

ISSN 01404-8058

REVISTA
BRASILEIRA
DE
MASTOLOGIA

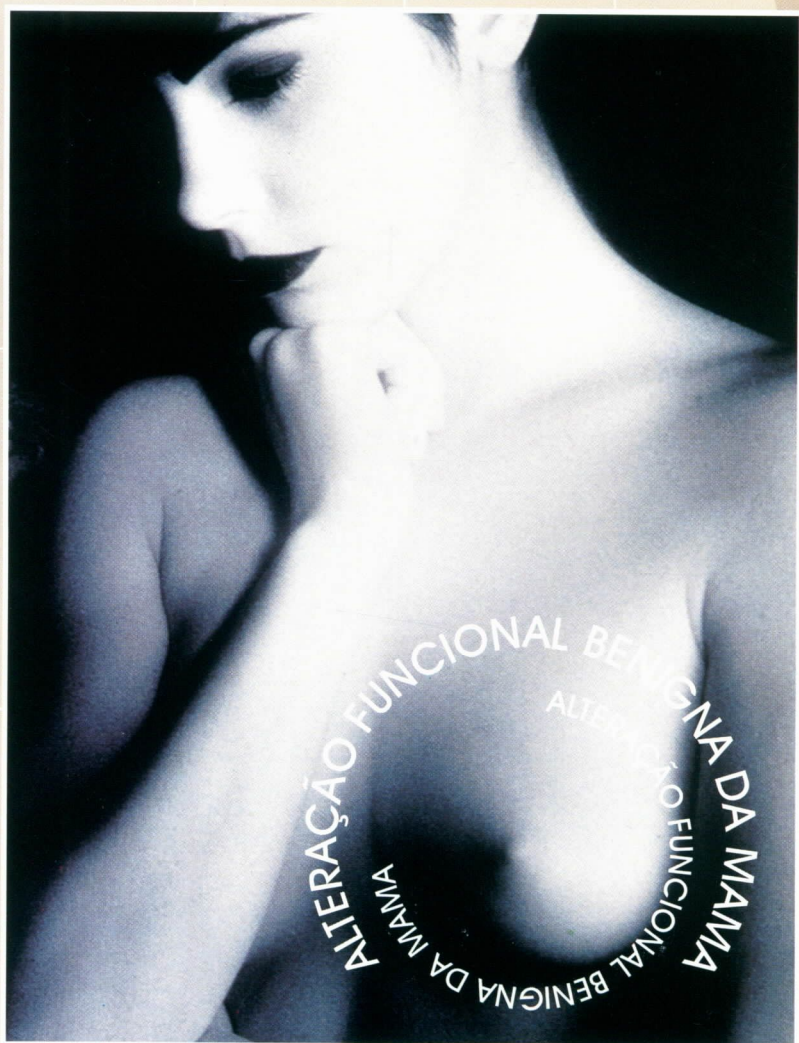


volume 8
número 3
setembro 1998

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**

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



1 ao dia


NOVAQUÍMICA


Telemed
0800 194 194
DEPARTAMENTO DE ATENDIMENTO AO PACIENTE

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

CONSELHO CONSULTIVO

Presidente

Antonio S. S. Figueira F^º

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

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

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

DIRETORIA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

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

Revista Brasileira de Mastologia

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia
Volume 8 Número 3 Setembro de 1998

Produção Editorial e Impressão

Lemos Editorial & Gráficos Ltda.
Rua Rui Barbosa, 70 - CEP 01326-010 - São Paulo - SP
Fone/Fax: (011) 251-4300 - e-mail: lemospl@netpoint.com.br
home-page: lemos.com.br
Diretor Responsável: Paulo Lemos
Gerente de Publicidade: Idelcio D. Patrício e Jorge Rangel
Produtor Editorial: Danielle Biancardini
Revisão: Lucia T. T. Iwassaki

Assinaturas

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

Circulação: Trimestral
Tiragem: 3.000 exemplares



REVISTA BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Volume 8

Número 3

Setembro de 1998

EDITORIAL

- 105 APELO POR UMA ORIENTAÇÃO MELHOR ÀS PACIENTES**
Shahla Masood

ARTIGOS ORIGINAIS

- 108 DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DE LESÕES MAMÁRIAS POR CORE BIOPSY**

Soraya Zhouir Costa e Silva, Alexandre de Almeida Barra, Antônio do Rosário Leite, Maria Tereza Maia Penido, Indelécio Garcia Chaves

- 112 CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* DA MAMA**

Lorusso C., Orti R., Wernicke M., Dorn V., Corrao F., Ciarmatori S., Testa R., Guixa H.

- 119 TÉCNICA CIRÚRGICA COM FINALIDADE DE ABOLIR SEROMA PÓS-MASTECTOMIA**

Sérgio Ferreira Juaçaba, Jerônimo de Paula Rebouças Chagas, Igor Moreira Veras, Hiveline Cortez Freire

- 123 RELAÇÃO DA HISTÓRIA FAMILIAR EM PRIMEIRO GRAU COM CÂNCER DE MAMA**

Rafael Marques de Souza, Rafael Defferrari, Anderson Rech Lazzaron, Luciana Scherer, Álvaro A. Borba, Antônio L. Frasson

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

- 129 CÂNCER DE MAMA NO HOMEM**

Flávio Rocha Gil, Gerli Silva Araújo, Nilmara de Medeiros, Maria Aparecida Q. F. Pereira, Selma Silva Araújo, Sergio Zerbini Borges, Fernando de Miranda Henriques

- 134 INFLUÊNCIAS HORMONAIS SOBRE AS MODIFICAÇÕES MAMÁRIAS NO CLIMATÉRIO**

Teresa Cristina Andrade de Oliveira, Técia M. de Oliveira Maranhão

- 140 CARCINOGENESE BIOMOLECULAR EM MASTOLOGIA**

Orlando Silva Telles

- 146 RECENTES AQUISIÇÕES EM MASTOLOGIA**

Laurival A. De Luca, Fernando C. Schmitt, Regina Paula Zambotti, Heloísa Maria De Luca, Paulo Traiman

- 157 PUNÇÃO POR AGULHA FINA NO DIAGNÓSTICO DE NÓDULOS MAMÁRIOS PALPÁVEIS: DESCRIÇÃO DAS DIFERENTES TÉCNICAS E SUA IMPORTÂNCIA**

Régis Resende Paulinelli, Ruffo de Freitas Júnior, Marise Amaral R. Moreira

RELATOS DE CASO

- 164 ADENOMA PLEOMÓRFICO DA MAMA**

José Eduardo Nestarez, Marco Antônio de Castro Corrêa, Angélica Braz Simões, Maria Lucia Marin Cominotti, Elci Barreto, José Alberto Vieira Rosa

- 167 TUBERCULOSE MAMÁRIA**

Benedito Borges da Silva, Celso Pires Ferreira Filho, Maria das Graças Moraes Moura

NOTA DOS EDITORES

- 171** *Alfredo Carlos S. D. Barros, Ricardo A. Boff*

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 sobrescritas. 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.



APELO POR UMA ORIENTAÇÃO MELHOR ÀS PACIENTES

Rev bras Mastol 1998; 8:105-107

Ela só tinha 32 anos de idade, quando me procurou. Era uma mulher jovem e atraente que estava acompanhada pelo seu marido. Ao iniciarmos a nossa conversa, mencionou imediatamente que acabava de dar à luz a uma menininha. Parecia estar extremamente emocionada pela sua maternidade e, enquanto me mostrava a foto da sua filha, expressava, repetidamente, o quanto ela a amava. O marido confidenciou-me que tinham esperado muito tempo pela chegada do bebê. Eu mesma, sendo mãe, estava familiarizada com a sensação mágica do primeiro filho e vi-me trocando histórias de bebê com eles. Contudo, chegou a hora de nos dedicarmos ao motivo da sua visita. Foi difícil mudar de assunto, mas quando o fizemos, o ambiente se modificou, e eles dois tornaram-se silenciosos e distantes. Já não havia entusiasmo, e a alegria pareceu abandoná-los.

Diante da minha interrogação, a história terminou sendo contada. A exemplo de muitas outras mulheres, ela tinha sentido um nódulo na mama, enquanto tomava banho de chuveiro. Agora, assustada e inquieta, ela e o seu marido estavam na minha clínica, para que ela se submetesse a uma punção aspirativa por agulha fina. Enquanto conversávamos, e eu me preparava para a técnica, dei-me conta de que ela tinha uma longa história familiar de malignidade e de que tinha perdido a mãe por câncer de mama. Ela mostrou um retrato da sua mãe, uma mulher pequena e elegante de 40 anos que tinha perdido o cabelo após quimioterapia e depois morreu, sofrendo de fortes dores ósseas, decorrentes de câncer de mama avançado. Ficava extremamente triste quando falava da sua mãe e parecia estar prevendo o seu próprio futuro.

Eu a examinei e encontrei uma massa sólida e fixa na mama direita com alguns linfonodos palpáveis na axila. Fiz uma amostra da lesão por punção aspirativa por agulha fina e coloquei as lâminas no microscópio. Não levei muito tempo, para reconhecer a presença de células malignas, entretanto eu me flagrei movimentando as lâminas de lá para cá sob o microscópio simplesmente, a fim de ganhar um pouco mais de tempo antes de dar a má notícia a esse casal assustado que estava sentado à minha frente. Parei, finalmente, de fitar as células tumorais malignas sob o microscópio. Houve um silêncio prolongado e imaginei que, a essa altura, todos já sabíamos a resposta.

Ela aproximou-se do marido para que ele a abrigasse nos braços e ambos choraram. Pude ver como, no espaço de apenas alguns minutos, a vida dessa mulher se despedaçou. Rejeição, ira e desespero infiltraram-lhe na alma inocente. “Quanto tempo me resta e o que acontecerá agora com a minha filha?” indagou repetidas vezes. Essas eram perguntas desafiantes, e tínhamos que nos sentar e conversar sobre elas e sobre muitas outras

questões. Também discutimos os melhores passos imediatos. Quando saíram da minha clínica, ela tinha já programada uma consulta com um mastologista.

Essa história não é única. Há anos inúmeras mulheres experimentam o mesmo cenário dilacerante. A parte triste desse caso é o desconhecimento dessa paciente portadora de câncer de mama e a falta de conhecimento dos riscos que corria. A despeito da sua forte história familiar de câncer de mama, essa jovem paciente nunca tinha feito uma mamografia em toda a sua vida. Ninguém nunca lhe tinha explicado como o câncer de mama tinha ceifado a sua mãe. E, o que é mais importante, ninguém nunca a tinha alertado sobre as suas responsabilidades em relação à saúde da sua própria mama.

Essa história levanta uma questão importante: o reconhecimento da responsabilidade do médico, para conversar com as suas pacientes e orientá-las de modo eficaz para que possam entender melhor a história natural da sua doença e o impacto dessa nos seus parentes e filhos.

Uma mãe, portadora de câncer de mama, particularmente, uma que tenha outro membro da família atingido, deve, com certeza, conhecer o risco que correm os seus filhos. Como amigo da família, o médico precisa tomar todas as medidas necessárias, para se assegurar de que aquelas mulheres em risco se submetam a técnicas apropriadas de exames preventivos. Deve-se enfatizar que, embora não possamos, talvez, prevenir a ocorrência de câncer de mama, se uma mulher estiver fadada a ser vítima dessa doença, podemos agora detectar o câncer de mama em um estágio bem mais precoce. Se conduzido de modo adequado, o prognóstico da paciente, portadora de um pequeno câncer de mama, é excelente.

Com os avanços recentes da pesquisa do câncer mamário e a disponibilidade de testes de genética molecular, bem como o aperfeiçoamento das técnicas de imagens radiológicas de mama, estamos em condições, agora, de estratificar melhor as nossas pacientes. Ao identificarmos aquelas mulheres que têm um risco maior para o desenvolvimento de câncer de mama, poderemos idealizar estratégias para estudos de vigilância eficazes e, talvez, medidas preventivas para realçar a qualidade de vida das nossas pacientes.

À medida que mais informações científicas se tornarem disponíveis, permanece a responsabilidade do médico, para orientar os seus pacientes e assegurar-se de que eles se beneficiem de novas descobertas. Nesse papel, os médicos podem criar uma ponte entre a ciência médica e o grande público e fomentar o respeito e a confiança dos seus pacientes. Os médicos, também, podem desenvolver um papel importante em orientar a mídia com relação à interpretação correta das informações científicas e em como apresentar ao grande público descobertas científicas da melhor forma possível. Como médicos, temos que promover a dignidade da ciência e protegê-la contra a comercialização prematura.

Estamos vivendo em uma época desafiante na qual precisamos manter um equilíbrio entre a contenção dos custos e a qualidade da assistência. Isso, contudo, não deve, de modo algum, limitar a capacidade dos médicos de prover aos seus pacientes as informações corretas e de conversar com eles de maneira eficaz, positiva e honesta.

O recado para as pacientes também está claro: iniciar o processo de aprendizagem ao desenvolver um relacionamento de confiança com o seu médico

e fazer as perguntas certas. Isso talvez seja a única maneira eficaz que permita aos pacientes entenderem o curso natural da sua doença.

A orientação das pacientes é um assunto sério e constitui um processo contínuo. Precisa se originar nas escolas de Medicina e ser integrada no currículo dos estudantes de Medicina. Convém que os estudantes aprendam a importância das humanidades, comunicação e habilidades de escutar, a fim de que possam servir melhor aos seus pacientes. Creio que já chegou a hora de, mais uma vez, ampliarmos a dimensão humana do relacionamento paciente-médico e de celebrarmos o dom de servir a outrem.

Shahla Masood



Soraya Zhouri Costa e Silva
 Alexandre de Almeida Barra
 Antônio do Rosário Leite
 Maria Tereza Maia Penido
 Indelécio Garcia Chaves

Trabalho realizado na
 Faculdade de Medicina da
 Universidade Federal de
 Minas Gerais.

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DE LESÕES MAMÁRIAS POR CORE BIOPSY

Rev bras Mastol 1998; 8:108-111

UNITERMOS

Neoplasia de mama;
 Diagnóstico;
 Biópsia;
 Biópsia de fragmento.

RESUMO

Objetivo: avaliar a acurácia da “core biopsy” na determinação do diagnóstico histopatológico de lesões mamárias. Material e Métodos: foram realizados exames por “core biopsy” em 25 pacientes matriculadas no Setor de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina - UFMG no período de Julho de 1995 a Janeiro de 1996. Posteriormente, as pacientes foram submetidas à biópsia cirúrgica e os resultados foram então comparados, sendo as pacientes agrupadas de acordo com benignidade e malignidade. Foram ainda analisadas algumas variáveis como tamanho, localização e lateralidade do tumor. Resultados: em 25 casos de “core biopsy” analisados e comparados com estudo histológico foram obtidos: sensibilidade (95%), especificidade (100%), valor preditivo positivo (100%), valor preditivo negativo (83%). Conclusão: a “core biopsy” mostrou-se um método de alta sensibilidade e especificidade para lesões da mama, sendo de baixa morbidade, podendo ser realizado em nível ambulatorial.

INTRODUÇÃO

A técnica de “core biopsy” ou punção de agulha grossa foi introduzida em 1980, quando era utilizada para se ter amostras de lesões intra-abdominais³. Por volta de 1990, com a crescente detecção de lesões não palpáveis de mama sugestivas de câncer, Parker e col. desenvolveram a técnica da “core biopsy” estereotáxica para se obter tecido mamário⁷. Desde então, a “core biopsy” tem se tornado um método propedêutico muito utilizado na Mastologia. Sabe-se que um diagnóstico tecidual

acurado não operatório é essencial na abordagem de patologias mamárias. Uma grande vantagem deste tipo de biópsia é que a quantidade de material obtido é facilmente identificado a olho nu, sendo raras vezes insuficiente para o diagnóstico⁵. Além de ser particularmente útil quando a punção de agulha fina é inconclusiva⁴, pode-se também obter, com esse material, a dosagem de receptores hormonais.

O método tem como limitação a punção de pequenas estruturas próximas ao tórax ou próteses¹. Dentre as

complicações descritas, podemos destacar a ocorrência de equimoses ou mesmo de hematomas, que podem ser evitados ao se ter conhecimento prévio da presença de distúrbios de coagulação, uso de anticoagulantes ou salicilatos pela paciente. Recomenda-se ainda a realização de compressão no local da punção por cerca de cinco minutos após o procedimento⁵. A presença de infecção no local da biópsia, punções de estruturas como costelas, músculos ou mesmo pneumotórax, apesar de raras também são relatadas. Questiona-se ainda a disseminação do câncer através do trajeto da agulha⁸. Parker e col.⁶ realizaram um estudo multidisciplinar com 6.152 pacientes submetidas a “core biopsy” e observaram seis complicações que precisaram de intervenção médica, sendo três hematomas e três infecções. Neste estudo não foi observado nenhum caso de disseminação de câncer através do percurso da agulha.

Liberman e col.² realizaram um estudo com 63 pacientes comparando a “core biopsy” com o resultado da cirurgia, e observou que 58 delas, ou seja 92%, apresentavam concordância entre as duas biópsias. Os diagnósticos foram discordantes em cinco casos, em que a “core biopsy” sugeria carcinoma “in situ” e o anatomo-patológico da peça revelava carcinoma invasor. Estes mesmos autores admitem que a “core biopsy” contribui para confirmar o diagnóstico de invasão, apesar de não afastá-lo, quando se detecta carcinoma “in situ”.

A punção de agulha grossa vem sendo realizada na maioria dos serviços, preferencialmente sob orientação de um método de imagem, quer seja ultra-som, quer seja estereotaxia.

A biópsia de agulha grossa não tem como objetivo substituir a punção por agulha fina. Sua finalidade é

complementar o diagnóstico nos casos em que a punção por agulha fina for insuficiente e permitir um diagnóstico preciso pré-operatório das pacientes com câncer de mama. Este procedimento torna possível preparar psicologicamente a paciente e permitir ainda um planejamento cirúrgico adequado em cada caso.

Nas situações em que a cirurgia for planejada para um segundo tempo, como em pacientes que serão submetidas à quimioterapia prévia, a punção de agulha grossa poderá substituir a biópsia a céu aberto, com um custo menor e uma eficácia equivalente⁵.

O presente trabalho, realizado no Setor de Mastologia da Faculdade de Medicina da UFMG, visou analisar a acurácia do método guiado por palpação, uma vez que os casos relatados tratam-se principalmente de cânceres avançados. No Brasil ainda se verifica, diferentemente dos países desenvolvidos, uma incidência maior (cerca de 70%) de diagnóstico de tumores avançados da mama (estádios III e IV) em relação aos estádios iniciais, sobretudo em nível de saúde pública, como é o caso do nosso hospital-escola.

MÉTODO

No período de Julho de 1995 a Janeiro de 1996, foram realizados exames por “core biopsy” em 25 pacientes com lesões mamárias suspeitas matriculadas no Setor de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFMG. As pacientes, após consentimento informado, foram submetidas à “core biopsy” que foi realizada nos moldes de uma pequena cirurgia. Após anestesia local, realizou-se pequena incisão com lâmina

Tabela 1
Tipos histológicos

Histologia	“Core biopsy”	Biópsia excisional
Ca ductal invasor	13	16
Ca lobular invasor	02	03
Ca ducto-lobular invasor	02	01
Carcinoma invasor da mama, provavelmente ductal*	02	0
Material não representativo	01	0
Necrose	03	03
Inflamação	01	01
Papiloma intraductal e epiteliom ductal atípica	01	01
Total	25	25

*A amostra foi escassa não permitindo adequada graduação histológica do tumor

Tabela 2
“Core biopsy” e tamanho da lesão

Tamanho	Benigno	Maligno	Não representativo	Total
< 1 cm	1	0	0	1
1 - 2 cm	0	1	0	1
2 - 5 cm	2	11	0	13
5 - 10 cm	1	3	1	5
>10 cm	1	4	0	5
Total	5	19	1	25

de bisturi número 11 através da qual foi introduzida, guiada por palpação, agulha de calibre 14 x 8 cm já acoplada à pistola 1.2 (Promag - Manan). Foram realizados 5 disparos, sendo o primeiro do centro da lesão e os demais dos quatro quadrantes da mesma. O material obtido foi encaminhado para análise histológica. As pacientes foram submetidas posteriormente à biópsia cirúrgica e os resultados foram então comparados. Foram analisadas ainda algumas variáveis como tamanho, localização e lateralidade do tumor.

Em uma “core biopsy”, a amostra histológica obtida não foi representativa de tecido mamário (os cortes histológicos continham pele e tecido subcutâneo sem representação de parênquima mamário), atribuímos este achado ao fato da mama desta paciente ser extremamente volumosa, dificultando o acesso à lesão.

A maioria das lesões estavam localizadas no quadrante súpero-externo e mediam entre 2 e 5 cm de diâmetro. O tempo decorrido entre o primeiro exame clínico e a “core biopsy”, na maior parte dos casos, foi de 1 mês.

RESULTADOS

Em 25 casos de “core biopsy” analisados e comparados com a biópsia cirúrgica excisional, foram obtidos sensibilidade (95%), especificidade (100%), valor preditivo positivo (100%), valor preditivo negativo (83%). Observamos que houve concordância entre as duas biópsias em 21 casos. O diagnóstico de carcinoma esteve presente em 19 das 25 pacientes submetidas à “core biopsy” e em cinco pacientes foi evidenciado benignidade.

