brasil), 516 controles hospitalares para todos os casos e 270 controles de vizinhança, para os casos residentes na zona urbana de Pelotas.

As perdas e recusas ficaram assim distribuídas: entre os casos, uma recusa e quatro perdas (2,9%), entre os controles 14, sendo quatro hospitalares e 10 de vizinhança (3,5%). Entre os controles hospitalares e de vizinhança, a proporção foi de 0,8% e 2,7% respectivamente.

Foram excluídas 83 mulheres com câncer de mama cuja idade era superior a 60 anos por ocasião da coleta de dados. Optou-se por excluí-las devido à idade e ao difícil recordatório, principalmente em relação ao tempo de amamentação.

Definição da exposição

As entrevistadas forneceram informações para caracterizar a ocorrência de amamentação e o tempo de aleitamento materno. A variável tempo de amamentação, foi coletada da seguinte maneira: anotava-se o tempo de amamentação (em meses) que a mãe efetuou para os filhos que teve, como: o primeiro filho, segundo filho, terceiro, quarto e quinto filho. No Quadro 1 estão relacionadas as variáveis estudadas com suas escalas.

Seleção dos casos

Foram incluídos todos os casos incidentes de câncer de mama, com idade entre 20 e 60 anos, recrutados de março de 1995 a julho de 1996, nos hospitais, centros de radioterapia, de quimioterapia e de anatomia patológica de Pelotas e Rio Grande. Foram excluídas somente as mulheres com idade superior a 60 anos.

Seleção dos controles

Foi utilizado o emparelhamento por idade, com amplitude de mais ou menos cinco anos. Quando o caso era do perímetro urbano de Pelotas, selecionaram-se seis controles (três hospitalares e três de vizinhança). Para os de outros municípios e zona rural de Pelotas, utilizaram-se apenas três controles hospitalares. Os diagnósticos que motivaram as hospitalizações, em ordem decrescente, foram: as doenças clínicas agudas (19,2%), cirurgias (12,8%), doenças traumatológicas (9,9%), pneumonia (9,9%), asma brônquica (9,7%), sinusites (9,1%), úlcera péptica (8,7%), pielonefrites (8,5%), gastroenterites (8,5%) e neoplasias malignas não ginecológicas (3,7%).

Para os controles de vizinhança, as entrevistadoras, de costas para a residência do caso, seguiam para a direita e batiam de casa em casa, até encontrar os três controles correspondentes.

Quadro1

Variáveis e escalas utilizadas no estudo de caso-controle de câncer de mama. Zona Sul, RS, 1995-96.

Categorias	Variáveis	Escalas
Socioeconômicas	renda familiar em salários mínimos	contínua
	escolaridade (anos completos)	discreta
Demográficas	idade (em anos)	contínua
	cor da pele (branca ou não branca)	dicotômica
	residência (urbana ou rural)	dicotômica
	estado civil (casada ou solteira)	dicotômica
Antecedentes familiares	câncer de mama	dicotômica
Antecedentes pessoais	biópsia por lesão benigna nas mamas	dicotômica
Reprodutivas	idade ao primeiro filho	contínua
	número de filhos	discreta
	contraceptivos orais	dicotômica e contínua
	pré-menopausa	dicotômica
	menopausa	contínua
Amamentação	ocorrência (sim, não)	dicotômica
	tempo de aleitamento (em meses)	contínua

Os controles hospitalares foram obtidos através de seleção das alas do hospital; quando o número de mulheres hospitalizadas excedia a três no mesmo dia, selecionava-se aleatoriamente também o número do quarto e, eventualmente, o leito.

Coleta de dados

Tanto para os casos como para os controles foi aplicado um questionário padronizado e pré-codificado, incluindo variáveis sociodemográficas, reprodutivas, história de amamentação e antecedentes de patologias mamárias. O questionário incluía, ainda, informações sobre as variáveis de confusão (quadro 1).

A equipe foi constituída de cinco entrevistadoras e cinco supervisores, um em cada local de recrutamento para identificar os casos e seus controles, com endereços e idade. Todos os controles foram entrevistados em um período máximo de até três meses após a identificação dos casos.

Modelo de análise

O modelo de análise foi realizado com a introdução simultânea de todos os potenciais fatores de confusão: escolaridade, renda familiar, cor da pele, estado civil, local de residência, idade da menarca, número de abortos, idade da mulher ao nascimento do primeiro filho, número de

filhos, idade da menopausa, uso de contraceptivos orais, história de lesão benigna nas mamas e antecedentes familiares de câncer de mama.

Após este procedimento, selecionaram-se todas as variáveis com $p < 0,2$, que permaneceram no modelo para obter-se as razões ajustadas.

Inicialmente, realizou-se a limpeza dos dados coletados através da análise da amplitude e distribuição das variáveis em estudo e da consistência entre elas. A seguir, as distribuições dos fatores em estudo foram calculados para os casos e controles, assim como as respectivas razões de odds, seus intervalos de confiança de 95% e teste de significância. Para estas duas abordagens foram utilizados os programas estatísticos SPSS 6.0 for WINDOWS e EPIINFO.

A seguir, os dados foram observados através da análise multivariada, utilizando-se a técnica de regressão logística condicional, de acordo com o procedimento de Breslow e Day³, observando-se os valores brutos e ajustados. Além disso, procedeu-se à análise bivariada para verificar a existência de interação entre os fatores.

As variáveis contínuas foram analisadas como tal, verificando-se a tendência linear e, posteriormente, como categóricas, o Teste de Razão de Verossimilhança (TRV). Os valores ignorados, quando menores de 10%, foram acrescidos às categorias de referência na análise multivariada.

RESULTADOS

Dentre os 172 casos incidentes de câncer de mama, 90 casos (52,3%) foram de Pelotas e 82 casos (47,7%) de municípios vizinhos.

Em relação à idade, os casos ficaram assim distribuídos: 9,3% com $\leq$ 35 anos, 30,8% de 36 a 45 anos e 59,9% acima de 45 anos. Os controles foram emparelhados com mais ou menos cinco anos de diferença dos casos correspondentes e ficaram assim distribuídos: $\leq$ 35 anos de idade (81 controles; 10,3%), de 36 a 45 anos (261 controles; 32,2%) e acima de 45 anos (444 controles; 56,5%). A média de idade, tanto para os casos como para os controles, foi 47 anos.

Realizou-se o controle de qualidade através de reentrevistas de 5% dos casos e dos controles respectivos. Para cada 15 casos encontrados, selecionava-se um e efetuava-se a reentrevista. Também foi aplicado o teste de Kappa, para verificação de concordância inter-observador (tabela 1). O objetivo era verificar a qualidade das entrevistas e da seleção.

Os índices obtidos indicam excelente concordância entre os entrevistadores e supervisores, reforçando a qualidade dos dados coletados.

As características dos casos e controles estão nas Tabelas 2 e 3. Entre os controles hospitalares, o risco ajustado para o câncer de mama nas mulheres com alta escolaridade foi duas vezes maior: RO = 2,3 (IC95% 1,1-4,6), com p-valor para tendência linear de 0,026, comparadas com mulheres sem escolaridade. As nulíparas igualmente apresentaram associação positiva para o câncer de mama, com razão de odds de 2,6 (IC95% 1,4-4,8), com p-valor para tendência linear de 0,003, quando relacionadas às mulheres com primeiro filho antes dos 30 anos. Além disso, entre as mulheres com história de lesão benigna nas mamas, a razão de odds foi de 2,3 (IC95% 1,0-4,2), com p-valor 0,025. Nas mulheres com mais de

quatro filhos, houve efeito protetor para o câncer de mama, razão de odds de 0,2 (IC95% 0,2-0,6) comparando com as nulíparas, entre controles hospitalares e de 0,3 (IC95% 0,1-0,9) entre os de vizinhança. As mulheres com antecedentes familiares de câncer de mama apresentaram três vezes mais risco para o câncer de mama quando comparadas com controles hospitalares e duas vezes mais quando comparadas com controles de vizinhança (RO 3,1 (IC95% 1,9-5,1) e 2,0 (IC95% 1,0-3,8) respectivamente.

Entre os controles de vizinhança ocorreu risco significativo para mulheres com idade da menopausa igual ou superior a 45 anos, com razão de odds de 4,1 (IC95% 1,7-9,6) e p-valor para tendência de 0,007, quando a categoria de referência foi a de mulheres na pré-menopausa. Entre as mulheres solteiras, o risco de câncer de mama foi de 2,5 vezes maior do que para as casadas (IC95% 1,2-5,2).

A maioria das mulheres estudadas amamentaram seus filhos: 67,4% dos casos, 79,7% dos controles hospitalares e 80,4% dos controles de vizinhança. Quanto ao tempo de amamentação, a proporção de mulheres que amamentaram seis meses ou menos foi 22,7% entre os casos, 24,6% entre os controles hospitalares e 24,1% entre os controles de vizinhança. A proporção de mulheres que amamentaram por tempo igual ou superior a dois anos foi de 19,8% entre os casos, 25,4% entre os hospitalares e 23,3% entre os controles de vizinhança (tabela 4).

Para as mulheres que amamentaram seus filhos, a razão de odds foi de 0,8 (IC95% 0,5-1,4) com os controles hospitalares e de 0,5 (IC95% 0,2-1,2) com os controles de vizinhança. Entre os casos que amamentaram por seis meses ou menos, comparados com quem nunca amamentou, a razão de odds foi de 1,0 (IC95% 0,6-1,8) entre os controles hospitalares e de 0,5 (IC95% 0,2-1,2) entre os de vizinhança. Entretanto, a razão de odds foi semelhante entre os dois tipos de controle, para o aleitamento entre 13 e 24 meses: 0,8 (IC95% 0,4-1,2 e 0,3-2,3). Já para as mulheres que amamentaram por mais de 25 meses, a razão de odds novamente foi de 1,0 (IC95% 0,6-1,9) e 0,5 (IC95% 0,2-1,3) para controles hospitalares e de vizinhança, respectivamente (tabela 4).

DISCUSSÃO

Os resultados mostraram não haver associação protetora para o câncer de mama entre as mulheres que amamentaram seus filhos, comparadas com as que não o fizeram. Os resultados são semelhantes nos controles hospitalares e nos de vizinhança.

Tabela 1

Índices obtidos pela comparação de variáveis coletadas pelos entrevistadores e pelos supervisores. Zona Sul, RS, 1995-96.

Variável	Controles hospitalares	Controles de vizinhança
Caso e controle	1	1
Lesão benigna nas mamas	0,82	0,90
Amamentação	0,76	0,82

Tabela 2
Distribuição de casos de câncer de mama e seus controles, conforme variáveis selecionadas.
Zona Sul, RS, 1995-96

Variável	Casos n=172		Controles Hospitalares n=516		Casos n=90		Controles de Vizinhança n=270	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Anos de escola								
0	25	14,5%	117	22,7%	12	13,3%	29	10,7%
1 a 7	86	50,0%	290	56,2%	40	42,2%	152	56,3%
≥ 8	61	35,5%	109	21,1%	38	44,4%	89	33,0%
Estado civil								
Casada	130	75,6%	434	84,1%	66	73,3%	238	88,1%
Solteira	42	24,4%	82	15,9%	24	26,7%	32	11,9%
Primeiro filho (anos)								
≤ 30	118	68,3%	438	84,9%	75	72,2%	224	83,0%
≥ 31	18	10,5%	36	7,0%	7	7,8%	18	6,7%
Nulípara	36	20,9%	42	8,1%	18	20,0%	28	10,4%
Número de filhos								
Nenhum	36	20,9%	42	8,1%	18	21,1%	28	10,4%
1	29	16,9%	70	13,6%	15	16,7%	42	15,6%
2	36	20,9%	125	24,2	20	20,0%	53	19,6%
3	35	20,3%	93	18,0%	17	18,9%	74	2,4%
4 ou mais	36	20,9%	186	36,0%	20	23,3%	73	27,0%
Lesão benigna								
Não	154	89,5%	488	94,6%	80	88,9%	258	95,6%
Sim	18	10,5%	28	5,4%	10	11,1%	12	4,4%
Antecedentes familiares de câncer de mama								
Não	131	76,2%	465	90,1%	72	80,0%	231	85,6%
Sim	41	23,8%	52	9,9%	18	20,0%	39	14,4%
Menopausa (anos)								
Pré	83	48,3%	252	48,8%	41	45,6%	158	58,5%
< 45	27	15,7%	121	23,4%	19	21,1%	46	17,0%
≥ 45	62	36,0%	143	27,7%	30	33,3%	66	24,4%

Optou-se por incluir dois tipos de controle para cada caso: hospitalar e de vizinhança. Este procedimento, apesar de não ser muito freqüente na literatura consultada, é o mais indicado, principalmente quando se pretende reforçar os resultados obtidos e diminuir o viés de seleção, o mais importante nos estudos de caso-controle¹⁸. Entre as limitações do estudo podemos salientar que, em relação ao recordatório, a ocorrência da amamentação é na maioria das vezes num período distante do surgimento do câncer de mama. Também se sabe que as mulheres com câncer de mama tendem a recordar mais os fatos, do que os controles¹³.

A amostra de casos com controles de vizinhança ficou com poder de 75% ao invés dos 80% propostos inicialmente, devido a limitações logísticas.

O grau de concordância dos dados obtidos por supervisores e entrevistadoras, verificado através do teste de Kappa, apresentou-se excelente e revelou um adequado controle de qualidade na coleta dos dados. Para evitar o viés do entrevistador, as entrevistas dos casos e de seus respectivos controles foram realizadas pela mesma entrevistadora. Além disso, as proporções similares de mulheres que amamentaram entre os dois grupos de controles atestam a adequação dos procedimentos de sua

Tabela 3
Razões de odds brutas e ajustadas para câncer de mama conforme variáveis selecionadas. Zona Sul, RS, 1995-96

Variável	Controles Hospitalares			Controles de Vizinhança		
	ROB	ROA	IC 95%	ROB	ROA	IC 95%
Anos de escola			p*= 0,026			p*=0,177
0	1,0	1,0	—	1,0	1,0	—
1 a 7 anos	1,4	1,3	(0,7-2,3)	0,6	0,5	(0,2-1,4)
≥ 8 anos	2,8	2,3	(1,1-4,6)	1,1	0,9	(0,3-2,7)
Estado Civil			p=0,477			p=0,016
Casada	1,0	1,0	—	1,0	1,0	—
Solteira	1,7	1,2	(0,7-1,9)	2,7	2,5	(1,2-5,2)
Primeiro filho			p*=0,003			p*=0,210
< 30 anos	1,0	1,0	—	1,0	1,0	—
≥ 31 anos	1,8	1,4	(0,7-2,8)	1,3	1,0	(0,3-2,9)
Nulípara	3,1	2,6	(1,4-4,8)	3,2	2,5	(0,9-6,7)
Número de filhos			p*=0,000			p*=0,002
0	1,0	1,0	—	1,0	1,0	—
1	0,5	0,5	(0,2-0,9)	0,5	0,8	(0,2-1,2)
2	0,3	0,3	(0,1-0,6)	0,3	0,4	(0,1-1,0)
3	0,5	0,4	(0,2-0,8)	0,4	0,4	(0,1-1,2)
4 ou mais	0,2	0,3	(0,2-0,6)	0,3	0,3	(0,1-0,9)
História de lesão benigna			p=0,025			p=0,010
Não	1,0	1,0	—	1,0	1,0	—
Sim	2,1	2,3	(1,0-4,2)	2,7	3,9	(1,4-11,2)
Antecedentes familiares de câncer de mama			p=0,000			p=0,044
Não	1,0	1,0	—	1,0	1,0	—
Sim	2,8	3,1	(1,0-5,1)	1,8	2,0	(1,0-3,8)
Menopausa (anos)			p*=0,291			p*=0,007
Pré	1,0	1,0	—	1,0	1,0	—
< 45 anos	0,8	0,7	(0,4-1,3)	2,2	2,3	(1,1-5,0)
≥ 45 anos	1,5	1,4	(0,8-2,5)	3,4	4,1	(1,7-9,6)

ROB- razão de odds bruta

ROA- razão de odds ajustada entre as variáveis acima e renda, cor da pele, residência, menarca e abortos
p: p-valor; p*: p-valor para tendência linear; IC95% intervalo de confiança de 95%

seleção; 79,7% nos controles hospitalares e de 80,4% nos de vizinhança.

Os achados foram semelhantes tanto no grupo hospitalar como no grupo de vizinhança e concordam com outros estudos^{4,17,19,25}. Entretanto, alguns estudos de caso-controle mostraram efeito protetor^{12,13,14,18}. Os valores das razões de odds são menores nos controles de vizinhança do que nos hospitalares. A mudança da razão de odds bruta para ajustada, entre os controles hospitalares, deve-se basicamente ao estado civil e a idade do primeiro filho. Possivelmente, a seleção dos controles

hospitalares foi menos representativa dos casos que os dos controles de vizinhança.

Byers e col.⁵ e Tiernan e col.¹⁸ encontraram efeito protetor somente nas mulheres na pré-menopausa. Estudos de coorte como os de London e col.¹⁷ e Michels e col.¹⁹, não referiram efeito protetor em nenhum momento dos seus estudos.

