

REVISTA
BRASILEIRA
DE
MASTOLOGIA

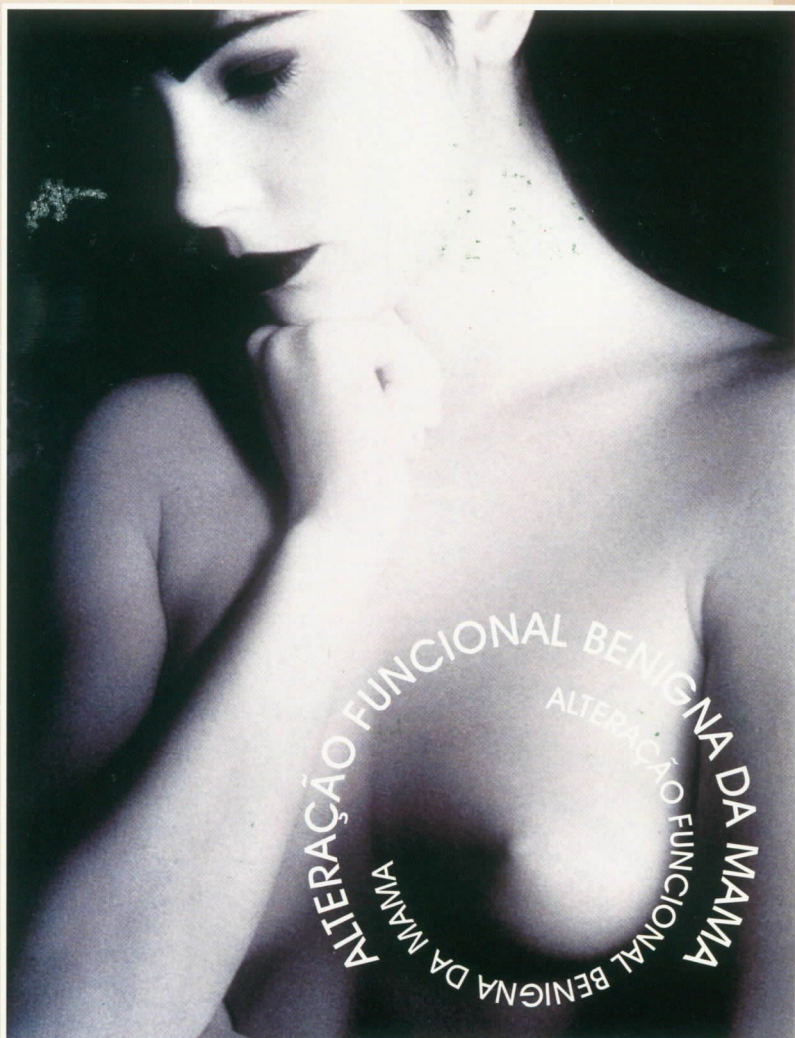


volume 8
número 1
março 1998

E·radicaps®

O único dl- α - tocoferol em comprimidos

EM ALTERAÇÕES BENIGNAS DA MAMA



**Eficácia comprovada
no controle das alterações
funcionais benignas da
mama em 85% dos casos ⁽¹⁾**

**Alivia os sintomas
relacionados às doenças
benignas da mama,
em até quatro meses ⁽¹⁾**

**A ÚNICA
vitamina E mastigável
exclusivamente ética,
sem problemas
de deglutição**



1 ao dia

**Apresentação
Frasco com 20
comprimidos
fracionáveis e
mastigáveis**


NOVAQUÍMICA


Fonofarm
0800 194 194
REPRESENTAÇÃO EXCLUSIVA

Informações científicas
adicionais à disposição
da Classe Médica

 SIGMA

Prescrição de Saúde



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



REVISTA BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Volume 8

Número 1

Março de 1998

EDITORIAL

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

Ruffo de Freitas Júnior

ARTIGOS ORIGINAIS

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

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

9 CIRURGIA AMBULATORIAL EM MASTOLOGIA

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

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

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

21 CARCINOMA MAMÁRIO NA MULHER JOVEM ATÉ 35 ANOS

Antônio Franco Montoro, José Solis Rivera, Flavio Franco Montoro

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

26 PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO

Maurício Magalhães Costa, Jacir Luiz Balen

42 TERAPÊUTICA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E CÂNCER DE MAMA

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

RELATO DE CASO

52 TUBERCULOSE MAMÁRIA

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

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.



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

Rev bras Mastol 1998; 8:1-2

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) tem sido um método diagnóstico, através da citologia, muito utilizado nas lesões mamárias, em todo o mundo. Sua ampla utilização se deve a: simplicidade, facilidade, baixo custo, condução em nível ambulatorial e alta acurácia. Mesmo assim, a PAAF tem sido uma técnica duramente criticada desde a sua descrição.

Apesar de ter sido descrita no início do século, seu emprego na mama só foi iniciado por Martin e Elis na década de 20. Devido ao receio pela disseminação de células neoplásicas, o método ficou dormente por aproximadamente 50 anos, principalmente nos Estados Unidos. Somente na década de 60 é que a PAAF tomou fôlego novamente nos países nórdicos, sustentada pelos trabalhos de Franzen.

Ao mesmo tempo, também nos Estados Unidos, Berg e Robbins já publicavam que a sobrevida das pacientes submetidas a punção era a mesma que a das pacientes onde o diagnóstico era feito por métodos convencionais abertos.

Com a introdução da hipótese alternativa de Fisher, onde passou-se a entender que o câncer de mama seria uma doença sistêmica desde seu princípio, ficou abandonado o receio de que a punção por agulha fina pudesse disseminar células neoplásicas. Dessa forma, mesmo sabendo que algumas células neoplásicas podem ocupar o trajeto da agulha após a PAAF, atualmente existe evidência científica suficiente mostrando que esse fato não interfere nas taxas de recidiva local, sobrevida livre de doença e sobrevida total. Com esses novos conhecimentos, no final da década de 70 e início da década de 80, houve uma explosão da punção aspirativa por agulha fina, saindo da Europa para também ser praticada nos Estados Unidos, Américas e África.

Mesmo com esse novo salto, alguns aspectos ainda não haviam sido resolvidos. Entre eles a impossibilidade de se estabelecer a presença de invasão ou não pela citologia e a crítica pior: a possibilidade, pequena, porém sempre presente, de um resultado falso-positivo, o que poderia levar a uma mutilação desnecessária e/ou a tratamentos agressivos para uma paciente que apenas apresentasse uma doença benigna. Por outro lado, as taxas de falso-negativos e sensibilidade representavam índices bem aceitáveis, tornando o método interessante. Mesmo assim, a maioria dos serviços não acreditavam nos resultados da citologia para que o tratamento oncológico fosse conduzido com base apenas na citologia.

Com a utilização do diagnóstico tríplex (citologia, exame físico e mamografia) positivo, alguns serviços passaram a confiar apenas na PAAF, sem necessidade de congelção ou de exame histológico após inclusão em parafina, para a condução do tratamento. Isso foi embasado na alta especificidade dos três métodos associados, bem como na alta taxa de valor preditivo positivo da mesma associação, fato este que, possivelmente, faria com que a

chance de um resultado falso-positivo pelos três métodos fosse virtual. Entretanto, devido ao grande número de pacientes que deveriam ser incluídas em uma pesquisa com essa finalidade, isso não foi provado cientificamente.

No final dos anos 80, uma outra modalidade de punção por agulha, a punção por agulha grossa ou punção histológica (também conhecida por *biopsy cut* ou *core-biopsy*), começou a ganhar espaço no diagnóstico pré-operatório do câncer de mama. As vantagens da biopsia histológica sobre a PAAF são hoje bem estabelecidas, como: possibilidade de verificar a invasão tumoral ou não, ausência de resultados falso-positivos quando da sua utilização em lesões mamárias palpáveis e a não necessidade de um citologista especialmente treinado em citologia mamária. A partir daí, um novo debate foi iniciado. A punção histológica poderia ocupar de maneira mais adequada o espaço da PAAF?

Com uma maior confiança, e após passada a curva de aprendizado do método da punção histológica, vários serviços passaram a adotá-la, deixando de utilizar a PAAF de maneira rotineira. A punção histológica, por sua vez, apresenta algumas desvantagens em relação à PAAF; entre elas: maior custo, reduzido local a ser amostrado e a possibilidade, um pouco maior, de complicações, incluindo o pneumotórax.

Do ponto de vista de utilização complementar para dosagem de receptores, dosagem de proteínas e dosagem de oncogenes, ambos os métodos têm se mostrado bastante confiáveis.

Os trabalhos conduzidos até recentemente, comparando uma técnica e outra, não haviam sido bem controlados e apresentavam importantes discrepâncias metodológicas. Recentemente, alguns poucos trabalhos foram conduzidos comparando os dois métodos, com ambas as punções, sendo realizadas no mesmo tumor. Esses estudos têm demonstrado que, do ponto de vista de acurácia, os métodos são bem equivalentes. Não obstante, as taxas de material inadequado e/ou não conclusivo, relativamente altas, no exame citológico, fazem com que a biopsia histológica seja muito mais atraente e custo/efetiva na abordagem pré-operatória das lesões mamárias palpáveis. Com isso, a utilização da PAAF voltou a ser, mais uma vez, questionada.

De posse desses conhecimentos, duas perguntas devem ser feitas de maneira direta. Nos dias atuais, existe local para a punção aspirativa por agulha fina? Quais seriam suas indicações? A resposta para a primeira pergunta é “SIM”. A PAAF não deve ser relegada do passado; acreditamos que ela desempenhe um ótimo papel no sentido de se fazer um “screening”, nos casos de lesões mamárias palpáveis. Dessa maneira, ela seria indicada todas as vezes em que houvesse nodularidades localizadas assimétricas, espessamentos assimétricos ou pequenos nódulos mamários sem suspeita clínica de malignidade. Ela deveria ser utilizada também na punção diagnóstica e esvaziadora de cistos mamários. Nos casos de processos inflamatórios específicos, a PAAF ainda se mantém como um bom método, podendo de maneira simples identificar o agente do processo.

Por outro lado, nos casos de lesões mamárias suspeitas de carcinoma, palpáveis clinicamente ou visibilizadas por mamografia e ultra-som, o exame de eleição para a confirmação diagnóstica passou a ser a punção histológica por agulha grossa.

Assim, na entrada do próximo milênio, apesar de ser mundialmente utilizada, a PAAF ainda necessitará de bons argumentos para se manter, ou para voltar a ser, um método de primeira linha na confirmação definitiva do câncer de mama.

Ruffo de Freitas Júnior



Renato Luiz Amaral
Gerson Junqueira Jr.
Rosilene Jara Reis
Renato Luiz Rodrigues
Patrícia Barreto Vianna Skolau

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

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas e Hospital Santa Rita de Porto Alegre.

Rev bras Mastol 1998; 8:3-8

UNITERMOS

Câncer de mama no homem;
Tratamento.

RESUMO

Foram analisados retrospectivamente dezesseis casos de pacientes do sexo masculino, com diagnóstico histopatológico de neoplasia maligna de mama, tratados no Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e no Serviço de Cirurgia Oncológica do Hospital Santa Rita (HSR) no período de julho de 1985 a julho de 1995. A média de idade dos pacientes foi de 63 anos. O tempo médio de evolução da doença foi de 34 meses. Nódulo mamário foi o sintoma de apresentação na maioria dos casos. A associação com outras neoplasias ocorreu em 2 pacientes. A localização retroareolar foi encontrada em todos. O tamanho médio do tumor no momento do diagnóstico foi de 3,63 cm. A cirurgia foi o tratamento principal e constituiu em mastectomia simples com esvaziamento axilar. O carcinoma ductal invasor foi o tipo histológico mais prevalente (62%). Nove pacientes apresentavam-se em estágio III ou IV no momento do diagnóstico. Baseados nessa casuística, os autores discutem aspectos clínicos, etiológicos e tratamento dessa neoplasia.

INTRODUÇÃO

A neoplasia maligna de mama em homens (NMMH) é uma doença pouco freqüente, representando 1% de todas as neoplasias malignas da mama em ambos os sexos. Afeta especialmente indivíduos na sexta década e seu prognóstico tem sido considerado pior que nas mulheres.

O objetivo deste estudo é mostrar a experiência do Serviço de Cirurgia Geral do HCPA e do Serviço de Cirurgia Oncológica do HSR no diagnóstico e manejo dessa neoplasia.

MÉTODO

Foram revisados os prontuários correspondentes a todos os casos de NMMH diagnosticados e tratados no período de julho de 1985 a julho de 1995. Analisaram-se os seguintes dados: idade, cor, tempo de evolução da doença, modo de apresentação, sintomatologia, associação com outras neoplasias, história familiar, características e localização da lesão e de linfonodos, tratamento e seguimento. O exame anatomopatológico das peças cirúrgicas foi revisado para todos os pacientes. Foram usados os mesmos critérios de estadiamento (estadiamento

patológico) aplicados para mulheres com câncer de mama (International Union Against Cancer [IUAC], TNM e agrupamento por estádios). A associação entre variáveis foi avaliada pelo teste do qui-quadrado.