Tabela 3
Tempo decorrido entre o primeiro exame clínico e a realização da “core biopsy”

Tempo (meses)	Número de casos
0 - 1	16
1 - 2	04
2 - 3	02
3 - 4	01
4 - 5	01
5 - 8	01

DISCUSSÃO

Os nossos resultados revelaram que a “core biopsy” apresenta-se como meio diagnóstico em propedêutica mamária de grande aplicabilidade. Esta técnica tem demonstrado que pode ser facilmente exequível, apresentando custos inferiores à biópsia cirúrgica com elevada concordância no diagnóstico histológico. Embora o uso de mamografia e ultra-sonografia já esteja incorporado na prática rotineira do Setor de Mastologia da Faculdade de Medicina da UFMG, este trabalho visou analisar a acurácia da “core biopsy” em pacientes portadoras de tumores avançados, sendo o procedimento guiado por palpação.

Em nosso país as instituições públicas de saúde estão desprestigiadas em seu aporte econômico, quer por descaso das autoridades ou mesmo pela própria má gestão das mesmas. Este meio propedêutico economiza para a paciente e para a instituição, no que se refere a tempo e recursos econômicos. Nos casos em que não se dispõe de métodos de imagem em estádios avançados da doença, a “core biopsy” guiada pela palpação e com os cuidados já relatados, mostrou-se de grande valia para o diagnóstico e encaminhamento terapêutico adequado das pacientes.

KEY WORDS

Breast neoplasms;
Diagnosis;
Biopsy;
Core biopsy.

ABSTRACT

HISTOPATHOLOGIC DIAGNOSIS OF THE BREAST LESIONS

Aim: to assess the degree of accuracy of the core biopsy technique in the establishment of the histopathologic diagnosis of the breast lesions. Subjects and Methods: twenty five patients enrolled in the Mastology Section of the Department of Gynecology and Obstetrics of the School of Medicine - UFMG were examined with the use of the core biopsy technique between July 1995 and January 1996. Twenty five analyses of "core biopsy" were done and compared with histologic study the patients were later submitted to surgical biopsy. The patients were grouped according to the nature of their processes, that is benign or malignant. Some variables such as size, location and position of the tumor were analyzed. Results: twenty - five analyses of "core biopsy" were done and compared with surgical biopsy, the results were: sensivity (95%), specificity (100%), predictive positive value (100%), predictive negative value (83%). Conclusion: the core biopsy has proven to be a low morbidity, highly sensitive and specific technique in the workup of breast lesions suggestive of cancer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FORNAGE BD, COAN JD, DAVID CL. Ultrasound-guided needle biopsy of the breast and others interventional procedures. Radiol Clin North Amer 1992; 30: 167-185.
2. LIBERMAN L. Stereotaxic core biopsy of the breast carcinoma: accuracy at predicting invasion. Radiology 1995; 194: 379-381.
3. LINDGREN PG. Percutaneous needle biopsy: a new technique. Acta Radiol 1982; 23:653-656.
4. McMAHON AJ. Needle core biosy of the breast with a spring-loaded device. Brit J Surg 1992; 79: 1042-1045.
5. PARKER SH. Needle biopsy techniques. Radiol Clin North Amer 1995; 33: 1171-1186.
6. PARKER SH. Percutaneous large core biopsy. Cancer 1994; 74: 256-262.
7. PARKER SH, LOVIN JD, JOBE WE et al. Non-palpable breast lesions: Stereotaxic automated largecore biopses. Radiology 1991; 180: 403-407.
8. YOUNGSON BJ et al. Epithelial displacement in surgical breast specimens following needling procedures. Am J Surg Pathol 1994; 18: 896-903.

Endereço para correspondência:

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



CARCINOMA DUCTAL IN SITU DA MAMA

Rev bras Mastol 1998; 8:112-118

Lorusso C.
Orti R.
Wernicke M.
Dorn V.
Corrao F.
Ciarmatori S.
Testa R.
Guixa H.

*Trabalho realizado no Hospital
Italiano de Buenos Aires.*

UNITERMOS

Câncer de mama;
Carcinoma ductal *in situ*.

RESUMO

Neste trabalho é apresentada a casuística de carcinoma ductal *in situ* de mama do Hospital Italiano de Buenos Aires. São discutidos aspectos de diagnóstico e comentados os resultados em função das diferentes opções terapêuticas.

INTRODUÇÃO

O carcinoma ductal *in situ* da mama (CDIS) tem gerado ultimamente um particular interesse no âmbito da Mastologia.

Quando Broders em 1932, descobriu essa entidade¹, não existia controvérsia a respeito do seu manejo terapêutico, dado que a mastectomia era o único tratamento aceito.

A partir de 1980, o melhoramento e a difusão da pesquisa mamográfica promoveu um aumento substancial na incidência^{2,3}. Paralelamente, a tendência crescente na prática do tratamento conservador permitiu o conhecimento de seu comportamento biológico^{4, 10}.

Hoje se sabe que o carcinoma *in situ* não é uma entidade única, sendo que compreende um quadro heterogêneo de lesões que se diferenciam em sua histoarquitetura, evolução e prognóstico, de modo tal que esta entidade contempla desde lesões com um baixo risco de recidiva local (cribriforme, papilar) até tumores que podem progredir rapidamente a carcinoma invasor (sólido, comedo)^{11,13}.

O desafio atual é encontrar os elementos que determinam um risco maior de recidiva local, para poder optar racionalmente por uma das três formas de tratamento proposto: mastectomia, tumorectomia com ou sem radioterapia.

A finalidade desta publicação é descrever a experiência com CDIS no Serviço de Ginecologia

do Hospital Italiano (SGHI), durante os últimos 30 anos.

Por outra parte, tentamos correlacionar as variáveis histológicas com o risco de recidiva local.

MÉTOD

Neste estudo descritivo, foram analisadas 92 pacientes com CDIS tratadas no SGHI entre dezembro de 1965 e 1996, excluindo os casos de carcinoma intraductal associado a doença de Paget e o carcinoma microinvasor (30 casos).

Analísaram-se as proporções de casos de CDIS em relação ao total de cânceres de mama, as formas de apresentação (clínica e subclínica), o tamanho tumoral (< 15 mm, 15 a 40, > 40 mm) e o tipo de tratamento cirúrgico efetuado (mastectomia e tratamento conservador). A fim de uma melhor análise, estes resultados mostram-se em 2 períodos (1965-1984 e 1985-1996); este último foi dividido em subperíodos de 3 anos.

As imagens mamográficas descritas corresponderam a 72 pacientes que confirmaram o segundo período (1985-1996).

Os achados histológicos, obtidos em 86 das 92 pacientes, foram revisados por um só patologista, com absoluto desconhecimento da evolução clínica e das pacientes.

As variáveis histológicas conseguida na revisão foram as seguintes: grau nuclear (1-2-3), necroses (escassa/ausente, moderada/intensa), índice mitótico (1,2,3), tipo histológico (comedo, cribriforme, papilar, micropapilar, sólido, misto), margem (livre, comprometida

e não avaliada), tamanho tumoral (< 15, 15 a 40, > 40 mm).

Definimos como margem livre a não visualização de não células tumorais na superfície do corte analisado; comprometida – se o tumor se encontrasse em algum ponto com a margem; e não avaliado – se não se dispusesse de cortes que incluem este setor da peça cirúrgica.

Nas pacientes submetidas à ressecção local, foi encontrada a presença de tumor nas amostras. Os dados do seguimento foram obtidos de histórias clínicas, e todas as pacientes que não seguiram seu controle as citou por telefone ou por carta.

Finalmente, analisaram-se as variáveis histológicas em função do risco de recidiva local na subpopulação de pacientes tratadas com cirurgia conservadora, com um seguimento mínimo de 12 meses (n = 54). O escasso número de pacientes e a baixa taxa de recidivas locais limitaram o poder estatístico desta amostra, elevando a probabilidade de ocorrer um erro do tipo beta; portanto, considerou-se irrelevante mostrar os testes de significação estatística.

RESULTADOS

Durante o período do estudo (1965-1996), foram avaliadas 92 pacientes com diagnóstico de CDIS. A idade média foi de 51,2 anos.

A proporção de CDIS em relação ao total de carcinomas de mama tratados no SGHI foi de 1,39% (20/1432) durante os primeiros vinte anos (1965-1984) e de 3,86% (72/2974) nos últimos doze anos (1985-1996). Mesmo assim, encontramos uma proporção crescente ao analisar o número de casos em subperíodos de 3 anos (quadro 1).

Quadro 1
Proporção de casos

	CDIS	Total de câncer de mama	Porcentagem
1965-1984	20	1432	1,39%
1985-1996	72	1865	3,86%
85/87	12	439	2,7%
88/90	10	380	2,6%
91/93	18	520	3,4%
94/96	32	526	6%

Quadro 2
Forma de apresentação

	Lesão Clínica		Lesão Subclínica	
	%	N	%	
1965-1984	18	90	2	10
1984-1996	25	35	47	65
85/87	8	67	4	33
88/90	5	50	5	50
91/93	7	39	11	61
94/96	5	16	27	84

No primeiro período, o diagnóstico foi predominantemente clínico: 90% (18/20), associado ou não a uma imagem mamográfica, tanto que nos últimos doze anos se observou um substancial incremento na proporção de carcinomas subclínicos e mamográficos. No subperíodo 1994-1996, em 85% dos CDIS se apresentou na forma subclínica (quadro 2).

As imagens mamográficas observadas nas 72 pacientes no segundo período foram as seguintes: microcalcificações como único achado em 48 pacientes (66%), microcalcificações só e associadas a outras imagens em 63 (87,5%), nódulo e distorção da trama como única imagem em 5 (6,9%) e associado a microcalcificações em 15 (20,8%) e mamografia normal em 4 (5,5%) (quadro 3).

Nos tratamentos cirúrgicos efetuados consistiram em mastectomia radical modificada em 29 pacientes (31,5%) e tumorectomia com radioterapia em 63 (68,5%). Esta última opção terapêutica, incorpora-se a partir de 1980.

A axila foi explorada em 54 pacientes, e em nenhum caso achou-se metástase ganglionar. Nos fins de 1993 abandonou-se a prática de esvaziamento axilar.

Quadro 3
Imagens radiológicas

1984-1996: 72 pacientes	
Microcalcificações (único achado)	48 (66,6%)
Nódulo e distorção da trama	5 (6,9%)
Nódulo associado a microcalcificações	15 (20,8%)
Mamografia normal	4 (5,5%)

No primeiro período efetuaram-se 17 mastectomias radicais modificadas em 20 pacientes tratadas (85%), tanto que nos últimos doze anos este tratamento representou só 16,6% (12/72) (quadro 4).

Quadro 4
Tratamentos realizados

	Mastectomia	Tratamento conservador
1965-1984	17 (85%)	3 (15%)
1985-1987	4 (33%)	8 (67%)
1988-1990	2 (20%)	8 (80%)
1991-1993	1 (5,5%)	17 (94,5%)
1994-1996	5 (16%)	27 (84%)

Encontrou-se uma proporção significativamente maior na ocorrência de tumores de < 15 mm em favor das pacientes tratadas no segundo período: 45 pacientes (62%) e 6 pacientes (30%) no primeiro período ($p = 0,04$) (quadro 5).

Quadro 5
Tamanho tumoral

Tamanho em mm	1965-1984	1985-1996
< 15	6 (30%)	45 (62%)
15 a 40	11 (55%)	27 (38%)
> 40	3 (15%)	0

A distribuição das variáveis histológicas são mostradas no quadro 6.

Com um seguimento médio de 44 meses (10 a 115) não se observaram recidivas locais nem metástases a distância das pacientes mastectomizadas (n = 29).

Da subpopulação de 54 pacientes submetidas à cirurgia conservadora, que conta com um seguimento mínimo de 12 meses e máximo de 120 meses (média de 36 meses), 6 pacientes recidivaram localmente (11%, IC 95%: 4 a 20). É curioso que de 4 pacientes que apresentaram com derrame hemático pela papila, 2 sofreram uma recidiva local.

Quadro 6
Variáveis histológicas

Grau Nuclear	
G1	18 (21%)
G2	30 (35%)
G3	38 (44%)
Necrose	
Sim	50 (58%)
Não	36 (42%)
Índice Mitótico	
1/2	73 (85%)
3	13 (15%)
Tamanho Tumoral	
< 15	51 (55,4%)
15 a 40	38 (41,3%)
> 40	3 (3,2%)
Margem Microscópica	
Livre	54 (62%)
Comprometida	16 (19%)
Não Evoluída	16 (19%)
Tipo Histológico - Puros	
Comedo	22 (25,5%)
Sólido	3 (3,4%)
Cribriforme	21 (24,4%)
Papilar	3 (3,4%)
Micropapilar	2 (2,3%)
Tipo Histológico - Misto	
Comedo + Cribriforme	23 (26,7%)
Outros	12 (13,9%)
Total Comedo	45 (52,3%)

As variáveis histológicas evoluídas em função da probabilidade de recidiva (necroses, grau nuclear, índice mitótico e margem), não puderam mostrar uma associação estatisticamente significativa, talvez por um escasso tamanho da amostra. A propósito de alto grau nuclear e as margens microscópicas comprometidas associaram-se a um risco maior ($p = 0,054$ e $p = 0,069$ respectivamente (quadro 7).

Em 17 pacientes praticou-se uma ressecção local (12 com margem inicial positiva e 5 margem negativa). O estado final das margens foi negativo em todas elas; sendo que 3 pacientes com margem inicial positivo recidivaram localmente.

As características das 6 pacientes que recidivaram localmente foram as seguintes:

- tempo livre da doença (média) 21 meses (14 a 78);
- cinco foram recidivas infiltrantes (83%);
- todas se alojaram no mesmo quadrante do tumor primário;
- todas foram mastectomizadas;
- uma paciente faleceu por metástases a distância.

DISCUSSÃO

O CDIS tem evidenciado um acentuado aumento na sua incidência nos últimos 15 anos; presume-se que tem relação com a difusão máxima do *screening* mamográfico e com a melhor qualidade das imagens^{2,3}.

A curva de crescimento na proporção de casos do CDIS, em outra população mostrou um grau similar com a incidência recentemente publicada pelo programa SEER¹⁴ do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos. Esta curva exibiu uma ascensão em 1984, estabilizou-se até fins de 80 e aumentou novamente a partir de 1991. No último triênio (1994/96) o aumento em relação ao período anterior (1991/93) foi cerca de 100%.

A partir de 1984, paralelamente o aumento na incidência observou um incremento constante na taxa de diagnóstico subclínico (mamográfico). E assim como no último período inverteu-se a proporção na forma de apresentação em relação aos primeiros vinte anos (1965–1984: clínico 90%, subclínico 10% e 1994–1996: 16% e 84%, respectivamente).

A ocorrência de tumores < 15 mm viu-se duplicada nos últimos doze anos (62% e 30% do período anterior).

Quadro 7
Recidiva local no tratamento conservador de acordo a variáveis histológicas

Grau Nuclear				
G1-2 (44)	3	7	41	93
G3 (10)	3	30	7	70
Necrose				
Sim (31)	4	13	27	87
Não (23)	2	9	21	91
Mitoses				
1 (48)	5	10	43	90
2-3 (6)	1	16	5	84
Margem Inicial				
Positiva (24) / Negativa (25)	5	21	19	79
e Não Avaliada (5)	1	3	9	97

As microcalcificações constituíram um achado quase invariável na detecção mamográfica de CDIS (63/72: 87,5%).

A mastectomia radical modificada foi quase a única opção terapêutica até 1984 (17/20). Desde a incorporação do tratamento conservador, observou-se uma drástica redução da prática de cirurgia radical; no subperíodo 1991/1993, de 18 pacientes tratadas por CDIS no SGHI só se realizou uma mastectomia (5,5%). Curiosamente, no último subperíodo (94/96) encontrou um incremento na proporção de mastectomias 5/32 (16%); esta variação na tendência foi contemporânea a certas publicações que investigaram a implicância das variáveis histológicas na predição de recidiva local (margem, grau nuclear, necroses, etc.)^{15,18}. Este novo ponto de equilíbrio entre ambas as formas terapêuticas situa-se muito abaixo da taxa de mastectomia para a CDIS nos Estados Unidos (entre 28% e 57%, de acordo com a área geográfica)^{14,18}.

A taxa de recidiva local nas pacientes submetidas à cirurgia conservadora (resseção local com ou sem esvaziamento axilar e radioterapia, n = 54), com um seguimento mínimo de 12 meses, foi de 11%. Todas alojaram-se no mesmo quadrante do tumor primário, o qual reforça a evidência de que o CDIS desenvolve um padrão de propagação segmentário e sustenta a teoria de

que a recidiva local provavelmente relaciona-se com a persistência da doença^{11,19,20}.

Não foi possível demonstrar uma associação estatisticamente significativa entre as variáveis histológicas e o risco de recidiva local.

A investigação dessas variáveis para sua correlação com o risco de recidiva local requer estritas condições de procedimentos cirúrgico e anatomopatológico. Mencionamos alguns de deles: extirpação da lesão não palpável em um só bloco, coloração sistemática das margens com tinta nanquim, inclusão de toda a peça com cortes microscópicos cada 2 e 3 mm, um mínimo de 8 cortes de diferentes zonas da periferia para a evolução correta da margem, entre outros.

Nesta série, o escasso número de paciente (n = 54) e de recidivas locais (n = 6) assim como a falta de rigorosidade no cumprimento dos requisitos anteriormente mencionados são circunstâncias que restam de validade dos achados. Para ele e similarmente ao observado por outros¹⁵, a margem microscópica positiva e o alto grau nuclear mostraram uma tendência a determinar um risco maior de recidiva local.

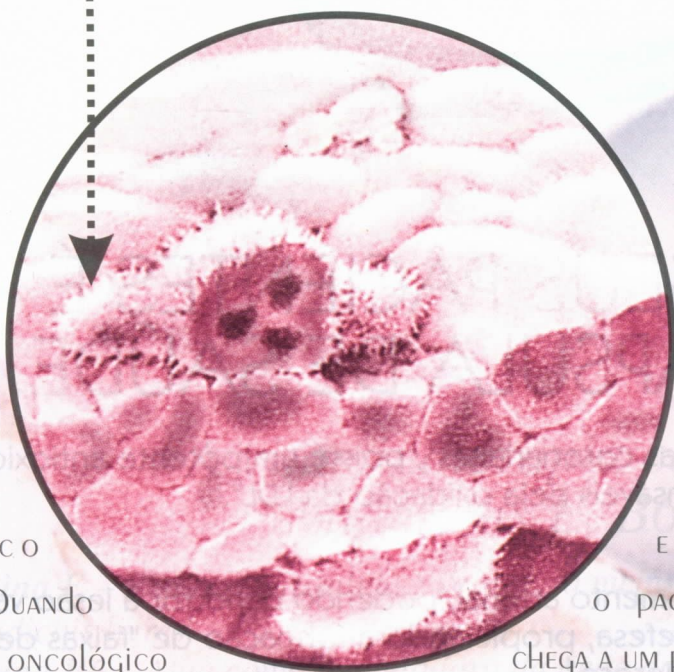
Os estudos publicados até agora não permitiram definir com precisão o papel dos fatores de risco de recidiva local para a determinação da conduta cirúrgica.

Ostac[®]

Clodronato dissódico



A ESCOLHA MAIS
ADEQUADA PARA O PACIENTE
COM OSTEÓLISE TUMORAL



Desde seu
oncológico
ponderadas. Quando
tratamento oncológico

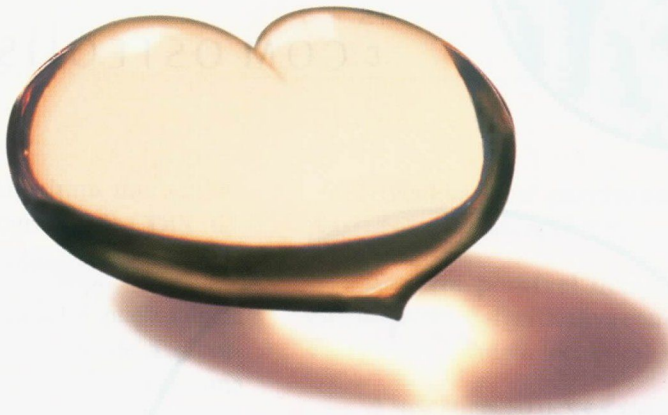
um bisfosfonato torna-se imprescindível. Ostac é a melhor escolha pois detém o processo osteolítico, controla uma das dores mais agudas possíveis, sem uso de analgésicos potentes e sem efeitos colaterais significativos. Suas apresentações injetável e cápsulas permitem escolher a via de administração mais adequada para cada paciente a um custo efetivamente acessível.

início o tratamento do paciente
exige decisões minuciosamente

o paciente é vítima da osteólise tumoral o
chega a um ponto crítico, onde a escolha ponderada de



PARA O MÉDICO É UMA
CÁPSULA DE DL- α -TOCOFEROL.



PARA SEUS PACIENTES É
UMA CÁPSULA DE SAÚDE.

A Vitamina E reduz o risco de doenças coronarianas¹, pois é um potente antioxidante que combate os radicais livres responsáveis pela oxidação da LDL².

Consequências da LDL oxidada:

- altera a função das células de revestimento arterial, podendo conduzir à lesão vascular³.
- satura de colesterol as células de defesa, propiciando a formação de "faixas de gordura", as quais marcam o início da aterosclerose⁴.



Referências:

- 1- Stephens N.G. et al.: Randomised Controlled Trial of Vitamin E in Patients with Coronary Disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS), *Lancet*, 1996, 347 (9004): 781-6.
- 2- Stocker r. et Bowry V. W.: Tocopherol-Mediated Peroxidation of Lipoprotein Lipids and Its Inhibition by Co-Antioxidants. In Cadenas E. et Packer L.: *Handbook of Antioxidants*. ed. New York, Marcel Dekker, Inc, 1996, pp 27-41.
- 3- Steinberg D. et al.: Beyond Cholesterol. Modification of Low-Density Lipoprotein that Increases Atherogenicity. *N. Engl. J. Med.* 1989, 320 (14): 915-924.
- 4- Killion, S L et al.: Vitamin E Levels in Human Atherosclerotic Plaque, *Atherosclerosis* 1996, 126 (2): 289-97.