As mudanças nos comportamentos relacionados ao aleitamento, que ocorrem em todo o mundo, não somente podem agir sobre os padrões de aleitamento (leite natural

Tabela 4

Razão de odds e intervalo de confiança de 95%, para casos de câncer de mama e controles, segundo amamentação e tempo de amamentação. Zona Sul, RS, 1995-96

Variável	Casos n=172				Controles Hospitalares n=516				Casos n=90				Controles de vizinhança n=270			
	n	%	n	%	ROB	IC95%	ROA	IC95%	n	%	n	%	ROB	IC95%	ROA	IC95%
Amamentação																
Não	56	32,6%	105	20,3%	1,0	—	1,0	—	29	32,2%	53	19,6%	1,0	—	1,0	—
Sim	116	67,4%	411	79,7%	0,5	(0,4-0,8)	0,8	(0,5-1,4)	61	67,8%	217	80,4%	0,4	(0,2-0,8)	0,5	(0,21,2)
								p=0,970								p=0,120
Tempo de amamentação																
Nunca	56	32,6%	105	20,3%	1,0	—	1,0	—	34	37,8%	53	19,6%	1,0	—	1,0	—
≤ 6 meses	39	22,7%	127	24,6%	0,8	(0,5-1,3)	1,0	(0,6-1,8)	19	21,1%	65	24,1%	0,5	(0,2-0,9)	0,5	(0,2-1,2)
7-12 meses	21	12,2%	77	14,9%	0,5	(0,3-1,0)	0,9	(0,4-1,8)	9	10,0%	54	20,0%	0,4	(0,2-2,0)	0,3	(0,1-1,0)
13-24 meses	22	12,7%	76	14,7%	0,7	(0,4-1,2)	0,8	(0,4-1,6)	10	11,1%	35	12,9%	0,7	(0,3-1,5)	0,8	(0,3-2,3)
≥ 25 meses	34	19,8%	131	25,4%	0,6	(0,4-1,0)	1,0	(0,6-1,9)	18	20,0%	63	23,3%	0,5	(0,2-1,0)	0,5	(0,2-1,3)

ROB: Razão de odds bruta

ROA: Razão de odds ajustada para : estado civil, idade do primeiro filho, paridade, idade da menopausa, história familiar de câncer de mama e lesão benigna

p: p-valor; p*: p-valor para tendência linear; IC95%- Intervalo de confiança de 95%

X leite artificial), bem como em sua duração. Esta diversidade poderia estar influenciando os diferentes efeitos encontrados neste e em outros estudos.

Assim, pode-se concluir que permanece controversa a associação entre o aleitamento materno e o câncer de mama, havendo necessidade de mais estudos sobre o tema.

KEY WORDS

Breast cancer;
Breast feeding;
Case-control study.

ABSTRACT

BREAST FEEDING AND BREAST CANCER IN THE SOUTH OF RIO GRANDE DO SUL: A CASE-CONTROL STUDY

Several epidemiological studies put in controversy the relationship between breastfeeding and breast cancer. To investigate this relationship in our social environment, a case-control study was carried out, with two types of controls. For the cases in the Southern Rio Grande do Sul region three hospital controls were selected as well as three more from the neighbourhood for people who lived in Pelotas urban area. From March 1995 to July 1996, 172 cases of breast cancer in women between 20 and 60 years old were detected, in the same way that 516 hospital and 270 neighbourhood controls matched by age were accomplished through interviews. The main variables studied were breastfeeding and breastfeeding period. A multivaried analysis was made through conditional regression, in order to control for confounding factors. Among the cases, one refusal and four losses were registred (2,9%) and among the controls 14 refusals (3,5%). No breastfeeding protecting effect for breast cancer was found. The odds ratio (OR) for those who have breastfed was 0,8 (CI95% 0,5-1,4) among hospital controls and 0,5 (CI95% 0,2-1,2) among the ones from the neighbourhood. For women who have breastfed for six months or less, the odds ratio was 1,0 (CI95% 0,6-1,8) for hospital controls and 0,5 (CI95% 0,2-1,2) for the neighbourhood (controls). In women who breastfed over 25 months, the odds ratio was 1,0 (CI95% 0,2-1,9) for the former and 0,5 (CI95% 0,2-1,3) for the latter, respectively.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARROS FC, VICTORA CG, VAUGHAN JP. Breastfeeding and Socioeconomic status in Southern Brazil. *Acta Pediatr Scand* 1986; 75: 558-562.
2. BORING CC, SQUIRES TS, TONG T, MONTGOMERY S. Cancer statistics 1994. *J Clinical Cancer* 1994; 44: 7-26.
3. BRESLOW NE, DAY NE. Statistical methods in cancer research. Volume 1 - The analysis of case-control studies. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France: 1980; 84-103.
4. BRINTON AL, POSTICHMAN A, SWANSON CA et al. Breastfeeding and breast cancer risk. *Cancer Cases and Control*. 1995; 6: 199-208.
5. BYERS T, GRAHAM S, RZEPKA T et al. Lactation and breast cancer. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 664-674.
6. CHAGAS RC. Aspectos populacionais do câncer de mama. *Rev bras de Mastol* 1994; 3: 11-616.
7. COHEN J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas* 1960; 20: 37-46.
8. COUSENS S, BALTHAZAR J. Selection of controls. In: *Case Control Studies, Theory and practice with special references to developing countries*. 1996: 34-39.
9. EPI Info Versão 6.02. A database, and statistics system for epidemiology on microcomputers. World Health Organization. Genebra, Suíça.
10. FENTIMAN I. Causas de câncer de mama. Diagnóstico e tratamento do câncer inicial da mama. São Paulo: Artes Médicas, 1993: 1-13.
11. FREUDENHEIN LJ, MARSHAL RJ, GRAHAM S et al. Exposure to breastmilk in infancy and breast cancer. *Epidemiology* 1994; 5: 324-31.
12. HARRIS RJ, LIPPMAN EM, VERONESI U, WILLET W. Review articles in breast cancer. *The N Engl J Med*, 1992; 5: 319-328.
13. HORTA BL, OLINTO MT, VICTORA CG, BARROS FC, GUIMARÃES P. Amamentação e padrões alimentares em crianças de duas coortes de base populacional no Sul do Brasil: tendências e diferenciais. *Cadernos de Saúde Pública*. 1996; 12: 43-49.
14. HULKA SB, STARK TA. Breast cancer: cause and prevention. *Lancet* 1995; 346: 883-887.
15. LA VECCHIA C, RAMAZZOTTI V et al. Cancer mortality in Italy: An Overview of age-specific and age standardized trends from 1955 to 1984. *Tumori* 1990; 1: 76-87.
16. LANDES JR, KACH GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977; 33: 159-174.
17. LONDON JS, COLDITZ AG, STAMPFER JM et al. Lactation and risk of breast cancer in cohort of US women. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 17-26.
18. MC TIERNAN A, THOMAS DB. Evidence for protective effect of lactation on risk of breast cancer in young women. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 353-358.
19. MICHELS KB., WILLETT WC, ROSNER BA et al. Prospective assessment of breastfeeding and breast cancer incidence among 89 887 women. *Lancet* 1996; 347: 431-436.
20. MILLER AB, BULBROOK RD. UICC multidisciplinary project on breast cancer: the epidemiology, aetiology and prevention of breast cancer. *Intern J Cancer* 1986; 37: 173-177.
21. PETO KSE. Breast cancer and breastfeeding: five cases. *J Hum Lact* 1995; 3: 205-209.
22. RUSSO J, RUSSO HI. The etiopathogenesis of breast cancer prevention. *Cancer Letters* 1995: 81-89.
23. SPSS for Windows, Statistical package for the social sciences. Release 6.1. Chicago: SPSS Inc. 1986.
24. UK National Case-Control Study Group breast feeding and risk of breast cancer in young women. *Br J Med* 1993; 307: 17-19.
25. WHO collaborative study of neoplasms and steroid contraceptives, breast cancer and prolonged lactation. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 619-26.
26. YOO YK, TAJIMA K, KUROIISHI T et al. Independent Protective effect of lactation against breast cancer: A Case-Control Study in Japan. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 726-33.

Endereço para correspondência:

Sérgio Tessaro
Rua Padre Anchieta 4390
96015-420 – Pelotas-RS



Jean Carlos de Matos
Yherar Lavic Serrano Guerin
Márcia Barcaro
Marcelo Marsillac Matias
Diego de Mendonça Uchôa
Antônio Carlos K. Piitten
José Antônio Cavaleiro
Carlos Henrique Menke
Jorge Villanova Biazus

AVALIAÇÃO DO EXAME ANATOMOPATOLÓGICO DE CONGELAÇÃO NO DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE MAMA

Rev bras Mastol 1997; 7:163-168

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

UNITERMOS

Câncer de mama;
Anatomopatológico de congelação;
Biópsia de mama.

RESUMO

Este é um estudo retrospectivo de pacientes pertencentes ao Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que tiveram indicação de exame anatomopatológico transoperatório de congelação para confirmação e/ou diagnóstico de doença maligna de mama e, se positivo, para avaliação das margens cirúrgicas. O estudo abrangeu todos os exames realizados durante o período de janeiro de 1993 a dezembro de 1994. Procuramos avaliar a sensibilidade e a especificidade do exame anatomopatológico de congelação tanto para o diagnóstico de câncer de mama como para a avaliação das margens cirúrgicas. A amostra constituiu-se de 47 pacientes cuja média de idade foi de 54,7 anos, sendo a maioria da raça branca (93,6%). O diagnóstico de carcinoma de mama foi realizado em 74,4% das pacientes do estudo. A sensibilidade e a especificidade do exame anatomopatológico de congelação no diagnóstico de doença maligna, quando comparadas com o resultado final em parafina, foram de 100%. Em relação à avaliação das margens, a sensibilidade do exame transoperatório foi de 76% e a especificidade de 100%. A acurácia do exame foi de 77,1%. Com os dados presentes no estudo e os descritos na literatura, podemos concluir que o exame anatomopatológico transoperatório de congelação continua tendo um importante papel na conduta cirúrgica das neoplasias mamárias.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente na mulher brasileira, atingindo-a preferencialmente após os 40 anos de idade, embora nos últimos anos tenha se observado um fenômeno a nível

mundial, ainda inexplicado, que é o aumento sensível de sua incidência em faixas etárias mais jovens¹⁰.

O Rio Grande do Sul possui a maior taxa de câncer de mama do Brasil, com aumento gradual de sua incidência nos últimos 40 anos, confirmando uma tendência de

elevação constatada nas grandes metrópoles e em países desenvolvidos. Apesar de todos os investimentos feitos na tentativa de melhorar os índices de morbimortalidade, tem-se obtido pouco aumento na sobrevida geral das pacientes, conseguindo-se apenas elevar a capacidade de diagnosticar precocemente as lesões mamárias.

A história clínica, a mamografia e a avaliação citológica permanecem como o principal meio diagnóstico do câncer de mama em nível ambulatorial. As biópsias incisionais ou excisionais de lesões suspeitas são largamente utilizadas para a confirmação do diagnóstico⁵. A combinação desses três métodos de investigação forma o tripé diagnóstico dessa entidade, com uma frequência de apenas 0,7% de falsos-negativos. A biópsia sob anestesia geral, com exame anatomopatológico transoperatório de congelação, é prática rotineira e bem estabelecida, apresentando baixo índice de falsos-negativos e, principalmente, de falsos-positivos^{2,7,13,15}. Assim, é sempre recomendável a sua realização, mesmo quando métodos menos invasivos, como a punção por agulha fina (PAF) ou, mais recentemente, a punção biópsia histológica (*Core-Biopsy*), já indicam a presença de neoplasia, pois uma outra importante finalidade deste exame é a avaliação das margens em cirurgias conservadoras.

O exame anatomopatológico de congelação, idealmente, deve ser realizado com o cirurgião ou auxiliar acompanhando o patologista, para fornecer as informações clínicas do paciente, a orientação espacial da peça cirúrgica e, por fim, o objetivo do exame. Dessa forma, proporciona-se maior segurança, agilidade e entendimento tanto para o cirurgião quanto para o patologista, além de possibilitar um tratamento melhor à paciente.

Quando se suspeita de carcinoma e que seja necessária a realização de uma biópsia de congelação e, possivelmente, um procedimento cirúrgico de grande porte, a paciente já deverá estar completamente investigada e preparada, física e emocionalmente, para essa possibilidade⁹.

São raros os diagnósticos anatomopatológicos de congelação incorretos, quando as decisões são postergadas na eventualidade de incerteza. As entidades mais associadas a erro no diagnóstico são hiperplasia atípica versus carcinoma intraductal, carcinoma lobular *in situ*, adenose esclerosante, adenose florida e cicatriz radial⁷.

O índice de falsos-positivos do exame anatomopatológico de congelação é extremamente pequeno, porém o fato de poder interferir diretamente no manejo e na morbidez cirúrgica faz com que o exame transoperatório de congelação deva ser correta e criteriosamente realizado pelo patologista, sempre

procurando confrontar os dados clínicos com a macroscopia da peça e com os exames citológico e histológico transoperatórios.

O objetivo deste trabalho foi avaliar o valor da sensibilidade e especificidade do exame anatomopatológico de congelação, com relação ao diagnóstico e à avaliação das margens cirúrgicas, nos casos onde houve indicação de cirurgia no Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Como objetivos secundários, analisamos as mamografias e os exames citopatológicos destas pacientes, comparando-os com o exame anatomopatológico (AP) convencional.

MÉTODO

Foi realizado um estudo retrospectivo, controlado e populacional que envolveu 47 pacientes. Não houve estratificação por idade, nível socioeconômico ou raça. Foram incluídas todas as pacientes com indicação de biópsia de mama acompanhada de exame anatomopatológico de congelação por apresentarem lesões suspeitas. O estudo foi desenvolvido no período de janeiro de 1993 a dezembro de 1994.

As pacientes foram atendidas no Serviço de Mastologia do HCPA por médicos residentes do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia. Todas as indicações de exame transoperatório foram confirmadas pelos médicos contratados e/ou professores do Serviço de Mastologia, baseados no exame físico e achados mamográfico e citológico. As participantes do projeto foram informadas sobre a rotina de investigação e tratamento nos casos suspeitos de câncer de mama. Houve consentimento para a realização do procedimento, pois, em todos os casos, existiam indícios de malignidade. As pacientes, antes da biópsia mamária, foram submetidas à rotina do Serviço de Mastologia, que consiste de avaliação clínica e mamográfica, investigação citológica e exames subsidiários e algumas pacientes traziam exames realizados fora deste hospital. Todas as pacientes receberam acompanhamento psicológico a partir da indicação do procedimento e foram posteriormente internadas para sua realização. O material obtido nas biópsias foi enviado imediatamente ao Serviço de Anatomia Patológica e de Citopatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre para a realização do exame transoperatório de congelação da peça cirúrgica. Todos os resultados dos exames de congelação foram confrontados posteriormente com o exame convencional em parafina para confirmação do diagnóstico. Os resultados foram analisados em banco de dados EPIINFO.

RESULTADOS

A idade média das pacientes incluídas no estudo foi de 54,7 anos, variando de 36 a 82 anos. Das 47 pacientes, 6 (12,7%) tinham menos de 40 anos e 27 (57,4%) entre 40 e 59 anos. A raça predominante foi a branca com um total de 44 (93,6%) pacientes, sendo as 3 restantes da raça negra (6,3%). A idade média das pacientes que tiveram diagnóstico de doença benigna foi de 49,6 anos e a idade média das pacientes que tiveram diagnóstico de doença maligna foi de 56,4 anos.

Entre as 47 pacientes, 35 receberam o diagnóstico transoperatório de carcinoma de mama (74,4%) e em 12 (25,5%) encontrou-se uma lesão benigna (figura 1). Os casos benignos diagnosticados foram, em ordem decrescente: fibroadenoma (três casos); alteração fibrocística e adenose esclerosante (dois casos cada) e adenoma da lactação, lipoma, hiperplasia ductal atípica, cicatriz fibrosa e tecido mamário involutivo (um caso cada). Os 35 casos com diagnóstico histológico de doença maligna foram distribuídos da seguinte forma: 33 casos de carcinoma ductal infiltrante; um carcinoma lobular infiltrante e um carcinoma intraductal com doença de Paget associada (tabela 1).

Das 47 pacientes incluídas no estudo, 26 foram submetidas à punção com agulha fina durante a fase de investigação para avaliação por exame citopatológico (CP). Em duas destas pacientes, o CP foi insatisfatório, em 7 foi negativo e em 17 foi positivo para células malignas. Das 26 pacientes que realizaram o CP, 22 tiveram diagnóstico de câncer de mama pelo anatomopatológico (AP) definitivo, sendo encontrados 5 falsos-negativos e um falso-positivo no citopatológico. Tratava-se, este falso-positivo, de um fibroadenoma em uma paciente de 39 anos. Consideramos, para o cálculo de especificidade e sensibilidade, os resultados insatisfatórios como resultados negativos, já que estas pacientes continuariam a investigação quando o resultado insatisfatório fosse encontrado. Obtivemos uma sensibilidade de 77,3% e uma especificidade de 90% para o CP.

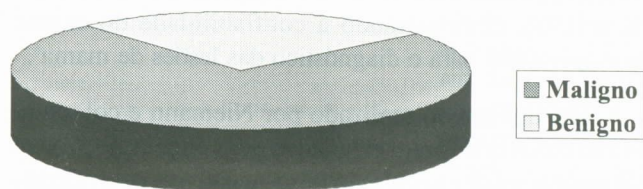


Figura 1 - Distribuição de casos benignos e malignos. N=47

Tabela 1

Distribuição de frequência das lesões benignas e malignas

Benignas		
Fibroadenoma	3	6,38
Alteração fibrocística	2	4,25
Adenose esclerosante	2	4,25
Adenoma da lactação	1	2,13
Lipoma	1	2,13
Hiperplasia ductal atípica	1	2,13
Cicatriz fibrosa	1	2,13
Tecido mamário involutivo	1	2,13
Malignas		
Carcinoma ductal infiltrante	33	70,21
Carcinoma lobular infiltrante	1	2,13
Carcinoma com doença de Paget	1	2,13
Total	47	100%

Das 47 pacientes estudadas, só foi possível resgatar resultados mamográficos em 41 delas. O achado mamográfico mais frequentemente encontrado, com 25 casos (61%), foi a presença de nódulo mamário suspeito; microcalcificações com 14,6%; e área suspeita, distorção do parênquima mamário, ausência de sinais sugestivos de carcinoma e exame normal com 4,9% cada.