RESULTADOS

Em 10 anos foram encontrados 16 casos de NMMH. A média de idade dos pacientes foi de 63 anos. Todos os pacientes eram brancos. O tempo de evolução da doença foi em média 34 meses. Um nódulo indolor foi o modo de apresentação da neoplasia em 15 dos 16 casos. Os sintomas mais freqüentes estão resumidos na tabela 1.

Associação com outras neoplasias ocorreu em 2 pacientes. Um deles apresentou adenocarcinoma de próstata, tratado cirurgicamente 2 anos antes do carcinoma de mama (caso 12); o outro paciente apresentou carcinoma epidermóide de laringe, ressecado cirurgicamente (caso 8). História familiar positiva para

Tabela 1
Freqüência dos sintomas

Sintoma	Freqüência
Nódulo indolor	15
Ulceração	4
Fixação do mamilo	6
Descarga papilar sanguinolenta	3
Edema	3
Mamilo invertido	1
Infiltração cutânea	3

câncer de mama em parente de primeiro grau do sexo feminino foi encontrada em 1 paciente (caso 12).

O tumor comprometeu a mama esquerda em 7 e a direita em 9 pacientes. Essa diferença não foi estatisticamente significativa pela análise qui-quadrado ($p > 0,05$). Nenhum paciente nessa série apresentou doença bilateral.

Tabela 2
Tratamento

Caso	Cirurgia	Radioterapia	Quimioterapia	Hormonioterapia
1	MSEA	Sim	Não	Não
2	Não	Não	Não	Não
3	MSEA	Sim	CMF	Não
4	MSEA	Sim	Não	Não
5	MSEA	Sim	Não	Tamoxifeno
6	MSEA	Sim	Não	Não
7	MSEA	Sim	CMF	Não
8	MSEA	Não	Não	Tamoxifeno
9	MSEA	Sim	Não	Não
10	MSEA	Sim	Não	Não
11	Não §	Não	CDF	Não
12	Não †	Não	Não	Não
13	Não §	Sim	Não	Não
14	Não ¶	Sim	Não	Não
15	MSEA	Não	FEC	Não
16	MSEA	Não	FEC	Não

C: ciclofosfamida; D: doxorrubicina; F: 5-fluorouracil; E: etoposida; M: metotrexato

MSEA: mastectomia simples com esvaziamento axilar

§ sem condições clínicas para cirurgia

† óbito antes da cirurgia

¶ negou-se a fazer cirurgia

A localização retroareolar foi encontrada em 15 dos 16 casos. O tamanho médio do tumor no seu maior diâmetro foi de $3,63 \pm 1,03$ cm.

A cirurgia foi o tratamento principal e consistiu em mastectomia simples com esvaziamento axilar. A análise anatomopatológica dos linfonodos ressecados mostrou comprometimento tumoral em 10 casos. A mortalidade pós-operatória foi nula. Detalhes do tratamento encontram-se na tabela 2.

O carcinoma ductal invasor foi o tipo histológico mais prevalente (62%). Na tabela 3 estão expostos a extensão do tumor segundo a classificação TNM, seu tipo histológico, o tempo de evolução dos sintomas até o diagnóstico, o tempo de sobrevida após o diagnóstico, o estado atual do paciente e a evolução da doença. De acordo com a classificação da União Internacional Contra o Câncer (UICC), o estágio I se apresentou em 6% dos casos, o estágio II em 37,5%, o estágio III em 19% e o estágio IV em 37,5%.

O melhor prognóstico a longo prazo pertence aos estádios iniciais I e II. Todos os pacientes com estágio IV tiveram menos que 15 meses de sobrevida. As metástases foram a causa de morte em todos os pacientes. A localização óssea das metástases foi a mais comum.

Devido a pequena amostra, os testes estatísticos não tiveram poder para demonstrar relação significativa entre a sobrevida e o tempo dos sintomas até o momento do diagnóstico.

DISCUSSÃO

A neoplasia maligna de mama é uma doença rara em homens, com uma incidência de 1 para cada 100 a 110 casos no sexo feminino³. Contribui para cerca de 300 mortes ou 0,1% de todas as mortes de homens por câncer nos EUA a cada ano⁴. A média de idade de aparecimento da doença parece ser 10 anos mais tardia do que nas

Tabela 3
Apresentação dos casos segundo idade, extensão do tumor, tipo histológico, tempo de evolução até o diagnóstico, sobrevida, estado atual e evolução da doença

Caso	Idade	TNMp	Estádio (UICC)	Histologia	Tempo de sintomas (meses)	Sobrevida (meses)	Estado atual	Evolução (¥)
1	52	T1 N0 M0	I	CDI	36	5	Vivo	Resposta completa
2	73	T2 N0 M0	IIa	CITD	3	Desconhecida	Desconhecido	Desconhecida¶
3	67	T1 N1 M0	IIa	CDI	3	12	Vivo	Resposta completa
452 Tx	N0 M0	IIb	FIB	96	Desconhecida	Desconhecido	Desconhecida¶	
5	67	T2 N1 M0	IIb	CDI	2	56	Vivo	Met. ósseas
6	54	T3 N0 M0	IIb	CIND	48	12	Vivo	Resposta completa
767 T2	N1 M0	IIb	CDI	24	24	Vivo	Met. hepáticas	
8	76	T3 N1 M0	IIIa	CDI	12	8	Vivo	Resposta completa
950 T4	N1 M0	IIIb	CITD	60	Desconhecida	Desconhecido	Desconhecida¶	
10	65	T4a N0 M0	IIIb	CA	12	31	Vivo	Resposta completa
11	69	T4b N2 M1	IV	CIND	90	15	Óbito	Met. pulmonares, ósseas
12	93	T4 N1 M1	IV	CDI	13	1	Óbito	Met. ósseas
13	58	T2 N0 M1	IV	CDI	4	3	Óbito	Met. ósseas, mediastinais
14	65	T4d N1 M1	IV	CDI	6	14	Óbito	Met. ósseas
15	54	T3 N2 M1	IV	CDI	120	3	Óbito	Met. ósseas
16	47	T2 N2 M1	IV	CDI	24	8	Óbito	Met. pulmonares

CDI: carcinoma ductal invasor

CITD: carcinoma intraductal

FIB: fibrossarcoma

(¥) refere-se ao estado da enfermidade no último controle clínico

CIND: carcinoma indiferenciado

CA: carcinoma anaplásico

Met.: metástases

¶ abandonou tratamento

mulheres⁴. Existe coincidência entre os autores em assinalar a maior prevalência de câncer de mama entre a quinta e a sétima década^{2,3,4,11,12,16}, embora existam relatos onde essa neoplasia acometa crianças com 6 anos de idade⁷. A idade de apresentação em nossa série foi similar à encontrada em outros estudos.

A associação de neoplasia maligna de mama com outras neoplasias primárias tem sido descrita^{9,12,15}. Ribeiro¹⁷, em uma revisão de 301 casos, encontrou 5% de prevalência dessa associação. Dois pacientes em nossa série apresentaram outra neoplasia: adenocarcinoma de próstata e carcinoma de laringe.

A localização principal do tumor de mama no sexo masculino é o segmento retroareolar, sendo um nódulo indolor neste local a queixa mais comum^{15,16}. Queixas de anormalidades na aréola ou mamilo fazem parte do quadro inicial em quase 20% dos homens. Um terço dos homens com câncer de mama se apresenta com inversão do mamilo, fixação, incrustação ou edema e um quarto se apresenta com ulceração. A secreção sanguinolenta está associada a carcinoma em 75% dos casos⁴. Os dados encontrados em nossa série, em relação à localização, sinais e sintomas iniciais do tumor, são semelhantes aos descritos, com exceção da secreção sanguinolenta, que foi menos freqüente (33%).

Todas as variantes histológicas da neoplasia de mama podem ser encontradas em homens, com exceção do carcinoma lobular *in situ*, devido à ausência de lóbulos mamários em indivíduos do sexo masculino. No entanto, o carcinoma ductal invasor é o tipo histológico mais freqüente em homens¹³, tendo ocorrido em 10 pacientes dessa série.

Não existe um consenso para o tratamento locorregional da NMMH, variando em diversas séries pesquisadas. Até a década de 60, o tratamento *standard* para as neoplasias ressecáveis consistia em mastectomia radical com ou sem radioterapia pós-operatória. Os dados indicam que nos últimos 20 anos foram realizadas cirurgias menos radicais, com ênfase na radiação pós-operatória¹⁶. A tendência atual de tratamento primário consiste em mastectomia simples com esvaziamento linfonodal axilar, seguida de radioterapia pós-operatória, conduta que não mostrou causar aumento da recidiva local ou encurtar a sobrevida quando comparada com as cirurgias radicais¹⁶. É essencial a dissecação de linfonodos axilares para um estadiamento correto da doença, pois a avaliação clínica pode não ser confiável e a presença de comprometimento linfonodal possui um impacto desfavorável na sobrevida. Deve-se considerar a realização de radioterapia pós-operatória nos linfonodos da cadeia mamária interna

(LCMI), devido à localização central dos tumores de mama no homem. Em tumores mediais ou centralmente localizados na mama feminina, a presença de linfonodos axilares positivos está associada com o comprometimento de 25% a 50% de LCMI. Por outro lado, em tumores similares com axila negativa existe comprometimento de LCMI em 10% a 15% das pacientes⁸. Somando-se o fato de que a radiografia de tórax possui um valor preditivo pequeno para detecção de LCMI menores de 2 cm, deve-se considerar a realização de radioterapia pós-operatória, estando ela sempre indicada na presença de linfonodos axilares positivos.

O carcinoma primário de mama masculina tem altos níveis de atividade de receptores hormonais. Algumas séries demonstram a presença desses receptores em 80% dos tumores^{5,6,17}. Atualmente, o tamoxifeno é o medicamento de escolha para a manipulação hormonal desses pacientes. Parece ser especialmente efetivo em metástases ósseas, sendo utilizado por alguns autores também em estádios precoces da doença¹⁷. Siddiqui e col.¹⁸ tiveram bons resultados com o uso de tamoxifeno em seus pacientes. Esses autores citam um caso que respondeu favoravelmente ao tamoxifeno por mais de 84 meses, com melhora da doença metastática óssea. Em nosso estudo, 1 paciente (caso 5) apresentou doença metastática óssea 13 meses após o término da radioterapia, sendo, então, tratado com tamoxifeno. Esse paciente permanece em acompanhamento há 56 meses, tendo apresentado estabilização das metástases.

Os pacientes que desenvolvem doença recorrente ou doença metastática se beneficiam também da terapia endócrina aditiva. Ribeiro, em uma série com 24 pacientes com tumor avançado, conseguiu regressão objetiva (5 completas e 4 parciais) por um período que variou de 5 a 60 meses. Outra vantagem do tamoxifeno em relação a outras drogas para terapia hormonal aditiva é a quase total ausência de efeitos colaterais¹⁸.

Dados de literatura demonstram que a sobrevida dos pacientes com NMMH em 5 anos é cerca de 77% com linfonodos negativos e 46% com linfonodos positivos^{1,10,18,19}. Devido ao pequeno número de casos em nossa série e a dificuldade de obter dados sobre a evolução dos pacientes, fica difícil correlacioná-los com a literatura.

Um fator que certamente compromete o prognóstico dos pacientes é o atraso no diagnóstico que decorre, principalmente, do retardo na busca do auxílio médico. Isso se deve, provavelmente, ao fato de que a população desconhece que o câncer de mama também pode acometer homens, e estes dão menos importância ao aparecimento de nódulos em suas mamas.

Existem dificuldades na avaliação de todos os aspectos da neoplasia maligna de mama em homens. Devido à raridade da doença, é difícil juntar um número de casos que possibilite testar diferentes formas de tratamento, o que proporcionaria o estabelecimento de uma

terapêutica padrão. Assim sugere-se o relato contínuo da experiência dos diferentes serviços que tratam essa patologia, bem como a realização de estudos multicêntricos que possibilitem unificar padrões específicos de tratamento.

KEY WORDS

Breast cancer in men;
Treatment.