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



Esclerovitan® Plus

*A vitaminoterapia completa.
Vitaminas E, B6 e A*

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

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

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

Posologia:

De uma a duas cápsulas ao dia, ingeridas com um pouco de água, durante ou após as refeições.

O tempo de tratamento é de dois a três meses.

Referências:

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



Apresentação:

Embalagem com 30 cápsulas.

MERCK

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

Arimidex®

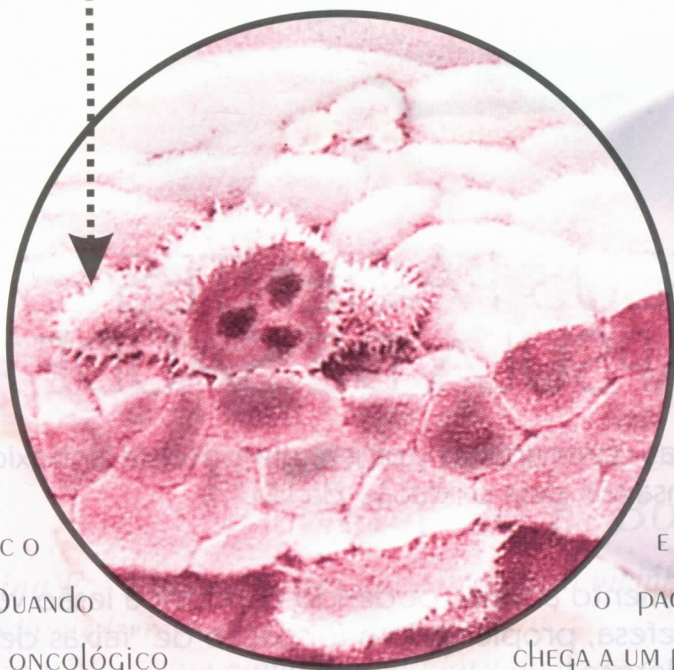
COMPOSIÇÃO: Comprimidos com 1 mg de anastrozol. **INDICAÇÕES:** Tratamento do câncer de mama avançado em mulheres pós-menopáusicas. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Gravidez, período de amamentação, pré-menopausa, insuficiência renal severa e doença hepática moderada a severa. **PRECAUÇÕES:** Uso não recomendado 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/1022R66

Ostac[®]

Clodronato dissódico



A ESCOLHA MAIS
ADEQUADA PARA O PACIENTE
COM OSTEÓLISE TUMORAL



Desde seu
oncológico
ponderadas. Quando
tratamento oncológico

início o tratamento do paciente
exige decisões minuciosamente
o paciente é vítima da osteólise tumoral o
chega a um ponto crítico, onde a escolha ponderada de

um bisfosfonato torna-se imprescindível. Ostac é a melhor escolha pois detém o processo osteolítico, controla uma das dores mais agudas possíveis, sem uso de analgésicos potentes e sem efeitos colaterais significativos. Suas apresentações injetável e cápsulas permitem escolher a via de administração mais adequada para cada paciente a um custo efetivamente acessível.



PARA O MÉDICO É UMA
CÁPSULA DE DL- α -TOCOFEROL.



PARA SEUS PACIENTES É
UMA CÁPSULA DE SAÚDE.

A Vitamina E reduz o risco de doenças coronarianas¹, pois é um potente antioxidante que combate os radicais livres responsáveis pela oxidação da LDL².

Consequências da LDL oxidada:

- altera a função das células de revestimento arterial, podendo conduzir à lesão vascular³.
- satura de colesterol as células de defesa, propiciando a formação de "faixas de gordura", as quais marcam o início da aterosclerose⁴.



SERVIÇO DE
INFORMAÇÕES
Roche
0800-115567
www.roche.com.br



Referências:

- 1- Stephens N.G. et al.: Randomised Controlled Trial of Vitamin E in Patients with Coronary Disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS), *Lancet*, 1996, 347 (9004): 781-6.
- 2- Stocker r. et Bowry V. W.: Tocopherol-Mediated Peroxidation of Lipoprotein Lipids and Its Inhibition by Co-Antioxidants. In Cadenas E. et Packer L.: *Handbook of Antioxidants*. ed. New York, Marcel Dekker, Inc, 1996, pp 27-41.
- 3- Steinberg D. et al.: Beyond Cholesterol. Modification of Low-Density Lipoprotein that Increases Atherogenicity. *N. Engl. J. Med.* 1989, 320 (14): 915-924.
- 4- Killion, S L et al.: Vitamin E Levels in Human Atherosclerotic Plaque, *Atherosclerosis* 1996, 126 (2): 289-97.

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



Esclerovitan® Plus

A vitaminoterapia completa.

Vitaminas E, B6 e A

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

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

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

Posologia:

De uma a duas cápsulas ao dia, ingeridas com um pouco de água, durante ou após as refeições.

O tempo de tratamento é de dois a três meses.



Apresentação:

Embalagem com 30 cápsulas.

Referências:

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

MERCK

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

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

KEY WORDS

Breast cancer;
Ductal *in situ* carcinoma.

SUMMARY

In this article it is presented the casuistic of breast ductal *in situ* carcinoma of Hospital Italiano in Buenos Aires. The authors discuss diagnostic aspects and comment the results considering the various therapeutic options.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRODERS AC. Carcinoma *in situ* contrasted with benign penetrating epithelium. JAMA 1932; 99: 1670-1674.
2. VERBECK A, HENDRICKS J, HOLLAND R et al. Reduction of breast cancer mortality through mass screening with modern mammography: first results of Nijmegen Project 1975-1988. Lancet 1984; 1: 12-14.
3. SWANSON G, RAGHEB N, LIN C et al. Breast cancer among black and white women in the 1980s. Cancer 1993; 72: 788-798.
4. COLEMAN E, KESSLER L, WUN L, FEUER E. Trends in the surgical treatment of ductal carcinoma of the breast. Am J Surg 1992; 164: 74-76.
5. PAGE D, DUPONT W, ROGERS L, JENSEN R, SCHUYLER P. Continued local recurrence of carcinoma 15-25 years after diagnosis of low grade ductal carcinoma *in situ* of the breast treated only by biopsy. Cancer 1995; 76: 1197-1200.
6. SILVERSTEIN M, BARTH A, POLLER D, GIERSON E, COLBURN W, WAISMAN J et al. Ten-year results comparing mastectomy to excision and radiation therapy for ductal carcinoma *in situ* of the breast. Eur J Cancer 1995; 31: 145-147.
7. SOLIN L, RECHT A, FOURQUET A, KURTZ J, KUSKE R, McNEESE M. Ten-years results of breast conserving surgery and definitive irradiation for intraductal carcinoma of the breast. Cancer 1991; 68: 2337-2396.
8. SCHWARTZ G, FINKEL G, GARCIA J, PATCHESKY A. Subclinical ductal carcinoma *in situ* of the breast. Treatment by local excision and surveillance alone. Cancer 1992; 16: 1183-1196.
9. SOLIN L, YEH Y, RECHT A, FOURQUET A, KURTZ J, KUSKE R, McNESSE M. Ductal carcinoma *in situ* (intraductal carcinoma) of the breast treated with breast – conserving surgery and definitive irradiation. Cancer 1993; 71: 2532-2542.
10. FISHER B, CONSTANTINO J, REDMOND C, FISHER E, MARGOLESE R, DIMITROV N, WOLMARK N. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. N Engl J Med 1993; 328: 1581-1586.
11. LAGIOS M, WESTDHAL P, MARGOLIN F, ROSE M. Ductal carcinoma *in situ*: relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases and short treatment failures. Cancer 1982; 50: 1309-1314.
12. PATCHESKY A, SCHWARTZ G, FINKELSTEIN S, PRESTIPINO A, SOHN S, SINGER S. heterogeneity of intraductal carcinoma of the breast. Cancer 1989; 63: 731-741.
13. LENNINGTON W, JENSEN R, DALTON L, PAGE S. Ductal carcinoma *in situ* of the breast: heterogeneity of individual lesions. Cancer 1994; 73: 118-124.
14. ERNSTER V, BARCLAY M, KERLIKOWSKE K, GRADY D, HENDERSON C. Incidence of and treatment for ductal carcinoma *in situ* of the breast. JAMA 1996; 275: 913-918.
15. FISHER B, CONSTANTINO J, REDMOND C, FISHER E, PALEKAR A, MAMOUNAS E. Pathological findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Cancer 1995; 75: 1310-1319.
16. SILVERSTEIN M, BARTH A, POLLER D, GIERSON E, COLBURN W, WAISMAN J. Prognostic classification of breast ductal carcinoma *in situ*. Lancet 1995; 354: 1154-1157.
17. MORROW M. The natural history of ductal carcinoma *in situ*. Implications for clinical decision. (Editorial). Cancer 1995; 76: 1113-1115.

18. WINCHESTER D, MENCK H, WINCHESTER D. National treatment trends for ductal carcinoma in situ of the breast. Arch Surg 1997; 132: 660-665.
19. SILVERSTEIN M, GIERSON E, COLBURN W, COPE L, FURMANSKI A, WAISMAN J. Can intraductal breast carcinoma be excised completely by local excision? Cancer 1994; 73: 2985-2989.
20. SCHNITT S, ABNER A, GELMAN R, CONNOLLY J. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in

patients with breast conserving surgery and radiation therapy. Cancer 1994; 74: 1746-1751.

Endereço para correspondência:

Lorusso C.

Av. Libertador, 16.606

1642 - Buenos Aires - Argentina



Sérgio Ferreira Juaçaba
Jerônimo de Paula Rebouças Chagas
Igor Moreira Veras
Hiveline Cortez Freire

Trabalho realizado na Maternidade
Escola Assis Chateaubriand da
Universidade Federal do Ceará.

TÉCNICA CIRÚRGICA COM FINALIDADE DE ABOLIR SEROMA PÓS-MASTECTOMIA

Rev bras Mastol 1998; 8:119-122

UNITERMOS

Seroma;
Drenagem;
Mastectomia.

RESUMO

Seroma pós-mastectomia radical é uma das complicações cirúrgicas mais frequentes. O autor descreve uma técnica cirúrgica com a finalidade de abolir tal complicação. Cento e onze pacientes portadoras de câncer de mama e submetidas à mastectomia radical foram estudadas e divididas em dois grupos. O primeiro grupo composto por cinquenta e quatro (54) pacientes tiveram alta precoce de 24 horas sem o dreno de sucção. Cinquenta e sete (57) pacientes tiveram alta hospitalar com 72 horas também sem o dreno de sucção. O resultado demonstrou que em pacientes submetidas a tratamento cirúrgico radical da mama com alta precoce não tem maior incidência de seroma do que aqueles com alta de 72 horas.

INTRODUÇÃO

Seroma pós-mastectomia é a complicação mais comum pós-cirurgia para câncer de mama^{5,12}. Algumas vezes o seroma pode infectar trazendo complicações para a cicatrização da ferida operatória, disfunção nos movimentos do ombro e antebraço e linfedema do membro superior^{1,12}. Alguns fatores podem contribuir para formação do seroma: mamas volumosas com bastante tecido adiposo, pacientes com peso corpóreo aumentado, tipo de cirurgia empregada como nas que removem os músculos grande e pequeno peitorais, aumentam a incidência do seroma^{2,11}.

O uso do dreno de sucção foi induzido por Murphey⁹ em 1947 e tem demonstrado reduzir a incidência do seroma quando permanece por longo período de tempo, na ferida operatória.

Uma técnica cirúrgica desenvolvida pelo autor com a finalidade de abolir o seroma pós-mastectomia será aqui demonstrada.

O objetivo deste trabalho foi o de estudar a quantidade de líquido drenado, em cada paciente dos dois grupos, e observar se existia aumento de seroma nas pacientes que tiveram alta precoce maior que nas de alta tardia.

MÉTODO

Centos e onze (111) pacientes portadoras de câncer de mama de estágios clínicos II e III foram submetidas à mastectomia radical modificada tipo Madden. Todas as pacientes receberam anestesia geral e o dreno de sucção

continua, tipo Portovac, foi mantido até a alta da paciente. O curativo era simples, usando-se apenas gaze e “micropore”, não sendo empregado qualquer tipo de atadura sobre o tórax. As pacientes foram divididas em dois grupos aleatoriamente para receberem alta hospitalar com 24 horas ou 72 horas. Todas as pacientes tiveram seus drenos removidos quando da alta hospitalar, e todo líquido drenado, medido e anotado tanto com 24 quanto com 72 horas.

TÉCNICA CIRÚRGICA

A incisão usada em todas as pacientes foi a de Stewart e a cirurgia realizada foi de Madden, com esvaziamento axilar radical. Após o término da mastectomia foi introduzido o dreno de sucção contínua, posicionando-o inicialmente na axila. Transfixa-se o músculo grande peitoral e mantém-se por toda ferida operatória, externando-o junto da entrada do mesmo, de um modo mais simples.

O fechamento da axila é um ponto importante. Usando-se um fio de prolene 2-0, inicia-se do ápice da axila, transfixando os músculos grande e pequeno peitorais, os músculos serrátil e grande dorsal e o tecido celular subcutâneo da pele que recobre a axila. É realizado este nó, e a partir daí continua-se em forma de chuleio, sempre aproximando as estruturas acima citadas até o fechamento completo da região axilar. Após o fechamento da axila, procede-se o fechamento da pele remanescente da mama. Usando-se fio prolene “0”, inicia-se na parte mais distante da borda inferior da pele, penetrando de fora para dentro, ou seja, pele e tecido subcutâneo, transfixando o músculo grande peitoral e superiormente o tecido celular subcutâneo (figura 1a). Não se deve transfixar a pele, e retorna-se e transfixa-se novamente o músculo grande peitoral. Esta manobra é realizada 4 ou 5 vezes dependendo da quantidade de pele deixada pela cirurgia (figura 1b). Quando atinge o centro da incisão o ponto de sutura deve ser dado de dentro para fora na borda proximal superior do retalho cutâneo (figura 1c) e novamente de fora para dentro na borda proximal inferior do retalho cutâneo (figura 1d).

A sutura deve continuar nos mesmos moldes da realizada anteriormente, ou seja, transfixando o músculo grande peitoral e tecido subcutâneo até atingir a parte mais superior da ferida operatória justaclavicular, saindo de dentro para fora. Foram utilizados normalmente de três a quatro fios, mantendo-os equidistantes (figura 1e) (figura 1f).

Na literatura existem vários autores que desenvolveram este tipo de “ponto”, mas no Serviço de Mastologia da MEAC é chamado pelo termo mais conhecido entre os cirurgiões: “Longe-perto-perto-longe”. A sutura deste ponto deve ser frouxa, cerca de 4 dedos da pele, para que o mesmo não provoque reação e sofrimento com possível necrose (figura 1g).

RESULTADOS

As cinquenta e quatro (54) pacientes submetidas à mastectomia radical com alta hospitalar precoce tiveram uma média de 124,07 ml, drenados nas primeiras 24 horas de cirurgia. As cinquenta e sete (57) pacientes com alta hospitalar de 72 horas tiveram uma média de 226,58 ml de secreção serossangüinolenta drenado (gráfico 1).

Nas pacientes do grupo com alta precoce foram revistas 9 (16,7%) com seroma pós-mastectomia, e todos estes seromas foram resolvidos somente com uma punção para esvaziamento. Já no grupo de alta tardia, foram notificados 12 pacientes (21,1%) com seroma pós-

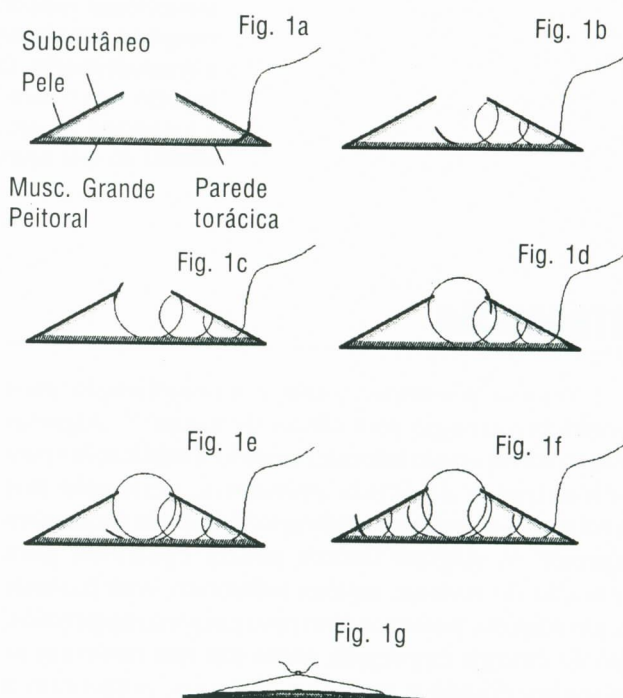


Figura 1 – Esquema utilizado de sutura em pacientes mastectomizadas.

operatório e apenas dois destes casos necessitaram de duas ou mais aspirações para cicatrização total (gráfico 2).

Não existiu diferença estatisticamente significativa ($\alpha = 5\%$) entre as proporções de complicações pós-cirúrgicas (16,7% e 21,1%) nos tempos de 24 e 72 horas de altas para pacientes mastectomizadas. Resultados calculados através do teste X^2 de Mantel-Haenszel e teste de Fisher.

DISCUSSÃO

Muitos fatores têm sido associados com a formação do seroma pós-mastectomia. Radioterapia pré-operatória tem sido relatada estar associada com o aumento do seroma, mas já com a quimioterapia tem-se relato de diminuir a formação do seroma^{3,4}. O tratamento pré-operatório com hormonioterapia, principalmente em pacientes acima de 50 anos de idade, parece aumentar este tipo de complicação⁶. A frequência de seroma pós-mastectomia varia entre 18% e 74% e pode estar relacionada com a habilidade de cada cirurgião ou dos serviços^{10,11}.

Outros fatores que predis põem a formação do seroma é a extensão da cirurgia empregada, o tipo de incisão (se vertical ou transversa), a transfusão sangüínea e o modo de fechamento da incisão cirúrgica^{1,4,12}.

Vários tipos de técnica operatória têm sido empregados através dos tempos sem grande sucessos e

abandonados quando da introdução do dreno de sucção contínua^{7,8,9,10}. A combinação de sucção contínua com fixação da pele às estruturas subjacentes tem demonstrado diminuir sensivelmente o seroma pós-mastectomia com ocorrência variando de 4,5% a 8%⁸.

A frequência de seroma pós-mastectomia na série de Tadych¹² foi de 53% comparada aos resultados apresentados anteriormente. A descrição do método de fixação da pele, diminuindo assim os espaços mortos, parece não ter contribuído para melhora na frequência dessa complicação^{6,7,8,10}.

Neste estudo foi demonstrado que mesmo em pacientes com alta precoce de 24 horas obteve-se uma frequência de 17,0% de seromas. Todos os trabalhos da literatura mantêm estes drenos por um longo período que chega até 7 dias.

O presente estudo veio confirmar que as pacientes com alta precoce de 24 horas não tiveram um aumento maior de seromas que aquelas com alta em 72 horas. A quantidade de líquido serossanguinolento que permanece na paciente após a retirada do dreno, precocemente, não aumenta a ocorrência do seroma, comprovando que o organismo é capaz de absorvê-lo.

Com a alta precoce dessas pacientes pode-se também enfatizar a diminuição dos custos hospitalares e as doenças relacionadas à longa hospitalização.

A técnica cirúrgica empregada pelos autores veio demonstrar que as pacientes submetidas à mastectomia

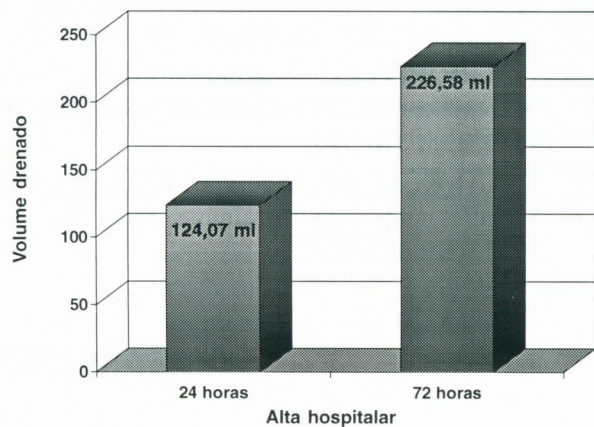


Gráfico 1 – Volume drenado por sucção contínua em pacientes mastectomizadas com alta hospitalar de 24 e 72 horas.

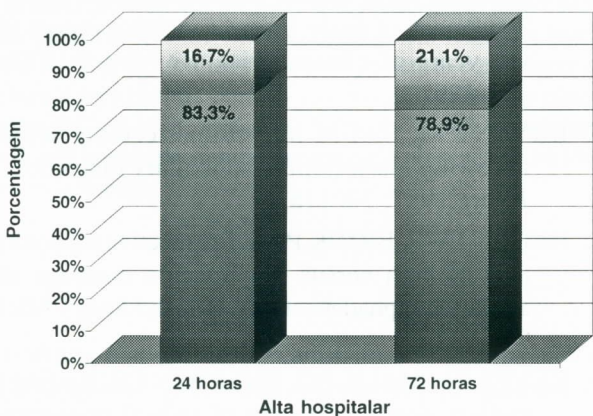


Gráfico 2 – Porcentagem de complicações em pacientes mastectomizadas com alta hospitalar de 24 e 72 horas.

radical modificada com alta precoce sem dreno de sucção contínua não apresentam uma incidência de seroma maior que aquelas pacientes que tiveram alta tardia de 72 horas.

A quantidade de líquido serossanguinolento que permanece após a alta precoce é capaz de ser absorvido

pelo organismo, não aumentando a incidência de seroma.