Com relação ao diagnóstico de câncer de mama pelo AP de congelação, objetivo principal de estudo, não houve erro no diagnóstico de positividade, ou seja, o AP de congelação foi positivo para o câncer de mama somente nas pacientes que realmente apresentavam doença maligna. Comparando-se os AP de congelação e de parafina, observou-se uma sensibilidade e uma especificidade de 100% para o AP de congelação no diagnóstico de carcinoma mamário.

Em relação à avaliação das margens cirúrgicas, 27 casos foram confirmados no diagnóstico entre o AP de congelação e o AP com parafina, dentre os 35 casos de neoplasia maligna, obtendo-se uma concordância em 77,1% dos casos analisados. Nos 8 casos restantes, o AP de congelação indicou margens cirúrgicas livres, as quais foram dadas, no AP de parafina (definitivo), como comprometidas e/ou exúguas (22,8%). Em outras palavras, observaram-se, no estudo, 8 casos falsos-negativos no AP de congelação para avaliação das margens cirúrgicas. Nesses 8 casos em que ocorreu discordância, haviam 7 carcinomas do tipo ductal infiltrante e um carcinoma

lobular. Finalmente, não houve nenhum caso falso-positivo na avaliação de margens cirúrgicas pelo AP de congelação. Comparando os AP convencional e de congelação em relação à avaliação das margens cirúrgicas, obtivemos uma sensibilidade para o AP de congelação de 76%, especificidade de 100%, valores de probabilidade pós-teste positivo de 96% e de probabilidade pós-teste negativo de 90%.

DISCUSSÃO

A biópsia sob anestesia geral, com AP de congelação é prática rotineira, sendo sempre recomendável, pois possibilita tratar as pacientes em somente uma etapa, diminui tanto a ansiedade destas na espera de uma confirmação histológica como também os custos hospitalares e os riscos inerentes a uma segunda intervenção cirúrgica.

As complicações do procedimento ficam limitadas à dor local, que raramente requer analgesia, existindo casos raros de hemorragias ou hematomas locais, e que em geral são bem tolerados pelas pacientes. Algumas pacientes podem, entretanto, tornar-se bastante apreensivas, o que freqüentemente é contornado com a explanação sobre a doença e o procedimento cirúrgico, além do devido acompanhamento psicológico⁵.

No passado, muitas pacientes com suspeita clínica de uma massa mamária eram submetidas diretamente ao AP de congelação e, quando esse resultava positivo para doença maligna, sofriam imediatamente cirurgia definitiva⁸. Esses procedimentos acarretavam, na paciente e na própria equipe médica, uma ansiedade muitas vezes desnecessária, pois muitos casos não precisariam, logo após o resultado da congelação, de um procedimento de grande porte. Na atualidade, os exames mamográfico e citopatológico ajudam em muito a contornar esse problema. O exame transoperatório de congelação continua a ter seu papel bem estabelecido, fazendo parte da rotina principalmente quando há discordância entre a clínica, a radiologia e a citopatologia⁹.

Mais recentemente, autores têm relatado a dificuldade de realização de exames transoperatórios em lesões menores de 1,0 cm e lesões macroscopicamente invisíveis^{3,4,14}. Nas lesões pequenas, existe uma dificuldade de diferenciação diagnóstica maior entre patologias malignas precoces e algumas benignas como a adenose e lesões complexas esclerosantes. Nesses casos, além da necessidade de se preservar tecido adequado para possível pesquisa de receptores hormonais, o risco de falsos-

positivos é maior. Em lesões ou adensamentos com microcalcificações, onde não se observam áreas de aspecto maligno, à macroscopia ou exame de congelação, existe o risco de uma amostragem equivocada e, conseqüentemente, de um falso-negativo, além de possíveis margens comprometidas. Vários dados da literatura apontam para a necessidade do patologista utilizar e correlacionar os achados citológicos e histológicos transoperatórios no sentido de aumentar a acurácia do exame, como nos fibroadenomas com atipias, tumores filóides, adenoma da lactação, carcinomas intraductais, carcinomas esquirrosos e carcinomas mucinosos. Em nosso serviço, não temos observado tal dificuldade com freqüência, pois é nossa rotina que o patologista utilize todos os recursos necessários para o diagnóstico, valendo-se do diálogo com o cirurgião, da história clínica da paciente e dos achados citopatológicos e anatomopatológicos transoperatórios.

Avaliando-se os resultados obtidos, podemos observar que o AP de congelação, em nosso centro, permite um diagnóstico correto das lesões de mama. Em nossa casuística, não houve caso de falso-positivo ou falso-negativo no diagnóstico do câncer de mama. Comparando-se os AP de congelação em relação aos de parafina, observou-se uma sensibilidade e especificidade de 100% para o diagnóstico de carcinoma mamário. Em nosso estudo, observamos 12 pacientes que apresentaram doença benigna na mama pelo exame de congelação e, em todas, houve concordância com o AP convencional. Em outras palavras, quando as lesões eram benignas na congelação também o eram na parafina.

Em um estudo realizado por Hou e col., foram analisados os resultados de 549 biópsias com AP de congelação, comparando-os com o AP convencional. Esses autores encontraram uma sensibilidade de 99,1% e uma especificidade de 100% para o diagnóstico de câncer de mama. Apesar de nossa amostra ser significativamente menor à estudada por Hou e col. e pequena para chegarmos a conclusões definitivas, encontramos resultados de sensibilidade e especificidade similares e até mesmo superiores no que se refere ao diagnóstico de câncer de mama. Esse mesmo autor encontrou uma importante correspondência entre os AP de congelação e convencional ($K = 0,98$), demonstrando a confiabilidade do exame transoperatório para o diagnóstico das lesões de mama⁶.

Em um estudo realizado por Niemann e col. entre os 310 casos que foram estudados por congelação, houve 3 diagnósticos de congelação falso-negativos, equivalendo a uma sensibilidade de 96% e uma taxa de falso-negativo de 1%. Esses achados indicam que um exame macroscópico cuidadoso combinado com congelação

seletiva, somente nos casos contendo lesão macroscópica maior que 1 cm, aumentaria a acurácia do exame de congelação. Esse mesmo estudo dá suporte estatístico para recomendações prévias, de que o exame de congelação deveria ser limitado a casos com lesões macroscópicas maiores que 1 cm¹¹. Bianchi e col. concluem com seus resultados que a técnica de exame de congelação em lesões de mama não palpáveis deve ser considerada um procedimento diagnóstico válido e confiável, particularmente em lesões detectáveis na mamografia como uma opacidade e identificável no exame macroscópico de um espécime cirúrgico¹. Noguchi e col. relatam que a avaliação de margens cirúrgicas através de congelação resultou em uma acurácia diagnóstica de 87%, uma sensibilidade de 96% e um especificidade de 84%. Em relação ao estudo axilar, uma acurácia diagnóstica de 97%, uma sensibilidade de 67% e uma especificidade de 100% foram alcançadas no diagnóstico de envolvimento de linfonodos axilares na congelação. Nesse trabalho foi concluído que o exame histológico transoperatório de congelação poderia ser útil na determinação do envolvimento de margens cirúrgicas e de linfonodos axilares nos pacientes com câncer de mama¹². Speights relata que congelação feita em biópsia de lesões de mama, que são macroscopicamente benignas, não auxilia no diagnóstico final e poderia induzir ao erro, principalmente em função de uma taxa aumentada de falsos-negativos¹⁴.

Podemos aferir, apesar da pequena amostra, que a avaliação das margens cirúrgicas através do AP de congelação não nos permitiu identificar adequadamente, em 8 dentre 35 casos, se havia comprometimento durante o exame transoperatório. Neste estudo, encontramos uma sensibilidade de 76%, um resultado muito baixo se levarmos

em conta que a não identificação desse comprometimento poderia ocasionar dificuldades no manejo do caso. Em retrospecto, observamos que, durante o período em estudo, as peças cirúrgicas analisadas no transoperatório eram submetidas à macroscopia, para o AP definitivo (parafina), por um médico diferente do que havia realizado o exame de congelação. Aliado a isto, os espécimes cirúrgicos de mastectomia, quando incisados a fresco (transoperatório), apresentam retração das margens cirúrgicas devido à consistência amolecida do tecido adiposo, podendo não ser reconhecida como tal após a fixação em formalina. Assim, essa poderia ser uma das causas da relativa baixa sensibilidade do exame das margens cirúrgicas que enfrentamos naquele período, o que foi contornado submetendo-se a peça de mastectomia a exame transoperatório (congelação) e definitivo (parafina) pelo mesmo patologista. Para aumentar a sensibilidade do exame, o patologista deve também realizar, antes de cortar a peça, um raspado citológico das margens cirúrgicas onde houver suspeita de comprometimento ou de exigüidade. Essa técnica é especialmente importante nos casos de setorectomias em que se identifica um componente intraductal na neoplasia, quando margens mais amplas seriam recomendáveis. Dessa forma, podemos ver a necessidade de diálogo entre o cirurgião e o patologista, com objetivo de obter uma correta orientação do espécime cirúrgico e de definir a margem cirúrgica mais próxima durante o transoperatório, como também é imperativo o emprego de uma correta técnica de exame anatomopatológico.

Concluimos, baseados em toda a literatura e mesmo em nosso estudo, que o AP transoperatório de congelação permanece como um dos meios mais seguros e rápidos de se obter o diagnóstico de lesões mamárias benignas ou malignas a fim de instituir o mais adequado tratamento.

KEY WORDS

Breast cancer;
Frozen section;
Breast biopsy.

ABSTRACT

EVALUATION OF FROZEN SECTION EXAM IN BREAST CANCER DIAGNOSIS

This is a retrospective study, where 47 patients from the Breast Unit of HCPA, who were submitted to surgical excision for frozen section pathological examination for breast tumors diagnosis and/or evaluation of excision margins, when cancer was the diagnosis. From January 1993 to December 1994, all patients submitted to a frozen section for breast tumor diagnosis were included. We were able to test the sensibility and the specificity for cancer diagnosis and to evaluate the surgical tumor-free margins at frozen section pathological examination. The group had a mean age of 54,7 years, and the great majority were caucasian females (93,7%). The diagnosis of breast cancer was confirmed in 74,4% at the frozen section, resulting a very reliable test, with a sensibility and specificity of 100% when faced with delayed and definitive pathological report. As far as surgical margins were involved or not, the frozen section pathological examination had a sensibility of 76% and a specificity of 100%, resulting in an accuracy of 77,1%. The present data and those from literature allow us to conclude that the frozen section still has a important role in the surgical management of the breast tumors.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BIANCHI S, VEZZOSI V, PALLI D, et al. Intraoperative histological study of nonpalpable lesions of the breast. *Chir Ital* 1995; 47(4): 9-14.
2. ESTEBAN JM, ZALOUDEK C, SILVERBERG SG. Intraoperative diagnosis of breast lesions. comparasion of cytologic with frozen sections technics. *Am J Clin Pathol* 1987; 88: 681-688.
3. FECHNER RE. Frozen section examination of breast biopsies: practice parameter. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 6-7.
4. FERREIRO JA, MYERS JL, BOSTWICK DG. Accuracy of frozen section diagnosis in surgical pathology: review of a 1-year experience with 24,880 cases at Mayo Clinic Rochester. *Mayo-Clin-Proc* 1995; 70(12): 1137-1141.
5. GONZALEZ E, GRAFTON WD, MORRIS DM, BARR, LH. Diagnosing breast cancer using frozen sections from tru-cut needle biopsies. Six-year Experience with 162 biopsies, with emphasis on outpatient diagnosis of breast carcinoma. *Ann Surg* 1985; 202: 696-701.
6. HOU MF, HUANG TJ, LIN HJ et al. Frozen section of diagnosis of breast lesions. *Kao Hsiung Ko Hsueh Tsa Chih* 1995; 11(11): 621-625.
7. KAUFMAN Z, LEW S, GRIFFEL B, DINBAR A. Frozen-section diagnosis in surgical pathology. A prospective analysis of 526 frozen sections. *Cancer* 1986; 57: 377-375.
8. LAYFIELD LJ, CHRISCHILLES EA, COHEN MB, BOTTLES K. The palpable breast nodule. A cost-effectiveness analysis of alternante diagnostic approaches. *Cancer* 1993; 72: 1642-1651.
9. MENKE CH, BIAZUS JV, CAVALHEIRO JA, RABIN EG. Patologia benigna da mama. In: Freitas F, Menke CH, Rivoire W. *Rotinas em Ginecologia*. 2ª ed. 1993:178-99.
10. MENKE CH, BIAZUS JV, CAVALHEIRO JA, RABIN EG. Patologia maligna da mama. In: Freitas F, Menke CH, Rivoire W, Passos EP. *Rotinas em Ginecologia*. 3ª ed. 1997:241-56.
11. NIEMANN TH, LUCAS JG, MARSH JR WL. To freeze or not to freeze. A comparasion of method for handling of breast biopsies with no palpable abnormality. *Am J Clin Pathol* 1996; 106(2): 225-258.
12. NOGUCHI M, MINAMI M, EARASHI M, et al. Intraoperative histologic assessment of surgical margins and lymph node metastasis in breast-conserving surgery. *J Surg Oncol* 1995; 60(3): 185-190.
13. ROSEN PP. Frozen section diagnosis of breast lesions. *Ann Surg* 1978; 187:17-19.
14. SPEIGHTS VO. Evaluation of frozen sections in grossly benign breast biopsies. *Mod Pathol* 1994; 7(7):762-765.
15. WEBBER BM. Frozen section: frozen attitudes. *J Surg Oncol* 1976; 8: 191-195.

Endereço para correspondência:

Jorge Villanova Biazus
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos 2350/sala 600 c – 6º andar
90035-003 – Porto Alegre - RS



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.

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.



TEL / FAX
0800-14-5577

Informações para a vida

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

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

NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A.
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



Maria Mitzi Brentani

Trabalho realizado na Faculdade
de Medicina da USP, em São Paulo.

FATORES DE CRESCIMENTO TUMORAIS

Rev bras Mastol 1997; 7:169-174

UNITERMOS

Fatores de crescimento;
Receptores;
Transdução do sinal.

RESUMO

Fatores de crescimento são polipeptídeos de pequeno peso molecular que colocam células quiescentes no ciclo celular. Classificam-se em famílias de acordo com sua similaridade estrutural e são denominadas de órgãos alvo da sua atividade biológica. Sua ação é mediada através da ligação a receptores transmembrânicos e o sinal é transduzido até o núcleo da célula. Um grupo grande de receptores apresenta em sua região citoplasmática uma atividade de tirosina quinase, a qual após a ligação do fator de crescimento por dimerização se autofosforila e recruta várias outras proteínas citosólicas envolvidas em sinalização ou adaptadoras e pode ativar a proteína *ras*. Esta fosforila uma cadeia de quinases, das quais uma transloca-se para o núcleo ativando vários fatores de transcrição importantes no deslançamento do ciclo celular, tais como *c-myc*, *jun* e *fos* toda esta seqüência é extremamente bem regulada. Expressão aumentada de fatores de crescimento, receptores truncados ativos na ausência do ligante, transdutores de sinal com capacidade independente de ativação da cadeia de quinases, ou expressão aumentada de fatores transcricionais podem ocasionar proliferação aumentada e conseqüente estabelecimento de neoplasia.

O crescimento das células normais de mamífero depende de sinais externos. O processo de comunicação celular inicia-se quando uma célula produz uma molécula sinalizadora que se liga especificamente a um receptor na célula-alvo. Estas moléculas sinalizadoras foram chamadas de fatores de crescimento e são peptídeos de baixo peso molecular, cuja função principal é colocar células quiescentes no ciclo celular.

Os fatores de crescimento foram denominados de acordo com o órgão-alvo de sua atividade biológica primeiramente descrito, mas sabe-se hoje que sua área de ação é muito mais extensa.

A família do EGF (fator de crescimento epitelial) inclui vários membros e a ela pertence o TGF- α (fator transformante de tumor α), assim chamado por ter sido primeiramente detectado em fibroblastos 3T3 transformados por vírus de sarcoma. Sabe-se hoje que além de tumores, pode ser extraído de tecidos normais, principalmente fetais. EGF e TGF- α funcionam via o mesmo receptor e influenciam o crescimento de um grande número de células epiteliais e mesenquimais. A anfiregulina e a heregulina que também pertencem a esta família têm seqüências homólogas ao EGF e foram implicadas no crescimento de células epiteliais mamárias.

O PDGF (fator de crescimento plaqueta derivado) é um mitogênio potente para células mesenquimais, produzido principalmente por megacariócitos, sendo expresso por células musculares lisas, endoteliais e células estromais no tecido mamário. O outro membro da família do PDGF é o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) que controla a angiogênese.

Insulina e os 2 fatores insulina-símile (IGF-1 e IGF-2) constituem outra família de fatores de crescimento. As estruturas do IGF-1 e IGF-2 são semelhantes à proinsulina. IGF-1 é produzido principalmente no fígado sob a ação do hormônio de crescimento (GH). IGF 1 e 2 usualmente estão presentes em quantidades significativas no plasma e são produzidos localmente em muitos tecidos. O maior papel do IGF-1 é o crescimento de mamíferos jovens. Em contraste IGF-2 é relativamente abundante em soro fetal e neonatal e declina após o nascimento, sendo expresso em vários tumores benignos como fibroadenomas.

Há pelo menos 9 tipos de fatores de crescimento de fibroblastos da família do FGF. Os membros mais conhecidos são a forma ácida (aFGF) e a forma básica (bFGF). São potentes mitógenos para células de origem mesenquimal, neuroectodermal e epidérmica.