ABSTRACT

MALIGNANT NEOPLASIA IN MEN: RETROSPECTIVE ANALYSIS OF SIXTEEN CASES

Sixteen cases of male patients with histopathological diagnosis of breast cancer were retrospectively analysed. The patients were treated at the Surgical Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and at the Oncological Surgery Service of the Hospital Santa Rita (HSR) from July 1985 to July 1995. The mean age was 63 years old. The mean evolution period was 34 months. A breast nodule was the presentation symptom in most cases. Association with other neoplasms occurred in 2 patients. All patients had subareolar tumors. The mean size of the tumor at the moment of diagnosis was 3.63 cm. Mastectomy including lymph nodes was the main treatment. Invasive ductal carcinoma was the most prevalent histological type (62%). Nine patients were on stage III or IV at the diagnosis. Based on these cases, the authors discuss clinical aspects, ethiology and treatment of this neoplasm.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDERSON DE. Breast cancer in families. *Cancer* 1977; 40:1855-1860.
2. APPELQVIST P, SALMO M. Prognosis in carcinoma of the male breast. *Acta Chir Scand* 1982; 148: 499-502.
3. BEZWODA WR, HESDORFFER C, DANSEY R et al. Breast cancer in men: Clinical features, hormone receptor status, and response to therapy. *Cancer* 1987; 60: 1337-1340.
4. CRICHLLOW RW, GALT SW. Male breast cancer. *Surg Clin North Am* 1990; 70(5): 1165-1177.
5. FRIEDMAN MA, HOFFMAN JR PG, DANDOLOSEM, LAGIOS MD, JOHNSTON WH, SIITERI P. Estrogen receptors in male breast cancer: Clinical and pathologic correlations. *Cancer* 1981; 47: 134-137.
6. GUPTA S, COHEN JI, ROSENBAUM C, RAAM S. Estrogen receptors in male breast cancer. *Cancer* 1980; 46: 1781-1784.
7. HARTMAN AW. Carcinoma of breast in children: Case report six year old boy with adenocarcinoma. *Ann Surg* 1955; 141: 792-797.
8. HELLER KS, ROSEN PP, SCHOTTENFELD D et al. Male breast cancer: A clinicopathologic study of 97 cases. *Ann Sur* 1978; 188: 60-68.
9. HOLLEB AI, FREEMAN HP, FARROW JH. Cancer of male breast. *NY State J Med* 1990; 58: 320-323.
10. HULTBORN R, FRIBERG S, HULTBORN KA. Male breast carcinoma I: A study of the total material reported to the Swedish Cancer Registry 1958-1967 with respect to clinical and histopathologic parameters. *Acta Oncol* 1987; 26: 241- 245.
11. LACOUR J, LE M, CACERES E, KOSZAROWSKI T, VERONESI U, HILL C. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection: Ten year results of an international cooperative trial in breast cancer. *Cancer* 1983; 51: 1941-1943.
12. LEFOR AT, NUMANN PJ. Carcinoma of the breast in men. *NY State J Med* 1988; 88: 293-296.
13. MABUCHI K, BROSS DS, KESSLER II. Risk factors for male breast cancer. *JNCI* 1985; 74: 371-375.
14. NEUGUT AI, MURRAY TI, LEE WC, ROBINSON E. The association of breast cancer and colorectal cancer in men. An analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. *Cancer* 1991; 68: 2069-2973.
15. OURIEL K. Carcinoma of the male breast. *NY State J Med* 1988; 88: 291-292.

16. RIBEIRO G. Male breast carcinoma – A review of 301 cases from the Christie Hospital & Holt Radium Institute, Manchester. *Br J Cancer* 1985; 51: 115-119.
17. RIBEIRO G. Tamoxifen in the treatment of male breast carcinoma. *Clin Radiol* 1983; 34: 625-628.
18. SIDDIQUI T, WEINER R, MOREB J, MARSH RD. Cancer of the male breast with prolonged survival. *Cancer* 1988; 62: 1632-1636.
19. YAP H-Y, TASHIMA CK, BLUMENSCHNIG GR et al. Male breast cancer: A natural history study. *Cancer* 1979; 44: 748-754.

Endereço para correspondência:

*Renato Luiz Rodrigues
Rua Eng. Otávio Furtado 191
91760-330 - Porto Alegre/RS*



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

*Trabalho realizado na Faculdade
 de Medicina da UFMG.*

CIRURGIA AMBULATORIAL EM MASTOLOGIA

Rev bras Mastol 1998; 8:9-12

UNITERMOS

Epidemiologia;
 Punção aspirativa por agulha fina;
 Cirurgia ambulatorial;
 Histologia.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi traçar o perfil epidemiológico das pacientes encaminhadas à Cirurgia Ambulatorial do Setor de Mastologia da Faculdade de Medicina da UFMG e avaliar a técnica de PAAF (punção aspirativa por agulha fina) no diagnóstico das alterações mamárias. Foram analisados, retrospectivamente, os aspectos epidemiológicos de 114 pacientes submetidas à cirurgia ambulatorial da mama. Foram abordados: idade, sintoma principal, tempo do início do sintoma e procura do atendimento médico, presença de dor, presença de secreção mamária, crescimento do tumor, dimensão do tumor, mama acometida e quadrante afetado. Foram realizadas 110 análises de PAAF e comparadas com estudo histológico dos espécimes mamários obtidos das pacientes que foram posteriormente submetidas à cirurgia ambulatorial da mama no período de janeiro de 1994 a dezembro de 1995. Os resultados obtidos mostram que a PAAF é de alta sensibilidade (92%), especificidade (97%), valor preditivo positivo (88%) e eficácia (96%).

INTRODUÇÃO

O uso de punção aspirativa com agulha fina (PAAF) para obter material celular para exame citológico foi introduzido por Martin e Ellis³ em 1930, ampliado por Stewart⁷ em 1933 e revisado pelos autores primeiramente citados⁴ em 1934. A PAAF não foi bem aceita nos Estados Unidos em virtude da preocupação com a disseminação e o crescimento do tumor no trajeto da agulha, até que os trabalhos altamente influentes de Franzen e Zajieck^{1,8,9}, publicados no período de 1967 a 1974, renovaram o interesse no procedimento. A partir de então, vários trabalhos comprovaram a eficiência desse método, hoje consagrado na Mastologia. Um recurso útil para avaliar a acurácia desse método é estabelecer a correlação entre

os achados citológicos de material obtido por PAAF e os resultados anátomo-patológicos dos espécimes mamários obtidos das pacientes que foram posteriormente submetidas à cirurgia ambulatorial da mama.

Na prática diária da Mastologia, a cirurgia ambulatorial tem recebido uma crescente importância devido a baixa mortalidade e morbidade associadas, sobretudo quando a técnica cirúrgica é cuidadosamente obedecida. Outro ponto relevante é a frequência com que pode ser utilizada a anestesia local. A história, o exame físico minucioso e o estadiamento clínico da paciente serão os principais fatores determinantes da época e do tipo de intervenção realizada, com fins propedêuticos ou terapêuticos.

A cirurgia ambulatorial é uma realidade no Setor de Mastologia da Faculdade de Medicina da UFMG há mais de 15 anos. As pacientes submetidas a esse tipo de procedimento são aquelas portadoras de alterações passíveis de serem abordadas com anestesia local, tais como: pequenos nódulos, ginecomastias discretas e biopsia incisional diagnóstica (neste último caso sendo substituída atualmente pela *core biopsy*).

O objetivo deste estudo foi avaliar a acurácia da PAAF como método diagnóstico e analisar os aspectos epidemiológicos das pacientes, em geral mulheres de baixo poder aquisitivo, pouca escolaridade e com dificuldades de acesso aos serviços de saúde. É ainda descrita a técnica de PAAF utilizada neste serviço.

A quase totalidade dessas pacientes não tinham conhecimento da importância do auto-exame, da assistência médica imediata perante alguma alteração mamária e da existência de métodos de rastreamento para diagnóstico precoce do câncer da mama.

MÉTODO

Os resultados citológicos obtidos por PAAF foram comparados com os diagnósticos histopatológicos procedentes da cirurgia ambulatorial através do cálculo dos seguintes índices: sensibilidade (incidência dos resultados positivos obtidos quando um teste é aplicado a pacientes que se sabe terem a doença), especificidade (incidência de resultados verdadeiro-negativos obtida quando um teste é aplicado a sujeitos que se sabem estarem livres da doença), valor preditivo positivo (porcentagem de resultados positivos que são verdadeiro-positivos quando o teste é aplicado a uma população contendo sujeitos sadios e doentes) e eficiência (exatidão diagnóstica)¹⁰. Foram realizadas 110 análises de PAAF.

Foram analisadas retrospectivamente 114 pacientes, atendidas no período de janeiro de 1994 a dezembro de 1995. Os aspectos epidemiológicos abordados foram: idade, sintoma principal, tempo do início do sintoma e procura do atendimento médico, presença de dor, presença de secreção mamária, crescimento do tumor, dimensão do tumor, mama acometida e quadrante afetado.

Técnica da PAAF

- 1 – Localização da massa e assepsia da pele.
- 2 – Prepara-se seringa descartável de 20 cc e agulha 25 x 6 mm ou 25 x 7 mm.

- 3 – Aspiração de 5 cc de ar na seringa antes da introdução da agulha.
- 4 – Fixação da massa entre os dedos e introdução da agulha levemente oblíqua através da pele até a massa.
- 5 – Após penetração deve-se fazer aspiração com a seringa (10 movimentos em leque), a agulha avançada em vários focos dentro da massa, solta-se o êmbolo e retiram-se a seringa e agulha.
- 6 – O conteúdo da agulha é liberado sobre a lâmina, tocando nesta última para evitar o ressecamento das células. Caso fiquem restos celulares, desconecta-se a agulha, enche-se a seringa com 20 ml de ar, rejunta-se a unidade e novamente libera-se material celular sobre outras lâminas.
- 7 – Distribui-se o material celular sobre a lâmina através de outra lâmina e a coloca em um frasco com etanol fixador a 95%, o qual deve ser rotulado com o nome da paciente ou número do registro hospitalar.

Tabela 1
Sintoma principal

Sintoma	%
Nódulo	75,4
Dor	8,8
Inflamação	4,4
Ulceração	0,9
Ausente	10,5

RESULTADOS

Em 110 casos de PAAF analisados e comparados com estudo histológico, foram obtidos os seguintes valores: sensibilidade (92%), especificidade (97%), valor preditivo positivo (88%) e eficiência (96%).

Quanto aos aspectos epidemiológicos, a faixa etária predominante das pacientes atendidas no Setor de Mastologia da FM-UFMG foi de 30 a 45 anos (52%). Cerca de 75% das pacientes apresentaram como sintoma inicial a presença de nódulo mamário, sendo que este media, no primeiro exame médico, até 2 cm de diâmetro em 70% dos casos. Após a percepção de alguma alteração, houve um grande retardo na procura de atendimento médico, sobretudo quando o sintoma inicial era nódulo: 62% procurou assistência após 6 meses de sintomatologia, e destas 35% após 12 meses. Entretanto, quando o sintoma inicial era inflamação, 80% das pacientes

Tabela 2**Tempo decorrido entre o início do sintoma e procura do atendimento médico**

Tempo (meses)	%
Até 1	3,5
1-3	7,0
3-6	12,3
6-12	23,7
Acima de 12	27,2
Desconhecido	26,3

compareceram ao serviço em até 3 meses. Um quarto das pacientes não souberam precisar o tempo de início dos sintomas. Das pacientes com patologia maligna, apenas 6% possuíam tumor menor que 2 cm, sendo que 35% dos tumores malignos mediam mais que 10 cm. Não houve predominância da patologia mamária quanto à lateralidade da mama; ambas foram igualmente acometidas. Entretanto, quanto ao quadrante afetado, houve maior incidência em relação aos quadrantes súpero externo (35%) e ínfero externo (20%). Os tumores malignos apresentaram crescimento em frequência bastante superior que os benignos, sendo que nestes últimos a secreção mamilar foi mais comumente observada. A dor não é uma queixa muito constante, sendo mais prevalente em patologias benignas. (Tabelas 1, 2 e 3).

DISCUSSÃO

A PAAF mostrou-se um exame de fácil operabilidade e baixo custo que apresenta morbidade quase desprezível. Revelou alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico prévio de massas mamárias palpáveis. Os índices epidemiológicos calculados são equivalentes aos encontrados por outros autores. Kline e col.² obtiveram os seguintes índices: sensibilidade de 80% a 98%, especificidade e valor preditivo positivo próximos a 100%. Já a eficiência do exame variou de 85% a 99,5% nos estudos em que foi calculada^{6,11,12}.

Os sintomas mamários geralmente são localizados e os achados são óbvios, pois a mama é facilmente acessível. A presença de nódulo mamário é a apresentação mais comum de carcinoma da mama e em 80% dos casos ele é detectado pela própria paciente. A curabilidade está relacionada à precocidade do diagnóstico, que deve ser incentivado com estímulo ao auto-exame mensal, maior conscientização dos médicos generalistas e através do emprego regular da mamografia. O auto-exame é prática indispensável que deve ser permanentemente estimulada. Feito rotineiramente aumenta o número de diagnóstico precoce. Infelizmente, embora muitas mulheres possam reconhecer os sintomas de apresentação do câncer de mama, há evidente retardo na procura de assistência médica. Essa demora pode afetar adversamente o prognóstico, e quaisquer meios de encurtar esse retardo podem portanto significar o tratamento de um maior número de pacientes em estágio mais inicial. As razões da demora precisam ser identificadas, parecendo haver três grupos de fatores responsáveis por ela: fatores econômicos, deficiência de educação e fatores psicológicos⁵.

Assim sendo, a abordagem à paciente portadora de alteração mamária requer a presença de uma equipe multidisciplinar, com amplo campo de atuação, não se restringindo aos ambulatórios ou blocos cirúrgicos, mas agindo sobre a população com o intuito de facilitar o acesso das pacientes ao serviço médico. Orientar as pacientes adequadamente e compreender o impacto psicológico que a patologia mamária representa são outros aspectos fundamentais nesta abordagem.