O seroma formado foi de fácil resolução em ambos os grupos de pacientes. Podemos concluir que usando-se esta técnica cirúrgica é possível dar alta hospitalar com 24 horas sem prejuízo às pacientes.

KEY WORDS

Seroma;
Discharge;
Mastectomy.

ABSTRACT

SURGICAL TECHNIQUE TO AVOID SEROMA POST MASTECTOMY

Seroma post mastectomy is the main surgical complication. The author describes a surgical technique trying to diminish this seroma. One hundred and eleven patients with breast cancer and submitted to a radical surgery had been studied. Fifty four patients had a early hospital discharge of 24 hours without the suction drains. Fifty seven had a late hospital discharge of 72 hours, also without the suction drains. The result obtained showed that early discharge from the hospital does not increase the incidence of seroma post mastectomy when we used this surgical technique.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AITKEN DR, HUNSAKER R, JAMES AG. Prevention of seromas following mastectomy and axillary dissection. Surg Gin Obst 1984; 158: 327-330.
2. ARTZ CP, HARDY JD. Complications in surgery and their management. Philadelphia: WB Saunders, 1962.
3. ATKINS H, HAYWARD JL, KLUGMAN DJ et al. Treatment of early breast cancer: a report after ten years of clinical trial. Br Med J 1972; 2: 423-429.
4. BRYANT M, BAUM M. Postmastectomy seromas following mastectomy and axillary dissection. Br J Surg 1987; 74: 1187.
5. HEURN LWE, BRINK PRG. Prospective randomized trial of high versus low vacuum drainage after axillary lymphadenectomy. British J Surg 1995; 82: 931-932.
6. KEYES EL, HALK BO, SHERWIN CS. Basting the axillary flap for wounds of radical mastectomy. Arch Surg 1953; 66: 446-451.
7. LARSEN BB, HUGAN Jr C. Fixation of skin flaps in radical mastectomy by subcutaneous sutures. Arch Surg 1955; 71: 419-423.

8. MORRIS AM. A rolled trial of closed wound suction drainage in radical mastectomy. Br J Surg 1973; 60: 357-359.
9. MURPHEY DR. The use of atmospheric pressure in obliterating axillary dead space following radical mastectomy. South Surgeon 1947; 13: 372-375.
10. O'DWYER PJ, O'HIGGINS NJ, JAMES AG. Effect of closing dead space on incidence of seroma after mastectomy. Surg Gin Obst 1991; 172: 55-56.
11. SAY CC, DONEGAN WL. A biostatistical evaluation of complications from mastectomy. Surg Gin Obst 1974; 138: 370-376.
12. TADYCH K, DONEGAN WL. Posmastectomy Seromas and wound drainage. Surg Gin Obst 1987; 165: 483-487.

Endereço para correspondência:

Sérgio Ferreira Juaçaba
Rua Carolina Sucupira, 1151 - Aldeota
60140-120 - Fortaleza - CE



Rafael Marques de Souza
Rafael Defferrari
Anderson Rech Lazzaron
Luciana Scherer
Álvaro A. Borba
Antônio L. Frasson

Trabalho realizado no Hospital
São Rafael de Novo Hamburgo.

RELAÇÃO DA HISTÓRIA FAMILIAR EM PRIMEIRO GRAU COM CÂNCER DE MAMA

Rev bras Mastol 1998; 8:123-128

UNITERMOS

Câncer de mama;
Fatores de risco;
História familiar.

RESUMO

Mulheres cuja mãe ou irmã apresentaram câncer de mama têm 3-4 vezes mais chance de desenvolvê-lo. Entretanto, apenas 10% das pacientes acometidas apresentam história familiar positiva. Realizamos um estudo de caso-controle com casos incidentes para investigar a associação entre história familiar de câncer de mama em primeiro grau e o risco subsequente de apresentar a doença. Foram avaliados 74 casos novos de câncer de mama (com confirmação histológica) e 222 controles pareados quanto a outros fatores de risco que não história familiar em primeiro grau, selecionados entre mulheres que realizaram mamografia em Serviço Privado de Radiodiagnóstico no período de janeiro de 1994 a julho de 1997. Antes da realização de mamografia, as pacientes foram entrevistadas quanto à idade da menarca e menopausa (caso tivesse ocorrido), idade da primeira gestação, paridade, uso de anticoncepcionais orais e terapia de reposição hormonal, além de história familiar em primeiro e segundo graus para câncer de mama. Não houve diferença significativa entre casos e controles em relação a outros fatores de risco que não história familiar em primeiro grau. As pacientes com câncer de mama apresentaram maior chance de ter história familiar em primeiro grau para câncer de mama comparadas aos controles (RC = 4,36; IC 95%, 1,30-14,94; P = 0,008). Concluímos que neoplasia maligna de mama está associada significativamente à presença de história familiar em primeiro grau para essa doença.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um problema de saúde pública importante para a comunidade médica. Estima-se que cerca de 12% das mulheres terão câncer de mama durante a vida. Dessas, 3,5% irão morrer vítimas da doença^{12,13}. A incidência de câncer de mama tem

aumentado nas últimas décadas. Esse aumento não se explica apenas pelo implemento dos programas de rastreamento mamográfico, mas também por uma elevação real da mesma⁸. Durante a quarta e quinta décadas de vida, a incidência é maior. Após a menopausa a incidência continua a crescer, porém, de forma menos importante.

Vários fatores de risco associados ao câncer de mama têm sido identificados nas últimas décadas, por vários estudos, sendo a grande maioria desses realizados retrospectivamente. História familiar de câncer de mama, principalmente em primeiro grau, tem sido associada a um aumento no risco de desenvolver essa doença. Estudos prévios sugerem que o risco é maior em mulheres com menos de 40 anos de idade, naquelas com história familiar de câncer de mama na pré-menopausa e naquelas com história familiar de doença bilateral⁵⁻¹⁸. Outros estudos indicam que a história familiar não representa fator de risco para câncer de mama em mulheres com mais de 60 anos^{11,15}, enquanto há afirmativas de que o risco nessa faixa etária também é elevado, porém de menor magnitude.¹⁶ Acredita-se que mulheres cuja mãe ou irmã apresentaram câncer de mama têm 2-4 vezes mais chance de desenvolvê-lo^{16,17}. No entanto, apenas 10% das pacientes acometidas apresentam história familiar. Alguns pesquisadores, entretanto, acreditam que tal magnitude seja superestimada devido a vieses de seleção e de aferição do tipo recordatório, comuns em estudos de caso-controle^{7,10}. Isso ocorreria porque as pacientes com câncer de mama estariam mais informadas a respeito de sua história familiar e poderiam relatar mais acuradamente, ao invés de pacientes sem a doença, não tão a par dos casos em sua família. Estudos prospectivos não são sujeitos a estes tipos de vieses.

Conduzimos um estudo de caso-controle contemporâneo para avaliar a associação entre história familiar de câncer de mama em primeiro grau e o risco subsequente de apresentar a mesma doença em mulheres submetidas à mamografia em Serviço Privado de Radiodiagnóstico.

MÉTODO

Delineamento

Caso-controle no qual utilizou-se casos incidentes para determinar o risco de apresentar história familiar em primeiro grau para câncer de mama em mulheres portadoras dessa doença.

Seleção de casos e controles

Mulheres que realizaram mamografia em Serviço Privado de Radiodiagnóstico no Vale dos Sinos, no período de janeiro de 1994 a julho de 1997 foram entrevistadas previamente à realização do exame, respondendo questionário padronizado sobre os seguintes fatores de

risco para câncer de mama: idade da menarca e menopausa (caso tivesse ocorrido), idade da primeira gestação, paridade, amamentação, uso atual (por pelo menos 30 dias) de anticoncepcionais orais (ACO) ou terapia de reposição hormonal (TRH), além de história familiar em primeiro ou segundo graus para câncer de mama. Foi considerada história familiar de câncer de mama em primeiro grau a existência de mãe ou irmã com diagnóstico prévio da doença, referido pela paciente. Mulheres que referiram ter avó ou tia com diagnóstico prévio da doença foram consideradas como tendo história familiar de câncer de mama em segundo grau. As mulheres foram consideradas pós-menopáusicas caso estivessem há mais de 12 meses em amenorréia no momento da aplicação do questionário. As mulheres que referiram histerectomia sem ooforectomia bilateral foram consideradas pós-menopáusicas, quando sua idade no momento da aplicação do questionário foi igual ou superior ao percentil 90 da ocorrência de menopausa na população estudada.

Após o exame, todas as pacientes que apresentavam lesões suspeitas de malignidade, segundo avaliação do mamografista (pelo exame físico, mamografia e ecografia quando necessária), foram acompanhadas em sua investigação complementar até que se obtivesse o diagnóstico anatomopatológico da lesão encontrada pelo exame. Consideramos portadoras de neoplasia maligna primária de mama todas as pacientes que obtiveram confirmação histológica, sendo incluídas tanto lesões *in situ* como invasoras. Tais pacientes constituíram a população de casos. Do restante das pacientes, provenientes da mesma região geográfica e que realizaram mamografia no mesmo serviço e período sem ter apresentado diagnóstico de câncer de mama, foram selecionadas três controles por caso. Casos e controles foram pareados para idade (± 2 anos), idade da menarca (± 2 anos), idade da menopausa (± 3 anos), idade da primeira gestação (± 3 anos), paridade (nulíparas ou não-nulíparas), *status* menopáusico (pré ou pós-menopáusicas), uso de ACO e TRH. Nem casos nem controles apresentavam história prévia de neoplasia maligna de mama.

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o estudo. As pacientes foram informadas da natureza do estudo, consentido em participar.

Análise estatística

Após a seleção de casos e controles, os dois grupos foram comparados quanto a fatores de risco, que poderiam influenciar a medida de associação entre câncer de mama

e história familiar da doença em primeiro grau. Comparou-se idade, idade da menarca, idade da menopausa, idade da primeira gestação, paridade, amamentação, uso de anticoncepcionais orais, terapia de reposição hormonal e história familiar em segundo grau para câncer de mama. Para fatores de risco descritos por variáveis contínuas (idade, idade da menarca, idade da menopausa, idade da primeira gestação) utilizou-se teste *t-student* para comparação da homogeneidade dos grupos. As tabelas de frequência foram analisadas pelo teste qui-quadrado (distribuição normal/paramétrico-Yates corrigido) ou Mann-Whitney (distribuição não normal/não paramétrico). Os grupos foram considerados homogêneos para os fatores de risco quando o teste estatístico utilizado apresentou $P > 0,05$.

Utilizamos a razão de chances como medida de associação, calculada pela divisão da frequência relativa de exposição ao fator de risco em casos pela frequência relativa em controles.

RESULTADOS

A população consistiu de 74 casos e 222 controles. Não houve diferença estatisticamente significativa entre casos e controles em relação a idade, idade da menarca, da menopausa, *status* menopáusico, idade da primeira gestação, paridade, história familiar de câncer de mama em segundo grau, uso de anticoncepcionais orais e terapia de reposição hormonal (tabela 1).

As pacientes com câncer de mama apresentaram maior chance de ter história familiar em primeiro grau para a doença quando comparadas aos controles (10,8% versus 2,7%; RC = 4,36; IC 95%, 1,30-14,94; $P = 0,008$) (tabela 2). Quando comparou-se o grupo com história familiar em primeiro grau com o grupo com ausência de história de câncer de mama em parentes até segundo grau, a chance de apresentar a doença foi ainda maior (14,2% versus 2,9%; RC=4,81; IC 95%, 1,42-16,52; $P = 0,006$) (tabela 2).

DISCUSSÃO

Neste estudo, observamos uma associação significativa entre história familiar de câncer de mama em mãe ou irmã e diagnóstico dessa doença em mulheres submetidas à mamografia.

Como havia disponibilidade de dados referentes à um grande número de pacientes sem a doença (2.603 pacientes), em vez de obter-se uma amostra aleatória da população para representar os controles (avaliando a razão de chances, posteriormente, através de análise estratificada), selecionou-se um grupo de pacientes com as mesmas características dos casos (pareadas individualmente na proporção 3:1) no que se referia aos potenciais fatores de confusão dos resultados. Dessa forma, constituíram-se populações (casos e controles) homogêneas em relação a idade, idade da menarca, paridade, idade da primeira gestação, *status* menopáusico,

Tabela 1
Características de casos e controles quanto aos fatores de risco para câncer de mama

Característica	Casos (n=74)	Controles (n=222)	P
Idade (anos)	54,2 ± 12,5	54,0 ± 12,1	0,92
Idade da menarca (anos)	13,1 ± 1,7	13,2 ± 1,5	0,57
Nulíparas (%)	14,9	12,2	0,68
Idade da 1ª gestação	23,0 ± 4,4	22,9 ± 3,9	0,88
Número de filhos	2,6 ± 1,8	2,8 ± 1,7	0,28
Pré-menopáusicas (%)	50,0	45,0	0,54
Idade da menopausa	51,3 ± 4,0	50,5 ± 4,3	0,32
Uso de ACO (%)	5,4	7,2	0,78
Uso de TRH(%)	10,8	17,3	0,25
História familiar de câncer de mama em segundo grau (%)	13,5	6,3	0,08

* Valores estão expressos em média ± DP, a menos que indicado de outra forma.

Tabela 2
Associação entre história familiar de câncer de mama em primeiro grau e risco de câncer de mama

	Casos (n=74)	Controles (n=222)	RC	IC 95%
Mulheres sem história familiar de câncer de mama em primeiro grau	66	216	1,00	–
Mulheres com mãe ou irmã com história de câncer de mama	8	6	4,36	1,30 - 14,94

	Casos (n=64)	Controles (n=208)	RC	IC 95%
Mulheres sem história familiar de câncer de mama	56	202	1,00	–
Mulheres com mãe ou irmã com história de câncer de mama	8	6	4,81	1,42 - 16,59

idade da menopausa, uso de ACO e TRH e história familiar para câncer de mama em segundo grau. Isolou-se, dessa forma, o fator de risco em estudo para que se obtivesse uma avaliação mais acurada da associação.

A relação entre história familiar em primeiro grau e câncer de mama não foi afetada pelo *status* menopáusico ou idade da paciente.

Apesar da população estudada ser predominantemente composta por mulheres brancas, dados de outros estudos sugerem que a associação entre história familiar e câncer de mama é semelhante em mulheres negras¹⁷.

O principal problema associado ao uso de pacientes provenientes de um serviço particular de mamografia é o fato de que os resultados podem ser afetados pela auto-seleção, ou seja, mulheres que apresentam história familiar de câncer da mama apresentam maior probabilidade de realizar o exame mamográfico do que mulheres que não apresentam parentes com a doença. Isto produziria um aumento na proporção de pacientes com história familiar nos controles e desta forma diminuiria a razão de chances. Assim, a magnitude dos resultados por nós encontrados poderia ser, de certa forma, subestimada. Em nosso estudo, 24,3% dos casos e 9% dos controles apresentavam algum parente (até segundo grau) com a doença. Outros estudos realizados em pacientes não submetidas a rastreamento mamográfico encontraram proporções semelhantes (24-18,18-12,26-17), o que torna a nossa população controle não viciada de forma importante^{1,15,16}.

Como o questionário foi aplicado antes da paciente ter conhecimento do diagnóstico definitivo, o potencial

viés de aferição do tipo recordatório não representou um importante fator de confusão. Acredita-se que, em estudos retrospectivos, a avaliação da história familiar é relatada cerca de 50% mais por pacientes com câncer do que pelas irmãs gêmeas dessas pacientes sem a doença¹⁵. Além disso, como os entrevistadores também não sabiam do diagnóstico das pacientes, eliminou-se a possibilidade de viés de aferição (*interviewer bias*) decorrente da maneira pela qual a exposição foi aferida. Uma proporção significativamente maior de casos apresentava algum sinal ou sintoma (relatado pela paciente) por ocasião do exame (58,1% dos casos contra 17,1% dos controles). Isto poderia constituir-se em um viés de aferição, visto que essas pacientes poderiam relatar de forma mais acurada sua história familiar por temerem estar com a doença. Tal viés recordatório poderia ter produzido um *overreporting* de história familiar no grupo de casos, aumentando falsamente a razão de chances encontrada. Portanto, havia um cegamento parcial dos entrevistadores e das mulheres entrevistadas quanto à presença ou não de câncer de mama, reduzindo a possibilidade de vieses sistemáticos.

As taxas de realização de mamografia poderiam diferir entre as pacientes com ou sem história familiar, visto que aquelas com a percepção de risco aumentado para a doença poderiam realizar mamografias mais freqüentemente e ter diagnósticos mais precoces, enviesando os resultados do estudo. Entretanto, 42,9% das mulheres com história familiar em primeiro grau relataram ter realizado mamografia prévia, contra 48,2% das mulheres sem tal fator de risco ($P = 0,90$). Nas que realizaram, o número médio de exames prévios

também não apresentou diferença significativa (2,1 *versus* 1,8 exames; $P = 0,53$) Evitou-se assim um viés de seleção do tipo *surveillance* que poderia levar a um número excessivo de casos entre as pacientes com história familiar, caso estas estivessem sobre *surveillance* mais intenso (mamografias mais frequentes).

Todas as informações contidas nas análises foram baseadas em dados relatados pelos casos e controles. Para grande parte dessa população, os eventos questionados ocorreram muitos anos antes da entrevista. Entretanto, acredita-se que fatores reprodutivos tendem a ser relatados com adequação neste contexto.¹⁴

Desses resultados, concluímos que a história familiar é um importante fator de risco em nossa população, representando tanto um componente genético como por um componente ambiental compartilhado. O que pode contribuir para um risco aumentado nessas pacientes é a interação entre genético e ambiental. Se realmente existe essa interação, o risco na população seria muito maior do que se analisássemos o risco isolado associado a cada componente. Embora o fato de apresentar história familiar de câncer de mama não seja um fator modificável, é possível que uma predisposição genética da doença, representada pela história familiar, seja alterada pela modificação de fatores ambientais ainda não completamente definidos.

KEY WORDS

Breast neoplasm;
Risk factors;
Familial history.

ABSTRACT

FIRST-DEGREE FAMILY HISTORY OF BREAST CANCER

Women whose mothers or sisters had breast cancer are three to four times more likely to develop the disease. However, only 10% of the breast cancer patients have a positive history among their relatives. We conducted a incident cases case-control study to evaluate the association between breast cancer first-degree family history and the risk to develop the disease. Seventy four incident breast cancer cases (histologically confirmed) and 222 controls were paired for risk factors others than first-degree family history, select among women who attended mammography in a private clinic between January 1994 and July 1997. Before the mammography, all patients were interviewed about menarche, menopause, age at first pregnancy, parity, oral contraceptives or hormonal replacement therapy, and first and second-degree family history of breast cancer. There was no significant difference between cases and controls regarding all risk factors evaluated, besides first-degree family history. Patients with breast cancer were more likely to have first-degree relatives with breast cancer when compared to controls (OR = 4.36%; 95% CI, 1.30-14.94; $P = 0.008$). We concluded that malignant neoplasm of the breast is significantly associated with first-degree family history of this disease.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAMI HO, HANSEN J, JUNG B et al. Familiality in breast cancer: a case-control study in a Swedish population. *Br J Cancer* 1980; 42: 71-77.
2. AMOS CI, GOLDSTEIN AM, HARRIS EL. Familiality of breast cancer and socioeconomic status in blacks. *Cancer Res* 1991; 51: 1793-1797.
3. ANDERSON DE, BADZIOCH MD. Risk of familial breast cancer. *Cancer* 1985; 56: 3830-3837.
4. ANDERSON DE. Genetic Study of breast cancer: identification of a high risk group. *Cancer* 1974; 34: 1090-1097.
5. ANDERSON DE. Some characteristics of familial breast cancer. *Cancer* 1971; 28: 1500-1504.
6. COLDITZ GA, WILLET WC, HUNTER DJ et al. Family history, age and risk for breast cancer - Prospective data from the Nurses' Health Study. *JAMA* 1993; 270: 338-343.
7. FLODERUS B, BARLOW L, MACK TM. Recall bias in subjective reports of familial cancer. *Epidemiology* 1990; 1: 318-321.

8. HARRIS JR, LIPPMAN ME, VERONESI U et al. Breast Cancer. N Engl J Med 1992; 327: 319-328.
9. JOENSUU H, TUOMINEN J, HINKKA S et al. Risk factors for screen-detected breast cancer - A case-control study. Acta Oncologica 1992; 31: 129-32.
10. LOVE RR, EVANS AM, JOSTEN DM. The accuracy of patient reports of a family history of cancer. J Chronic Dis 1985; 38: 289-293.
11. METLIN C, CROGHAN I, NATATAJAN N et al. The association of age and family history in a case-control study of breast cancer. Am J Epidemiol 1990; 131: 973-983.
12. MUIR C, WATERHOUSE J, MACK T, POWELL J, WHELAN S, eds. Cancer incidence in five continents. vol. 5. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1987. (IARC Scientific publications no. 88)
13. National Center for Health Statistics. Vital Statistics of the United States, 1987. Vol 2. Mortality. Part A. Washington, D.C.: Government Printing Office, 1990. (DHHS publication no. 90-1101)
14. PAGANINI-HILL A, ROSS RK. Reliability of recall of drug usage and other health-related information. Am J Epidemiol 1982; 116: 114-122.
15. ROSEMAN DL, STRAUS AK AND SHOREY W. A positive family history of breast cancer - Does its effect diminish with age? Arch Intern Med 1990; 150: 191-194.
16. SATTIN RW, RUBIN GL, WEBSTER LA et al. Family history and the risk of breast cancer. JAMA 1985; 253: 1908-1913.
17. SLATTERY ML AND KERBER RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk - The Utah Population Database. JAMA 1993; 270: 1563-1568.
18. VASSILAROU D, TZONOU A, VASSILAROS S et al. Familial occurrence of breast cancer in a population with intermediate disease rates: a study in Greece. Cancer J 1990; 3: 244-247.