O termo citocina é frequentemente usado para aqueles fatores de crescimento que têm efeito imunorregulatório. Vários fatores de crescimento hematopoiéticos foram identificados pela sua habilidade em sustentar o crescimento de várias colônias de células sanguíneas usando sistema de cultura em colônia. Foram chamados *colony stimulating factors* (CSFs). Os principais componentes desta família são o M-CSF responsável pelo crescimento da linhagem macrófágica; o G-CSF pelo da linhagem granulocítica e o GM-CSF por ambas. Na população linfóide os fatores de crescimento são denominados de interleucinas e vários membros desta família indicados por números (IL1, IL2 etc.) foram descritos.

Tipos diferentes de células podem sintetizar o mesmo fator, sugerindo que a síntese destes fatores não está confinada a órgãos endócrinos. Aparentemente os fatores de crescimento agem paracrinamente, ou seja, uma célula produz um fator de crescimento que agirá em outras células expressando o receptor apropriado. As mesmas células poderiam sintetizar o fator de crescimento e apresentar receptores, dentro de um mecanismo autócrino, que não aparece em células normais, mas pode existir em células neoplásicas dando a estas últimas, independência dos fatores regulatórios externos e resultando em proliferação aberrante^{19,20}.

Genes que codificam os fatores de crescimento raramente são mutados. Um exemplo clássico adveio da análise do oncogene *v-sis*, descoberto como o componente transformante do vírus de sarcoma de símio, e que codifica uma forma variante da cadeia B do PDGF. O fator de crescimento PDGF é composto de duas cadeias ligadas covalentemente por pontes dissulfeto - A e B - que se associam como homodímeros ou heterodímeros. As células transformadas pelo *v-sis* expressam em grandes concentrações a forma BB do PDGF a qual se liga aos receptores da mesma célula. Este modelo prediz que a habilidade do *v-sis* em transformar células autocrinamente depende da expressão de receptores de PDGF nestas células. Primatas injetados intracranialmente com *v-sis* desenvolvem astrocitomas. Muitas das linhagens estabelecidas de astrocitomas humanos expressam combinações de PDGF e do receptor de PDGF que poderiam ser a causa da transformação de células gliais⁹.

Aumento da expressão de fatores de crescimento, tais como TGF- α , EGF e heregulina, ocasionado em geral por amplificação dos genes é muito freqüente em diferentes tipos de tumor, incluindo o tumor de mama e poderia ser uma causa de transformação maligna¹⁴. Outra consequência do aumento da expressão de fatores de crescimento é a neovascularização, um evento crítico à medida que o tumor aumenta de tamanho. Aumento de fatores de crescimento angiogênicos como o VEGF e FGF pode exercer um papel importante na angiogênese do tumor. VEGF é super-regulado por hipoxia nas zonas de necrose¹⁶. Células endoteliais expressando o receptor de VEGF respondem ao excesso do fator de crescimento e surgem áreas de superproliferação endotelial que é uma das características dos tumores malignos.

Receptores de fatores de crescimento

A interação entre o fator de crescimento e a célula-alvo é mediada por receptores de superfície que estão inseridos na membrana celular e transduzem a mensagem do exterior até o DNA, usando segundos mensageiros.

Os receptores se caracterizam por apresentarem um domínio extracelular, um transmembrânico e um citoplasmático. O domínio extracelular é responsável pela ligação do ligante e a transmissão do sinal biológico ao domínio citoplasmático. Este sinal é transduzido via uma série de alterações moleculares até o núcleo da célula.

Um grupo grande de receptores de fatores de crescimento, tais como os receptores de EGF, TGF- α , IGF-I, NGF, PDGF e FGF, apresenta em sua região citoplasmática uma atividade de tirosina quinase que é

importante para a transdução do sinal, fosforilando outras quinases do tipo serina/treonina. Quando o fator de crescimento se liga ao receptor, através do domínio extracelular há a formação de dímeros de receptor, que induzem a transautofosforilação dos monômeros¹⁸.

O receptor ativado autofosforila liberalmente outras tirosinas adicionais, posicionadas em regiões não catalíticas do receptor. Outras proteínas se associam a estes últimos resíduos autofosforilados ligando-se via um domínio conservado chamado SH2. Este domínio deriva seu nome da homologia com uma região de uma tirosina quinase da proteína SRC (de sarcoma).

Uma das proteínas atacadadas é a GRB2 (growth factor receptor bound) a qual por sua vez possui regiões chamadas SH3 que se ligam a regiões ricas em prolina de uma pequena proteína denominada SOS a qual por sua vez liga-se a *ras*/GDP. A palavra SOS (son of sevenless) deriva da sua descoberta em drosófilas, onde se liga a uma tirosina quinase denominada *sevenless*.

A proteína *ras* (rat sarcoma) pertence à família das proteínas G, uma das quais está na via AMP cíclico. As proteínas *ras* de mamífero foram bem estudadas uma vez que mutantes de *ras* estão associados a muitos tipos de câncer.

Ras está ancorada na face citoplasmática da membrana plasmática e é biologicamente inativa quando associada a GDP. A afinidade de *ras* por GDP é muito alta e portanto a forma inativa de *ras* é muito estável. A proteína SOS induz *ras* a liberar GDP e associar-se a GTP que está presente em grandes concentrações dentro

da célula convertendo *ras* inativo a uma forma ativa (*ras*/GTP) por mudança conformacional. Na sua forma ativa *ras* interage com seu próximo alvo que é a proteína *raf* (também descoberta em sarcomas de rato).

A proteína *raf* fosforila a proteína *mek* (MAPK ou *mitose activating protein kinase*) na serina, a qual por sua vez, fosforila o MAP quinase ou ERK (*extracellular signal-regulated protein kinase*) na tirosina estimulando sua atividade quinásica e possibilitando a sua translocação para o núcleo, onde causa um aumento de expressão de mais de 100 genes diferentes os quais são chamados genes de resposta imediata (*early genes*) porque são induzidos antes da célula entrar na fase S e replicar seu DNA (figura 1)¹¹.

Alguns desses genes são fatores de transcrição que funcionam dentro do núcleo induzindo a expressão de genes específicos, a maior parte codificando proteínas envolvidas no ciclo celular. Estes genes de resposta imediata são normalmente regulados de duas maneiras: A). Por fosforilação de fatores preexistentes. Dois dos principais fatores envolvidos são *jun* (sarcoma aviário 17) e *myc* (mielocitomatose aviária), os quais já existem em G0 e são ativados por fosforilação induzida pela ERK. B) por aumento de transcrição. Neste segundo caso, ERK fosforila fatores de transcrição incluindo o fator responsivo a soro (SRF). Este se liga a uma sequência regulatória no DNA chamada de SER (elemento responsivo a soro) induzindo, por exemplo, a expressão de *fos* (osteosarcoma murino F). As proteínas codificadas pelos genes de resposta imediata induzem a transcrição dos genes de resposta tardia, os quais codificam proteínas do

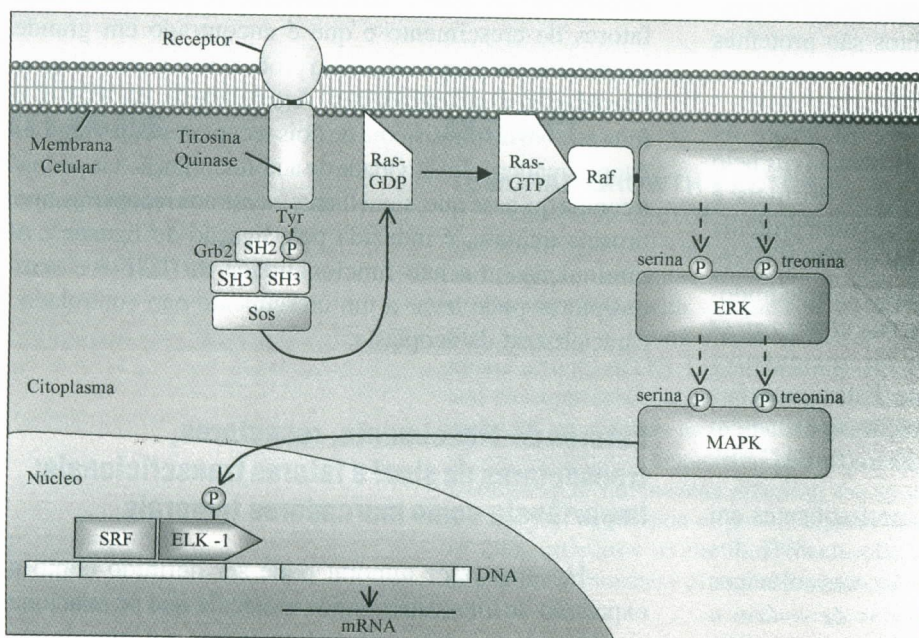


Figura 1 - Associação de proteínas sinalizadoras a um receptor tipo tirosina-quinase e transdução do sinal até o núcleo. A definição das siglas encontra-se apresentada no texto (adaptação da figura publicada no Molecular Oncology, editado por J. Michael Bishop e Robert A. Weinberg).

ciclo celular propriamente dito como ciclinas e quinases dependentes de ciclina.

Os genes que codificam esses receptores tornam-se oncogênicos quando mutados de tal maneira que o receptor permanece ativo mesmo na ausência do seu ligante. Um exemplo clássico é o do oncogene *erbB-1* (de eritroblastose aviária) que codifica uma proteína semelhante ao receptor do EGF mas cujo domínio extracelular está deletado, portanto o receptor alterado perdeu o controle exercido pelo ligante e é constitucionalmente ativo. Este oncogene é encontrado em tumores gliais grau III (astrocitoma anaplásico) e grau IV (glioblastoma multiforme)⁵.

O oncogene *neu*, originalmente foi identificado em neuroblastomas de rato e em sua forma normal codifica uma tirosina quinase transmembrânica muito semelhante ao receptor de EGF. O oncogene isolado do neuroblastoma tem uma mutação puntual que converte valina em ácido glutâmico. Esta mutação é suficiente para induzir dimerização e em consequência há ativação da atividade de proteína quinase sem estímulo do ligante.

O equivalente humano do *neu* é o *erbB-2* ou HER-2 que está frequentemente superexpresso e amplificado em câncer de mama, ovário e cabeça e pescoço. A proteína é estruturalmente normal mas nestes tumores *erbB-2* está autofosforilado e é constitucionalmente ativo. A alta densidade dos receptores na membrana favorece a ativação na ausência do ligante, que até o presente momento ainda não foi definido²⁴.

Além do receptor propriamente dito, outras proteínas envolvidas na transdução do sinal podem estar alteradas e uma delas é a *ras*. Há três genes *ras* diferentes, *H-ras*, *Ki-ras* e *N-ras* mas seus produtos são proteínas extremamente semelhantes.

Como foi explicado, fatores de *exchange* de nucleotídeos de guanina tais como o SOS ativam *ras* pelo acoplamento de GTP. Este, em situações normais é rapidamente hidrolisado pela interação com uma proteína GAP que tem atividade de hidrólise de GTP. Esta conversão recoloca *ras* na sua forma inativa impedindo-o de interagir com efetores posteriores tais como *raf*. O mecanismo mais comum da ativação do *ras* envolve mutação puntual nos próprios genes *ras*. Estas mutações têm um efeito comum: induzem substituições que mantêm a capacidade de ligar GTP, mas bloqueiam a ação da GAP³.

Mutações de *ras* são extremamente frequentes em cânceres humanos, *Ki-ras* aparece mutado em 89% dos carcinomas pancreáticos, em 40% dos cânceres colônicos mas em apenas 2 a 12% das neoplasias de ovário e raramente aparecem mutações em câncer de mama^{2,8,21}.

Dos fatores transcricionais, *myc* é um dos mais estudados. Em tumores, sua expressão pode desacoplar-se dos sinais mitogênicos reguladores, levando à expressão constitutiva de altos níveis da proteína *myc*. Amplificação do *myc* e genes relacionados (*n-myc* e *c-myc*) é um evento freqüente em alguns tipos de câncer humano como câncer de pulmão de pequenas células e neuroblastoma¹³. Somente 25% dos cânceres de mama expressam alta concentração de *myc*¹⁷.

A proteína *c-myc* ativa a expressão gênica e a proliferação quando dimerizada com a proteína *max*, uma vez que *myc* isolada não se liga ao DNA. A proteína *myc* é degradada rapidamente dentro da célula e *max* é estável. Superexpressão de *myc* distorce este equilíbrio aumentando a concentração de *myc-max* e contribuindo para a proliferação celular aberrante¹.

A característica mais importante das células cancerosas é a sua tendência à proliferação contínua em contraste com as células normais cuja proliferação é intermitente. O crescimento da célula normal é fortemente dependente da estimulação de sinais mitogênicos externos trazidas até estas células por fatores de crescimento fornecidos pelas células vizinhas. As células neoplásicas têm uma requisição reduzida de tal estimulação, uma vez que o sistema de transdução do sinal alterado, elimina a dependência dos mitógenos externos.

Células crescendo no complexo contexto tissular são bombardeadas por grande número de sinais inibitórios de crescimento. Um tipo de sinal antagônico do crescimento é emitido por membros da família do fator transformante de tumor β (TGF- β), também um polipeptídeo cujo mecanismo de ação é extremamente semelhante ao dos fatores de crescimento e que é encontrado em grande quantidade em plaquetas, sendo produzido por macrófagos, fibroblastos e queratinócitos. A sinalização do TGF- β é feita através de um sistema de dois receptores cujas regiões citoplasmáticas têm atividade de autofosforilação via serina/treonina quinase que, semelhantemente aos receptores tipo tirosina quinase, é induzida pela ligação do ligante²³. A diminuição ou a não funcionalidade do TGF- β e seus receptores pode levar a um crescimento não controlado, característico da neoplasia.

Fatores de crescimento, receptores, transdutores de sinal e fatores transcricionais: importância como marcadores tumorais

Um marcador tumoral pode ser definido como a expressão de uma determinada molécula que se relacione ao crescimento e desenvolvimento do tumor. Uma vez que

o envolvimento de fatores de crescimento e seus receptores bem como dos transdutores de sinal esteja muito bem delineado na fisiopatologia da neoplasia, em princípio eles deveriam servir como marcadores para o monitoramento da progressão dos tumores humanos. Alguns, de fato, podem ser utilizados como marcadores tumorais, mas a sua utilidade fica restrita a determinados tumores. Por exemplo, a expressão aumentada do *c-erbB-2* no tumor em relação ao tecido mamário não maligno pode ser utilizado como fator prognóstico adicional em câncer de mama, embora seja detectado em apenas 25% dos carcinomas de mama¹⁷ e correlacionar-se com uma resposta pobre a quimioterápicos e tamoxifeno¹⁵.

TGF- β exerce um efeito inibitório importante na proliferação ductal da mama normal. Paradoxalmente, pode haver um acúmulo de TGF- β na progressão do câncer de mama envolvendo, talvez, mutações na proteína ou no receptor respectivo⁴. Uma simples determinação qualitativa, sem verificação do efeito funcional, ainda não pode ser utilizada na prática clínica.

Resultados dos estudos que examinam a expressão do receptor de EGF (EGF-R) e seus ligantes em câncer de mama variam significativamente. Klyn e colaboradores compilaram dados de 40 diferentes séries de pacientes (N = 5232) e calcularam que em média 45% dos carcinomas de mama expressam EGF-R e 80% expressam um ou mais dos seus ligantes, EGF, TGF- α e heregulina¹⁰. A relevância da expressão destes fatores mitogênicos ainda não está muito clara. Células neoplásicas negativas para EGF-R, mas, continuando a

produzir fatores de crescimento da família do EGF, estimulam células estromais necessárias ao suporte do crescimento⁶. Uma correlação inversa consistente foi encontrada entre o receptor de estrógeno (ER) e o EGF-R¹⁶. Em contraste, EGF-R e ER são co-expressos em mama normal²², indicando que a conversão maligna associa-se a independência de pelo menos um desses marcadores. Particularmente importante em quimioprevenção, a expressão do EGF-R em células ductais dos aspirados de agulha em mulheres de alto risco (parentes de primeiro grau com câncer de mama, mastopatia pré-cancerosa) foi mais alta do que nos controles de baixo risco⁷.

Os produtos proteicos de *c-myc*, *c-fos* e *c-jun* são induzidos por estrógeno em carcinoma de mama e tamoxifeno inibe a expressão de *c-myc* durante o tratamento¹². Embora a expressão e a amplificação de *myc* estejam restritas ao pequeno número dos tumores de mama, há uma série de trabalhos associando a amplificação do *myc* com mau prognóstico⁴.

Embora fatores de crescimento e transdutores de sinal sejam importantes no desenvolvimento da patologia das neoplasias mamárias, apenas a detecção do *c-erbB-2*, do receptor de EGF e do *c-myc* podem presentemente fornecer informações prognósticas e assim mesmo em casos selecionados. O mesmo raciocínio aplica-se a outros tipos de neoplasia expressando outros marcadores genômicos. A expressão de *ras* mutado em praticamente 100% dos tumores pancreáticos elimina sua potencialidade discriminatória.

KEY WORDS

Growth factor;
Receptors;
Signal transduction.