Tabela 3**Dimensão do nódulo no momento do exame**

Dimensão (cm)	%
Até 2	67,8
2-5	22,9
5-10	4,6
Acima de 10	4,7

KEY WORDS

Epidemiology;
Fine needle aspiration;
Ambulatory breast surgery;
Histology.

ABSTRACT

AMBULATORY BREAST SURGERY

The aim of this study was to draw the epidemiologic sketch of the patients taken to Ambulatory Surgery of the Mastology Sector of the Medicine School of UFMG (Universidade Federal de Minas Gerais) and to evaluate the FNA (fine needle aspiration) technique in the diagnosis of mammary alterations. The epidemiologic aspects of 114 patients submitted to Ambulatory Breast Surgery were analysed retrospectively. The factors considered were: age, main symptom, time of the beginning of the symptom and search for medical assistance, presence of pain, presence of mammary secretion, growth of the tumor, dimension of the tumor, affected breast and affected quadrant. One hundred ten analysis of FNA were done and compared with histologic study of the mammary specimens taken from the patients that were later submitted to Ambulatory Breast Surgery from January 1994 to December 1995. The results showed that FNA presents high sensitivity (92%), specificity (97%), predictive positive value (88%), and efficacy (96%).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FRANZEN S, ZAJICEK J. Aspiration biopsy in diagnosis of palpable lesions of the breast. Critical review of 3479 consecutive biopsies. *Acta Radiol* 1968; 7: 241-262.
2. KLINE TS, JOSHI LP, NEAL HS. Fine needle aspiration of the breast: Diagnoses and pitfalls. A review of 3545 cases. *Cancer* 1979; 44: 1458-1464.
3. MARTIN HE, ELLIS EB. Biopsy by needle procedure and aspiration. *Ann Surg* 1930; 92: 169-181.
4. MARTIN HE, ELLIS EB. Aspiration biopsy. *Surg Gynecol Obstet* 1934; 59: 578-589.
5. ROSATO FE, ROSENBERG AL. Técnicas de exame: Papel do médico e da paciente na avaliação das doenças da mama. In: Bland KI, Copeland III EM 1ª ed. *A Mama – Tratamento Compreensivo das Doenças Benignas e Malignas*. São Paulo: Manole, 1994: 467-477.
6. SILVERMAN JF, LANNIN DR, UNVERFERTH M, NORRIS HT. Fine needle aspiration cytology of subareolar abscess of the breast. Spectrum of cytomorphologic findings and potencial diagnostic pitfalls. *Acta Cytol* 1986; 30 (4): 413-419.
7. STEWART FW. The diagnosis of tumors by aspiration. *Am J Pathol* 1933; 9: 801-812.
8. ZAJICEK J. Aspiration Biopsy Cytology, part I: cytology of supradaphragmatic organs. *Monogr Clin Cytol* 1974; 4: 1-211.
9. ZAJICEK J, FRANZEN S, JAKOBSON P, RUBIO C, UNSGAARD B. Aspiration of mammary tumors in diagnosis and research – a critical review of 2200 cases. *Acta Cytol* 1967; 11: 169-175.
10. WILKINSON EJ, FRANZINI DA, MASOOD S. Amostragem citológica da mama por agulha: Técnicas e resultados finais. In: Bland KI, Copeland III EM 1ª ed. *A Mama – Tratamento Compreensivo das Doenças Benignas e Malignas*. São Paulo: Manole, 1994: 541-566.
11. WILKINSON EJ, SCHUETTKE CM, FERRIER CM, FRANZINI DA, BLAND KI. Fine needle of breast masses: analysis of 276 aspirates. *Acta Cytol* 1989; 33: 613-619.
12. WOLLENBERG NJ, CAYA JG, CLOWRY SJ. Fine needle aspiration cytology of the breast. A review of 321 cases with statistical evaluation. *Acta Cytol* 1985; 29 (3): 425-429.

Endereço para correspondência

Soraya Zhouiri Costa e Silva
Rua Angustura, 333 apt. 304. Bairro Serra
30220-290 - Belo Horizonte/MG



Proteção Para As Membranas Celulares.



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

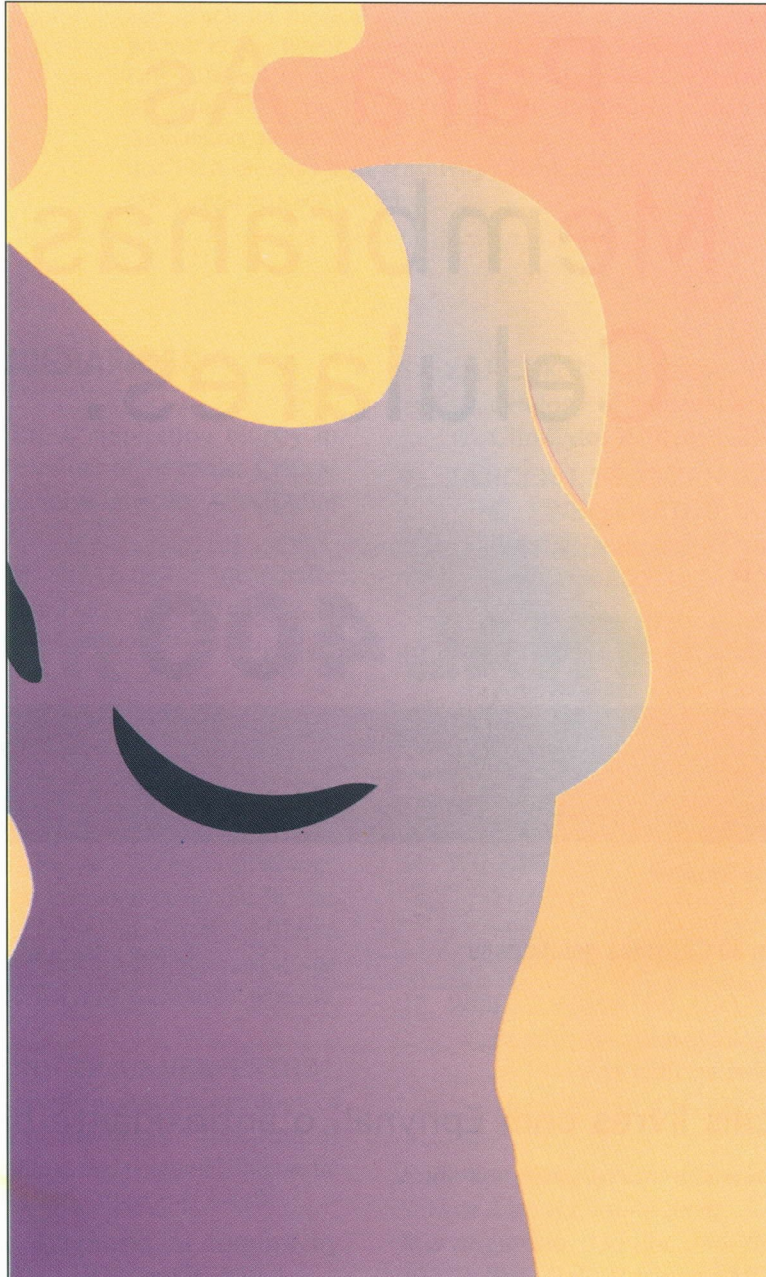
Composição: 400mg de acetato de DL- α -tocoferol. **Indicações:** necessidades aumentadas de vitamina E, distúrbios da absorção, abetalipoproteinemia, doenças hematológicas hereditárias, dislipoproteinemia, coadjuvante nas afecções musculares e do tecido conjuntivo. **Precauções:** na hipoprotrombinemia 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.

FARESTON[®]

toremifeno



O Antiestrogênio de Última Geração

DIFERENCIAL ENTRE TOREMIFENO E TAMOXIFENO EM RELAÇÃO À CARCINOGENICIDADE

A IARC-International Agency for Research on Cancer, da OMS-Organização Mundial de Saúde, nas páginas 340 e 382 de sua publicação "IARC Monographs on The Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans", volume 66 "Some Pharmaceutical Drugs", 1996, informa:

TAMOXIFENO

Item 5.5 - Evaluation (pág. 340)

Existe suficiente evidência em humanos para a carcinogenicidade do Tamoxifeno em aumentar o risco para câncer do endométrio e há evidência conclusiva que Tamoxifeno reduz o risco de Câncer de Mama contralateral em mulheres com diagnóstico prévio de Câncer de Mama.

Não há evidência suficiente para carcinogenicidade de Tamoxifeno em outros órgãos.

Há evidência suficiente em experiências em animais para a carcinogenicidade do Tamoxifeno.

Avaliação Global

Tamoxifeno é carcinogênico para humanos (Grupo I) e há evidências conclusivas de que Tamoxifeno reduz o risco de Câncer de Mama contralateral.

TOREMIFENO

Item 5.5 - Evaluation (pág. 382)

Não há evidência suficiente para a carcinogenicidade do Toremifeno, em humanos.

Não há evidência suficiente para a carcinogenicidade de Toremifeno em experiências em animais.

Avaliação Global

Toremifeno não é classificável em relação a sua carcinogenicidade em humanos (Grupo 3).



VITA E

400

A SAÚDE DA MAMA



DEPTO. MÉDICO CIENTÍFICO
(011) 6461.6495

NOVOTERÁPICA
DIVISÃO DO GRUPO ACHÉ



Fernando A. M. Henriques
 Alberto Mauro Magrin
 Sérgio Zerbini Borges
 Maria Aparecida Q. F. Pereira
 Selma Silva Araújo
 Agenor Pôrto Mousinho
 Racso Yule Walder Queiroz
 João Bôsko Batista de Lucena
 Maria Gleide Pinto Araújo

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

Rev bras Mastol 1998; 8:13-20

*Trabalho realizado na Unidade
 de Mastologia do Hospital de
 Base do Distrito Federal.*

UNITERMOS

Tumor filodes;
 Tumor mamário;
 Tratamento.

RESUMO

No período compreendido entre janeiro de 1978 e junho de 1996 foram diagnosticadas 70 mulheres portadoras de 77 tumores filodes de mama. A idade média delas quando do diagnóstico era de 33 anos (12-79). O tempo de queixa era de 15,8 meses e o principal sinal, nódulo na mama de crescimento progressivo e rápido, na grande maioria dos casos. Da totalidade dos casos levantados só atualizamos o seguimento em 50 mulheres (71,4%). Destas, 5 haviam falecido – 2 em consequência da propagação de seus tumores, 2 de causas cardiovasculares e 1 de acidente automobilístico. O diagnóstico clínico e por imagem foi consubstanciado pelo histopatológico, segundo critérios de Azzopardi e Salvadori. O tamanho médio dos tumores era de 6,3 cm (1-19 cm). O tratamento cirúrgico conservador (76,6%), excisão do tumor com margem de segurança, predominou; no entanto, foi necessária a realização de 16 mastectomias em suas variadas formas para tratar tumores volumosos. Nenhuma paciente recebeu tratamento adjuvante, rádio ou quimioterápico. Quando de pequeno volume o tumor filodes é confundido freqüentemente com fibroadenoma simples. Esses tumores têm um quadro clínico razoavelmente dramático e padrão histológico agressivo; entretanto, usualmente exibem comportamento clínico benigno.

INTRODUÇÃO

Johannes Muller¹⁰ foi quem primeiro nomeou e descreveu o cistossarcoma filodes em 1838.

Ele não usou o termo sarcoma para expressar malignidade, mas sim para descrever a aparência do tumor; de fato, o autor enfatizou como uma entidade

benigna da mama, diferenciando-o do adenocarcinoma. A lesão foi considerada benigna até 1931, quando Lee e Pack⁹ revisaram a primeira grande série de cistossarcoma filodes e notaram o caráter histológico de malignidade em 111 casos. O primeiro caso de metástase para os linfonodos axilares foi descrito em 1943 por Cooper e Ackerman⁵. Em 1951, Treves e Sunderland¹⁶ propuseram os critérios histológicos para classificar o cistossarcoma

filodes em benigno, borderline e maligno. Uma classificação mais recente dos tumores da mama realizada pela World Health Organization (WHO)¹⁸ substituiu os mais de 60 nomes dados a essa entidade por tumor filodes.

Tumor filodes é uma rara neoplasia que compreende menos de 1% dos tumores da mama³. A sua incidência é de 2,1 por milhão de mulheres adultas por ano⁴.

Homens são acometidos raramente, existindo somente 9 casos descritos na literatura³.

A designação de tumor filodes, variedade benigna, borderline ou maligna tem sido, inteiramente, baseada na avaliação histológica do estroma da neoplasia, independente do tamanho do tumor, da apresentação clínica ou da existência de metástase. Citologicamente sugere tumor filodes a presença de hiperplasia celular do estroma, células estromais isoladas com grande núcleo e o acúmulo de macrófagos espumosos. Na atualidade os critérios mais utilizados para classificar o tumor filodes são os de Azzopardi e Salvadori^{1 e 15}.

Essa classificação, assim como muitas outras, não asseguram o prognóstico dessas pacientes com fidedignidade, visto que mesmo a variedade benigna pode recidivar localmente e até mesmo, segundo alguns autores^{12, 14, 17}, causar metástase a distância.