Endereço para correspondência:

*Antônio Luiz Frasson
Av. Ipiranga, 6690/714 - Rio Branco
90429-050 - Porto Alegre - RS*



Flávio Rocha Gil
Gerli Silva Araújo
Nilmara de Medeiros
Maria Aparecida Q. F. Pereira
Selma Silva Araújo
Sergio Zerbini Borges
Fernando de Miranda Henriques

*Trabalho realizado no Hospital de
Base do Distrito Federal.*

CÂNCER DE MAMA NO HOMEM

Rev bras Mastol 1998; 8:129-133

UNITERMOS

Câncer de mama;
Mama masculina.

RESUMO

Câncer de mama no homem é uma doença bastante rara, correspondendo a 1% de todos os casos de carcinoma de mama. Tal raridade tem dificultado o entendimento dessa patologia, no entanto o câncer de mama no homem parece ter o mesmo comportamento, em termos de etiologia e história natural, que na mulher. O diagnóstico geralmente ocorre em estágios avançados, já que o paciente e até mesmo o médico, ignoram o problema. Apesar do diagnóstico tardio, quando comparados os mesmos estadiamentos, homens e mulheres apresentam o mesmo prognóstico. A experiência no homem é muito limitada e baseada na maioria das vezes em estudos retrospectivos e relatos de casos, no entanto as condutas terapêuticas e meios diagnósticos utilizados na mulher são também aplicáveis ao homem.

O câncer de mama raramente ocorre no homem, correspondendo a 1% dos casos e a menos de 0,17% das patologias malignas no homem^{3,4,8,19}. Tal raridade tem dificultado o entendimento da doença, baseando na maioria das vezes em análises retrospectivas, relato de casos e da experiência com as mulheres.

A relação de 1 para 100 entre homens e mulheres mantém-se constante ao redor do mundo, o que sugere a mesma etiologia. A distribuição geográfica apresenta o mesmo comportamento que na mulher, ou seja, alta incidência nos EUA e Reino Unido e baixa no Japão. A

idade média de ocorrência situa-se entre 60 e 66 anos^{8,11,19}, sendo portanto 5 a 10 anos mais tarde que nas mulheres; isto se dá pelo fato de que o diagnóstico na maioria das vezes é protelado pelo paciente ou até mesmo pelo médico.

Kozak e col. avaliando 12 séries da literatura (1986) em relação à história familiar, mostraram que 7 das 12 famílias tinham mais de um homem com câncer de mama e 6 das 12 famílias possuíam membros femininos com câncer de mama, dados que sugerem a herança como forte fator de risco para ambos os sexos¹⁵.

A radiação ionizante é fator carcinogênico conhecido para a mulher especialmente antes dos 20 anos. Relatos de casos sugerem que ela desempenha o mesmo papel no homem⁷.

A feminização induzida geneticamente, como ocorre na síndrome de Klinefelter aumenta o risco em 20 a 60 vezes¹⁵. Situações que levam ao hipogonadismo e/ou ao hiperestrogenismo tais como orquites, trauma testicular, peso excessivo e cirrose hepática parecem também elevar o risco de desenvolver câncer de mama^{15,8,7}.

A proliferação do tecido mamário, ginecomastia, parece estar relacionada apenas ao hiperestrogenismo. A ginecomastia microscópica está associada em 40% dos casos, no entanto não existem dados histológicos que comprovem a progressão da ginecomastia para o câncer¹¹.

Trabalhadores da indústria farmacêutica, por estarem expostos a hormônios sexuais, parecem apresentar um maior risco de desenvolver câncer de mama em ambos os sexos¹⁰.

Recentemente a análise genética demonstrou que mutações nos genes BRCA-1 e BRCA-2 vinculam maior suscetibilidade à mulher de desenvolver câncer de mama, no entanto, no homem apenas o gene BRCA-2 está associado a um maior risco^{9,25}.

Mutações no gene do receptor de androgênio parece aumentar o risco de desenvolver tumores malignos hormônio dependentes no homem, como o câncer de próstata. Um trabalho suíço (1996) analisou tumores de 11 pacientes com câncer de mama e não encontrou correlação da doença com mutações nos receptores androgênicos¹².

QUADRO CLÍNICO

Uma tumoração subareolar e indolor é a forma mais comum de apresentação^{7,8,19}. Alterações do complexo areolopapilar ocorrem em 60% a 80% dos casos, e descarga papilar em 10% a 20% , bastante superior ao encontrado nas mulheres. Aproximadamente 75% das descargas sanguinolentas no homem são carcinomas. Esses achados provavelmente ocorrem pela escassez de tecido mamário no homem, e pela proximidade do tumor à pele e à papila. As axilas estão clinicamente comprometidas em 50% dos casos no momento do diagnóstico sendo similar às mulheres⁷.

Os casos assintomáticos são raramente encontrados já que a baixa incidência não justifica o *screening* e porque

durante o exame físico as mamas do homem normalmente não são avaliadas. Tumores bilaterais ocorrem em menos de 1% dos casos^{11,27}. A disseminação metastática ocorre da mesma maneira que na mulher.

O estadiamento também é realizado pela classificação TNM (UICC). O homem no momento do diagnóstico apresenta estadiamento mais elevado que a mulher, ou seja, I - 10% a 25% ; II - 12,5% a 54%; III - 16% a 50%; IV - 0% a 14%^{5,8,11}.

DIAGNÓSTICO

Apesar das dificuldades técnicas a mamografia é de grande utilidade e apresenta na maioria das vezes uma massa retromamilar, espiculada, raramente com microcalcificações e que em algumas vezes pode ser obscurecida pela ginecomastia^{1,26}. A citologia para diagnóstico no homem até recentemente não tinha a mesma credibilidade que na mulher^{6,24}. Slavin e cols. (1996), demonstraram uma sensibilidade de 88% sugerindo que a citologia é uma técnica útil no diagnóstico do câncer de mama²³. Ambrogetti e cols. (1996) analisaram uma série de 748 pacientes encaminhados para *screening*, onde foram detectados 20 lesões malignas, com sensibilidade de 85% para palpação, 88,8% para mamografia, 93,7% para citologia e 100% para ecografia. A mamografia associada ao exame clínico mostrou sensibilidade de 100%. Com estes dados os autores concluíram que os mesmos meios diagnósticos utilizados na mulher devem ser utilizados no homem com a mesma segurança¹.

FATORES PROGNÓSTICOS

O câncer de mama no homem normalmente ocorre em estadiamentos mais avançados^{11,18,17}, o que proporciona prognóstico menos favorável, apesar da alta taxa de receptores de estrógeno positivo, baixo grau histológico e tumores pequenos. Isto provavelmente ocorre por razões anatômicas, ou seja, a escassez de tecido mamário, a proximidade do tumor à pele e ao mamilo facilita a fixação a pele e aos planos profundos, ulceração e disseminação para os linfáticos dérmicos¹⁴. Apesar desses fatores, quando a doença é comparada em condições semelhantes, o comportamento é similar em ambos os sexos.

O *status* nodal é o principal fator prognóstico^{7,11}. Pacientes com comprometimento axilar apresenta uma diminuição na sobrevida global e no período livre da doença

de 36% e 58% em 10 anos respectivamente, para 18% e 44%¹⁴. A idade parece não interferir no prognóstico. Apesar de controverso alguns autores acreditam que o tamanho do tumor não confere pior sobrevida. A expressão da proteína c-erb-2, assim como na mulher, indica mal prognóstico, já em relação à proteína p53 a experiência ainda é limitada¹⁴.

HISTOLOGIA

Todos os tipos histológicos de câncer na mulher já foram descritas no homem. O carcinoma ductal infiltrante é o mais comum com frequência de 70% a 80%^{7,8,11}. Até recentemente acreditava-se que o homem não apresentava carcinoma do tipo lobular, pelo fato de haver apenas ductos na mama do homem, no entanto em 1986 foi publicado o primeiro caso de carcinoma lobular infiltrante associado à síndrome de Klinefelter²⁰. Os tumores bifásicos como os fibroadenomas e sarcomas no homem são extremamente raros e alguns autores preconizam que para que essas entidades ocorram é necessário a presença de ginecomastia devido à presença de lóbulos³. A doença de Paget é também de ocorrência rara, no entanto com as mesmas características encontradas na mulher²².

Em contraste com as mulheres, os receptores de estrógeno e progesterona estão positivos em 80% e 70% respectivamente⁴.

TRATAMENTO LOCORREGIONAL

A mastectomia radical durante muitos anos foi o tratamento de escolha para o câncer de mama. No entanto, estudo retrospectivo de várias séries tem demonstrado que a mastectomia radical modificada apresenta resultados superiores além de preservar a capacidade funcional do membro superior^{5,7}.

O tratamento conservador não é utilizado por não surtir os mesmos efeitos curativos, estéticos e psicológicos que os observados na mulher.

A radioterapia tem sido considerada indispensável no controle local da doença sem entretanto,

apresentar melhoras na taxa de sobrevida assim como na mulher²¹.

TRATAMENTO ADJUVANTE

Dada a raridade da doença, a experiência com o tratamento adjuvante é bastante fragmentada e portanto as condutas ainda não estão bem estabelecidas. O tamoxifen tem sido o tratamento de escolha⁵, já que o homem apresenta receptores positivos na maioria dos casos. Ribeiro e col. (1992) utilizando tamoxifen por 2 anos observaram uma taxa de sobrevida em 5 anos de 61% comparados aos 44% dos controles históricos e uma sobrevida livre de doença de 56% contra 28% em 5 anos. Com isso o autor concluiu que uma significativa melhoria na taxa de sobrevida pode ser alcançada com o uso do tamoxifen, com efeitos colaterais mínimos¹⁸.

Hortobagy e col. (1987) trataram 11 pacientes com quimioterapia adjuvante utilizando FAC em 10 e CMF em um paciente com 52 meses de seguimento observou recorrência em 4(36%), e 7(64%) estavam livres da doença. Apesar dos dados serem limitados o autor sugere que a quimioterapia adjuvante tenha uma influência favorável na sobrevida desses pacientes¹³.

TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA

O câncer de mama no homem é frequentemente uma doença hormônio dependente, por isso a hormonioterapia tem sido o tratamento de escolha. A hormonioterapia ablativa foi o tratamento de primeira escolha por muito tempo. Kraybil e cols. em sua série demonstraram um índice de resposta de 48% e média de sobrevida de 58 meses nos que responderam e 24 meses para os que não apresentaram resposta¹⁶. Apesar dos bons resultados, a orquiectomia por motivos culturais e psicológicos não é bem aceita pelos pacientes e está sendo rapidamente substituída pelo tamoxifen⁴, que é tão eficaz quanto a orquiectomia e de fácil administração, apesar de possuir uma taxa maior de efeitos colaterais². A quimioterapia é recomendada quando há necessidade de uma resposta mais rápida ao tratamento, no entanto seu efeito é fugaz.

KEY WORDS

Breast cancer;
Male breast.

ABSTRACT

MALE BREAST CANCER

Breast cancer in male is a quite rare disease, representing approximately 1% of all breast cancers. Such rarity makes difficult the understanding of this entity, however male breast cancer seems to have similar behaviour, in terms of etiology and natural history as in females. Diagnosis usually occurs in advanced stages, due to patient and even physician ignore the problem. Although the late diagnosis, when male and female are in comparable stages, they have no difference in prognosis. The experience in men is limited, but the treatment and diagnosis used in women are also applicable to men.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMBROGETTI D, CIATO S, CATRZI S, MURACA MG. The combined diagnosis of male breast lesions: a review of a series of 748 consecutive cases. *Radiol Med* 1996; 91(4): 356-359.
2. ANELLI TF, ANELLI A, TRAN KN, LEBWOHL DE, BORGES PI. Tamoxifen administration with a high rate limiting symptoms in male breast cancer patients. *Cancer* 1994; 74(1):74-77.
3. ANASH BY, TAVASSOLI FA. Fibroadenoma and cystosarcoma phyllodes of male breast. *Mod Pathol* 1992; 5(2): 114-116.
4. BEZWODA WR, HESDORFFER C, DANSEY R. et al. Breast cancer in men. *Cancer* 1987; 60: 1337-1340.
5. CUTULI B, LACROZE M, DILHUYDY JM, VELTEN M, DE LAFONTAN B, MARCHAL C. Male breast cancer: results of the treatments and prognosis factors in 397 cases. *Eur J Cancer* 1995; 31(12): 1960-1964.
6. DAS DK, JUNAID TA, MATHEWS SB, AJRAWI TG. Fine needle aspiration cytology diagnosis of male breast lesions. *Acta Citol* 1995; 39(5): 870-879.
7. DONEGAN WL, REDLICH PN. Câncer da mama em homens. *Clin Cir Am Nor* 1996; 2: 353-373.
8. FILHO AFP, SILVA RG, MENDES JR, JÚNIOR RJS. Câncer de mama no homem: Experiência do Hospital São Marcos. *Rev bras Mastol* 1996; 6: 66-69.
9. FRIEDMAN LS, GAYTER AS, KUROSAKI T, GORDON D, NOBLE B, CASEY G. Mutation analysis of BRCA-1 and BRCA-2 in a male breast cancer population. *Am J Hum Genet* 1997; 60(2): 313-319.
10. HANSEN J, OLSEN JH, LARSEN AL. Cancer morbidity among employees in a danish pharmaceutical plant. *Int J Epidemiol* 1994; 23(5): 891-898.
11. HELLER SK, ROSEN PP, SCHONTTENFELD D, ASHIKARI R, KINNE DW. Male Breast cancer: A clinicopathologic study of 97 cases. *Ann Surg* 1978; 188: 60-65.
12. HIORT O, NABER SP, LEHNERS A. et al. The role of androgen carcinoma receptor mutations in male breast cancer. *JCE & M* 1996; 81(9): 3404-3408.
13. HORTOBAGY GN, PATEL HZ, BUZDAR AU. Role of adjuvant chemotherapy in male breast cancer. *Cancer* 1989; 64: 1583-1585.
14. JOSHI GM, LEE AKC, LODA M, CAMUS MG, et al. Male breast Carcinoma: An Evaluation of prognostic factors. *Cancer* 1996; 77: 490-493.
15. KOZAK FK, HALL JG, BAIRD PA. Familial breast cancer in males. *Cancer* 1986; 58: 2736-2739.
16. KRAYBILL WG, KAUFMAN R, KINNE D. Treatment of advanced male breast cancer. *Cancer* 1981; 47: 2185-2189.
17. OURIEL K, LOTZE TM, HINSHAW RJ. Prognostic factor of carcinoma of the breast. *Surg Gynec Obst* 1984; 159: 373-376.
18. RIBEIRO G, SWINDELL R. Adjuvant Tamoxifen for male breast cancer. *Br J Cancer* 1992; 65(2):252-254.
19. ROBINSON R, MONTAGUE ED. Treatment results in males with breast cancer. *Cancer* 1982; 49: 403-406.
20. SANCHEZ GS, VILLANEUVA AG, REDONDO C. Lobular carcinoma of the breast in a patient with Klinefelter Syndrome. *Cancer* 1986; 57: 1181-1183.

O MAIS POTENTE E SELETIVO INIBIDOR DA AROMATASE NA ATUALIDADE⁽¹⁻⁷⁾

[FEMARA*]

l e t r o z o l

A primeira escolha após o tamoxifeno

- ▶ **FEMARA:** ATIVO MESMO EM PACIENTES QUE NÃO RESPONDERAM À TERAPIA COM TAMOXIFENO⁽¹⁾.
- ▶ **FEMARA:** O ÚNICO AGENTE HORMONAL QUE CONSEGUIU DEMONSTRAR ATIVIDADE ANTITUMORAL SUPERIOR À DO ACETATO DE MEGESTROL⁽¹⁾ E DA AMINOGLUTETIMIDA⁽²⁾.
- ▶ **FEMARA:** EM ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS, DEMONSTROU ATIVIDADE ANTITUMORAL SUPERIOR À DO ANASTROZOL⁽³⁾.



NOVARTIS

Novartis Biociências S.A.

Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP

CEP 04706 900 - Caixa Postal 21.460

Marca depositada de Ciba Geigy A.G. - Suíça



Referências Bibliográficas

(1) Dornbrowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1998; 16: 453-461. (2) Femara® AR/BC3 Clinical Trial Report. Dados de arquivo (aguardando publicação). Novartis Pharma AG, Basileia. (3) Bhatnagar AS, Häusler, Schieweck K, et al. Estrogen depletion in advanced breast cancer: why, how and where are we going? In: Rubens RD (ed.), *Advanced Breast Cancer: Reassessing Hormonal Therapy*; Parthenon Publishing, London, 1996; p. 21-30. (4) Bhatnagar AS, Batzl C, Häusler A, et al. Pharmacology of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors. In: *Hormone-Dependent Cancer*; Pasqualini JR & Katzenellenbogen BS (eds.), 1996, Marcel Dekker, New York; p. 155-168. (5) Bhatnagar AS, Bowman RM, Schieweck K, et al. Letrozole: from test tube to patients. In: Mouridsen HT (ed.), *New options for the therapy of advanced breast cancer*, 1997; Parthenon Publishing, London, pps 9-14. (6) Häusler A, Schenkell L, Krähenbühl C, et al. An in vitro method to determine the selective inhibition of estrogen biosynthesis by aromatase inhibitors. *J Steroid Biochem* 1989; 33:125-131. (7) Häusler A, Monnet G, Borer C, et al. Evidence that corticosterone is not an obligatory intermediate in aldosterone biosynthesis in the rat adrenal. *J Steroid Biochem* 1989; 34:567-570.

FEMARA
Letrozol

Formas farmacêuticas e apresentações: Comprimidos revestidos, Caixas com 28 comprimidos.
Indicações: Câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa, que tenham sido tratadas previamente com antiestrogênicos. **Contra-indicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer um dos excipientes. Pré-menopausa endócrina. Gravidez e lactação. **Precauções e advertências:** Considerar cuidadosamente o potencial de risco/benefício para cada paciente antes de administrar FEMARA. **Interações medicamentosas:** Em um grande estudo clínico, não houve evidência de interações clinicamente relevantes em pacientes que recebiam outros fármacos comumente prescritos (ex.: benzodiazepínicos; barbitúricos; antiinflamatórios não esteróides, como diclofenaco sódico, ibuprofeno, paracetamol; furosemida; omeprazol, cimetidina e warfarina). Não existe experiência clínica, até o momento, sobre o uso de FEMARA em combinação com outros agentes antineoplásicos. **Reações adversas:** Incidência superior a 2%: cefaleia, náusea, edema periférico, fadiga, ondas de calor, adelgaçamento dos cabelos, erupção cutânea, vômito, dispepsia, aumento de peso, dores musculoesqueléticas, anorexia. **Posologia:** Adultos e pacientes idosos - 2,5 mg uma vez ao dia. O tratamento com FEMARA deve continuar até que a progressão do tumor seja evidente. Nenhum ajuste de dose é necessário para tratamento de pacientes idosos ou de pacientes com insuficiência renal ou hepática. **Superdosagem:** Não existe experiência de superdosagem com FEMARA. Não se conhece nenhum tratamento específico para superdosagem, devendo-se proceder a tratamento sintomático e de suporte. **Nota:** Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação.

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

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; hipercalemia 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. Hipercalemia induzida por tumor: dose total de 30 a 90 mg em infusão única ou múltipla. **Contraindicações:** Hipersensibilidade conhecida a AREDIA ou a outros bifosfonatos. **Precauções e advertências:** Não administrar em "bólus" ou com outros bifosfonatos ou com infusões endovenosas que contenham cálcio. Monitorização de eletrólitos séricos, cálcio, fosfato e função renal. Insuficiência renal, doença cardíaca. Motoristas e operadores de máquinas. Evitar o uso durante a gravidez ou a amamentação. Não há experiência em crianças. **Reações adversas:** **Frequentes:** febre transitória moderada; hipocalcemia e hipofosfatemia, a maioria das vezes assintomática. **Ocasionais:** linfocitopenia, reações no local da infusão, dores musculoesqueléticas transitórias, sintomas gastrointestinais, hipomagnesemia. **Raras:** hipocalcemia sintomática. **Casos isolados:** deterioração de doença renal preexistente, trombocitopenia, convulsões e urteite. Maiores informações à disposição dos profissionais e instituições de saúde.

 **NOVARTIS**

NOVARTIS BIOCÊNCIAS 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.

21. SCHUCHARDT U, SEEGENSCHMIEDT MH, KIRCHNER MJ, RENER H. Adjuvant radiotherapy for breast carcinoma in men. *Am J Clin Oncol* 1996; 19(4):330-336.
22. SEROUR F, BIRKLENFIELD S, AMESTERDAN E, TRESHCHAN O. Paget's disease of the breast. *Cancer* 1988; 62: 601-605.
23. SLAVIN JL, BAIRD LT. Fine needle aspiration cytology in male breast carcinoma. *Pathology* 1996; 28(2): 122-124.
24. SNEIGE N, HOLDER PD, KATZ RL, FANNING CV. Fine needle aspiration cytology of the male breast cancer. *Diagn Cytopathol* 1993; 9(6): 691-697.
25. THORLACIUS S, OLAFSDOTIR G, TRIGGVA-DOTTIR L, NEIHASSEN S. A single BRCA-2 mutation in male and female breast cancer families in Iceland with varied cancer phenotypes. *Nat Genet* 1996; 13(1): 117-119.
26. TUCKEL S, OZCAN H, et al. Mamography in man with breast cancer. *Australas Radiol* 1996; 40(4): 387-390.
27. VOLM MD, TALAMONT MS, THANGAVELU M, GRADISHAR WK. Pituitary adenoma and bilateral male breast cancer. *J Surg Oncol* 1997; 64(1): 74-78.