ABSTRACT

TUMORAL GROWTH FACTORS

Growth factors (GFs) are small polypeptides which affect metabolic regulation and cell division. GFs are grouped into distinct families based on structural similarities and they are dominated according to their target cells. Most of their effects depend on the interaction with specific cell surface receptors. Several GFs bind to receptors that have the common characteristic of ligand-dependent tyrosine specific protein kinase activity (RTK). Ligand binding activates the GF receptors through dimerization and cross-phosphorylation of tyrosine residues. Several proteins involved in signalling pathways or adaptors are recruited. Many RTKs are coupled to *ras*. The active form of *ras* stimulate a sequential activation of protein kinases and the final signal is transduced to the nucleus affecting the synthesis of transcriptional factors as *myc*, *jun* and *fos*. Subversion of growth control in cancer can occur by increased production of GFs, alteration of the receptors, constitutive action of transcription factors or alteration of numbers of signal transduction.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMATI B, LAND H. *Myc-max-mad*: a transcription factor network controlling cell cycle progression, differentiation and death. *Curr Opin Genet Dev* 1994; 4: 102.
2. BERCHUCK A, KOHLER MF, BAST Jr. RC. Oncogenes in ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 813.
3. BOGUSKI MS, MCCORMICK F. Proteins regulating *Ras* and its relatives. *Nature* 1994; 366: 643.
4. DEVITA Jr VT, HELLMAN S, ROSENBERG SA. Cancer Principles & Practice of Oncology, In: Cancer of the breast. Philadelphia: Lippincott. 1997; 1541.
5. EKSTRAND AJ, LONGO N, HASNID MI. Functional characterization of an EGF receptor with a truncated extracellular domain expressed in glioblastoma with EGFR gene amplification. *Oncogene* 1994; 9: 2313.
6. ETHIER SP. Growth factor synthesis and human breast cancer progression. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 964.
7. FABIAN CJ, ZALLES C, KAMEL S, et al. Prevalence of aneuploidy, overexpressed ER, and overexpressed EGFR in random breast aspirates of women at high and low risk for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 30: 263.
8. FEARON ER, VOGELSTEIN B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759.
9. GARRETT JS, COUGHLIN SR, NIMAN HL, et al: Blockade of autocrine stimulation in simian sarcoma virus-transformed cells reverses down-regulation of platelet-derived growth factor receptors. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 7466.
10. KLIJN JGM, BERNIS PMJJ, SCHMITZ PI, FOEKENS JA. The clinical significance of epidermal growth factor receptor (EGF-R) in human breast cancer: a review on 5232 patients. *Endocr Rev* 1992; 13: 3.
11. LEGER R, KREBS EG. The MAPK signaling cascade. *FASEB J.* 1995; 9: 726.
12. LEROY X, ESCOT C, BROWILLET JP, et al. Decrease of *c-erbB-2* and *c-myc* mRNA levels in tamoxifen-treated breast cancer. *Oncogene* 1991; 6: 431.
13. MARCU KB, BOSSONE SA. PATEL AJ. *Myc* function and regulation. *Annu Rev Biochem* 1992; 61: 809.
14. MENDELSON J, HOWLEY PM, ISRAEL M.A. AND LIOTTA LA. The molecular basis of cancer. In: DICKSON RB & LIPPMAN ME. Molecular basis of breast cancer. Philadelphia: Saunders. 1995; 358.
15. MUSS HB, THOR AD, BERRY DA et al. *C-erbB-2* expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N England J Med* 1994; 330: 1260.
16. NAGAIMA, BUTUGANO O, LOGULO A, BRENTANI MM. Expression of growth factors, protooncogenes and p53 in nasopharyngeal angiofibromas. *Laryngoscope* 1996; 106: 190.
17. OSHIMA CTF, NAGAIMA, MARQUES LA, Brentani MM. Analysis of *c-myc* mRNA expression in primary breast carcinomas with clinical follow-up. *International J. Oncology* 1995; 6: 719.
18. SCHLESSINGER J, ULRICH A. Growth factor signaling by receptor tyrosine kinases. *Neuron* 1992; 9: 383.
19. SPORN MB ROBERTS AB. Peptides growth factors and their receptors II. New York, Berlin, Heidelberg, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona Budapest: Springer-Verlag. 1991.
20. SPORN MB, ROBERTS AB. Peptides growth factors and their receptors I. New York Berlin, Heidelberg, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona Budapest: Springer-Verlag. 1991
21. TADA M, YOKOSUKA O, OMATA M, OHTO M, ISONO K. Analysis of *ras* gene mutation in biliary and pancreatic tumors by polymerase chain reaction and direct sequencing. *Cancer* 1990; 66: 930-935.
22. VAN AGTHOVEN T, TIMMERMANS M, FOEKENS JA, DORSSERS LCJ, Henzen-Logmans SC. Differential expression of estrogen, progesterone and epidermal growth factor receptors in normal, benign, and malignant human breast tissues using dual staining immunohistochemistry. *Am J Pathol* 1994; 144: 1238.
23. WEINER DB, LUI J, COHEN JA. A point mutation in the neu oncogene mimics ligand induction of receptor aggregation. *Nature* 1989; 339: 230.
24. WRAMA JL, ATTISANO L, WLESER R, VENTURA F, MASSAGUÉ J. Mechanism of activation of the TGF- β receptor. *Nature* 1994; 370: 347.

Endereço para correspondência:

Maria Mitzi Brentani

Av. Dr. Arnaldo, 455, 4º andar, sala 4112

01246-903 – São Paulo - SP



Eliel de Souza
 Maciel de O. Matias
 Franz Kafka Costa Monteiro
 Damião Marcelo Pontes Feitosa
 Antônio Geraldo M. de Carvalho

GINECOMASTIA – CORREÇÃO PELA TÉCNICA DO DUPLO CÍRCULO DE SOUZA

Rev bras Mastol 1997; 7:175-182

*Trabalho realizado no Hospital
 Central Coronel Pedro
 Germano, em Natal.*

UNITERMOS

Cirurgia da mama;
 Ginecomastia;
 Técnica cirúrgica.

RESUMO

Considerando os problemas estéticos resultantes do tratamento cirúrgico das ginecomastias volumosas pelas técnicas convencionais, os autores apresentam uma nova técnica como alternativa para os referidos casos. A Técnica do Duplo Círculo de Souza é apresentada com uma casuística inicial de dez casos de ginecomastias volumosas operados no período de janeiro de 1993 a maio de 1995, resultando em incontestável originalidade e aplicabilidade prática com fundamentação matemática na aplicação da área das circunferências concêntricas. Pode a técnica em apreço também ser utilizada para a excisão de tumores benignos volumosos da mama feminina como também na excisão de lesões impalpáveis, sob orientação estereotática. Conclui-se que a maioria dos casos de ginecomastia enquadra-se no grupo das idiopáticas em concordância com a literatura. Os pacientes têm a preocupação inicial com a aparência feminina que lhes emprestam as mamas volumosas, porém uma vez operados, sua preocupação maior passa a ser o resultado estético das cicatrizes, problema este contornado pela utilização da técnica aqui apresentada, a qual entre outras vantagens possibilita um amplo campo cirúrgico, segurança quanto à preservação do fluxo sanguíneo areolar e, principalmente, um ótimo resultado estético, visto que a cicatriz limita-se ao contorno natural da areola.

Conceitua-se como ginecomastia e menos freqüentemente como ginecomazia – do grego giné- (mulher) e mastos (mama) –, o excessivo volume da mama masculina tornando-a com a forma semelhante à da mama feminina. Ressalta-se que com relação à histologia e à função não há qualquer semelhança.¹

Fora deste conceito estão a hipertrofia gordurosa pura da mama masculina (lipomastia - do grego lipos,

gordura; mastos, mama) e a pseudoginecomastia, nome dado por Lewin para os casos de obesidade com distribuição feminina da gordura, como também o nódulo puberal ou "mastitis adolescentum", geralmente unilateral, que ocorre no período da puberdade².

Do ponto de vista histológico, a ginecomastia assemelha-se à glândula mamária feminina puberal com desenvolvimento dos ductos e do tecido adiposo, mas

não há ductulos e ácinos¹. Constitui um distúrbio bastante freqüente, máxima em suas formas mais atenuadas. Isoladamente e do ponto de vista clínico-cirúrgico é provavelmente uma afecção de importância secundária, porém por sua patogenia e associação com outros transtornos mais graves desperta extraordinário interesse médico.

A ginecomastia pode ser observada em distintas situações e, nos últimos anos, comprova-se ligeiro aumento de sua incidência, provavelmente pela ingestão de substâncias ou medicamentos contendo esteróides².

De forma geral a ginecomastia pode ser classificada como idiopática, por disendocrinias, por enfermidades sistêmicas, devido a fatores alimentares ou medicamentosos e ginecomastia de natureza traumática. Não entraremos em detalhes sobre este polêmico tema, pois o nosso propósito com este trabalho é apresentar uma nova técnica no tratamento cirúrgico da ginecomastia volumosa.

O tratamento cirúrgico, de acordo com a literatura sobre o tema, está indicado nos seguintes casos:^{3,5}

- Na ginecomastia primitiva de grau moderado ou volumosa em que se deseja ter não somente a correção estética como também agir profilaticamente em relação ao câncer de mama;
- Na ginecomastia secundária de grau mediano ou volumosa nas quais a patologia de base associada não seja passível de tratamento (ex.: Síndrome de Klinefelter e outras insuficiências testiculares);
- Em algumas ginecomastias secundárias em condições especiais (p. ex.: uso de estrogênios para tratamento do câncer de próstata);
- Naquelas residuais depois da cura da afecção causal;
- Na ginecomastia volumosa de etiologia traumática;
- Na ginecomastia volumosa de etiologia idiopática.

O tratamento da ginecomastia é essencialmente cirúrgico e isto deve ser cuidadosamente considerado, principalmente, naqueles casos em que a ginecomastia é pequena, unilateral de aspecto suspeito em pacientes idosos sendo mais sensato excisar a glândula para avaliação histopatológica. Considere-se também os casos em que um excessivo volume da glândula exige uma reparação estética cuja indicação para a cirurgia é favorecida em se tratando dos pacientes jovens, pois tendem a cursar com transtornos psicológicos ligados à sua sexualidade e também considerando as dificuldades que um adolescente enfrenta que o contrapõe ao seu desejo

de auto-afirmação sexual de acordo com os padrões masculinos.^{6,7}

A catástrofe psicológica é muitas vezes retratada no complexo de inferioridade, nas frustrações e isolamento do convívio social.

Dentro do aspecto estético do tratamento cirúrgico da ginecomastia configura-se o nosso propósito de apresentar uma nova técnica cirúrgica para esse fim. Enfatiza-se a preocupação com o fato de que, muitas vezes, o paciente esquece o aspecto estético preexistente de suas mamas passando, no pós-operatório, a se preocupar com o aspecto estético das cicatrizes, daí porque as cicatrizes devam ser as mais discretas possíveis, pois para o paciente o ideal seria que elas não existissem.

A nossa proposta é oferecer uma técnica que possibilite a ressecção completa de todo o tecido glandular e/ou gorduroso nas mamas volumosas, um bom campo cirúrgico para uma hemostasia criteriosa, cicatriz discreta restrita a aréola sem comprometer a irrigação da pele ou da mesma.

O objetivo básico do trabalho é de oferecer nossa contribuição para o aprimoramento técnico do tratamento cirúrgico da ginecomastia pela técnica da incisão em *Duplo Círculo de Souza*, visando obter uma cicatriz estética limitada à margem natural da aréola, indicada para o tratamento das ginecomastias volumosas, pois, de outra forma, a cicatriz atinge a pele fora da aréola deixando um resultado estético nem sempre satisfatório.

O diagnóstico da ginecomastia pode ser obtido facilmente em virtude da peculiaridade anatômica das mamas. Quando o paciente consulta o médico ou ainda quando tem-se o cuidado de examinar o tórax desnudo como parte do exame físico, sem dúvida a grande maioria dos casos pode ser identificada à simples inspeção⁴. A anamnese com uma história clínica detalhada e um exame físico acurado, na maioria das vezes, pode oferecer elementos indicativos para a elaboração do diagnóstico e para o planejamento propedêutico e terapêutico, sendo de boa norma, dependendo do caso, não prescindir da avaliação urológica, hepática, mamográfica e ecográfica mamária, dosagens hormonais, assim como considerar terapêuticas específicas em andamento para determinadas doenças associadas.

Nos casos em que a ginecomastia estiver associada a uma tumoração mamária concomitante, o bom senso manda que deva-se esclarecer, a princípio, o comportamento biológico e o tipo histológico deste tumor antes de instituir o tratamento cirúrgico da ginecomastia, principalmente quando se tratar de pacientes idosos.



Figura 1 - Confecção de duas incisões em círculo. A interna tem o diâmetro da própria aréola. A segunda é obtida a partir do dobro do raio. Ambas só atingem o plano epidérmico.

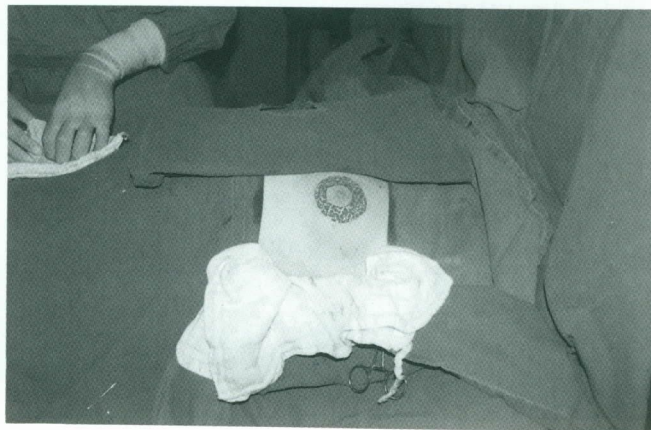


Figura 2 - O anel epidérmico gerado entre as duas incisões é decorticado em toda sua extensão.

CASUÍSTICA

Foram submetidos ao tratamento cirúrgico para ginecomastia dez pacientes portadores de ginecomastia de tamanho volumoso, assim consideradas aquelas glândulas que pesavam a partir de 150g. A mama mais volumosa pesou 220g e todas com o diâmetro da aréola insuficiente para se retirar o conteúdo mamário pelas incisões convencionais sem deixar a cicatriz fora do contorno natural da aréola.

Os pacientes foram selecionados de acordo com o tamanho aparente de suas mamas e de suas aréolas bem como as características clínico-ecográficas ou mamográficas.

Realizamos o procedimento com o paciente em decúbito dorsal sob anestesia geral ou bloqueio intercostal mais analgesia.

Após anti-sepsia e colocação dos campos cirúrgicos, com um bisturi de lâmina nº 15 faz-se uma incisão superficial em todo o contorno natural da aréola (incisão no plano epidérmico), a seguir mede-se o raio da aréola e duplica-se ou triplica-se o seu valor dependendo da relação tamanho da mama e tamanho da aréola (figura 1). Tomando-se por base esse segundo raio faz-se uma segunda incisão circular (também no plano epidérmico) (figura 1). A seguir realiza-se a decorticação da epiderme entre as duas incisões.

Quando o espaço é rico em folículos pilosos fazemos uma criteriosa cauterização de todos os folículos para prevenir a formação de cistos nessa região no pós-operatório (figura 2). Em seguida, secciona-se a derma até o plano do tecido glandular com uma incisão que é

feita no bordo próximo da pele no espaço correspondente aos raios das 3 às 9 horas no hemisfério inferior do círculo maior (figura 3); dando prosseguimento, colocamos afastadores de Volmann no retalho areolar e procedemos o descolamento do tecido glandular subareolar até que o retalho areolar esteja totalmente livre e com a espessura de aproximadamente 0,5 cm para preservação dos pedículos vasculares da aréola (figura 3). Feito isto procuramos dissecar todo o tecido glandular nos limites superior, medial e inferior removendo todo ele rente ao plano aponeurótico do músculo grande peitoral.

Recomendamos que o afastamento do retalho areolar seja feito delicadamente ou com os dedos indicadores do auxiliar, ou com afastadores de Volkmann. Habitualmente esta técnica oferece um excelente campo cirúrgico proporcionando uma ressecção completa do tecido mamário (figura 4).

Pode-se utilizar o auxílio de um afastador luminoso no momento da hemostasia que deve ser realizada de forma criteriosa e exaustiva após a qual colocamos um dreno tubular a vácuo. Este deverá ser distribuído na cavidade cirúrgica, tendo o cuidado para não deixá-lo em posição subareolar. Deixá-lo na periferia da cavidade e exteriorizado por contra-abertura na linha axilar média homolateral e devidamente fixado à pele (figura 5).

Para a síntese da ferida, inicialmente dá-se pontos separados intradérmicos com o vicryl incolor 5.0 nos pontos cardeais e colaterais fixando a aréola, seguidos de um chuleio simples intradérmico que manterá os bordos da ferida devidamente afrontados (figuras 5 e 6). Para corrigir possíveis defeitos do afrontamento dos bordos pode-se optar por um segundo chuleio simples com fio mononylon 6.0 e com pontos distantes, um do outro, em 0,5 cm (figura 6).

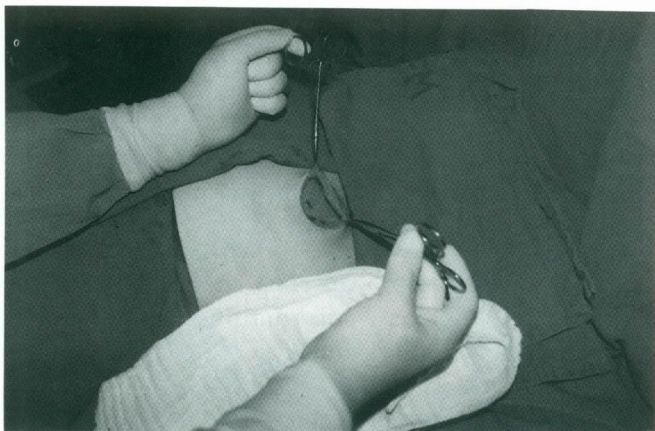


Figura 3 - A abordagem do tecido glandular é feita através de uma incisão que, arqueada, inicia-se no raio das 3 horas e termina no raio das 9 horas, no hemisfério inferior.