Clinicamente o tumor filodes se apresenta como um nódulo quase sempre volumoso, móvel, bem delimitado e de consistência fibroelástica. São tumores pouco dolorosos que acometem mulheres com idade predominante entre 40 e 50 anos. Uma fase de crescimento rápido freqüentemente é notada. Ulceração, retração de pele e alterações do mamilo são manifestações raras. O diagnóstico diferencial deve ser feito com fibroadenoma, cisto volumoso e tenso e carcinomas bem delimitados e volumosos. A mamografia pode ser útil mas não é diagnóstica.

Metástases podem ocorrer em 3% a 12% dos casos e o tratamento dessas ainda é controverso, já que os tumores não são responsivos à rádio e/ou quimioterapia. Os tumores metastatizam mais comumente por via hematogênica, mas podem também fazê-lo por contigüidade de tecidos e mais raramente por via linfática para os linfonodos axilares. Em 1977 Kessinger e col.⁸ revisaram 67 casos de metástases na literatura inglesa e encontraram 66% de envolvimento pulmonar, 28,3% ósseo, 9,4% do coração e 5,6% fígado. O tratamento cirúrgico desses tumores variou desde mastectomia radical, proposta por Treves e Sunderland¹⁶ em 1951, a mastectomia simples, proposta por Norris e Taylor¹¹ em

1967, até excisão local alargada, proposta por Marian Reinfus e col.¹² em 1996. Lembramos que não há consenso na literatura mundial quanto à melhor forma de tratamento desses tumores.

O objetivo desse trabalho é mostrar as características clínicas das três variedades histológicas de tumor filodes, avaliar as diversas formas terapêuticas, taxas de recorrências, assim como mostrar a casuística do nosso serviço.

MÉTODO

O levantamento dos dados sobre tumor filodes foi realizado na Unidade de Mastologia do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) entre janeiro de 1978 e junho de 1996, onde foram selecionadas 70 mulheres com 77 tumores.

Os tumores foram confirmados histologicamente de acordo com a classificação de Azzopardi e Salvadori.¹

Das 70 pacientes do estudo, revisados os prontuários, somente 21 (30%) apresentavam dados adequados, um bom seguimento, com pelo menos uma consulta anual, sendo a última há menos de um ano. As 49 pacientes restantes foram convidadas por telefone e/ou telegrama a comparecer no ambulatório de mastologia do HBDF; destas apenas 29 compareceram e se submeteram a um exame clínico para avaliação do controle local da doença. As restantes 20 pacientes tiveram seus dados colhidos dos respectivos prontuários até a data do último seguimento.

Das 50 pacientes (21 + 29) onde foi possível uma melhor avaliação do seguimento clínico, 5 haviam falecido, 2 devido a progressão da doença e metástase pulmonar, 2 por problemas cardíacos e a outra por acidente automobilístico.

Mamografia foi realizada em apenas 14 casos e classificadas, em 4 classes diferentes, de acordo com o laudo radiológico (vide tabela 6).

Punção aspirativa foi realizada em 17 pacientes e dividida em 6 classes, de acordo com o laudo e também comparada com a histologia (vide tabela 5).

RESULTADOS

Nossos 70 casos de tumor filodes ocorreram num período de 18 anos e 6 meses, numa média aproximada de 4 casos por ano.

As características gerais das pacientes estão listadas na tabela 1. A idade média foi de 33 anos, mínimo de 12 e máximo de 79 anos.

O tempo de queixa foi 15,8 meses, mínimo de 1 mês e máximo de 72 meses, e o sinal principal relatado pelas pacientes foi o aparecimento de um nódulo de consistência firme, crescimento ora rápido, ora lento, indolor e sem descarga papilar em 97% dos casos. O antecedente familiar de neoplasia maligna foi relatado em somente 4,2% dos casos, e 11,4% delas tinham antecedentes de tumores benignos da mama, sendo a maioria

fibroadenomas, tendo ainda cistos e papiloma. Somente uma paciente (1,4%) era pós-menopausada e duas (2,8%) pré-menárquicas. Quanto à paridade, 46,1% eram nulíparas e 53,9% tinham pelo menos um filho. A idade média ao primeiro parto era de 25 anos. A mama direita foi comprometida em 55,7% e a esquerda em 44,3%. O tamanho médio dos tumores foi 6,3 cm, mínimo de 1 cm e máximo de 19 cm. Considerando somente as pacientes com seguimento adequado, 50 (71%), o tempo médio de seguimento foi de 35 meses, mínimo de 5 e máximo de 128 meses.

Tabela 1
Características das pacientes

Características	Tipo histológico			Total
	Benigno	Borderline	Maligno	
Idade < 20 anos	19	1	0	20
Idade 20-50 anos	28	12	9	49
Idade > 50 anos	4	1	3	8
Idade média (anos)	30	39	42	33
Tempo de queixa (meses)	17,3	6	18	15,8
Sintomas associados (%)	2,8	4,3	1,4	8,6
Dor (%)	2,8	4,3	1,4	8,6
Descarga hemática (%)	1,4	0	1,4	2,8
Antec. familiares (maligno) (%)	1,4	0	2,8	4,4
Antec. pessoais (benigno) (%)	8,6	1,4	1,4	11,4
Status menopausal				
Pré-menarca	2	0	0	2
Pré-menopausa	48	10	9	67
Pós-menopausa	1	0	0	1
Paridade				
Nulípara	24	4	3	31
Não-nulípara	27	6	6	39
1º filho	25	27	24	25
Localização na mama				
Direita	32	5	2	39
Esquerda	19	5	7	31
Tamanho do tumor (cm)	6,2	7,8	5,2	6,3
Seguimento (meses)	9	31	29	15

A tabela 2 avalia a relação entre o tipo histológico e o tamanho tumoral, mostrando um predomínio de tumores maiores de 5 cm nos tipos malignos e borderlines, sendo que na variedade benigna predominaram tumores entre 2 e 5 cm de diâmetro.

O tipo de cirurgia utilizada baseada no tipo histológico foi avaliada na tabela 3, onde nota-se um grande predo-

mínio de uma simples tumorectomia para o tratamento da variedade benigna (90,2%), que diminui para 64,3% no borderline e 33,3% para o tipo maligno. A mastectomia simples ou radical ocorreu em 9,8% dos tumores benignos, contra 66,6% dos malignos.

A indicação da cirurgia também foi avaliada quanto ao tamanho do tumor (tabela 4).

Tabela 2
Relação entre o tipo histológico e o tamanho tumoral

Tipo histológico	Nº pacientes	Nº tumores	< 2 cm		2-5 cm		> 5 cm	
			Nº	%	Nº	%	Nº	%
Benigno	51	51	8	15,7	22	43,1	21	42,5
Borderline	10	14	1	7,1	3	21,4	10	71,5
Maligno	9	12	2	16,7	4	33,3	6	50,0
Total	70	77	11		29		37	

Tabela 3
Relação entre o tipo de cirurgia e o tipo histológico

Tipo de cirurgia	Nº casos	%	Tipo histológico					
			Benigno	%	Borderline	%	Maligno	%
Tumorectomia	59	76,6	46	90,2	9	64,3	4	33,3
Mastectomia simples	14	18,2	4	7,8	4	28,6	6	50,0
Mastectomia Patey	1	1,3	0	0	0	0	1	8,3
Mastectomia Madden	1	1,3	0	0	0	0	1	8,3
Mastectomia Halsted	2	2,6	1	2,0	1	7,1	0	0

Tabela 4
Relação entre o tipo de cirurgia e o tamanho do tumor

Tamanho	Nº tumores	Tumorectomia	%	Tipo de cirurgia			
				M.S.	%	M.R.	%
< 2 cm	11	11	100	0	0	0	0
2-5 cm	29	24	82,7	4	13,8	1	3,4
> 5 cm	37	24	64,9	10	27,0	3	8,1

M.S.: Mastectomia simples

M.R.: Mastectomia radical

Dos tumores menores que 2 cm, 100% foram submetidos a tumorectomia, enquanto, os tumores maiores que 5 cm, 35,1% foram submetidos a mastectomia simples ou radical, mas ainda predominando a tumorectomia (64,9%) como forma de tratamento.

Na tabela 5 encontra-se uma comparação entre os achados citológicos e histológicos, não havendo nenhum caso de falso-negativo ou falso-positivo para malignidade. Dos 5 casos que foram considerados fibroadenomas pela citologia, 4 eram tumores filódios da variedade benigna e 1 borderline.

A mamografia foi realizada em apenas 14 pacientes (tabela 6) em face das dificuldades inerentes ao serviço

público, e o laudo radiológico que predominou foi o de um nódulo denso de contorno lobulado ou liso. Não houve lesões espiculadas ou microcalcificações agrupadas. A idade média das pacientes submetidas a mamografia era de 39,1 anos. A ecografia mamária foi realizada em apenas 6 pacientes, sendo 5 com laudo de nódulo sólido de contorno liso ou lobulado e outro como formação cística. A idade média das pacientes submetidas a ecografia mamária era de 41,2 anos.

O estudo das recidivas pode ser visto na tabela 7. Considerando somente as 50 pacientes em que os dados foram atualizados, tivemos 5 delas com recidiva local, uma bilateralmente. Dos seis tumores primários que

Tabela 5
Correlação entre citologia e histologia

Citologia	Histologia		
	Benigno	Borderline	Maligno
Sugestivo de tumor filodes	4	3	1
Compatível c/ fibroadenoma	4	1	0
PPHB	4	0	0
Positivo p/ malignidade	0	0	1
Negativo p/ malignidade	4	0	0
Insatisfatório	1	1	0

Tabela 6
Achados mamográficos

Laudo radiológico	Nº casos	Tipo histológico		
		Benigno	Borderline	Maligno
Normal	1	1	0	0
Aumento de densidade difusamente	1	1	0	0
Nódulo denso de contorno lobulado	7	5	2	0
Nódulo denso de contorno liso	5	2	1	2

Tabela 7
Estudo das recidivas

Tumor primário	Nº casos	Recidiva local		
		Benigno	Borderline	Maligno
Benigno	3	0	2	1
Borderline	2	0	1	1
Maligno	1	0	0	1

recidivaram, 3 eram da variedade benigna, 2 borderline e 1 maligno. O estudo histopatológico das recidivas mostrou variedade borderline em 3 e maligna em 3.

O tamanho médio do tumor primário foi 5,1 cm, enquanto o da recidiva, 3,1 cm. A recidiva ocorreu após 5,1 anos em média, mínimo de 1,3 e máximo de 15,1 anos. A conduta cirúrgica quanto às recidivas foi a seguinte: nos 3 tumores malignos, uma paciente foi submetida a MRM a Madden e as 2 restantes a tumorectomia. Nos outros 3 tumores borderline foi realizada uma mastectomia simples bilateral e uma tumorectomia na outra paciente.

Portanto, a recidiva local ocorreu em 10% das pacientes estudadas, não havendo correlação com o tamanho do tumor primário (5,1 cm), tipo histológico ou idade delas.

Três pacientes apresentaram doença metastática, duas para o pulmão e a outra para o fígado. As duas mulheres com doença pulmonar faleceram respectivamente 6 e 17 meses após o diagnóstico de suas metástases. A paciente com doença hepática perdeu o seguimento há 6 anos. Todas elas tiveram tumores primários da variedade maligna e não apresentavam recidiva local no momento do diagnóstico das suas metástases a distância. Esses tumores foram tratados primariamente com tumorectomia em dois casos e mastectomia simples no outro. O tamanho médio do tumor primário foi de 5,5 cm e a idade de 38 anos.

Nas pacientes que foram submetidas a mastectomias radicais foram dissecados 62 linfonodos, média de 15,5 linfonodos por esvaziamento axilar e nenhum apresentava metástase, o que comprova a raridade dessa via de disseminação do tumor filodes.

Nenhuma paciente recebeu tratamento adjuvante, tais como químico ou radioterapia.

DISCUSSÃO

Tumor filodes (TF) é uma rara neoplasia da mama e a incidência da variedade maligna varia grandemente na literatura: 1,9% a 48,9% quando comparada com as variedades benigna e borderline. Em nossa série a incidência da variedade maligna foi de 12,8%. Acometem mulheres, predominantemente, na quinta década e pré-menopáusicas, o que é concordante com os nossos dados, onde a idade média foi de 42 anos e apenas 1 das pacientes estava na menopausa.

Os critérios histopatológicos para classificar o TF permanecem controversos e pobremente definidos e, portanto, várias classificações são propostas^{1,14 e 13}.

A citologia mamária não é um meio propedêutico confiável para se dar um diagnóstico definitivo de TF. No nosso trabalho, de 24 citologias realizadas somente 7 (29,2%) foram capazes de definir o diagnóstico, embora não tenha ocorrido nenhum caso de falso-negativo ou de falso-positivo para malignidade.

O tumor predominou na mama direita e sintomas como dor e descarga hemática foram insignificantes e não relacionados com o tipo histológico. O tamanho do tumor também não teve relação com o tipo histológico; o TF maligno foi até menor do que os TF borderline e benigno.