Endereço para correspondência:

Fernando A. Miranda Henriques

SHIN QI 02 - cj. 07 - casa 18 - Lago Norte

71510-070 - Brasília - DF



Teresa Cristina Andrade de Oliveira
Técia M. de Oliveira Maranhão

Trabalho realizado na
Universidade Federal do Rio
Grande do Norte.

INFLUÊNCIAS HORMONAIS SOBRE AS MODIFICAÇÕES MAMÁRIAS NO CLIMATÉRIO

Rev bras Mastol 1998; 8:134-139

UNITERMOS

Mama;
Climatério;
Involução.

RESUMO

O presente trabalho tem por objetivo desenvolver uma revisão bibliográfica sobre as influências hormonais nas modificações mamárias no climatério. São descritas as alterações da mama que ocorrem no menacme e climatério e as influências hormonais envolvidas neste processo. Os dados colhidos na literatura consultada levam a concluir pela necessidade de outros estudos para esclarecer a inter-relação da involução mamária, da influência endócrina, exercida principalmente pelos estrógenos ovarianos, e da maior incidência de câncer de mama nesta fase da vida da mulher.

No climatério, o estudo da mama é motivo de preocupação tanto para os médicos como para a sociedade de uma forma geral, tendo em vista que o tipo de câncer mais freqüente na mulher climatérica é o mamário, cuja incidência aumenta a partir dos 40 anos de idade, concomitantemente com o início da falência ovariana e processo de involução mamária.

Vários fatores estão envolvidos no crescimento e desenvolvimento da glândula mamária, levando a modificações morfofuncionais características de cada etapa evolutiva, culminando seu desenvolvimento quando a mama adquire a capacidade secretória, o que caracteriza a classe biológica dos mamíferos.

É necessário que se conheça o processo involutivo da mama normal, quais as modificações histopatológicas observadas nesta fase e quais os fatores envolvidos em tal processo, o que fatalmente contribuirá para o esclarecimento da história natural do câncer de mama.

A MAMA NO MENACME

A mama no menacme é constituída de 20 ou mais lobos, cada um deles desembocando em um ducto excretor separado, que termina no mamilo. Antes da puberdade, o sistema complexo de ductos ramificados termina em fundo cego, só ocorrendo proliferação após a menarca. Os lobos são formados de lóbulos que, por sua vez, são constituídos de 10 até 100 ácinos ou mais, agrupados ao redor de um ducto coletor. Cada ducto terminal e os seus ácinos compõem as unidades lobulares ductais terminais, cujo número varia enormemente e, em geral, são maiores e mais numerosas no menacme.

Os ácinos são revestidos por duas camadas de células, sendo uma de epitélio cubóide ou cilíndrico, em contato com o lúmen, e outra de células mioepiteliais, cuja contração pressiona o leite dos alvéolos para dentro dos ductos coletores que passam para o mamilo onde 15

ou 20 ductos lactíferos evacuam para a superfície. Uma membrana basal contorna, intimamente, os ductos e os ácinos. O tecido conjuntivo intralobular é constituído de um estroma mixomatoso delicado e frouxo, enquanto no interlobular encontra-se estroma fibroso, colagenoso e de maior densidade. A presença de tecido elástico fibroso em torno dos ductos é variável e tende a ser menos pronunciada em mamas de mulheres pré-menopáusicas. Farahmand e Cowan, no entanto, detectaram tecido fibroso elástico em torno dos ductos normais em 29% das pacientes com menos de 50 anos de idade e 11% nas pacientes acima de 50 anos. Rosen encontrou acentuado depósito de fibras elásticas periductal em 3% de espécimes normais de mulheres com menos de 50 anos de idade e 17% acima de 50 anos²².

Os ductos lactíferos servem de reservatório de leite na amamentação e terminam em ampolas, em forma de cone, situadas logo abaixo da superfície do mamilo e recoberta por epitélio escamoso estratificado.

O epitélio das aréolas e papilas é mais pigmentado que a pele normal, cuja coloração está relacionada com o nível de estrógenos.

As células alveolares, os ductos coletores e as células mioepiteliais encontram-se envolvidos por células gordurosas especializadas através das quais passam as artérias, veias, capilares, nervos e linfáticos. O tecido gorduroso da mama tem como função a proteção contra o trauma e é capaz de produzir estrógeno localmente².

Nas mulheres jovens sob influência hormonal, os ductos e alvéolos são relativamente ativos e compõem uma grande parte do volume total da mama.

Somente após uma gestação de termo, é que a mama atinge a sua maturação morfológica completa e atividade funcional plena, ocorrendo proliferação dos ductos e lóbulos, dando continuidade ao desenvolvimento alveolar. Os hormônios ovarianos (estrógenos e progestágenos) junto com a prolactina promovem a arborização das estruturas glandulares, induzindo proliferação e diferenciação alveolar, formando-se células alveolares e mioepiteliais pré-secretórias, constituindo um sistema lóbulo alveolar verdadeiro. No parto, após a expulsão da placenta, os níveis de estrógenos e progestágenos diminuem progressivamente permitindo ação lactogênica da prolactina, que induz a diferenciação das células pré-secretórias em secretórias e estimula a síntese de RNA para produção de proteínas lácteas. A diferenciação final das células epiteliais alveolares em células lactíferas maduras é conseguida na presença de prolactina, mas apenas após uma exposição prévia ao cortisol e insulina.

De acordo com Korenman, a mama encontra-se mais suscetível aos efeitos carcinogênicos no período em que não atingiu sua maturação completa, ou seja, da menarca até a primeira gestação de termo. A essa situação chamou de “janela de risco”. Versey e col. sugerem a existência de uma segunda “janela de risco” correspondente ao período de involução mamária.

AÇÃO DOS HORMÔNIOS SOBRE A MAMA

Durante o ciclo menstrual, a mama pode apresentar alterações físicas como aumento de tamanho, maior sensibilidade e nodularidade na fase pré-menstrual.

Desde muito tempo, tem-se observado que os estrógenos aumentam o grau de velocidade de mitose dentro do tecido ductal e alveolar¹⁶.

Estudos *in vitro* mostram efeito estimulante dos estrógenos sobre o crescimento celular epitelial normal, dose dependente, porém não se sabe exatamente o mecanismo dessa ação estimulante⁴. No tecido mamário humano, existem receptores para estrógeno (RE) e progesterona. O estradiol aumenta o número de receptores para os próprios estrógenos nas células mamárias¹⁴, e a progesterona diminui, provavelmente, a ressíntese do RE, havendo, assim, diminuição de RE no curso da fase lútea. Não há dados científicos atuais capazes de confirmar o controle pela progesterona da taxa de RE mamários normais. Entretanto, observações com relação às modificações que sofrem esses receptores no curso do ciclo menstrual normal¹² e após o uso de progesterona percutânea permitem supor que existe tal controle.

Os receptores têm importância na regulação intracelular da atividade hormonal, cuja ação depende da quantidade de hormônio disponível para ser ligado e do sistema enzimático que cataboliza esses hormônios em nível celular.

A ação direta dos esteróides ovarianos e dos fatores de crescimento ocorre, na fase G₁ do ciclo celular, mas outros fatores, de acordo com controle genético e/ou hormonal, regulam todos os passos do ciclo mitótico seja para estimular ou para suprimir a proliferação e morte celular¹⁹.

A influência da progesterona na célula mamária é bastante controversa. Meyer, (1977), Anderson e col. (1982), Russo e col. (1987) e Going e col. (1988) demonstraram aumento da mitose na fase lútea do ciclo menstrual²⁵. De acordo com Coldham e James⁴, a

progesterona na mama promove a redução da estrona em estradiol, através da 17 β -HS desidrogenase, com atividade mitótica 5 vezes maior. Musgrove e col.¹⁷, em estudo *in vitro*, demonstraram uma atividade bifásica da progesterona nas células do câncer de mama. Inicialmente haveria um aumento no grau de mitose das células mamárias devido ao aumento no estímulo da proteína ciclina, que proporcionaria a passagem de células da fase G₁ tardia para a fase S. Com a presença contínua da progesterona, a produção da ciclina é reduzida e as células permanecem na fase G₁ precoce. Estudos epidemiológicos onde a progesterona foi administrada continuamente com dose média/alta, também sugerem que esse mesmo processo bifásico realmente ocorra^{7,26}.

A progesterona, além de induzir o surgimento de mitose inicialmente, induz a mudanças no citoplasma de células alveolares, com acúmulo de fluido, eletrólitos e proteínas, resultando no aumento do tamanho da célula alveolar. Clinicamente, há um aumento na sensibilidade inicial, por duas ou quatro semanas. Quando não há lactação, as células alveolares começam a sofrer regressão, em virtude de a apoptose exceder a mitose.

A apoptose ou morte celular “normal” é responsável pela determinação da população celular. O controle da apoptose depende de muitos gens (bcl-2, c-myc, p53) e proteínas (TGF beta, fas-APO-1), alguns desses mediados pelos estrógenos⁶. Acredita-se, também, que a progesterona possa estar implicada, por proporcionar aumento da morte celular⁵.

Ocorre, também, efeito mamotrópico indireto através da ação conjunta do hormônio do crescimento, da insulina e da tiroxina, estimulando o metabolismo de forma geral. A divisão celular e a síntese de DNA atingem o máximo em torno do 25º dia do ciclo⁸. O índice de apoptose é maior na fase lútea e é compensado pelo aumento do número de mitoses.

A observação de Nazário¹⁸ demonstrou que, na fase lútea do ciclo menstrual, o volume nuclear das células epiteliais é maior que na fase folicular, que as mitoses são mais evidentes, e só ocorrem quando existe ação sinérgica de estrógenos e progesterona.

Os androgênios podem estimular, diretamente, o epitélio mamário através da sua ligação aos receptores ou podem atuar, indiretamente, após a aromatização para estrógenos, nos tecidos periféricos, incluindo a gordura mamária e células mamárias. Acredita-se que os androgênios possam estimular a síntese de EGF (fator de crescimento epidérmico), como também, provavelmente, outros fatores de crescimento no epitélio mamário²³.

A MAMA NO CLIMATÉRIO

A involução mamária depende de vários fatores hormonais, em especial dos hormônios ovarianos. A ausência da progesterona e o declínio da produção dos estrógenos, que se inicia com o climatério, são responsáveis pelo processo de involução mamária normal.

A involução da mama ocorre de forma lenta e progressiva e não tem uma distribuição uniforme em tamanho, estrutura ou resposta. Observa-se lóbulo normal em uma área e atrofia lobular em outra. Essas modificações não são absolutas e sincrônicas, variando em função de fatores múltiplos, como a idade, o tipo constitucional, a paridade, a produção endógena e anômala de hormônios e o uso de substâncias hormonais exógenas¹⁰.

O padrão de mitose/apoptose caracteriza mudanças anatômicas dentro da mama e representa modificações em potencial para o desenvolvimento do câncer. Quando ocorre predomínio da apoptose sobre a proliferação, estabelece-se a involução mamária fisiológica⁶.

O envelhecimento da mama faz parte de um processo orgânico normal e já se inicia mesmo antes da menopausa, por volta dos 30 a 35 anos de idade, proporcionando alterações físicas e cito-histológicas.

A involução pode ser dividida em duas fases. A primeira fase ou pré-climatérica é caracterizada pela atrofia moderada do epitélio glandular e diminuição da quantidade de tecido lobular e acinar. Na segunda fase ou fase menopausal, ocorre uma redução progressiva de todo tecido glandular associado a um aumento proporcional da quantidade de tecido adiposo e conjuntivo¹¹.

Em muitas mulheres acima de 65 anos de idade, a integridade lobular é progressivamente perdida, restando ductos pequenos e ácinos envolvidos em estroma fibrocolagenoso. Pequenas calcificações são, algumas vezes, observadas na glândula atrofica. A proporção relativa de gordura e estroma varia enormemente na atrofia da mama. Embora muitos lóbulos encontrem-se colapsados e estreitados, pode-se observar distensões císticas. À medida que o conteúdo de gordura e do estroma de suporte é modificado, pelo processo de envelhecimento, a mama retrai-se e torna-se ptótica, na maioria das vezes.

Além disso, há diminuição do fluxo sanguíneo não só pela diminuição dos níveis de hormônios sexuais, como também pelos fenômenos degenerativos vasculares.

A mama, na pós-menopausa, não é um órgão inativo, tendo em vista que os elementos glandulares remanescentes, o parênquima, o estroma e o tecido adiposo da mama, são capazes de metabolizar hormônios esteróides, incluindo os estrógenos, progestágenos e andrógenos.

Qualquer situação que promova a persistência dos elementos funcionais da mama pode retardar o processo involutivo normal, porém a involução pode ser incompleta devido a fatores genéticos².

A presença de gestação, após o início da involução mamária, interrompe o processo normal da involução. Esse fato, também, é observado nas pacientes usuárias de terapia de reposição hormonal, que apresentam mamas mais densas quando submetidas a uma mamografia¹³. A terapia de reposição hormonal (estrógenos isolados ou associados à progesterona) leva à manutenção dos ductos e lóbulos com conseqüente parada ou atraso na involução.

Estudos demonstram uma associação entre a atrofia do tecido lobular, após a menopausa, e a diminuição relativa dos carcinomas tubular e lobular, após os 50 anos. Há incidência máxima desses tipos de carcinoma entre 45 e 49 anos, com diminuição acentuada a seguir²⁴.

Mulheres obesas pós-menopáusicas podem ter níveis maiores de estrógenos circulantes decorrentes do aumento na conversão de andrógeno para estrógeno no tecido adiposo¹⁵ e de maior proporção de estrógeno bioativo devido aos baixos níveis de globulina transportadora de hormônios sexuais (SHBG)²⁰.

Estudos em humanos e animais têm evidenciado que a alta ingestão de gordura aumenta a atividade de bactérias intestinais, intensificando a desconjugação dos estrogênios e levando à sua maior absorção, com aumento nas concentrações plasmáticas. Constatou-se que uma redução da ingestão de gordura por mulheres americanas, de 40% para 20% do total de calorias, causaria significativa queda nos níveis séricos do estradiol⁹.

O elevado teor de fibras (fitocomponentes) na dieta possui apreciável ação antiestrogênica, uma vez que acarreta alterações no metabolismo dos estrógenos; diminui a circulação enteroepática de estrógenos e aumenta sua excreção fecal, fatos resultantes da ligação do hormônio com as fibras no intestino²⁶.

De acordo com Adlercreutz e col., os fitocomponentes ligantes e os isoflavonóides estimulam a síntese de SHBG no fígado, levando à diminuição do estradiol livre. Estão presentes em grãos, sementes, frutas e derivados de soja.

Assim, uma dieta pobre em gordura animal, com alto teor de fibras, frutas e vegetais, facilitaria a involução fisiológica normal da mama.

CONCLUSÕES

Durante o processo de involução da mama, ocorrem modificações físicas e histológicas características.

As alterações involutivas estão na dependência de vários fatores hormonais, em especial, dos hormônios ovarianos.

Situações em que há persistência de níveis hormonais mesmo após a menopausa, levariam a uma parada ou ausência do processo involutivo normal. Nessa situação, podemos citar o uso de terapia de reposição hormonal, gestação após início da involução e hábitos alimentares que promovam aumento nos níveis de estradiol e/ou diminuição da concentração da globulina carreadora desses hormônios.

É necessária uma compreensão melhor dos fatores envolvidos no processo de involução fisiológica da mama para o desenvolvimento de modelos adequados, a fim de se esclarecer o processo de carcinogênese mamária.

KEY WORDS

Breast;
Climateryum;
Involution.

ABSTRACT

HORMONAL INFLUENCES ON THE CLIMATERIC BREAST

This paper aims to develop bibliographic review about the hormonal influences over the climateric breast modifications. It also describes the breast alterations which are seen in the reproductive and in the climateric ages, besides the hormonal influences of it. The results obtained from the consulted bibliographic collected data showed that is necessary to clarify the interrelationship among the breast involution, the hormonal influence, mainly the ovarian estrogens and the high incidence of breast cancer in this woman period of life.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADLERCREUTZ H, MOUSAVI Y, CLARK J. Dietary phytoestrogens and cancer: in vitro and in vivo studies. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1992; 41 (3-8): 351-357.
2. BLANKENSTEIN MA, SZYMCHAK J, DAROSZEWSKI J et al. Estrogens in plasma and fatty tissue from breast cancer patients and women undergoing surgery for non-oncological reasons. *Gynaec End* 1992; 6: 13-17.
3. CLARK JM, HSUEH AJW et al. Regulation of estrogen receptor replenishment by progesterone. *Ann NY Acad Sci* 1997; 286: 161-169.
4. COLDHAM NG, JAMES VHT. A possible mechanism for increased breast cell proliferation by progestins through increased reductive 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity. *Int J Cancer* 1990; 45: 174-178.
5. COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA DE CLIMATÉRIO. Climatério. Manual de Orientação. Febrasgo 1995. Progestogênio, 73-74.
6. DICKSON RB, LIPPMAN ME. Growth factors in breast cancer. *Endoc Rev* 1995; 16: 559-588.
7. EDEN JA, BUSH T, NAND SL et al. A case control study of combined continuous estrogen and estrogen-progestogen replacement therapy among women with a personal history of breast cancer. *Menopause* 1995; 2: 67-72.
8. FERGUSON DJP, ANDERSON TJ. An ultrastructural study of mitosis and cytokinesis in normal "resting" human breast. *Cell Tissue Res* 1988; 252(3): 581-587.
9. GOODWIN PJ, BOYD NF. Critical appraisal of the evidence that dietary fat intake is related to breast cancer risk in humans. *J Natl C I* 1987; 79(3): 473-485.
10. HALBE HW, FONSECA AM. Síndrome do Climatério. In: Halbe HW. Tratado de Ginecologia. São Paulo: Roca. 1995; 1243-1258.
11. HENSON DE, TARONE RE. On the possible role of involution in the natural history of breast cancer. *Cancer* 1993; 71(6): 2154-2156.
12. KUTTENN F, FOURNIER S et al. Estradiol and Progesterone receptors in human breast fibroadenomas. *J Clin End Metab* 1981; 52: 1225-1229.
13. LAYA MB, LARSON EB, THPLIN SH et al. Effect of estrogen replacement therapy on the specificity and sensitivity of screening mammography. *Jour of the Nat Can Inst* 1996; 88(10): 643-649.
14. LEAVITT WW, CHEN TJ et al. Biology of progesterone receptors. In: Onalley BW, Birnbaumer L. Receptores and hormone action II. New York: Acad Press. 1978; 157-188.
15. MACDONALD PC, EDMAN CD, HEMSELL DL et al. Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *Am J Obst Gynecol* 1978; 130: 448-455.
16. MEYER JS. Cell proliferation in normal human breast ducts, fibroadenosis, and other ductal hyperplasia measured by nuclear labelling with tritiated thymidine. Effects of menstrual phase, age, and oral contraceptive hormone. *Hum Path* 1997; 8: 67-81.

17. MUSGROVE E, LEE CSL, SUTHERLAND RL. Progestins both stimulate and inhibit breast expression of transforming growth factor "alfa", epidermal growth factor receptor, c-fos and c-myc genes. *Mol Cel Biol* 1991; 11: 5032-5043.
18. NAZÁRIO ACP, LIMA GR, SIMÕES MJ, NOVO NF. Cinética celular do lóbulo mamário humano, durante a fase proliferativa e secretora do ciclo menstrual. *Rev bras Mast* 1994; 4 (2): 5-10.
19. PINOTTI JA, CARVALHO FM. Steroids and Breast Cancer. *Centro de Referência da Saúde da Mulher* 1997; 1: 10-20.
20. POTSCHEMAN N, SWANSON CA, SIITERI P et al. Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status. *Jour of the Nat. Canc Inst* 1996; 88(11): 756-758.
21. ROSEN DP. Dietary fiber and breast cancer. *Nutr Cancer* 1990; 82: 129-134.
22. ROSEN PP. Anatomy. In: Rosen PP. *Breast Pathology*. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1997; 1-15.
23. SAVERBRONN AVD, ARIE MHA, ARIE WMY et al. Terapêutica de Reposição Hormonal no Climatério. *Rev Bras Ginec e Obst* 1996; 7(3): 178-185.
24. STALSBERG H, THOMAS DB, NOONAN EA. The collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives. Histologic types of breast carcinoma in relation to international variation and breast cancer risk factors. *Int J Cancer* 1989; 44: 399-409.
25. WREN BG. The breast and the menopause. *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology* 1996; 10(3): 433-447.
26. WREN BR, EDEN JA. Do progestogens reduce the risk of breast cancer? A review of the evidence. *Menopause* 1996; 3: 4-12

Endereço para correspondência:

*Teresa Cristina Andrade de Oliveira
Rua Maxaranguape, 910 - apto. 1001 - Tirol
59020-160 - Natal - RN*



Orlando Silva Telles

Trabalho realizado na Sociedade de Medicina Biomolecular do Rio de Janeiro.

CARCINOGÊNESE BIOMOLECULAR EM MASTOLOGIA

Rev bras Mastol 1998; 8:140-145

UNITERMOS

Câncer de mama;
Carcinogênese.

RESUMO

O câncer de mama é um freqüente problema no mundo e requer procedimentos diagnósticos e terapêuticos próprios. O autor apresenta uma breve revisão de um tipo especial de tratamento baseado em cuidados nutricionais e antioxidantes. Ele propõe combinar esta terapêutica com radioterapia, quimioterapia, cirurgia e imunologia para prevenir e tratar o câncer de mama.

O principal interesse do mastologista é o diagnóstico do câncer mamário, visto que este possui alta incidência. Trabalhos recentes mostram que, nos Estados Unidos, uma entre nove mulheres terá câncer de mama durante sua vida²⁴.

No Brasil o índice de óbitos e taxa bruta de mortalidade do câncer de mama ocupa primeiro lugar das estatísticas.