Figura 4 - Todo tecido glandular e parte da gordura são dissecados cuidadosamente e removidos, deixando-se um coxim retroareolar de aproximadamente 0,5 cm de espessura.

Fazemos ver que no momento em que a primeira sutura é realizada devemos fixar o dreno à pele com um ponto de fio de algodão 2.0 e manter o sistema em sucção.

Para o curativo utiliza-se micropore nas aréolas, coloca-se chumaços de algodão sobre toda a área manipulada e fixa-se o curativo com ataduras de crepom a fim de mantê-lo compressivo porém sem exageros na compressão. Habitualmente renova-se o curativo após 24 horas para avaliação do estado perfusional das aréolas e para averiguar possíveis hematomas que não tenham sido denunciados pelo dreno, o qual é retirado com 72 horas ou mais de pós-operatório, dependendo do volume da drenagem. Ao retirar-se os pontos no oitavo dia de pós-

operatório, mantém-se o curativo com modeladores de Rayon por mais 20 dias (figuras 7 e 8).

As figuras 9 e 7 mostram respectivamente os aspectos pré-operatório e pós-operatório imediato.

PRINCÍPIOS DA TÉCNICA

A técnica descrita fundamenta-se nos princípios matemáticos da ampliação da área das circunferências concêntricas de acordo com a justificativa matemática a seguir:

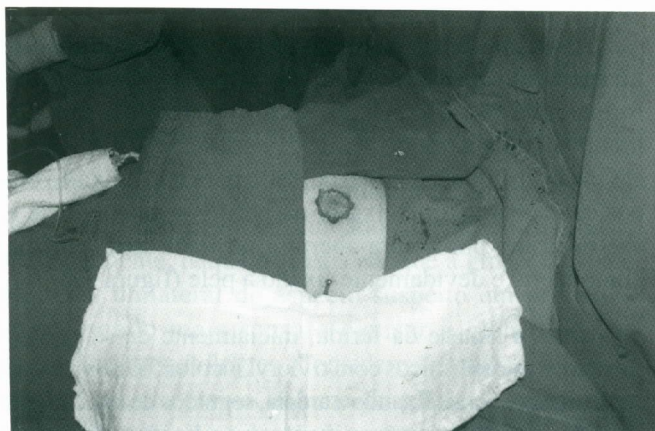


Figura 5 - Para a síntese cirúrgica, são dados pontos separados intradérmicos para a aproximação dos bordos da ferida. Notar o dreno tubular aspirativo com saída por contra-abertura na linha auxiliar média.



Figura 6 - Algumas incongruências entre as incisões de diâmetros diferentes serão corrigidas com uma sutura em chuleio simples com fio mononylon 6.0.

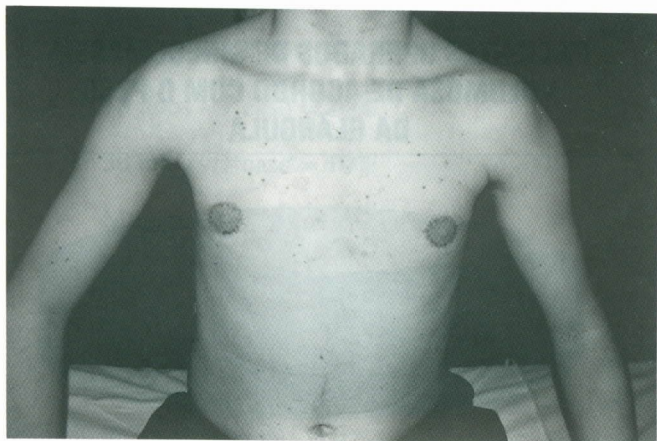


Figura 7 - Aspecto final das cicatrizes no 8º dia P.O.

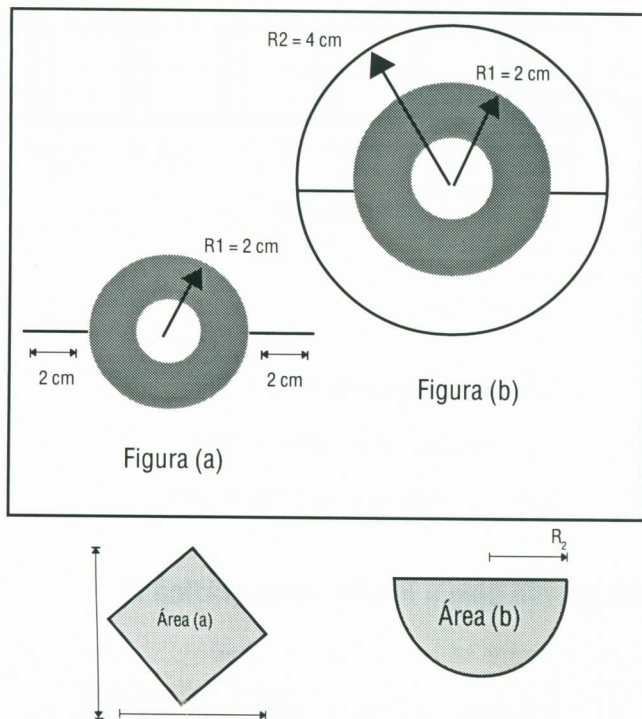


Figura 8 - Detalhe do curativo com modelador de RAYON que permite manter as cicatrizes com uma tensão mínima.

JUSTIFICATIVA MATEMÁTICA

O novo método pode ser justificado também pelos atributos matemáticos simples no tocante a análise do comprimento e área das circunferências, assim como, por aproximação, utilizar-se de losango para representar o campo visual de trabalho para o método convencional como vemos a seguir:

A figura (a) mostra a técnica convencional de um exemplo particular de uma aréola de 2cm de raio e incisões laterais também de 2cm. Enquanto que na figura (b) a



incisão é feita sobre uma circunferência de 4cm de raio obtendo-se os seguintes resultados:

$$C_1 = 2\pi R_1 \quad (R_1 = 2\text{cm})$$

$$C_2 = 2\pi R_2 \quad (R_2 = 4\text{cm})$$

Incisão Efetiva

$$C_{1ef} = 2 + \frac{1}{2} (2\pi R_1) + 2$$

$$C_{2ef} = 2 + \frac{1}{2} (2\pi R_2) + 2$$

$$C_{1ef} = 4 + 2\pi$$

$$C_{2ef} = 4\pi + 4$$

$$C_{1ef} \cong 10,28\text{cm}$$

$$C_{2ef} \cong 16,56\text{cm}$$

Análise de Área

$$A_1 = \left(\frac{A_1}{2}\right)\text{cm}$$

$$A_2 = \frac{1}{2} (\pi R_2^2)$$

$$D = 2 + 2R_1$$

$$d = 2R_1$$

$$R_2 = 4\text{cm}$$

$$D = 8\text{cm}$$

$$d = 4\text{cm}$$

$$A_1 \cong 16\text{cm}$$

$$A_2 \cong 25,13\text{cm}^2$$

Ao compararmos as incisões efetivas (não considerar a parte pontilhada) 1 e 2, figuras (a) e (b) respectivamente, comprova-se matematicamente que há um aumento para o novo método sobre o método convencional, no caso particular das incisões laterais serem iguais ao raio, de 61,08%. Enquanto que no cálculo das áreas é notório um aumento considerável de 57,06% para o novo método.



Figura 9 - Detalhe do aspecto feminino das mamas de um paciente com ginecomastia aos 17 anos de idade.

No tocante ao aumento da incisão consegue-se através da técnica cirúrgica compensar e fazer com que isto não seja desvantagem. No que se refere ao aumento de área vê-se que realmente há uma excelente melhora no campo visual de trabalho, possibilitando uma melhor prática cirúrgica. Vale salientar que se considerarmos o campo visual de trabalho aproximado pela área da circunferência representada na fig. (a), o aumento de área para o novo método é mais expressivo.

COMENTÁRIOS

A Técnica da Incisão em *Duplo Círculo de Souza* é apresentada como uma ótima opção para o tratamento das ginecomastias volumosas quando a questão do resultado estético for uma preocupação do paciente e/ou do cirurgião. Além disso, oferece entre outras vantagens a de ter uma cicatriz única, circular nos próprios limites naturais da aréola.

Dos dez casos apresentados tivemos oito pacientes com idade entre 14 e 30 anos e apenas dois pacientes com idade superior a 50 anos (gráfico 2). Quanto à etnia todos tinham tegumento faioderma. Todos se enquadraram no grupo da ginecomastia idiopática, cujo predomínio coincide com a literatura mundial.

Foram operados dez pacientes portadores de ginecomastia volumosa, que foram distribuídos conforme os gráficos 1 e 2.

De acordo com o peso da glândula:

- Uma glândula com 220g = 10%

PACIENTES OPERADOS DE GINECOMASTIA VOLUMOSA DE ACORDO COM O PESO DA GLÂNDULA

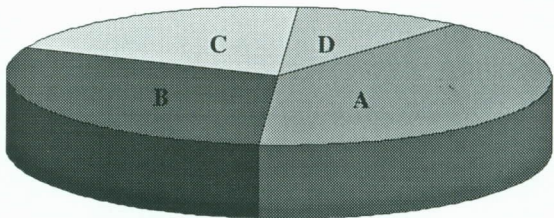


Gráfico 1

PACIENTES OPERADOS DE GINECOMASTIA VOLUMOSA DE ACORDO COM A IDADE

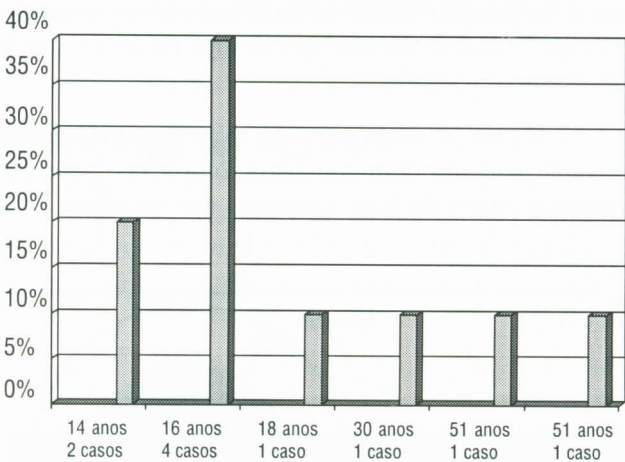


Gráfico 2

- Duas glândulas com 198g = 20%
- Três glândulas com 180g = 30%
- Quatro glândulas com 150g = 40%

De acordo com a idade: (vide gráfico 2)

- Entre 14 e 30 anos = 8 casos
- 14 anos - 2 casos = 20%

16 anos - 4 casos = 40%

18 anos - 1 caso = 10%

30 anos - 1 caso = 10%

- Maiores de 50 anos = 2 casos

51 anos - 1 caso

65 anos - 1 caso

Quanto a localização:

- Bilaterais = 6 casos

- Unilaterais = 4 casos

Entre as complicações tivemos um caso com hematoma e um caso com formação de quelóide. Das mamas operadas 60% pesaram mais de 150g sem associação com patologias malignas. O resultado estético, de acordo com a aceitação do cirurgião foi tido como ótimo em 80% dos casos e, de acordo com a aceitação dos pacientes, em 99% dos casos.

Na nossa casuística não foi encontrada nenhuma patologia maligna primária de mama ou secundária associada à ginecomastia.

Quando jovens, a preocupação maior dos pacientes foi com o resultado estético, devendo isto ser considerado.

Não tivemos caso de tumoração mamária associada à ginecomastia, mas dentro do nosso protocolo os pacientes com tumoração associada devem ter a característica biológica do tumor com punção aspirativa por agulha fina (PAAF), com avaliação citológica, exame histopatológico por sistema "high speed core cut" analisada antes de se definir a conduta cirúrgica final.

Empregamos e recomendamos esta técnica para ressecção de grandes tumorações de mama feminina, cuja aréola seja pequena e que, de outra forma, a cicatriz ficaria antiestética, principalmente em pacientes jovens com mamas pequenas acometidas por grandes tumorações deformantes.

Também utilizamos e recomendamos essa técnica para a ressecção de lesões impalpáveis sob orientação estereotáxica.

KEY WORDS

Breast surgery;
Ginecomasty;
Surgical technique.

ABSTRACT

GINECOMASTY – TREATMENT BY SOUZA'S DOUBLE CIRCLE TECHNIQUE

Considering the aesthetical problems resulting from the surgical treatment of cases of voluminous ginecomasty by conventional techniques, the authors present a new technique developed by Souza and co-workers as an alternative to these cases. Souza's Double Circle Technique is presented here as a pre analysis of ten cases of voluminous ginecomasty operated in the period from January 1993 to May 1995, resulting in undoubtful originality and practical application on mathematical grounds in the enlargement of the area of the concentrical circumferences. The technique described here can also be used in the extirpation of huge benign tumours of the female breast and also in the exeresis of unpalpable lesions, under stereotaxic guidance. Most of our cases of ginecomasty consist of idiopathic ones, what is in agreement with the medical literature. The patients have an initial concern with the female appearance of their voluminous breasts, but once operated their major worrying changes to the aesthetical appearance of the scars, a problem which can be overcome by the use of the technique proposed here which among other advantages menders feasible a wide surgical field, is safe in relation to the preservation of the areolar blood flow and especially provides an excellent surgical result since the scar is limited to the natural border of the areola.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DOVE F. Another cause of gynaecomastia. *Gen Pract* 1994; 29 (4): 24.
2. MAHONEY C P. Ginecomastia do adolescente: diagnóstico diferencial e tratamento. *Clin Ped Am Norte* 1990; 6:1501-1515.
3. PIZA, BT. Nova incisão na correção da ginecomastia. *Rev Bras Cir* 1983; 73(2): 93-95.
4. SOUZA AZ, SALVATORE CA. Mastologia prática. São Paulo: Manole. 1979; 352.
5. UCHIDA T, ISHII M, MATOMIYA Y. Fibroadenoma Associated with gynaecomastia in an adult man. *Surgery*. 1993; 27(4): 327-329.
6. VALADÃO C. Ginecomastia: apresentação de nova técnica. *Rev Bras Cir* 1984; 74(1): 15-16.
7. WELLS, S. Gynaecomastia and male breast cancer. *Radiol Technol* 1994; 65(5): 331-333.

Endereço para correspondência:

Eliel de Souza
Rua Monsenhor Augusto Franklin, 11
Lagoa Nova
59060-560 – Natal - RN



Fausto Farah Baracat
Agliberto Barbosa de Oliveira
Fausto Baracat

Trabalho redigido no Instituto do
Câncer Arnaldo Vieira de
Carvalho, em São Paulo.

CONTROVÉRSIAS DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS NO CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

Rev bras Mastol 1997; 7:183-189

UNITERMOS

Câncer de mama;
Carcinoma *in situ*.

RESUMO

Os autores mostram o elemento fundamental neste tipo de lesão, ou seja, seu caráter não infiltrativo, heterogêneo e um amplo espectro de doença. Fazem referência ao diagnóstico mais freqüente, pela melhor qualidade de mamografia e sua maior indicação, bem como a classificação histológica atual. Assinalam o índice de prognóstico de Van Nuys, onde os elementos fundamentais são o grau nuclear, comedo-necrose, as margens do tumor e seu tamanho clínico. Dão suas experiências pessoais em 49 casos, bem como estabelecem, baseados no índice de prognóstico de Van Nuys, as condutas terapêuticas dando ênfase à setorectomia com radioterapia.

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS), também denominado carcinoma intraducto ou não-infiltrativo, tornou-se clinicamente importante, com o advento da mamografia de alta resolução, feita rotineiramente nas mulheres acima de 40 anos.

Representava, até a década de 80, 3 a 5% dos novos casos de carcinoma, diagnosticados principalmente como massas palpáveis; associados a esses, havia aqueles diagnosticados como doença de Paget (carcinoma *in situ* com extensão ao mamilo) ou fluxo mamilar sanguinolento (carcinoma micro ou papilar). Tais casos representam 20% dos carcinomas intraductais¹.

HISTÓRICO

As lesões pré-invasivas foram descritas a primeira vez em 1908; depois em 1919 e mais tarde por Foote e Stewart⁶ em 1941. Já se enunciava naquela época, a

descrição da lesão tipo comedo e o seu tratamento baseado na excisão simples associada à radioterapia. Todavia a maioria dos serviços preconizava a mastectomia como tratamento de escolha, tanto para o carcinoma ductal quanto para o lobular *in situ*.

Este último em realidade foi considerado não como carcinoma, mas como um marcador ou sinalizador de lesão futura homo ou contralateral, geralmente ductal invasiva.

Conceito esse firmado tantas vezes por Haagensen³, que denominava tais lesões como neoplasia lobular, de achado histológico acidental e com um tratamento, reduzido simplesmente à excisão quando da biópsia, feita por qualquer anormalidade mamária. A melhoria da qualidade técnica das mamografias (equipamentos, filmes, maiores conhecimentos médico-radiológicos) permitiu diagnósticos bastante iniciais, com lesões mínimas (< 5 mm) e não associados a processos invasivos^{16,19,20}.

Nossa experiência vem confirmar esses achados mínimos em torno de 5 a 10 mm, comparados às lesões maiores de 3 cm nas décadas de 70 e 80 e detectadas apenas clinicamente; eram as lesões palpáveis.

Outro fato atualmente observado é que, quanto menor a lesão, menor a porcentagem de invasões ocultas na mama remanescente ou na peça de mastectomia.

Isso trouxe uma modificação substancial no tipo de tratamento, que evoluiu da mastectomia simples à setorectomia com ou sem radioterapia, dependendo do subtipo histológico, do grau de diferenciação, da presença ou não de necrose, do tamanho da lesão e das margens comprometidas ou não¹¹.