Cirurgia é o tratamento de escolha para o TF, e as várias formas como a tumorectomia alargada, mastectomia simples, radical e radical modificada foram propostas. O TF borderline e maligno ainda têm sido objeto de debate quanto à melhor forma de tratamento cirúrgico; alguns autores preconizam a retirada da mama^{11 e 6} e outros uma tumorectomia com 2 a 3 cm de margens livres. Um estudo mais recente¹² mostra que uma simples ressecção alargada do tumor é suficiente para tratar as 3 formas histológicas, visto que o controle local não tem relação com a disseminação da doença a distância; isto é mostrado claramente neste trabalho, onde os três casos de metástases apresentavam pleno controle local da doença e os seis casos de recidiva local não apresentavam doença a distância. A tumorectomia foi realizada em 76,6% dos nossos casos.

A recidiva local não teve relação com o tipo histológico, tamanho do tumor ou idade da paciente, mas provavelmente teve com a extensão da cirurgia.

Tumor filodes histologicamente maligno metastatiza em 25% a 48% dos casos^{7,14,17}; em nossa série foi de 30%. A disseminação é quase que exclusivamente por via hematogênica, sendo a via linfática raríssima, não se justificando um esvaziamento axilar, mesmo quando a axila mostra adenomegalias, pois na maioria das vezes a hipertrofia e o endurecimento ganglionar é consequência da necrose tumoral devido ao crescimento rápido do TF. Em nossa casuística 62 linfonodos foram dissecados e nenhum estava comprometido.

O curso clínico da doença não tem relação direta com tipo histológico; apesar de a metástase ser mais comum nas variedades maligna e borderline, ela também pode ocorrer no TF benigno^{12, 14 e 17}. Na nossa série os

três casos de metástases a distância foram de TF variedade maligna.

Tanto a mamografia quanto a ecografia mamária são incapazes de diferenciar o TF de um fibroadenoma ou de um de tumor maligno bem delimitado como na variedade medular ou colóide. Neste trabalho a mamografia e a ecografia só fizeram o diagnóstico de um nódulo sólido e bem delimitado e não foram capazes

de nos orientar quanto a um possível diagnóstico de TF.

Concluindo, o TF é neoplasia de curso clínico imprevisível, de diagnóstico clínico suspeito e difícil de se confirmar com a citologia e com a mamografia. Uma tumorectomia alargada com margens livres é suficiente para uma terapia inicial, promovendo com isso um bom controle local da doença.

KEY WORDS

Phyllodes tumor;
Breast tumor;
Treatment.

ABSTRACT

PHYLLODES TUMOR – STATISTICS OF THE BREAST UNIT OF HBDF

From January 1978 to 1996 in 70 women it was made the diagnosis of 77 phyllodes tumors. The average age was 33 years (12-79). The complaint time was 15,8 months and the main sign was a progressive and fast lump growing in the majority of the cases reported: Among the total of 70 cases studied only 71.4% (50 cases) had follow-up. Five of the patients died, 2 of them due to progressive tumor, 2 of them due to cardiovascular disease and 1 in a car crash. The clinical and radiological diagnosis was reinforced by biopsy of the tumor according to Azzopardi and Salvadori's criteria. The average size of the tumors was 6.3 cm (1-19). The conservative surgery treatment (76.6%), wide local excision with clean margins was predominant however 16 mastectomies were made for large tumors. None of the patients received radiation or adjuvant systemic therapy. Small phyllodes tumors and fibroadenomas may be clinically similar. Phyllodes tumors have a fairly dramatic clinical presentation and an aggressive histological pattern, although they usually exhibit benign clinical behavior.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AZZOPARDI JG. Sarcoma of the breast. In: Bennington J. Problems in breast pathology. Vol II. Major problems in pathology. Philadelphia: WB Saunders Co. 1979; 355-359.
2. BARTOLI C et al. Small sized phyllodes tumor of the breast. Eur J Surg Oncol 1990; 16:215-220.
3. BARTOLLI C. et al. Phyllodes tumor in a male patient with bilateral gynaecomastia induced by oestrogen therapy for prostatic carcinoma. Eur J Surg Oncol. 1991; 17:215-221.
4. BERNSTEIN L, DEAPEN D, ROSS RK. The descriptive epidemiology of malignant cystosarcoma phyllodes tumours of the breast. Cancer 1993; 71: 3020-3024.
5. COOPER WG, ACKERMAN LV. Cystosarcoma phyllodes with a consideration of its more malignant variant. Surg Gynec Obstet 1943; 77: 279.
6. HINES JR, MURAD TM, BEAL JM. Prognostic indicators in cystosarcoma phyllodes. Am J Surg 1987; 153: 276-80.
7. HLAVIN ML, KAMINSKI HJ, COHEN M, ABDULKARIM FW, GANZ E. Central nervous system complications of cystosarcoma phyllodes. Cancer 1993; 72: 126-130.
8. KESSINGER A, FOLEY J.F, LEMON HM, MILLER DM. Metastatic cystosarcoma phyllodes: a case report and review of the literature. J Surg Oncol 1972; 4:131-147.
9. LEE BJ, PACK CT. Giant intracanalicular fibroadenomyxoma of the breast. The so-called cystosarcoma phyllodes mammae of Johannes Muller. Ann Surg 1931; 93: 250.
10. MULLER J. Über den feinern bau und die formen der gaschwulst. Berlin: G. Reiner. 1838.

11. NORRIS HJ, TAYLOR HB. Relationship of histologic features to behavior of cystosarcoma phyllodes. Analysis of ninety-four cases. Cancer 1967; 20: 2090-2099.
12. REINFUSS M, MITUS J, SMOLAK K, STELMACH A. Malignant phyllodes tumors of the breast. A clinical and pathological analysis of 55 cases. Eur J Cancer 1993; 29: 1252-1256.
13. ROWELL MD, PERRY RR, HSIU JG, BARRANCO SC. Phyllodes tumors. Am J Surg 1993; 165: 376-379.
14. SALVADORI B, CUSUMANO F, BO RD et al. Surgical treatment of phyllodes tumours of the breast. Cancer 1989; 63: 2532-2536.
15. TREVES N, SUDERLAND DA. Cystosarcoma phyllodes of the breast: A malignant and benign tumor. Cancer 1951; 4: 1286.
16. TURALBA CIC, EL MAHDI AM, LADAGA L. Fatal metastatic cystosarcoma phyllodes in adolescent female: case report and review of treatment approaches. J Surg Oncol 1986; 33: 176-181.
17. WHO. Histological typing of breast tumours. Tumori 1982; 68: 181-198.

Endereço para correspondência:

*Fernando Antônio de Miranda Henriques
SHIN QI 02 Cj. 07 Casa 18
71510-070 - Brasília/DF*

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

FENTANIL ADESIVO TRANSDÉRMICO
Durogesic®

- O primeiro e único opióide transdérmico
- Até 72 horas de analgesia a cada aplicação
- Proporciona aos pacientes melhor qualidade de vida



JANSSEN-CILAG

Para maiores informações ligar gratuitamente para o INFOC (Informações Científicas) - Tel.: 0800-13-0177

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

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

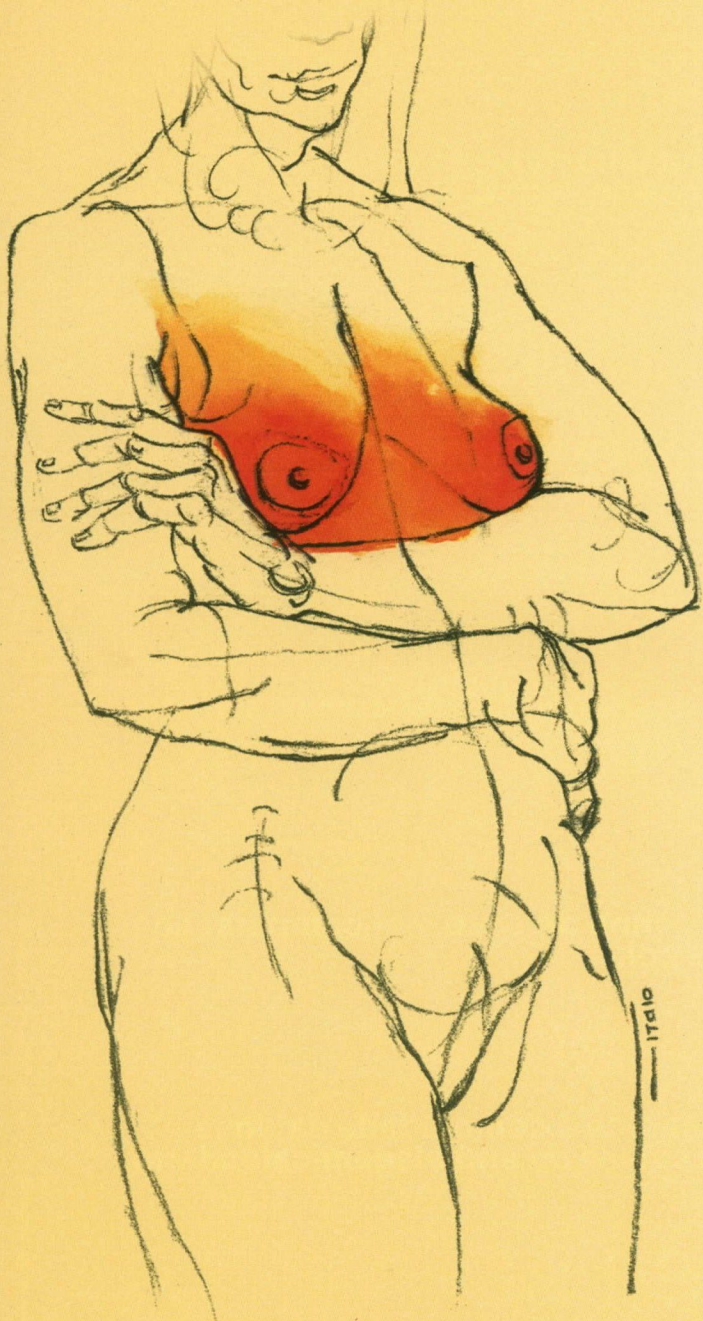
Com o lançamento de Miltex, a ASTA Medica marca mais uma vez sua posição de liderança na pesquisa oncológica. Miltex é uma solução citostática, indicada em casos de metástases cutâneas relacionadas ao câncer de mama. Miltex traz as seguintes vantagens terapêuticas:

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



miltex[®]

Solução citostática para miltefosina
o tratamento tópico da metástase cutânea





Antônio Franco Montoro
José Solis Rivera
Flavio Franco Montoro

Trabalho realizado na
Clínica Franco Montoro
de São Paulo.

CARCINOMA MAMÁRIO NA MULHER JOVEM ATÉ 35 ANOS

Rev bras Mastol 1998; 8:21-25

UNITERMOS

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

RESUMO

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

INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

MÉTODO

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

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

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

Tabela 1
Estadio clínico em 68 pacientes

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

Tabela 2
Procedimentos cirúrgicos em 68 pacientes

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

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

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

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

Tabela 3
Comprometimento axilar em 63 pacientes

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

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

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

RESULTADOS

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

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

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

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

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

DISCUSSÃO

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

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

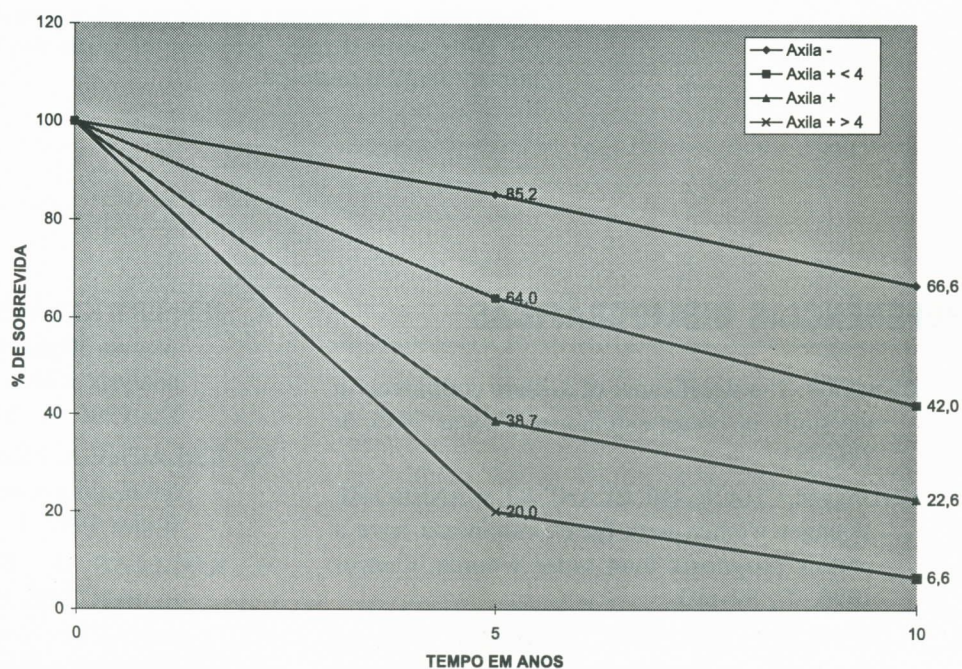


Figura 1 - Sobrevida em 55 pacientes com 10 anos de seguimento

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

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

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

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

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

KEY WORDS

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

ABSTRACT

MAMMARY CARCINOMA IN YOUNG WOMEN UP TO 35 YEARS OLD

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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

Endereço para correspondência:

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



Maurício Magalhães Costa
Jacir Luiz Balen

Trabalho realizado no Hospital
Universitário Clementino Fraga
Filho - UFRJ.

PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO

Rev bras Mastol 1998; 8:26-41

UNITERMOS

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

RESUMO

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

EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

BIOLOGIA DO CÂNCER

Carcinogênese

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

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

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

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

Crescimento tumoral

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

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

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

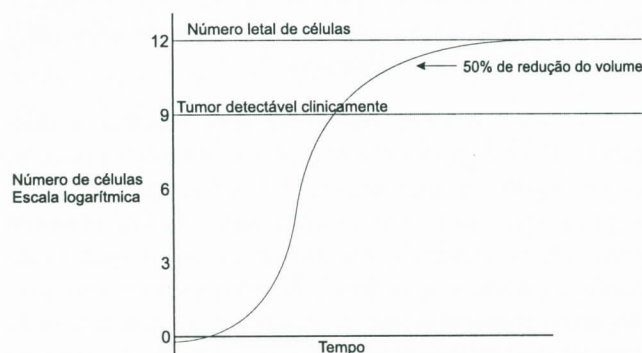


Figura 1 - Curva de Gompertz.

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

HISTÓRIA NATURAL DO CÂNCER DE MAMA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

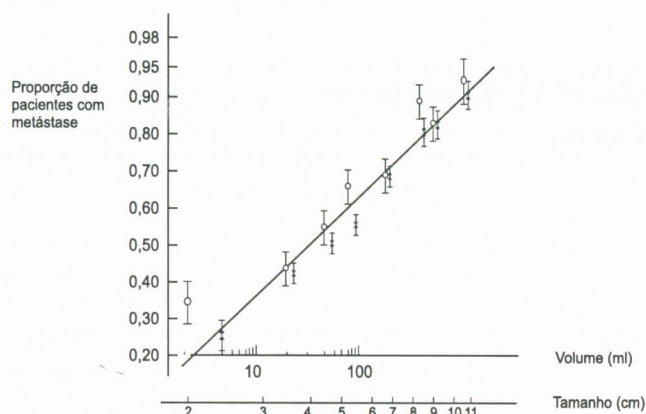


Figura 2 - Relação linear entre o tamanho do tumor e o potencial de metástases.

Câncer de mama localmente avançado

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 2
Classificação TNM da União Internacional contra o Câncer

T – Tumor primário

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

N – Linfonodos regionais

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

M – Metástases a distância

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

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

Estádio IIIA (câncer de mama operável)

T0N2
T1N2, T2N2
T3N0, T3N1, T3N2

Estádio IIIB (câncer de mama inoperável)

T0N3, T1N3
T2N3, T3N3
T4N0, T4N1, T4N2, T4N3

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

Alternativas e resultados terapêuticos

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

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

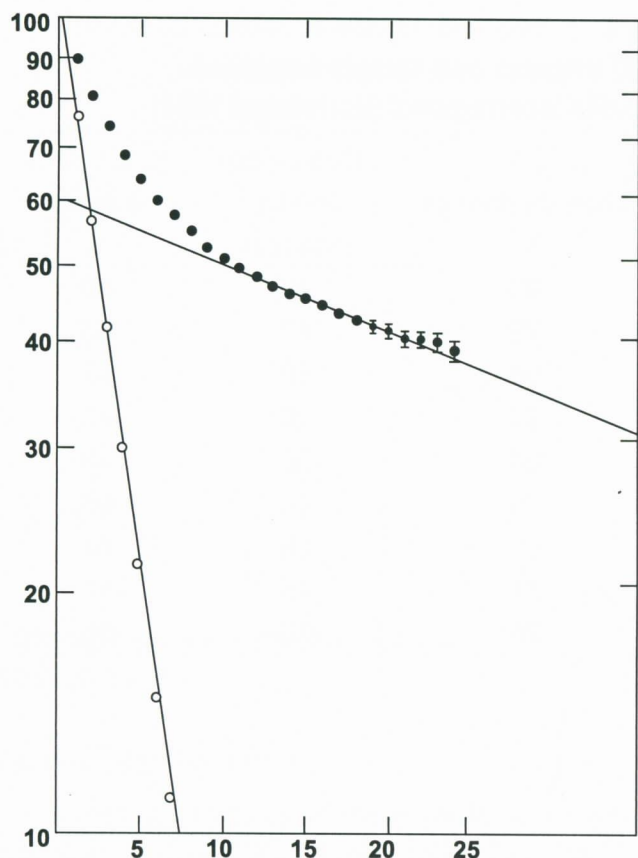


Figura 3 - Sobrevida relativa de pacientes com câncer de mama. Duas subpopulações são identificadas com comportamentos diferentes. Uma população (círculos cheios) tem uma taxa de mortalidade de 2,5% ao ano. A segunda (círculos vazios) tem mortalidade de 25% ao ano.

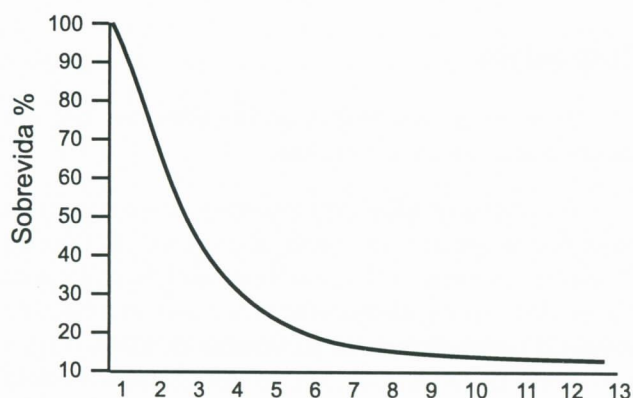


Figura 4 - Curva de sobrevida de pacientes com câncer de mama não tratados.

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

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

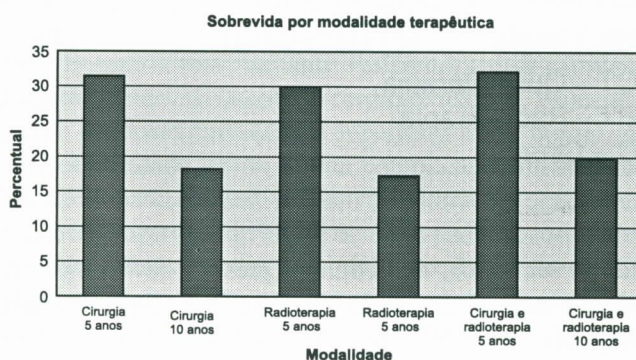


Figura 5 - Resultados de sobrevida global em 5 e 10 anos das pacientes tratadas com cirurgia, radioterapia e associação de cirurgia e radioterapia.

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

Fatores prognósticos

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

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

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

QT – Quimioterapia

RT – Radioterapia

C – Cirurgia

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

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

PRINCÍPIOS DA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

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

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

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

Ciclo celular

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

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

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

Cinética celular do câncer de mama

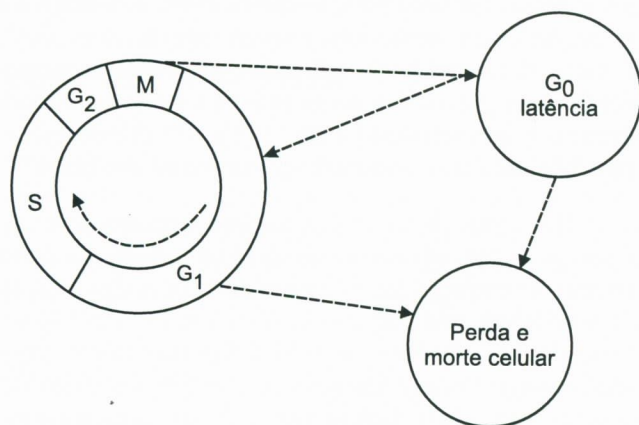


Figura 6 - Ciclo celular.

Farmacologia dos quimioterápicos antineoplásicos

Agentes alquilantes

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

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

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

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

Agentes antimetabólitos

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

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

Antibióticos antitumorais

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

Doxorubicina

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

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

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

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

Epirrubicina

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

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

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

Resistência aos quimioterápicos

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

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

Toxicidade aguda e tardia

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

Mielossupressão

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

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

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

Alterações gastrintestinais

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

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

Cardiotoxicidade

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

Distúrbios menstruais

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

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

Estado geral e nutricional

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

Efeitos tardios

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

Avaliação da resposta terapêutica aos agentes citotóxicos

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

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

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

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

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

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

Quimioterapia única ou combinada

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

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

Quimioterapia primária

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Intensificação de dose

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KEY WORDS

Locally advanced breast cancer;
Primary chemotherapy;
Dose intensification.

ABSTRACT

PRINCIPLES OF THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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

Endereço para correspondência:

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



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

Trabalho realizado na Medicina
de Botucatu - UNESP.

TERAPÊUTICA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E CÂNCER DE MAMA

Rev bras Mastol 1998; 8:42-51

UNITERMOS

Reposição hormonal;
Menopausa;
Câncer de mama.

RESUMO

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

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

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

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

Quadro I

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

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

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

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

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

Quadro II

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

Quadro III

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

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

Quadro IV

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

Quadro V

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

Quadro VI

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

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

CONSIDERAÇÕES SOBRE OS FATORES DE RISCO

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

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

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

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

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

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

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

TRH E CÂNCER DE MAMA

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

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

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

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

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

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

Fatores de risco relevantes e relacionados à TRH:

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

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

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

As lesões proliferativas do epitélio ductal LPED e a TRH

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TRH em mulheres com história pregressa de câncer de mama

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

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

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

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

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

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

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

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

KEY WORDS

Hormonal replacement;
Menopause;
Breast cancer.

ABSTRACT

HORMONAL REPLACEMENT THERAPY AND BREAST CANCER

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

Este é um caso para AREDIA®.



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

Eficácia

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

Segurança

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

Comodidade

Administração em infusão única mensal.

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

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

 **NOVARTIS**

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

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



TAXOTERE[®]

docetaxel

A EXPRESSÃO MÁXIMA EM QUIMIOTERAPIA

EFICÁCIA

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

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

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

Consultar informações sobre produto em outra página desta revista.

RHODIA FARMA
RHÔNE - POULENC RORER

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

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

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

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

Arimidex*

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

LESÕES DE RISCO INFLUENCIÁVEIS PELA TRH

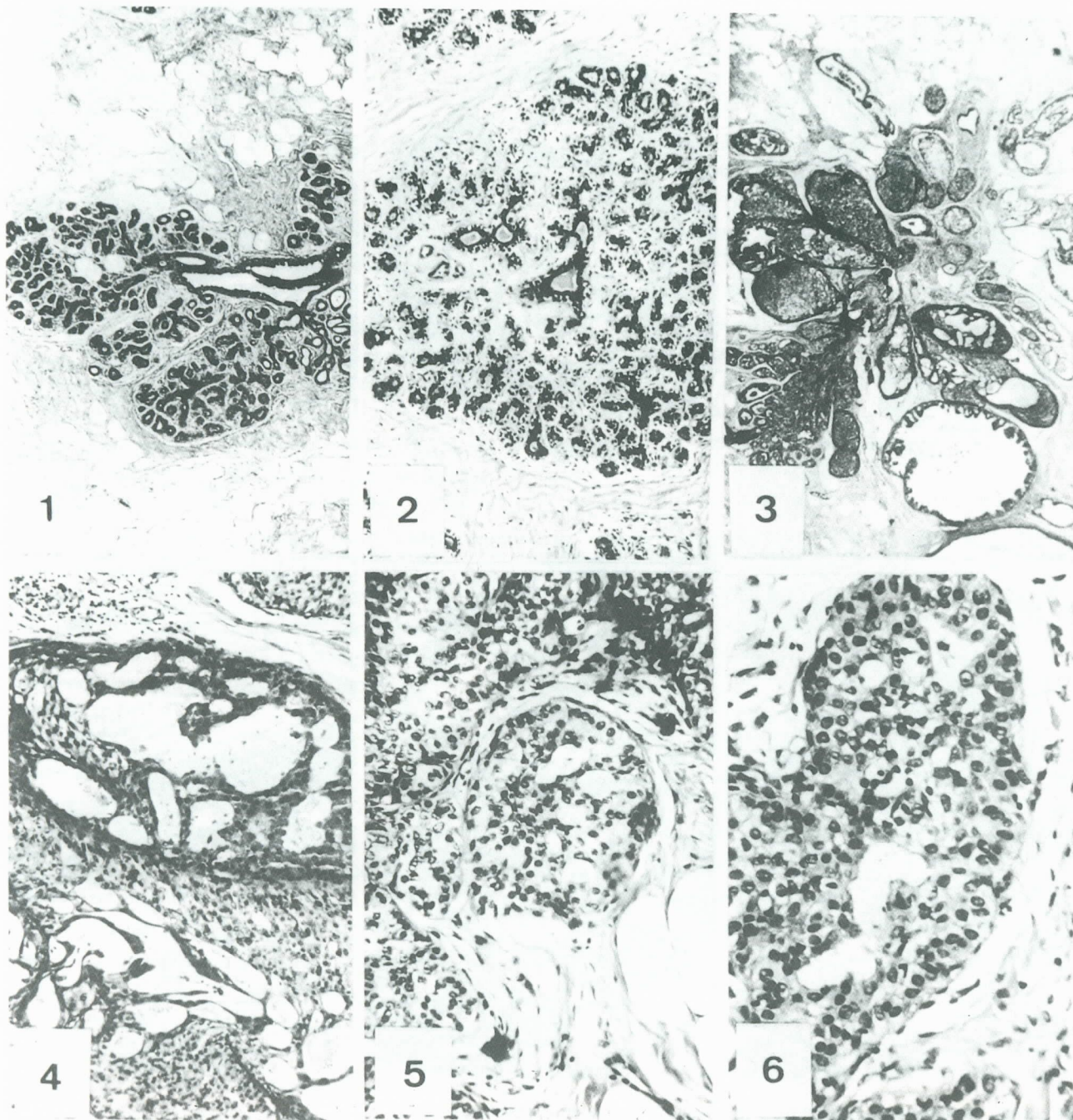


Figura 1: Estrutura ducto-alveolar normal. Lóbulos bem delimitados e camadas simples de epitélio cubóide revestindo os ductos.