O número de casos novos, assim como a taxa bruta de incidência do câncer de mama está em primeiro lugar no total de 28.310 pacientes. Esta posição nefasta também é verificada quando analisamos o índice de casos novos e taxa bruta de incidência entre homens e mulheres¹⁰.

Essas estatísticas alarmantes fazem com que a responsabilidade do médico aumente no tratamento de todas as patologias benignas, procurando dirimir quaisquer dúvidas sobre o possível diagnóstico diferencial entre doenças benignas e malignas²³.

CARCINOGÊNESE

A carcinogênese é explicada por uma luta entre genes. Isto é, oncogênese e supressores tumorais. O genoma é constituído de aproximadamente 50 a 100 mil genes. O gene codifica através de uma proteína ou RNA uma única função de metabolismo celular. Nos cromossomos o DNA genômico facilita a sua expressão por interações protéico-nucleotídicas, expressando uma decodificação final para a duplicação celular⁶.

A ativação de um oncogene e perda de um supressor tumoral aumenta a possibilidade de alterações celulares. A célula precisa sofrer processos de mutação em vários genes supressores e receber um impacto de um oncogene ativado, para desenvolver sua malignidade. Há necessidade de décadas para isto acontecer. A modificação do DNA, por alteração em suas cadeias, provoca diferenciação nas divisões celulares^{20,26}.

A etiologia do câncer está em constante estudo, múltiplos são os trabalhos que falam de suas causas, entretanto, algumas específicas têm sido identificadas, constituindo-se na base para a prevenção do câncer²⁰.

Os fatores de risco são aqueles eventos que contribuem para causa do câncer, modificando-os poderemos diminuir o número de casos¹. A maioria desses fatores está relacionada ao meio ambiente e ao estilo de vida. Deve-se, entretanto, considerar uma predisposição genética (tabela 1).

A medicina biomolecular somada a uma dieta inteligente, ao exercício aeróbico moderado e ao combate ao estresse, torna-se uma arma que nunca deve ser desprezada na prevenção, tratamento e seguimento do paciente canceroso. Ao impedir com sua ação no genoma as multiplicações celulares atípicas, melhorando as condições imunológicas dos pacientes, fortalecendo-os e impedindo a degeneração celular, obteremos uma interrupção ou uma regressão do avanço tumoral^{3,9}.

CARCINOGENESE MAMÁRIA

A carcinogênese mamária é explicada, conforme já citado anteriormente, pela perda do equilíbrio oncogênese/supressores.

As últimas etapas deste evento promove a multiplicação alterada das células. Essa modificação faz com que haja o desequilíbrio entre a formação e perda de células, criando condições destas.

- a. Invadir os tecidos adjacentes e embolizar por via linfática ou venosa.

Tabela 1
Fatores de risco

1.	Fatores constitucionais
•	Genéticos
•	Imunológicos
•	Endócrinos
2.	Fatores ambientais exógenos
•	Químicos
•	Físicos
•	Biológicos
•	Socioeducativos (estilo de vida)

- b. Interagir em outro órgão a distância, alojando-se e passando a se multiplicar.
- c. Sobreviver e reproduzir-se em meios de cultura laboratorial (imortalização).

Pesquisas epidemiológicas, biológicas e genéticas indicam que a carcinogênese origina-se de alterações moleculares das células normais para a fase pré-maligna, desta para tumor primário e finalmente tumor metastático. Isso, entretanto, é difícil de se observar como acontece no colo de útero, já que, os estudos são mais difíceis de serem realizados.

A transformação do tecido normal em hiperplasia típica, passando a um estágio de hiperplasia típica evoluindo para carcinoma *in situ* e finalmente carcinoma invasor, sucede-se no decorrer de muitos anos. Podemos concluir que a carcinogênese é um problema decorrente de fenômenos biogenéticos de longa duração, sendo, portanto, preveníveis.

PROPEDÊUTICA

Como sabemos, o grande problema do mastologista é o câncer de mama. Em torno desta doença giram todas as opções propedêuticas mamárias. Separando o joio do trigo, poderemos identificar a neoplasia, tratando também a doença benigna, combatendo este flagelo.

A prevenção é o primeiro passo a ser dado no tratamento do câncer de mama. Prevenindo as doenças benignas, tratando-as e com novos conhecimentos do genoma, estamos caminhando para a cura da patologia maligna. O conhecimento dos oncogenes BRCA1 e BRCA 2 e do supressor tumoral P53 abriu amplas perspectivas para a prevenção do câncer de mama³.

O tripé para o diagnóstico das doenças da mama deve ser detecção precoce (mamografia e ultrassonografia), exame clínico e auto-exame.

No tratamento, prevenção é o primeiro item a ser abordado. Esta consiste em:

- supressão ovariana (radioterápica, cirúrgica ou química) com indicações restritas;
- medicina biomolecular
 - mudança de hábitos (exercício inteligente, higiene do sono, controle das funções dos órgãos principais e administração do estresse),
 - antioxidantes – estas substâncias destroem os RLS impedindo o aparecimento de doenças como

o câncer de mama. A administração perfeita destas, após estudo pormenorizado de cada caso clínico em muito beneficiará o paciente;

- perfil oxidativo – o conjunto de exames necessários para diagnosticar e pesquisar o seguimento do tratamento biomolecular é denominado perfil oxidativo. Constan do perfil:
- 1. quimioluminescência – dosar pela quimioluminescência do sangue os RLS.
- 2. MDA (Malondialdeído) – metabólito final da cadeia de lipoperoxidação é dosado no plasma, urina, hemácias, etc.
- 3. SOD (Superóxido Dismutase) – este antioxidante pode ser dosado no plasma, urina, hemácias, etc.
- 4. dosagem das enzimas.
- 5. dosagem dos antioxidantes: vitamina C, E, A, caroteno, ácido fólico, vitamina B2, vitamina B6.
- 6. mineralograma – detecção de minerais tóxicos no cabelo.

Estes exames podem ser executados em sua totalidade, entretanto achamos interessante indicar como essenciais os itens 1, 2 e 6.

Abaixo, alguns antioxidantes usados^{2,7,22}.

- Carotenóides
- Tocoferol
- Tocotrienol
- Ascorbato
- Flavonóides
- Ubiquinona
- Selênio
- Zinco
- Magnésio
- Enzimas
- DMSO
- *Ginkgo biloba*
- oligoelementos
- óleo de prímula
- óleo de peixe
- Vitamina F – os ácidos graxos polinsaturados derivados da vitamina F têm importante papel no tratamento e prevenção das doenças mamárias. Dentre os mais importantes temos: o Ômega 6 (derivado do ácido linoléico – óleo de prímula) e o Ômega 3 (eicosapentanoico e docosaexanoico – encontrado em peixes de água gelada). O metabolismo dos ácidos graxos essenciais é explicado na figura nº 8, agora descrito.

- O ácido cis-linoléico por ação da enzima delta 6-desaturase, que é bloqueada no câncer, transforma-se em ácido di-homolinolênico, que poderá transformar-se em ácido aracdônico ou di-homogamalinolênico. Como sabemos o ácido aracdônico é precursor das prostaglandinas PGE-2 e PGI-2 responsável pela fagocitose. O ácido di-homogamalinolênico favorecido pela vitamina C, B3, B6, Mn, Mg e Zn produz prostaglandina E1 com efeito benéfico para todas as patologias mamárias benignas e malignas. O ácido eicosapentanoico (ômega 3) bloqueia a transformação de ácido di-homogamalinolênico em ácido aracdônico presente em processos deletérios às células. Em conclusão, a administração de Ômega 3, Ômega 6, vitamina C, vitamina B3, vitamina B6, Mn, Mg, Zn e dieta que limite a ingesta de gorduras saturadas álcool e fumo beneficiará aos pacientes com patologia mamária.

- Tamoxifeno
- Outros.

Quanto ao tratamento, propriamente dito, das doenças benignas e malignas, dependendo do diagnóstico e estadiamento são indicados:

- Cirurgia;
- Radioterapia;
- Imunologia;
- Medicina biomolecular;
- Quimioterapia

A interação dessas terapêuticas é de fundamental importância na resolução correta do tratamento.

APLICAÇÃO DA BIOMOLECULAR EM MASTOLOGIA

O papel dos radicais livres no dano celular e subcelular sempre foi reconhecido pelos bioquímicos, mas só recentemente que a área médica despertou para o problema. Hoje os radicais livres são estudados na sua potencialidade de gerar doenças, reconhecendo-se a importância dos antioxidantes na sua prevenção e ação em todos os sistemas humanos, desde o nascimento até a velhice^{16,19}.

Como sabemos os radicais livres são substâncias extremamente tóxicas, formadas a partir do oxigênio. A verdade é que 95% deste oxigênio é transformado em água via “cadeia eletrônica” e os 5% restantes são

transformados em RLs, que têm sua utilidade principalmente na fagocitose. Os diversos RLs provocam extensa destruição celular que causarão, por ação deletéria aos tecidos, várias patologias e entre elas, o câncer. Com o passar dos anos, estes RLs vão se tornando difíceis de serem eliminados e provocam múltiplos problemas. Os diversos fatores oxidantes podem levar a mutações, transformações ou ativação de oncogenes específicos causando a divisão desordenada do DNA⁸.

A prevenção do câncer pela nutrição tem sido estudada em trabalhos epidemiológicos nos países do primeiro mundo, provando o papel de proteção da dieta antioxidante. Pesquisadores verificaram que níveis mais altos de ingestão da maioria das vitaminas antioxidantes diminui a gravidade das doenças cardiovasculares e câncer. Experiências laboratoriais demonstraram que a dieta com antioxidantes reduz o grau de oxidação do colesterol, que está associado à arterioesclerose, assim como diminui o crescimento de tumores por mecanismos ainda não totalmente entendidos. Acredita-se que a medicina biomolecular previne os danos dos RLs ao DNA, impedindo a produção de carcinogênicos.

Estudos feitos pelo US Institutes of Health (NIH) in Linxian (China) mostraram que a suplementação dietética com antioxidantes nutricionais pode reduzir a incidência de câncer em populações de risco. Entretanto, sabe-se hoje que fatores nutricionais previnem o câncer juntamente com o tratamento com antioxidantes. Relatos de curas miraculosas em literatura popular ou casos isolados, reportados por médicos alheios à especialidade médica, sem adequada monitorização e controle são encontrados esporadicamente e não tem respaldo nos estabelecimentos médicos^{4,13,17}.

Pioneiros como Linus Pauling, Prêmio Nobel, e Ewen Camerom, cirurgião escocês do hospital Vale of Leven, observaram que doses acima de 10 g/dia de vitamina C aumentavam a sobrevivência de pacientes com câncer terminal. Estes estudos foram reavaliados nos EUA e Canadá tendo resultado negativo. Linus e Cameron protestaram alegando ter havido diminuição das doses de vitamina C, e do tempo de duração da pesquisa⁵.

Em 1950, Max Gerson fez um trabalho com antioxidantes que foi criticado acerbamente. Outros trabalhos obtiveram resultados positivos com antioxidantes, mas não tiveram comprovação médica^{6,10}. Em 1994, os trabalhos de Lookwood provaram melhora em pacientes administrando-se altas doses de coenzima Q10, óleo de prímula, óleo de peixe e diversos antioxidantes¹⁰. Anteriormente, em 1993, Folkers e outros mostraram que com coenzima Q10 havia um estímulo ao sistema

imunológico do paciente, inibindo o crescimento de neoplasias induzidas quimicamente^{11,12,21}.

Os resultados de Lookwood corroborados pelos trabalhos de NIH, em Linxian, e de Folkers¹² levam-nos a crer que o uso da terapêutica biomolecular em mastologia apresenta ótimos resultados a curto, médio e longo prazo tornando-se na realidade mais uma arma na resolução de tão grave problema^{4,13,17,18}.

A medicina biomolecular deve ser administrada conjuntamente com orientação de profissionais especializados devendo ser usada como tratamento adjuvante e preventivo em todas as patologias mamárias, portanto algumas sugestões devem ser feitas neste sentido.

1. Controle do consumo de gorduras saturadas – 15% a 20% do total calórico ingerido.
2. Aumento do Ômega 3 (óleo de peixe) e Ômega 6 (ácido alfa-linolênico).
3. Aumento da dieta de fibra.
4. Diminuição da ingestão de açúcar refinado.
5. Aumento da ingestão de vegetais, frutas, legumes e verduras.
6. Inclusão de produtos de soja na dieta (bioflavonóides – estrogen like substance) que pode prevenir o crescimento de câncer hormônio dependentes.
7. Prescrição de substâncias antioxidantes (vitaminas e oligoelementos).
8. Alteração dos hábitos:
 - Diminuição da ingestão de álcool menos de 3 doses por semana. Quando houver ingestão de álcool que seja, preferencialmente vinho tinto.
 - Exercícios moderados (até 50 min a 1 hora, diariamente), de preferência ao ar livre.
 - Abolir fumo.
 - Evitar poluição.
 - Evitar aditivos e preservativos (DDT, PCBS, Organoclorídicos).
9. Terapêutica de reposição hormonal com produtos naturais (wild yam extract and soy products) e dieta com produtos estrógeno-símile.
10. Combinação de ervas específicas.
11. Exames especializados por profissional capacitado, semestralmente, em pacientes de alto risco, a saber:
 - História familiar de câncer de mama.
 - Primeira menstruação ocorrida antes dos 12 anos de idade.
 - Última menstruação ocorrida depois dos 50 anos de idade.

- Aumento ausente ou primeira amamentação ocorrida após os 35 anos de idade.
 - Presença de AFBM (Afecção Funcional Benigna Mamária).
 - História de câncer na mama oposta.
 - História de câncer ginecológico (Endométrio e ovário).
 - História de dieta alimentar com alto teor de gordura saturada.
 - História de ingesta diária de álcool.
 - Reposição hormonal estrogênica.
 - Obesidade.
12. Auto-exame – realizado mensalmente pela paciente, que na detecção de sinais e sintomas suspeitos devem procurar assistência especializada.
 13. Mamografia de alta resolução segundo orientação de especialista com complementação, caso necessária, de ultra-sonografia.
 14. Seguimento anual por profissional especializado.

KEY WORDS

Breast cancer;
Carcinogenesis.

ABSTRACT

BIOMOLECULAR CARCINOGENESIS IN MASTOLOGY

Breast cancer is a frequent problem in the world and request proper proceedings for diagnosis and therapeutics. The author presents a brief revision of a special kind of treatment, based in nutritional cares and antioxidants. He proposes to combine this therapy with radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy and surgery to prevent and treat breast cancer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALVES E. Carcinogênese Fatores de Risco. JBM 1991; 61.
2. AMES B. Dietary Carcinogeneses and Anticarcinogeneses. Science 1983; 221, 1256-64.
3. BRENTANI RR. Oncologia Atual 4(5). Ed. Especial, 1995.
4. BLOT W, LI JY, TAYLOR R et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: Supplementation with specific vitamin/mineral combination, cancer incidence and disease specific mortality among adults with esophageal dysplasia. J Nat Cancer Inst 1993; 85: 1483-1498.
5. CAMERON E, PAULING L. Cancer and Vitamin C. Linus Pauling Institute, Menlo Park, California, 1979.
6. CHAGAS CR. Câncer de mama, iniciação e crescimento tumoral. Formação de Mastologistas, Aspectos de interesse Clínico. Femina jan/fev/96, vol 24, Nº 01.
7. CATHCART R, SCHWIERS E, SAUL RL, AMES B. Thymine Glycol and Thymidine Glycol in human and Rat Urine: A possible Assay for Oxidative DNA Damage. Proc Natl Acad Sci USA 1984; 81, 5633-7.
8. DOMBERNOVSKY P, BRINCKER H, HANSEN M et al. Adjuvant therapy of premenopausal and menopausal high risk breast cancer patients. Present status of the Danish Breast Cancer Cooperative Group Trials, 77-B& 88-B. Acta Oncol 1988; 27: 691-697.
9. ELIZABETH H. Blackburne Telomeres No End Insight. Cell 1994; 77: 621-623.
10. ESTIMATIVA DE INCIDÊNCIA E MORTALIDADE POR CÂNCER NO BRASIL, 1997 – INCA.
11. FOLKERS K, BROWN R, RUDY WV, MORITA M. Survival of cancer patients in therapy with coenzyme Q10. Biochem Biophys Res Comm 1993; 192: 241-251.
12. FOLKERS K, ELLIS J, YANG O et al. In Vitamins and Cancer Prevention. Wiley-Liss, N. Y. 1991. pp 103-118.
13. FOLKERS K, SHIZUKIUSHI S, TAKEMURA K et al. Increase in levels of IgG in serum of patients treated

- with coenzyme Q10. *Res Comm Path Pharm* 1982; 38: 335-338.
14. FOLKERS K. Critique of 30 years of research on hematopoietic and immunological activities of coenzyme Q10 and potentiality for therapy of AIDS and cancer. *Med Chem res* (inpress) 1994.
 15. GERSON MA. *Cancer Therapy: Results of Fifty Cases*. Totality Books, Del Mar. 1958.
 16. HALLIWELL B, GUTTERIDGE JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford. Oxford University Press. 1989.
 17. LI JY, TAYLOR R, LI B et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: Multiple vitamin/mineral supplementation, cancer incidence and disease specific mortality among adults with esophageal dysplasia. *J Nat Cancer Inst* 1993; 85: 1492-148.
 18. LOOCKWOOD K, MOESGAARD S, FOLKERS K. Partial and complete remission of breast cancer in patients in relation to dosage of coenzyme Q10. *Biochem biophys Res Comm* 1994; 199: 1504-1508.
 19. LOOCKWOOD K, MOESGAARD S, HANIOKA T, FOLKERS K. Apparent partial remission of breast cancer in patients supplemented with nutritional antioxidants, essential fatty acids and coenzyme Q10. *Mol Aspects Medicine* 1994; 15: Supp. s231-s240.
 20. NAGAI MA. Colgs Allelic Loss on Distal chromosome 17p in associated with poor prognosis in a breast cancer patients. *BRJ Cancer* 1994, 69.
 21. NIELSEN N, HANSEN J. Gastric and colorectal cancer in Greenland. Diagnostic basis and minimum incidence. *Scand J Gastroent* 1979; 14: 697-703.
 22. PÓVOA FH. *Radicais Livres em Patologia Humana*, 1995.
 23. TELLES SO. Axila Negativa. *Rev Bras Mastol* 1994; 2:27-28.
 24. TELLES SO. Fatores prognósticos em Câncer de mama. *Bol Soc bras Mastol* 1994; 3.
 25. VAN DER MERWE CF, BOOYENS J, KATZEFF IE. Oral gammalinolenic acid in 21 patients with untratable malignancy. On ongoing pilot open clinical trial. *Brit J Clin Practice* 1987; 41: 907-915.
 26. YAMAGUCHI NH. *Rediferenciação Celular e Quimioprevenção – Oncologia Atual* 4(5). Ed. Especial, 1995

Endereço para correspondência:

Orlando Silva Telles

*Av. das Américas, 6700/205 - bloco 2 - Barra
22410-002 - Rio de Janeiro - RJ*



Laurival A. De Luca
Fernando C. Schmitt
Regina Paula Zambotti
Heloísa Maria De Luca
Paulo Traiman

*Trabalho realizado na Faculdade
de Medicina de Botucatu.*

RECENTES AQUISIÇÕES EM MASTOLOGIA

Rev bras Mastol 1998; 8:146-156

UNITERMOS

Mastologia;
Câncer de mama;
Recentes aquisições.

RESUMO

O câncer de mama, neste final de século, em pesem os avanços diagnósticos e terapêuticos, é permanente desafio para os responsáveis pela saúde pública. Quase nada melhoraram os índices de sobrevida a longo prazo. Mas, graças à possibilidade de diagnóstico precoce e ao tratamento menos agressivo e mutilante, encaramos o futuro com certo otimismo na expectativa do aumento da incidência de casos iniciais e de melhor prognóstico. Descobriram-se fatores etiológicos genéticos e sensível evolução no campo da biologia molecular e no diagnóstico por imagem. Aumentou o conhecimento sobre marcadores tumorais e houve inequívoco progresso no estudo das lesões epiteliais benignas e das neoplasias pré-invasivas. A cirurgia conservadora tem sido praticada em número cada vez maior de pacientes, em substituição aos procedimentos mutilantes. A radioterapia tem prática sedimentada com tecnologia e indicação bem definidas. O tratamento farmacológico encontra na quimioterapia e na hormonioterapia métodos de ampla utilização os quais, entretanto, não atingiram a plenitude desejada na inocuidade e na eficiência. Os autores, passam em revista superficial os recentes avanços observados em alguns aspectos da patologia mamária acrescentando, quando oportuno, comentários sobre sua experiência pessoal.

Durante décadas, fabulosas somas de dinheiro, incomensurável tempo despendido em inquéritos científicos, gigantesco esforço voltado para investigações clínicas e experimentais não foram suficientes para alterar o panorama global associado ao câncer da mama. Desafios médico e social, os resultados almejados perante o tratamento não melhoraram os índices de sobrevida a longo prazo. Quase nada sabemos sobre a etiologia. Só o diagnóstico precoce tem evoluído a custa de tecnologia gerada por métodos mais específicos e mais sensíveis.

As constatações atuais são as mesmas de 25 anos passados quando o câncer de mama era considerado o mais importante de todos. Editorialistas científicos da época^{10,12} se estribavam em fatos, que são em sua maioria, reconhecidos até hoje. O câncer da mama é o mais temido e fatal, é o que quase sempre é reconhecido pela própria mulher, é o que tem sido motivo de maior número de artigos em revistas médicas, o câncer para o qual tem sido realizado o maior número de biópsias e a maior quantidade de exames radiológicos. É o câncer cujo

tratamento é, possivelmente, o mais sujeito a controvérsias, o de tratamento mais agressivo e o submetido às mais diversas cirurgias. É o câncer que recebe mais quimioterapia e hormonioterapia. O câncer da mama é o que custa mais à sociedade e é o mais prolífico.