O aumento atual do diagnóstico do carcinoma intraducto, através da mamografia de boa qualidade técnica, com cifras de 12 a 20% em países do primeiro mundo, permitiu modificações substanciais na terapêutica dessas lesões, que em 70% dos casos podem ser tratadas com setorectomia associada à radioterapia ou não.

HISTOGÊNESE

O carcinoma intraducto e o lobular *in situ* não originam-se diferentemente em ductos e lóbulos, mas como demonstraram Wellings, Jensen e Marcum²⁵, originam-se nos lóbulos ou na unidade ductolobular.

A diferença não está na histogênese, mas no diferente potencial biológico que exhibe cada uma das lesões.

O carcinoma intraducto mostra não somente alterações celulares, mas arquiteturais, donde os subtipos histológicos: comedo, cribriforme, micropapilar, papilar e sólido.

Essas alterações arquiteturais é que permitem diferenciar o carcinoma intraducto do lobular *in situ*.

Desses subtipos histológicos, o comedo é o mais agressivo com microinvasão em torno de 7 a 20% dependendo do tamanho do tumor; pior prognóstico e menor sobrevida.

Apresenta ainda receptor de estrógeno negativo, índice mitótico alto, aneuploidia, hiperextensão do c-erbB_2 , P_{53} alto e grande angiogênese do estroma⁹.

Atualmente a mamografia com localização e magnificação bem como a mamografia digital permitem o diagnóstico da extensão anatômica do comedo na árvore

ductal, maior ou menor, que vai ser responsável diretamente pela cirurgia empregada e futuras recidivas locais.

Ainda nesse tipo de carcinoma podemos ter até 40% de lesões mistas com formas comedo e não comedo como cribriforme, micropapilar, sólido com necrose e aneuploidia¹⁰.

Autores ingleses de Nottingham classificam as lesões intraductais de acordo com seu componente necrótico. Assim teríamos padrão cribriforme com ou sem necrose, padrão micropapilar e sólido com e sem necrose¹⁵.

Já outro grupo europeu classifica os carcinomas intraductais, baseado no grau de diferenciação nuclear, em alto, intermediário e baixo de acordo com as características nucleares⁹.

Multicentricidade (focos contíguos da lesão)

Varia de 9 a 47% de acordo com sua definição e dos métodos usados para sua avaliação e extensão. Outro aspecto importante é a diferença entre multicentricidade e multifocalidade. À primeira correspondem focos de DCIS em diferentes quadrantes e à segunda correspondem focos num mesmo quadrante.

Quanto maior a lesão do CDIS, maior a frequência da multicentricidade; assim temos para lesões maiores que 2,5 cm, 52% de incidência; lesões menores que 2,5 cm, cerca de 14 %; já os tumores micropapilares são os que apresentam maior frequência, em torno de 80%¹³.

Holland e Hendrick encontraram lacunas, ou seja, distância entre as lesões menores ou iguais a 5 mm com 50% de padrão contínuo e 50% de padrão descontínuo⁸.

Microinvasão

Varia de 0 a 25% e esta variação depende do tamanho do tumor inicial, da extensão da lesão excisada e do exame da peça residual quando da mastectomia.

Em relação ao tamanho da lesão, observamos que as maiores de 2,5 cm apresentaram até 40% de microinvasão, enquanto que as menores de 0,5 cm apenas 2%²⁴.

Assim nos casos de tumores diagnosticados apenas pela mamografia, portanto de menor tamanho, teve menor incidência de microinvasão; os casos de comedo carcinoma apresentam-se até 60%, enquanto que os não comedo exibiram apenas 10% de microinvasão.

Prezado Doutor !
A falta de uma terapêutica adequada na
Tensão pré-menstrual.
Alterações fibrocísticas da mama.
Mastalgia.
traz dúvidas e insatisfação como
"efeitos colaterais" ao seu consultório,
tente uma nova opção, prescreva

GAMALINE-V
tenha de volta a tranquilidade e a
plena satisfação de suas pacientes
• sem efeitos colaterais
• alta eficácia
• dose única diária



Nome: _____
Especialidade: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ Estado: _____
CEP: _____ Tel.: _____

Gostaria de receber: () Informações técnicas sobre GAMALINE-V
() Amostra de GAMALINE-V

Envie este cupom para Herbarium Laboratório Botânico
Rua Mauá, 838/3 • CEP 80030-200 • Curitiba - PR - Ou ligue para 0800 41 8383

POSOLOGIA:

- Tensão pré-menstrual: via oral, 1 cápsula/dia, 15 dias antes da menstruação, por 3 meses.
- Mastalgia e alterações fibrocísticas da mama: via oral, 1 cápsula/dia, por 3 a 6 meses.

Herbarium
LABORATÓRIO BOTÂNICO

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 SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente) - Tel.: 0800-118514.

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

Metástase axilar

Ela varia nos DCIS de 0 a 7%, dependendo do tipo de lesão (histologia), volume da mesma (massa palpável) e diagnóstico mamográfico exclusivo onde geralmente inexistente metástase axilar²².

CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA

É baseada nas alterações arquiteturais, no grau nuclear e na necrose tumoral; esses dois elementos são considerados fatores de prognóstico na recidiva local, no subtipo histológico classificado como comedo-carcinoma.

A necrose tumoral é a área central dos ductos e o grau nuclear segundo Bloom e Richardson⁴ é representado por núcleos grandes, vesiculosos, cromatina grosseira, com figuras de mitose e classificados em alto, intermediário e baixo grau.

Esta divisão nuclear mostra que as lesões de alto grau têm um comportamento biológico completamente diferente dos outros tumores *in situ* e é responsável pela possibilidade de microinvasão, recidiva local (25%) e metástase axilar. Nos outros subgrupos, a recidiva oscila de 0 a 10%.

As recidivas do subgrupo alto grau nuclear (tumores aneuplóides) acontecem nas vizinhanças da exérese anterior, enquanto nos outros subgrupos é distante da cicatriz, porém no mesmo quadrante e após cerca de 80 meses.

Baseados nos dados histológicos, podemos aquilatar quais os fatores de risco de recidivas ou metástases nos DCIS. Estudos retrospectivos do tamanho da lesão, grau nuclear e extensão da ressecção para análise das margens constituíram os fundamentos da classificação Silverstein²³. Baseando-se nesses estudos histológicos, reuniu os fatores de prognóstico em um simples índice, chamado de índice prognóstico de Van Nuys¹⁸.

Compreende escores de 1, 2 e 3 que, combinados entre si e baseados nos fatores acima mencionados (tamanho da lesão, grau nuclear, necrose e margens), permitem classificar os DCIS em tumores de prognósticos diversos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deve ser feito com a hiperplasia ductal atípica; microinvasão presente ou ausente, invasão do espaço venoso linfático e lobular concomitante.

HISTÓRIA NATURAL

O CDIS evolui para forma invasiva em 20-25% em 10 a 20 anos, segundo Page e col.¹³; casos onde foram feitas apenas a biópsia e observação.

Já Rosen e col.¹⁷ mostram uma incidência de até 27% em 10 anos, enquanto Eusebi e col.⁵ dão uma taxa de 11% em 16 anos, com recidiva de até 20%.

Estudos em autópsias feitas por Alpers e Welling¹ mostraram focos de CDIS em cerca de 6%; Bartow e col.³ acharam cerca de 5% e Andersen² na Dinamarca encontrou focos em 13% de autópsias de mulheres assintomáticas, independente da idade, o que confirma a hipótese de que somente poucos casos progridem para a forma invasiva.

AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA

Análise da mamografia ou da lesão palpável para verificar-se o tipo de microcalcificação, sua extensão e localização, bem como as alterações arquiteturais do parênquima mamário. Agulhamento pré-operatório sistemático²⁴.

AVALIAÇÃO INTRA-OPERATÓRIA

Retirada da peça com a agulha (exérese envelopada); colocação dos quatro pontos cardinais com fios diferentes; compressão uniforme da peça cirúrgica para radiologia e avaliação da exérese das microcalcificações, registradas nas mamografias anteriores.

Em seguida, pintura de toda a borda com tinta nanquim e análise pormenorizada da peça cirúrgica pelo patologista; monitorização mamária, que consta de raspado da lesão para exame citológico e de congelamento através de cortes seriados a cada 2 ou 3 mm para estudo das alterações epiteliais e das áreas de necrose e microcalcificações e das margens. No caso das mesmas estarem comprometidas, reexcisão até um limite mínimo de 1 cm de segurança para cada lado²⁴.

Há necessidade, nesses casos, de perfeita colaboração entre o mastologista, radiologista e patologista dentro do centro cirúrgico, para que o resultado permita uma cirurgia conservadora ou não.

A mastectomia nos dias atuais ocorre como exceção, pois a mesma acontece em cerca de 10 a 15% dos casos (lesão maior que 2,5 cm, margens comprometidas e grau nuclear indiferenciado).

Outro aspecto, durante o exame de congelação, é relativo à retirada de um fragmento de mais ou menos 1 cm³, para dosagem de receptor de estrógeno e progesterona e que poderá conter um foco de microinvasão e não ser possível utilizá-lo para o diagnóstico histológico. Nesses casos, temos preferido para o diagnóstico dos receptores o método imuno-histoquímico do bloco parafinado²⁸.

Outro dado importante durante a congelação é a medida correta do tamanho, pois quanto maior a lesão, principalmente acima de 4 cm, maior a possibilidade de microinvasão, metástase axilar e recidiva local, contraindicando a cirurgia conservadora em favor da mastectomia com nível I da axila, conduta hoje em discussão sobre a validade da axilectomia parcial.

EXPERIÊNCIA CLÍNICA

Damos a seguir nossa experiência nos últimos 5 anos do carcinoma *in situ*, uma entidade complexa, um espectro da moléstia evolutiva da hiperplasia ductal atípica, não invasiva ao estroma e vasos e não metastática.

Tivemos nesse lapso de tempo, 49 casos em 627 carcinomas de mama levantados no Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho, no Hospital do Servidor Público Estadual e na clínica privada.

O diagnóstico foi feito:

a) Clinicamente	15%
b) Radiológico	60%
c) Clínico + Radiológico	25%

Como tamanho do tumor tivemos:

a) até 25 mm	25 casos
b) de 26 a 50 mm	16 casos
c) maior de 50 mm	8 casos
Total	49 casos

Em relação ao grau nuclear:

a) Grau I	28 casos
b) Grau II	14 casos
c) Grau III	7 casos
Total	49 casos

Quanto às margens tivemos:

a) Livre	43 casos
b) Comprometida	6 casos
Total	49 casos

Como tratamento escolhemos de acordo com o escore:

3 - 4	Tumorectomia
5 - 7	Tumorectomia + Radioterapia
8 - 9	Mastectomia

Este esquema de tratamento também foi usado em relação ao tamanho da lesão ou seja:

menor ou igual a 2 cm	Tumorectomia
menor ou igual a 4 cm	Tumorectomia + Radioterapia
maior ou igual a 4 cm	Mastectomia + Nível I

Outro fator que orientou também o tratamento foi a presença de margem livre ou comprometida; uma das responsáveis da recidiva local. Essa aconteceu em 4 dos casos com Grau I / II e 2 casos no Grupo III.

Tratamento de eleição na recidiva local que não modifica a sobrevida global é a mastectomia de resgate com linfadenectomia de nível I de axila.

Como tratamento aos 49 casos tivemos:

Tumorectomia	12 casos
Tumorectomia + Radioterapia	18 casos
Mastectomia + Nível I	21 casos
Total	49 casos

Quanto à sobrevida em 60 meses foi de 47 casos e 2 óbitos por metástases viscerais.

Quanto ao tempo médio de recidiva foi de 48 a 60 meses; o tratamento de base nesses casos é a mastectomia de resgate com nível I e o seguimento deve ser longo, acima de 120 meses.

Como conclusões dessa nossa casuística, observamos que o comedo-carcinoma associa-se a maior recidiva local pela maior frequência de multicentricidade e invasão oculta (microinvasão).

Comparando-se com serviços de maior volume de casos e maior experiência na análise, evolução e resultados, temos por exemplo os trabalhos de Silverstein onde o autor comenta sobre a avaliação patológica do CDIS.

Faz a excisão da lesão suspeita, demarcação com pontos cardinais e tintura das bordas com tinta nanquim, cortes seriados a cada 2 ou 3 mm na congelação (que é mais rara) ou parafina, onde estabelece o diagnóstico histológico com o subtipo específico; avalia a presença das áreas de necrose, extensão da lesão, suas margens, bem como a classificação patológica do tumor, baseado no índice de Van Nuys. Coloca ainda durante o ato cirúrgico grampos metálicos na cavidade residual, após a retirada da lesão, para melhor avaliação pós-operatória da mesma.

Em trabalho publicado em 1990 ele faz um cotejo dos subtipos histológicos, onde compara o tamanho do tumor com o número de microinvasão.

Assim temos:

	Tamanho	Nºcasos	Microinvasão
Comedo	29 mm	105	21
Cribriforme	18 mm	43	1
Micropapilar	28 mm	23	3
Papilar	25 mm	15	2
Sólido	15 mm	22	1
Total	25 mm	208	28

Outro trabalho, publicado no Lancet de 1995 compara tamanho tumoral com grau nuclear e recidiva, de acordo com a tabela abaixo:

	IPVN-1	IPVN-2	IPVN-3
Nº de mulheres	101	209	23
Tamanho	8 mm	17 mm	43 mm
Grau nuclear	1,5	2,4	2,9
Recidiva	2	40	13

Lagios⁴ em trabalho publicado em 1990 faz uma relação do tamanho do tumor e porcentagem de invasão, bem como entre tamanho de tumor e porcentagem de doença residual.

Assim temos:

Tamanho	N	Invasão	%
0 - 25 mm	59	0	0
26 - 45 mm	21	0	0
46 - 55 mm	6	1	17
> 55 mm	25	12	48
Total	111	13	

Quanto à doença residual (DR) observamos:

Tamanho	DR +	DR -
< 25 mm	57%	43%
> 26 mm	76%	24%

Mostra ainda a opinião de outros autores como Rosen e col.²⁸ que dão 60 a 65% de doença residual na peça de mastectomia.

Outros chegam a relacionar até 84% de doença residual. Chama a atenção para a pintura das bordas da lesão na avaliação correta das margens, evitando-se doença residual.

Sendo o CDIS um amplo aspecto de moléstia com um caráter heterogêneo, é natural que a sua terapêutica seja complexa e suscite inúmeras controvérsias como tumorectomia ou quadrantectomia, radioterapia ou não, mastectomia simples ou adição da axilectomia em Nível I.

Outro aspecto é da extensão da ressecção, que quanto maior, mais segura, porém pior é o resultado estético. Outro dado, é o fato do carcinoma *in situ*, em grande parte das vezes, ser lesão apenas radiológica não palpável, o que dificulta sua mensuração e correta avaliação das margens, bem como nas lesões não comedo sem microcalcificações, onde exérese total e segura é mais difícil do que nas do tipo comedo.

Quanto à recidiva, Lagios¹¹ mostra que a cirurgia conservadora com radioterapia dá um índice de recidiva de 15% em 10 anos; Solin²⁴ neste mesmo tempo mostra um índice de 16%. O protocolo NSABP-B₁₇, mostra um

índice de 10,4% em cirurgia conservadora e radioterapia e 20,9% quando não é feita a radioterapia.

Outro fator de segurança é a excisão ampla com margem livre de mais ou menos 10 mm; quanto maior a ressecção menor a recidiva, fator preditivo fundamental.

Aqui temos mais uma controvérsia, onde o tratamento após a recidiva, baseia-se na reexcisão ou mastectomia com nível I.

Silverstein e col.²³, num trabalho publicado na revista Cancer de 1990, mostram relação entre os subtipos histológicos e a terapia, onde em 208 casos, na lesão comedo GI / GII faz-se cirurgia conservadora e radioterapia; nos casos GII / GIII, mastectomia com nível I de axila. Nos outros subtipos geralmente é feita com maior frequência a cirurgia conservadora sem radioterapia.

Ao compararmos, portanto, os vários modelos terapêuticos, verificamos que mesmo na mastectomia a literatura registra recidiva de 1 a 10%, enquanto que na cirurgia conservadora com radioterapia a incidência de recidiva oscila entre 3 e 21%; indubitavelmente a retirada total da mama confere maior segurança.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido ao caráter heterogêneo da lesão, algumas requerem como tratamento apenas excisão ampla, Grupo I (baixo potencial de malignidade) com índice de Van Nuys de 3 a 4; outras excisões amplas com radioterapia Grupo II (potencial intermediário de malignidade) com índice de Van Nuys de 6 a 7. Alguns casos desse grupo também necessitam de mastectomia; já as pacientes enquadradas no grupo III (alto potencial de malignidade) com índice de Van Nuys de 8 a 9 deverão ser submetidas sempre à mastectomia e axilectomia de nível I.

Esses casos de alto grau nuclear e comedo necrose estão geralmente associados a hiperexpressão do Cerb-B₂ e mutação gênica da P₅₃, tendo como resultado final pior prognóstico com evolução do CDIS para o invasivo. Esse grupo também exibe uma característica: seus receptores de E₂/Pr são geralmente negativos.

Como conclusões podemos citar:

- Comedo carcinoma associa-se à invasão oculta e multicentricidade em lesões > 45 mm.
- Metástase axilar igual a 2% associada à microinvasão.
- Menor recidiva local com radioterapia.
- Neste tipo de lesão as recidivas geralmente são justas cicatriciais.
- Radioterapia em dose de 4.500 a 5.000 cGy.
- Quanto maior o tumor maior o índice de recidiva e menor sobrevida.
- Quanto maior a necrose, menor sobrevida.
- Escore maior (8-9) do índice de Van Nuys, menor sobrevida.
- As mulheres com escore até 4, não se beneficiam com a radioterapia.
- Aquelas com escore entre 5 a 7, beneficiaram-se com radioterapia.
- As mulheres com escore 8 a 9 devem sempre ser submetidas à mastectomia com nível I de axila.
- Este tratamento fornece um índice de cura de cerca de 98%.