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

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

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

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

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

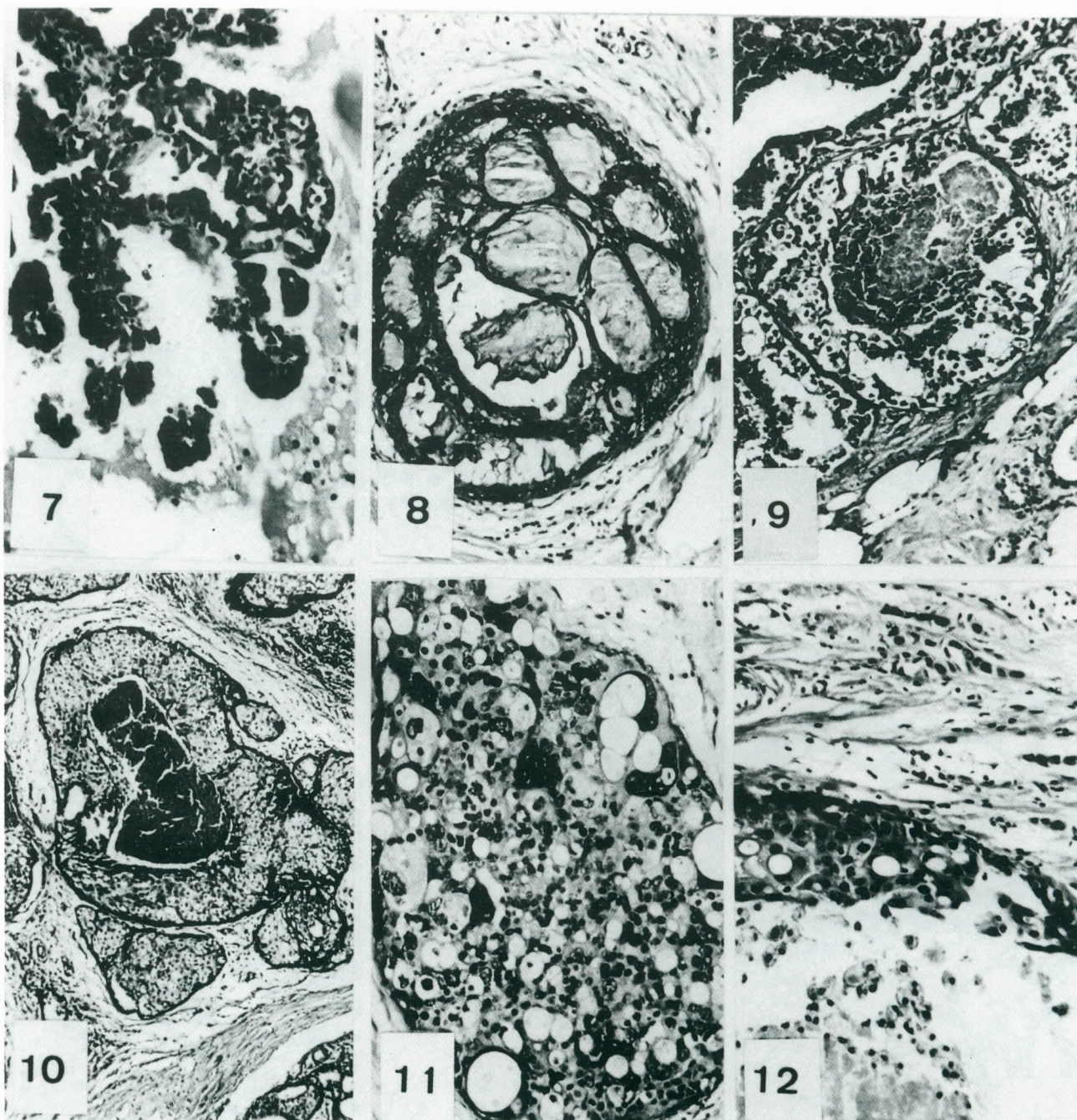


Figura 7: Lesão papilífera com indícios histológicos de carcinoma *in situ*. Risco para TRH.

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

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

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

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

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

Endereço para correspondência:

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



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

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

TUBERCULOSE MAMÁRIA

Rev bras Mastol 1998; 8:52-55

UNITERMOS

Mama;
Tuberculose mamária;

RESUMO

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

INTRODUÇÃO

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

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

APRESENTAÇÃO DO CASO

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

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

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

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

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

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

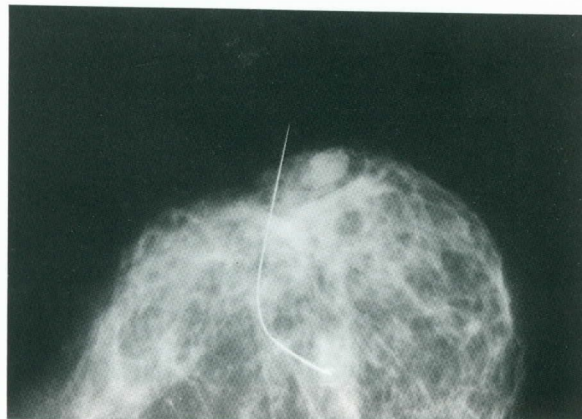


Figura 1 - Mamografia prévia à cirurgia observando a colocação do fio-guia metálico na lesão nodular impalpável. Incidência Crânio - Caudal.

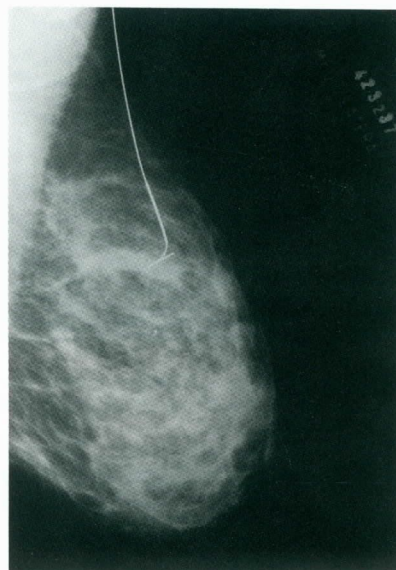


Figura 2 - Certificando a posição exata do fio-guia em relação à imagem nodular. Incidência Perfil.

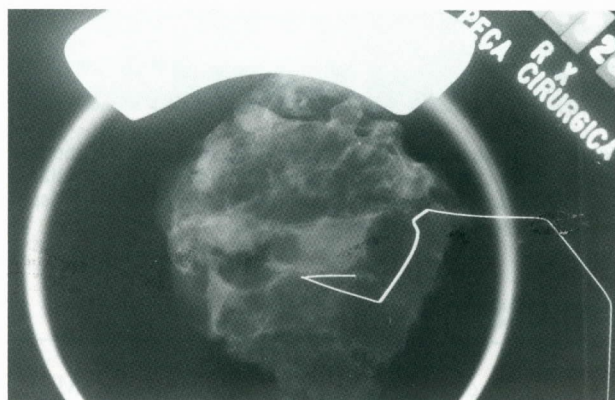


Figura 3 - Radiografia da peça operatória confirmando a retirada da lesão.



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



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

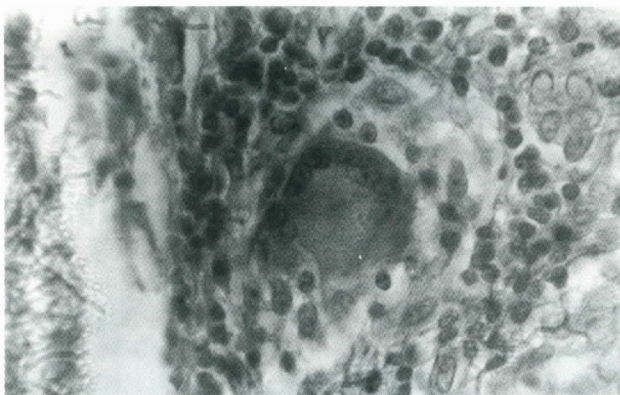


Figura 6 - Célula gigante, tipo Langhans, caracterizada por abundante citoplasma acidófilo e numerosos núcleos iguais localizados perifericamente ao corpo celular, conferindo ao conjunto um aspecto em "arco de ferradura de cavalo" (1000 X).

DISCUSSÃO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KEY WORDS

Breast;
Breast tuberculosis.

ABSTRACT

TUBERCULOSIS OF THE BREAST: A CASE REPORT

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

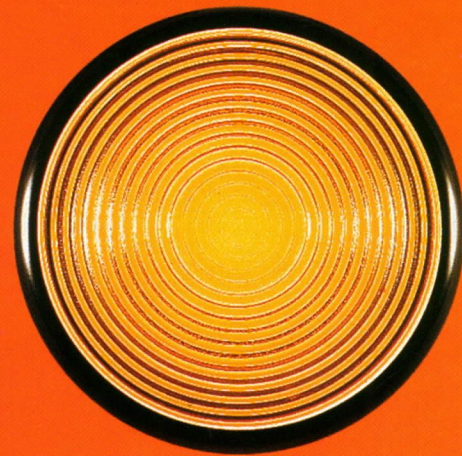
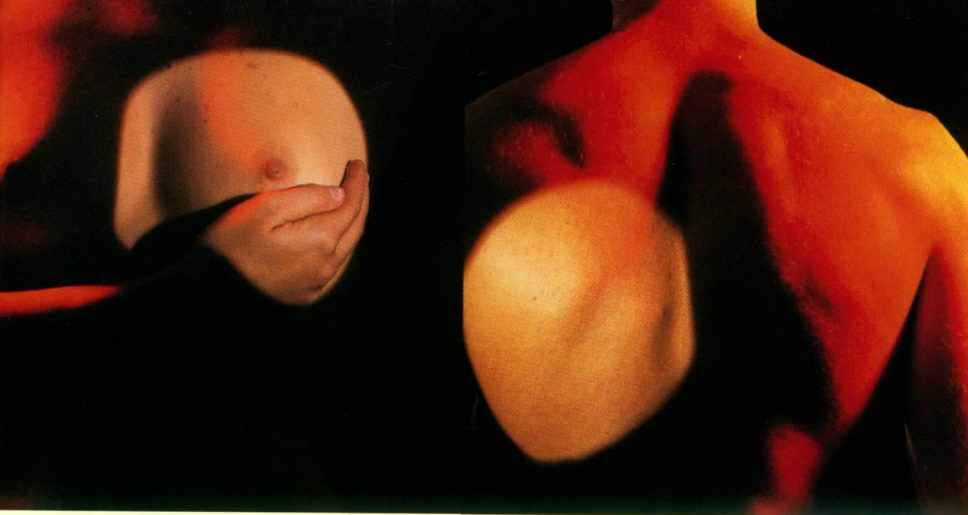
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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

Endereço para correspondência:

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



Ampliando horizontes em oncologia

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



VINORELBINA[®]
navelbine[®]

Tratamento de 1^a linha

EDITORIAL

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

Ruffo de Freitas Júnior

ARTIGOS ORIGINAIS

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

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

CIRURGIA AMBULATORIAL EM MASTOLOGIA

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

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

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

CARCINOMA MAMÁRIO NA MULHER JOVEM ATÉ 35 ANOS

Antônio Franco Montoro, José Solis Rivera, Flavio Franco Montoro

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO

Maurício Magalhães Costa, Jacir Luiz Balen

TERAPÊUTICA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E CÂNCER DE MAMA

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

RELATO DE CASO

TUBERCULOSE MAMÁRIA

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