KEY WORDS

Breast cancer;
Carcinoma in situ.

ABSTRACT

The authors shows the basic condition in this kind of lesion, your character non infiltrative, heterogeneous a large spectrum of disease. They refer a diagnostic more frequent, based on better mamographic techniques, greater indication, and the actual histologic classification. Report about prognostic index of Van Nuys, where the basic elements are nuclear grade, comedonecrosis, tumor edge and tumor size; shows your personal experience in 49 cases and based in prognostic index of Van Nuys, therapeutic guide, and importance of setorectomy with radiotherapy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALPERS C, WELLINGS S. The prevalence of carcinoma in situ in normal cancer associated breast. *Human Pathol* 1985; 69: 88.
2. ANDERSEN JA, BLICHERT TOFT M, DYREBOG U. In situ carcinomas of the breast: types growth pattern, diagnosis and treatment. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13: 105-111.
3. BARTOW SA, PATHAK DR, BLACK WC. Prevalence of benign, atypical and malignant lesions in populations at different risk for breast. *Cancer* 1987; 60: 2751-2760.
4. BLOOM HJG, RICHARDSON WW. Histological grading and prognosis in breast cancer: A study of 1409 cases of which 359 have followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11: 369-377.
5. EUSEBI V, FEUDALE E, FORSCHINI M. Long term follow-up of in situ carcinoma of the breast *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 233.
6. FOOTE FW, JR STEWART FW. Lobular carcinoma in situ: A rare form of mammary cancer. *Am J Pathol* 1941; 17:491-495.
7. HAAGENSEN CD, LAND N, LATTES, R BODIAN, C. Lobular necroplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 1978; 42:737-769.
8. HOLLANDR, HENDRICKS JHCL. Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: mammographic - pathologic correlation. *Semin. Diagn Pathol* 1994; 11: 181-192.
9. HOLLAND R, PETERSE JL, MILLIS RR. Ductal carcinoma in situ, a proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 167.
10. LAGIOS MD, WESTDAHL PR, MARGOLIN FR, ROSE MR. Ductal carcinoma in situ: relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-term treatment failures. *Cancer* 1982; 50: 1309-1314.
11. LAGIOS MD. Duct carcinoma in situ: pathology and treatment. *Surg Clin North Am* 1990; 70 (4): 853-871.
12. MORROW M, SCHNITT SJ, HARRIS JR - Lobular carcinoma in situ. In: Harris, JR, Lippman M.E.; Morrow M, Hellman, S. *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott - Raven. 1996; 355-368.
13. PAGE DL, DUPONT WD, ROGERS LW et al. Intraductal carcinoma of the breast: follow-up after biopsy only. *Lab Invest* 1981; 44: 49^a.
14. PAGE DL, JAPAZE H. - Carcinoma no infiltrante (in situ) In: Bland, K.I.; Coperland, EM. *La mama: manejo multidisciplinado de las enfermedades benignas y malignas*. Buenos Aires: Panamericana 1993; 231-258.
15. POLLER DN, SILVERSTEIN MJ, GALEA M. Ductal carcinoma in of the breast: a propozal for a new amplified histologic classification in association between celular proliferation and Cerb-B₂ protein expression. *Med Pathol* 1994; 7: 257.
16. ROCHA DC, BAUAB SP. Atlas de imagem da mama. Sarvier 1995; 243-269.
17. ROSEN PP, BRAUN DW, ROGERS LW et al. The clinical significance of pre-invasive breast carcinoma. *Cancer* 1980; 64: 919-925.
18. SCHNITT SJ, HARRIS JR, SMITH BL. Developing a prognosis index for ductal carcinoma in situ of the breast: are we there yet? *Cancer* 1996; 77 (11): 2189-2192.
19. SICKLES EA. - Mammography features of 300 consecutives non palpable breast cancer. *Am J Radiol* 1986; 146: 661-663.
20. SILVERSTEIN MJ, GAMAGAMI P, COLBURN W, GIERSON ED, ROSSER RJ, HANDEL N et al. Nonpalpable breast lesions: diagnosis with slightly overpenetrated screen-film mammography and Hooked-wire-directed breast biopsy in 1014 cases. *Radiology* 1989; 171: 633-638.
21. SILVERSTEIN MJ, GIERSON ED, COLBURN WK. "Can intraductal carcinoma be excised completely by local excision? Clinical and Pathologic Predictor. *Cancer* 1994; 73 (12): 2985-9.
22. SILVERSTEIN MJ, GIERSON, ED, WAISMAN JR. Axillary lymph node dissection for T_{1a} breast carcinoma, is indicated? *Cancer* 1994; 73: 664.
23. SILVERSTEIN MJ, WAISMAN JR, GAMAGAMI P, et al. - Intraductal carcinoma of the breast (DCIS): 208 cases: clinical factor influencing treatment choice. *Cancer* 1990; 66: 101-108.
24. SOLIN LJ, RECHT A, FOURQUET A et al. Ten-years results of breast-conserving surgery and definitive irradiation, for intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 1991; 68: 2337-2344.
25. WELLING RR, JENSEN HM MARCUM RG - An atlas of subgross pathology of human breast with special reference to possible precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst* 1975; 55: 231-273.

Endereço para correspondência:

Fausto F. Baracat

Av. Angélica, 672 - conj. 175

01228-000 – São Paulo - SP



Sabas Carlos Vieira
 Rogério Bagietto
 Juan Bautista Donoso Collins
 Ângela Flávia Logullo
 Mário Mourão Netto

METÁSTASE DE MELANOMA EM LINFONODO INTRAMAMÁRIO

Rev bras Mastol 1997; 7:190-192

*Trabalho realizado no Hospital
 A.C. Camargo, em São Paulo.*

UNITERMOS

Melanoma maligno;
 Mama.

RESUMO

Lesões metastáticas de tumores extramamários em mama são raras, e o melanoma constitui o de maior frequência. A presença de nódulo unilateral na mama é a apresentação clínica usual e os achados mamográficos são variáveis. O tratamento é a excisão cirúrgica e o prognóstico é reservado. Os autores relatam um caso de melanoma maligno metastático em linfonodo intramamário ocorrendo sete anos após o tratamento da lesão primária no hálux.

INTRODUÇÃO

Metástases de neoplasias extramamárias em mama são raras, com cerca de 340 casos relatados na literatura⁵. O melanoma é uma das neoplasias metastáticas mais frequentes no parênquima mamário com incidência variando de 2 a 6% em diferentes séries de autópsia². Apresentamos um caso de melanoma maligno metastático em linfonodo intramamário, sem comprometimento do parênquima da mama, ocorrendo sete anos após tratamento do tumor primário localizado no hálux. Em consulta ao Oncodisc® e Medline® não encontramos nenhum relato de metástase de melanoma em linfonodo intramamário.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente de 83 anos de idade, sexo feminino, cor branca, apresentou nódulo na mama direita há dois meses

da consulta inicial. Ao exame clínico evidenciou-se a presença de nódulo de 1,5 x 1,5 cm nos maiores diâmetros, consistência fibroelástica, móvel aos planos superficiais e profundos, localizado no quadrante ínfero-lateral da mama direita, axila com ausência de linfonodos palpáveis. A mamografia mostrou presença de opacidade nodular, densamente homogênea, limites precisos, contornos regulares, situado no quadrante ínfero-lateral da mama direita. A paciente havia sido submetida à desarticulação do hálux direito há sete anos por melanoma maligno subungueal com nível IV de Clark e Breslow 2,3 mm, e dois anos após o procedimento cirúrgico inicial desenvolveu linfonodos clinicamente tumorais na região inguinal direita. Foi submetida a esvaziamento inguino-crural homolateral, que mostrou comprometimento neoplásico em quatro dos 16 linfonodos examinados. Exame clínico laboratorial e de imagem, radiografia de tórax, ultra-sonografia de abdômen, enzimas hepáticas, cintilografia óssea de corpo total não evidenciaram presença de doença metastática. Foi submetida a exérese da lesão. À macroscopia o

espécime mostrou superfície externa amarelada untuosa, formato ovóide irregular e mediu 1,5 x 1,7 cm. Aos cortes, o tecido exibiu coloração branco-acinzentada e opaca e consistência elástica. À microscopia, foram observados critérios de arquitetura compatíveis com linfonodo, com presença de áreas de folículos e de manto, bem como cápsula fibrosa irregular, e tecido constituído em sua maioria por população linfóide polimórfica. Foi possível, no entanto, evidenciar comprometimento do tecido linfonodal por infiltração extensa de neoplasia maligna formada por células grandes, de citoplasma amplo e coloração pálida, núcleos hipercromáticos e irregulares, e constante presença de nucléolo evidente (fig. 1). Estudo imuno-histoquímico foi positivo para anticorpos S100, HMB45 e vimentina, caracteristicamente positivos em melanoma maligno. Anticorpos CEA, AE1 AE3 e HHF foram negativos. Paciente apresenta-se sem evidência de doença em atividade, dois meses após diagnóstico de metástase no linfonodo intramamário.

DISCUSSÃO

Melanoma maligno cutâneo é uma das neoplasias em que a incidência mais tem aumentado no mundo, e aproximadamente 20% desses pacientes desenvolverão doença metastática principalmente no fígado, pulmão e cérebro¹.

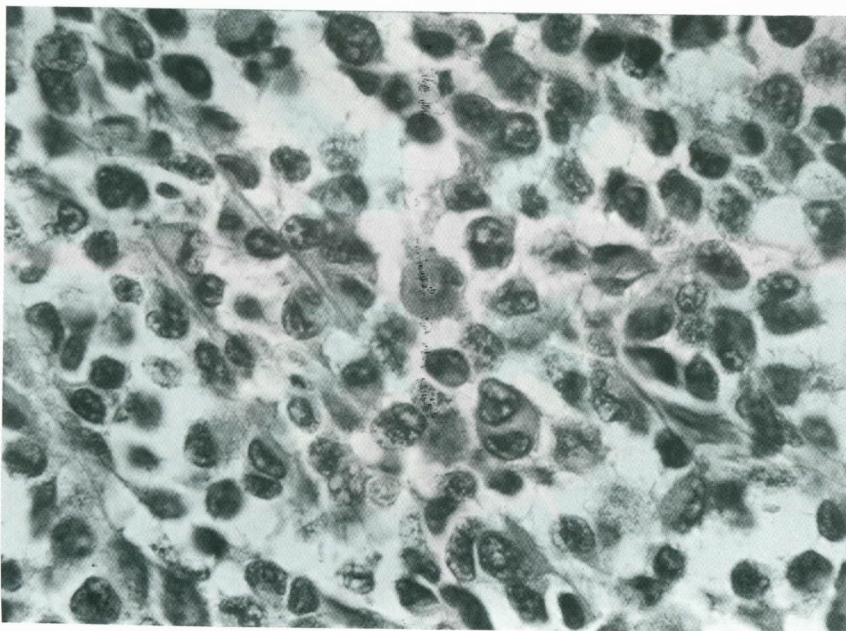


Figura 1 - Coloração HE: células grandes, citoplasma amplo, núcleos hipercromáticos e irregulares.

A metástase hematogênica mais comum para a mama é de tumor primário da mama contralateral. Lesões metastáticas de outras neoplasias são raras, sendo as mais freqüentes secundárias a linfomas, leucemias, melanoma e câncer de pulmão, particularmente carcinoma de pequenas células⁵.

Metástase de melanoma em parênquima mamário, ocorre mais freqüentemente em mulheres na pré-menopausa. Em 15 casos relatados, 14 pacientes estavam neste período, com idade média de 38 anos, com intervalo mediano entre o diagnóstico inicial do melanoma maligno primário e o da metástase na mama de 33 meses nesta série, com uma paciente apresentando envolvimento da mama onze anos após a cirurgia para o tumor primário¹. A localização do melanoma primário é variável, com autores reportando predominância em membros superiores e tronco e outros em extremidades inferiores¹. A apresentação clínica usualmente é na forma de nódulo solitário unilateral, o qual quando superficial pode fixar-se à pele. O comprometimento bilateral das mamas ocorre em até um terço dos casos⁵. A mama pode ser o sítio inicial da evidência clínica da doença metastática em 31% dos pacientes segundo Hadjun e Urban⁴. Em quinze casos apresentados por Arora e Robinson¹ todos apresentavam outro órgão acometido por melanoma metastático quando do diagnóstico do comprometimento mamário.

A mamografia pode apresentar-se com nódulos únicos ou múltiplos, com limites precisos ou não e menos comumente espessamento da pele e adenopatia axilar⁵. Punção aspirativa com agulha fina é útil no diagnóstico diferencial entre tumor primário e metastático, mas às vezes esta distinção não é possível, realizando-se nestes casos biópsias cirúrgicas⁵. No diagnóstico definitivo é importante o papel representado pela determinação imuno-histoquímica de marcadores³, principalmente HMB45 e S100, estes positivos no presente caso.

O tratamento da doença metastática na mama é preferencialmente cirúrgico, reservando-se a radioterapia e quimioterapia para lesões irrecutíveis². O prognóstico é geralmente reservado após o diagnóstico da doença metastática, com a maioria dos pacientes evoluindo para o óbito dentro do primeiro ano do diagnóstico.

KEY WORDS

Malignant melanoma;
Breast.

SUMMARY

METASTATIC CUTANEOUS MALIGNANT MELANOMA LOCATED IN INTRAMAMMARY LYMPH NODE

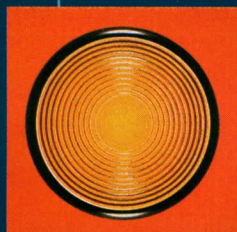
Metastatic lesions risen in the breast, original of non-primary tumors of the breast are rare. Cutaneous malignant melanoma has been the more common disease that promotes this kind of presentation at the breast tissue. The clinical onset of an unilateral nodule is the more common presentation. The mamography results are variable. The treatment of the lesions are the surgical excision. The prognosis is not good. The authors present one case of metastatic cutaneous malignant melanoma located at the intramammary lymph node after seven years of the primary lesion treated.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

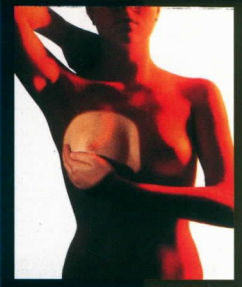
1. ARORA R, ROBINSON WAA. Breast metastasis from malignant melanoma. J Surg Oncol 1992; 50: 27-29.
2. BALCH, CM, HOUGHTON AN. Diagnosis of metastatic melanoma at distant sites. In: Balch CM, Houghton AN, Miltoon GW, Sober AJ, Soong S. Cutaneous melanoma. 2. ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company. 1992; 439-467.
3. BARKER JNWN, GIRLING AC. A case of metastatic malignant melanoma masquerading as disseminated mamary carcinoma. Histopathology 1989; 14: 219-221.
4. HAJDU SI, URBAN JA. Cancer metastatic to the breast. Cancer 1972; 29:1691.
5. JARDINES L. Other cancers in the breast. In: Harris JSR, Lippman ME, Morrow M, Helmans S. Disease of the breast. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1996; 876-882.

Endereço para correspondência:

*Sabas Carlos Vieira
Rua Prof. Antonio Prudente, 211
Caixa Postal 118
01509-010 – São Paulo - SP*



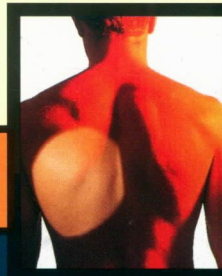
VINO RELBINA

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

POR UMA MAIOR VALORIZAÇÃO DO TÍTULO DE ESPECIALISTA

Antônio S. S. Figueira Filho

ARTIGOS ORIGINAIS

LINFADENECTOMIA AXILAR SEM DRENAGEM DA AXILA EM CIRURGIA CONSERVADORA POR CÂNCER DE MAMA

Racso Yule Queiroz, João Bosco Lucena, Geraldo Silva Queiroz, Gustavo Tédde, Flávio Rocha Gil, Antônio César Hummel, Vitória C. de Bessa, Josiane F. F. Rodrigues, Maria Aparecida Q. F. Pereira, Maurício B. Cariello

AMAMENTAÇÃO E CÂNCER DE MAMA NA ZONA SUL DO RIO GRANDE DO SUL: UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE

Sérgio Tessaro, Jorge Umberto Béria, Elaine Tomasi, Dércio P. Zerwes, José D. Becker, Cláudio Vieira

AVLIAÇÃO DO EXAME ANATOMOPATOLÓGICO DE CONGELAÇÃO NO DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE MAMA

Jean Carlos de Matos, Yherar Lavic Serrano Guerin, Márcia Barcaro, Marcelo Marsillac Matias, Diego de Mendonça Uchôa, Antônio Carlos K. Pütten, José Antônio Cavalheiro, Carlos Henrique Menke, Jorge Villanova Biazus

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

FATORES DE CRESCIMENTO TUMORAIS

Maria Mitzi Brentani

GINECOMASTIA – CORREÇÃO PELA TÉCNICA DO DUPLO CÍRCULO DE SOUZA

Eliel de Souza, Maciel de O. Matias, Franz Kafka Costa Monteiro, Damião Marcelo Pontes Feitosa, Antônio Geraldo M. de Carvalho

CONTROVÉRSIAS DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS NO CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

Fausto Farah Baracat, Agliberto Barbosa de Oliveira, Fausto Baracat

RELATO DE CASO

METÁSTASE DE MELANOMA EM LINFONODO INTRAMAMÁRIO

Sabas Carlos Vieira, Rogério Bagietto, Juan Bautista Donoso Collins, Ângela Flávia Logullo, Mário Mourão Netto