As mamas são estruturas relacionadas à sexualidade feminina. Representam forte aliada da integridade psíquica e da auto-imagem. Sua perda ou mutilação significa para muitas mulheres a desintegração da identidade sexual. É nesta situação emocional adversa que no fim do século poderão ser diagnosticados, no mundo, um milhão de novos casos por ano¹⁷.

O câncer da mama é reconhecido nos países desenvolvidos como problema essencial de saúde pública. Nos Estados Unidos atinge 100.000 mulheres/ano, causa a morte de 46.000 e deixa em seu rastro 1,5 milhões de sobreviventes. A sua magnitude para os homens públicos americanos é de tal ordem que basta registrar o aumento do orçamento para as pesquisas sobre a doença, que aumentou de US\$ 133.000.000 para US\$ 197.000.000 (dados de 1996). Só para o National Cancer Institute, nos últimos anos estes valores representaram 177% de aumento dos investimentos específicos para o câncer de mama, enquanto o aumento global do orçamento para esta Instituição foi de 35%. O objetivo principal dos programas é transferir os resultados científicos obtidos pela ciência básica para as investigações clínicas, e no mais curto espaço de tempo possível^{1,15}.

Infelizmente, em países de trôpego desenvolvimento como o Brasil, não há perspectivas que venham a sensibilizar os responsáveis pela saúde no futuro próximo.

O conhecimento da etiologia do câncer da mama, a necessidade do diagnóstico precoce, métodos de tratamento menos iatrogênicos e mais eficientes, são as metas fundamentais dos esforços de pesquisadores e dos clínicos perante as dimensões destrutivas da doença. Exceção feita a algumas descobertas genéticas, associadas à origem do câncer da mama, pouco se avançou nessa área. Coube à tecnologia recente os maiores trunfos, relacionados ao diagnóstico precoce. Progredimos até certo ponto na busca de cirurgias menos mutilantes e no uso mais racional da radioterapia. Enquanto o progresso da hormonioterapia clínica resumiu-se no uso de drogas anti-hormonais mais inócuas que substituíram a hormonioterapia cirúrgica de resultados discutíveis e de muitos efeitos indesejáveis. A quimioterapia, por sua vez, tem permitido maior tempo livre de doença mas não teve influência positiva nos índices de sobrevida global. Aguardamos a descoberta de fármacos menos agressivos às células normais e de resultados mais auspiciosos.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Não sabemos por que o câncer da mama revela aumento constante da sua incidência. Em 1940, o risco estimado de uma mulher vir a ter câncer da mama era de 1 em 18, risco que aumentou de 1 em 8 em nossos dias. A cada década de vida o risco aumenta consideravelmente¹⁶. Além da idade, são invocados diversos fatores de risco elevado, médio e pequeno que poderiam influir no aumento de incidência¹¹.

Fatores de risco elevado (risco relativo pelo menos 4 vezes maior que o da população geral sem nenhum outro fator reconhecido de risco):

- Idade maior que 50 anos.
- População feminina da América do Norte e do Norte da Europa. História pessoal de câncer da mama: antecedentes familiares de primeiro grau e história de câncer antes da menopausa.
- Síndromes genéticas associadas a neoplasias malignas.
- Doenças ductais com proliferação atípica, especialmente, associadas à história familiar.

Fatores de risco moderadamente elevados (risco relativo 2 a 4 vezes maior que o da população geral, sem nenhum outro fator reconhecido de risco):

- Qualquer antecedente familiar com antecedente de câncer de mama.
- Classes social e econômica elevada.
- Menstruações não interrompidas (nuliparidade, primeira gravidez tardia, menopausa tardia).
- Obesidade na pós-menopausa.
- História pessoal de câncer do ovário ou de endométrio.
- Lesões proliferativas do epitélio ductal sem atipias.

Fatores de pequeno risco (risco relativo 1 a 2 vezes maior que o da população geral sem nenhum outro fator reconhecido de risco):

- Contraceptivos hormonais.
- Reposição hormonal na menopausa.

- Menarca antes dos 12 anos.
- Dieta: ingestão moderada de álcool.

As evidências epidemiológicas que levam em conta muito desses fatores de risco, além de contraditórias não se traduzem em medidas preventivas mensuráveis que tenham conseguido impedir a progressão da incidência.

A HISTÓRIA FAMILIAR COMO FATOR DE RISCO

A existência de dois ou mais antecedentes (mãe e irmã) é considerada como fator de alto risco. Quando a mãe é portadora, o risco relativo é de 1,8, crescendo para 2,5 se a irmã e para 5,6 se irmã e mãe têm a doença. Estima-se em 3,3% a chance de uma mulher vir a ter câncer da mama durante sua vida, se ela não tem qualquer outro fator de risco. Tomando como linha básica este fator preditivo, o valor do risco real de uma mulher – com antecedentes familiares – apresentar a doença, é calculado multiplicando-se o risco relativo pelo valor de base. Portanto, levando em consideração os antecedentes familiares (mãe, irmã ou mãe e irmã) a incidência de câncer da mama, neste subgrupo, é, respectivamente, 6%, 8% e 18%¹⁸.

Recentes investigações sobre biologia molecular permitiram identificar genes que controlam algumas formas de câncer de transmissão genética^{17,22}. Dois genes designados por BRCA 1 e BRCA2 são responsáveis por dois terços dos casos de câncer de mama hereditários, o que corresponde aproximadamente a 5% de todos os carcinomas de mama. O BRCA 1, localizado no cromossomo 17q, também está ligado à predisposição para o câncer do ovário. As mulheres que possuem o gene BRCA 1 têm 60% de risco de adquirir câncer da mama aos 50 anos e 90% de risco durante toda sua vida. O gene BRCA 2, menos conhecido, está localizado no cromossomo 13q 12-13, e sua mutação pode resultar na atenuação em sua função de supressão da proliferação neoplásica da célula ductal.

Estas descobertas estão abrindo caminho para a realização de testes genéticos que identificam as mulheres suscetíveis. Entretanto, a importância dos mesmos fica restrita a casos especiais, porque apenas cerca de 5% dos carcinomas mamárias têm origem genética e estão associados aos referidos genes. A identificação do BRCA 1 e do BRCA 2 não é indicada, por enquanto, na prática clínica. A divulgação pela imprensa de muitos laboratórios de DNA aptos para identificar mulheres de risco na população é preocupante. Os gastos desnecessários, os

conflitos emocionais inevitáveis e possíveis infrações éticas não compensam benefícios atuais e eventuais.

TABAGISMO, CAFEÍNA, ÁLCOOL E DIETA COMO FATORES DE RISCO

O tabagismo está ligado ao aparecimento de tumores malignos do pulmão, do esôfago, da orofaringe, do pâncreas, dos rins e da bexiga. A erradicação do cigarro parece a principal atitude preventiva de doenças e de prevenção de mortalidade. O aumento do número de mulheres fumantes coincide com alarmante progressão da incidência de câncer do pulmão na população feminina. No entanto, não é conhecido o impacto do tabagismo sobre a incidência do câncer da mama. Por outro lado, há indícios de maior possibilidade de metástases pulmonares entre fumantes com câncer de mama do que entre não fumantes²⁴.

Há informações não definitivas de alguns estudos epidemiológicos, que associam aumento de risco de câncer da mama com o consumo diário de bebidas alcoólicas. Uma dose diária de álcool aumentaria o risco relativo para 1,6, especulando-se que a causa estaria ligada a efeitos hepatotóxicos que poderiam alterar a degradação metabólica de estrógenos¹⁷.

Em relação às gorduras saturadas e compostos metilxantínicos, os resultados dos inquéritos epidemiológicos não são conclusivos. Não há justificativas, no estado atual do nosso conhecimento, para a restrição preventiva dessas substâncias, salvo outros efeitos sistêmicos adversos.

ASSOCIAÇÃO ENTRE OS HORMÔNIOS ESTERÓIDES OVARIANOS E AUMENTO DO RISCO DE INCIDÊNCIA DO CÂNCER DA MAMA

Há poucos exemplos na literatura científica de tantas contradições entre observações experimentais, estudos epidemiológicos e observações clínicas no que tange aos efeitos de estrógenos e de progestágenos sobre a proliferação anormal das células epiteliais do ducto mamário. A ciência nos deve argumentos mais convincentes para aceitarmos a possível associação entre esteróides ovarianos – endógenos e exógenos, naturais e sintéticos – e a maior incidência do câncer da mama. Não prevalece nenhuma opinião, estribada em evidências científicas, que

possam indicar os contraceptivos hormonais e a reposição hormonal no climatério. Os resultados das investigações sobre biologia molecular, das pesquisas genéticas, de inquéritos epidemiológicos, dos estudos clínicos e da experimentação laboratorial são tênues e controversos, não justificando a contra-indicação terapêutica – contraceptiva e substitutiva – pelo medo do aumento da incidência do câncer da mama. A reposição hormonal no climatério e a contracepção hormonal alinham-se entre os importantes avanços da medicina moderna. Cabe-nos a responsabilidade de identificar os grupos de risco para os quais os esteróides ovarianos deverão ser evitados. Mas estamos conscientes que o acompanhamento adequado das usuárias e que seu consentimento sob esclarecimento são as bases nas quais se orienta o tratamento, visando sobrepor pequenos riscos a grandes benefícios. Perspectivas, menos maniqueístas, desvendam-se ao permitir que mulheres com antecedentes de câncer da mama (aparentemente curadas) possam receber hormônios de reposição para melhorar sua qualidade de vida no climatério. Em que pesem preconceitos enraizados, aumenta o número de oncologistas sensíveis a essa orientação, diante dos subgrupos de pacientes ameaçadas de morte pelo infarto do miocárdio ou pelas funestas conseqüências da perda rápida de osso.

**EVOLUÇÃO DOS CONHECIMENTOS
SOBRE OS MARCADORES TUMORAIS NO
PROGNÓSTICO DO CÂNCER DA MAMA**

Em 1994, um de nós²⁵ relatou na literatura portuguesa os principais marcadores tumorais e a avaliação do impacto de novos métodos em face dos fatores prognósticos tradicionais. Adotamos suas observações que englobam conhecimentos recentes sobre o tema (quadro 1).

Isolados, os fatores prognósticos perdem sua força na identificação de pacientes de alto risco para recidivas ou metástases. No entanto, quando analisados em conjunto desenham panorama de probabilidades, que permitem separar os carcinomas de maior e de menor risco. O quadro 2 indica estes dois grandes grupos.

O interesse da identificação dos fatores de prognóstico tem três principais motivos:

- 1. Ajudar a selecionar a melhor forma de tratamento para cada paciente.
- 2. Permitir a avaliação comparativa dos tratamentos em diferentes grupos de pacientes com o mesmo risco de recidivas e de óbito.

- 3. Melhorar a compreensão da biologia do câncer da mama, o que poderá influenciar no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

Uma das recentes utilizações destes fatores e que podem significar passo evolutivo na avaliação prognóstica das pacientes axila-negativas, principalmente, no que se refere a adoção de tratamento sistêmico adjuvante (TSA) foram, há pouco tempo, revistas⁹ e estão resumidas no quadro abaixo:

Grupo I:	Tumores < 1 cm, GI/II, RE + ou -, não necessitam de TSA.
Grupo II:	Tumores de 1 a 2 cm, GIII e/ou RE -, uso de outros fatores prognósticos para avaliação.
Grupo III:	Tumores de 1 a 5 cm, GI/II, RE + , terapêutica hormonal.
Grupo IV:	Tumores de 2 a 5 cm, GIII e/ou RE -, quimioterapia adjuvante.
Grupo V:	Tumores de 1 a 5 cm, GI/II e RE -, uso de outros fatores prognósticos para avaliação.

Embora, nossos resultados iniciais (ainda não publicados) no estudo dos marcadores imunoistoquímicos não tenham sido tão promissores, no que tange sua associação com o quadro clínico e com o prognóstico, a ponto de justificar a obrigatoriedade do seu uso rotineiro, amplo campo de pesquisas deverá favorecer, em futuro próximo, a identificação de fatores mais específicos e de maior sensibilidade.

PROGRESSO DOS MEIOS DIAGNÓSTICOS

Mamografia

Tem função diagnóstica quando é realizada em mulheres com sintomas ou sinais de doença da mama, e preventiva – mamografia de rastreamento – quando realizada em centros especializados para detecção precoce de lesões malignas em um indivíduo ou em uma população. Por enquanto, é o método de maior sensibilidade diagnóstica das formas iniciais de câncer. Sem embargo, o exame tem sido motivo de controvérsias nos três últimos anos. Não há consenso sobre os benefícios da sua realização em mulheres de risco, principalmente, antes dos 50 anos. O custo de muitos exames desnecessários tem sido analisado, porque aumentou demais o número

Quadro 1

Sumário do valor dos fatores prognósticos no câncer da mama

Fatores prognósticos estabelecidos

1. Envolvimento axilar
 - Fator prognóstico independente
 - Associado à redução da sobrevida
 - O número de linfonodos tem importância prognóstica
 - No estadiamento, no mínimo 10 linfonodos devem ser avaliados
2. Tamanho do tumor (em casos axila-negativos)
 - < 1,0cm (25%): taxa de recidivas inferior a 10%
 - > 3,0cm (25%): taxa de recidivas maior que 50%
 - 1,0 a 3,0cm (50%): taxa de recidivas em torno de 30%
3. Tipo e grau histológico
 - Favoráveis: carcinomas intraductais e invasores de tipo tubular, colóide e papilífero.
 - Graus: relacionados com taxa de recidiva GI/II versus GIII.
4. Receptores hormonais
 - Valor preditivo e prognóstico
 - Determinação bioquímica = imunohistoquímica
 - 20% a 30% dos casos positivos não respondem à terapêutica
5. Marcadores de proliferação celular

Índice mitótico

- possui valor prognóstico
- baixa reprodutibilidade
- problemas de fixação
- representa só uma fase do ciclo celular

BRDU e timidina

- tem valor prognóstico
- limitações técnicas

Fração fase S

- tem valor prognóstico
- identifica subgrupos de risco: tumores diplóides com elevada FFS
- dificuldades metodológicas e "cut-offs".

Ki-67

- tem valor prognóstico
- MIB-1 (pode ser usado em material fixado e incluído em parafina)

PCNA

- não tem correlação com outros marcadores de proliferação

Fatores prognósticos potencialmente úteis

Ploidia

- Maior valor em casos axila-positivos quando associado a FFS

Invasão vascular

- Valor limitado pela baixa reprodutibilidade na sua detecção

c-erb-B2

- correlação com sobrevida em pacientes axila-positivas
- risco de três vezes mais elevado em axila-negativas
- identifica subgrupos de risco, tumores diferenciados e RE +

p53

- correlação com sobrevida e recidivas em axila-positivas
- correlação com recidiva e com morte precoce em axila-negativas associado a elevada FFS e expressão de c-erb-B2
- identifica subgrupos de risco em tumores RE +

Catepsina

- valor prognóstico (dosagem bioquímica)
- em axila-negativas, níveis elevados associados à aneuploidia relacionam-se a elevado índice de recidivas

pS2

- sua expressão relaciona-se a menor índice de recidivas em pacientes axila-positivas
- valor preditivo na terapêutica hormonal (?)

Fatores de crescimento e seus receptores

- relação com estrógenos e tratamento antiestrógeno
- EGF-R: útil na definição de subgrupos de risco, pacientes axila-negativas e com baixo grau histológico

Angiogênese

- fator promissor mas ainda não comprovado
- poucas series estudadas
- dificuldade de reprodutibilidade de sua quantificação

p-glicoproteína

- valor preditivo da resposta à quimioterapia (?)

Quadro 2

Fator	Baixo risco	Alto risco
Tamanho	menor que 1,0 cm	maior que 3 cm
Tipo histológico/grau	intraductal tubular papilar colóide ductal GI/GII	ductal G/III
Receptores hormonais	positivos	negativos
Proliferação celular	baixa	elevada
Ploidia	diploidia	aneuploidia
c-erb-2/p53	negativos	positivos
Catepsina	baixa	elevada

de biópsias negativas e supérfluas, quando os exames não são realizados em centros com excelente desempenho¹⁹. Para se obter o melhor resultado do método é exigido equipamento de alta resolução, técnica meticulosa, técnicos qualificados, adesão às indicações e judiciosa interpretação, principalmente diante das discretas anormalidades. Vários estudos populacionais prospectivos sugerem que a mamografia preventiva causa 20% a 30% de redução na mortalidade por câncer da mama em mulheres com mais de 50 anos. Tais índices atingiram 50% em populações com total adesão às mamografias de “rastreamento”, quando comparadas aos da população de mulheres não submetidas à mamografia. A maioria das sociedades médicas, americanas e européias, recomenda mamografias anuais ou bianuais associadas ao exame clínico, cada ano, a partir dos 40 anos; e mamografia anual após 50 anos^{14,15}. É desejável a detecção do câncer inicial para que o tratamento seja mais precoce e eficiente permitindo maior duração da sobrevida. A mamografia perde em sensibilidade, antes dos 40 anos, devido a maior densidade. Porém, em mamas densas, mamografias de boa qualidade são capazes de detectar lesões arquiteturais e microcalcificações anormais. Nos últimos anos o mais notável progresso da mamografia foi a possibilidade de ampliação das imagens de lesões e sua localização estereotática. A aspiração com agulha fina para preparações citológicas e para biópsias é indispensável ao diagnóstico das lesões não palpáveis. Em face das biópsias de pequenas quantidades de tecido, incluídas em parafina e radiografadas, aumentaram-se a responsabilidade dos patologistas. Segundo recomendação da “Association of Directors of Anatomic and Surgical

Pathology”, as pequenas lesões não devem ser submetidas à biópsia de congelção, sob pena de se perder material, o que torna problemático o diagnóstico histopatológico²⁶.

Ultra-sonografia da mama

Por enquanto este método não substitui a mamografia no controle populacional do câncer da mama. Mas, não deve ser considerado como exame que só serve para distinguir lesões sólidas de lesões císticas. Os equipamentos de ecografia ultra-sônica de tempo real, usando transdutores de alta frequência, permitem exames mais baratos, de fácil e rápida execução e sem desconforto para a paciente. A US de alta tecnologia permite detectar carcinomas de 1cm e identifica com precisão os tumores benignos. Entretanto, a heterogeneidade estrutural da mama resulta em imagens falso-positivas que aumentam a incidência de biópsias desnecessárias. Também, lesões importantes podem passar despercebidas. Sua limitação na detecção de microcalcificações e na distinção entre algumas lesões benignas e malignas ainda não foram, de todo, superadas. Neste particular a mamografia é superior. A punção de lesões dirigida pela ultra-sonografia é considerável evolução diagnóstica. Um clínico experiente é capaz de reconhecer, pela palpação, tumor benigno de tumor maligno. Desenvolve-se sua aptidão em associação com métodos eficientes como a mamografia e a ultra-sonografia a chance de erro diagnóstico é reduzida ao mínimo. Os dois métodos não se excluem mas se completam na sensibilidade e especificidade diagnósticas. O que é inaceitável na mastologia moderna é a habitual distância dos especialistas em imagens dos conhecimentos

básicos da anatomia patológica das doenças da mama. Sem nenhum julgamento afoito e pré-concebido não duvidamos que muitos radiologistas poucas vezes viram, se é que viram alguma vez, a lesões que, amiúde, citam em seus laudos.

A utilização do efeito Doppler, coadjuvando a ultrasonografia, depende do reconhecimento que os espaços contendo fluidos são avasculares. Assim, a demonstração de fluxo sanguíneo dentro de uma lesão exclui cisto, hematoma, abscesso ou galactocele. A aplicação do Doppler na distinção das lesões benignas das malignas tem sido limitada pela freqüente superposição de imagens comuns às duas lesões. Sinais de Doppler nem sempre são identificados em lesões muito pequenas. Sua eficiência é maior em tumores bem delimitados que revelam fluxo sanguíneo periférico sugerindo natureza maligna. As alterações de fluxo e da forma dos vasos sanguíneos são indícios de malignidade, enquanto fluxo não detectável ou muito baixo é típico de lesões benignas²⁹. O entusiasmo inicial pela Dopplerfluxometria tem cedido lugar a concepções mais realistas. O custo e as limitações deste exame parecem, ainda, limitar seus benefícios. Certamente, o avanço vertiginoso dos métodos físicos de diagnóstico permitirão, em breve, a realização das mais otimistas perspectivas.

Ressonância magnética (RM)

Não utilizada na rotina devido ao alto custo e porque sua sensibilidade e especificidade é a mesma de métodos mais simples. A RM supera a mamografia e a ultrasonografia no diagnóstico de rotura da cápsula de implantes de silicone, sendo esta no momento sua única e precisa indicação. Investigações promissoras, não iniciadas, permitem prever o uso da RM na avaliação da resposta de grande tumores à quimioterapia neoadjuvante.

Investigação de metástases

O antígeno CA 15.3 é marcador sérico incluído entre indicadores de recidivas e de metástases. Entretanto, não tem sensibilidade e custo que justifiquem uso rotineiro. O antígeno está elevado em pequena porcentagem de tumores no estágio clínico I e II, o que restringe sua utilidade. Mesmo no seguimento da doença metastática há restrições devido à concentração sérica variável.

A tentativa de identificação de possíveis metástases, em pacientes no estágio clínico I e II é discutível. A maioria dos métodos tem baixa sensibilidade e o seu preço não é desprezível. Por exemplo, só 1% das pacientes com carcinoma no estágio clínico-cirúrgico I têm cintilografias

óssea ou hepática positivas comparadas com 15% a 25% das pacientes no estágio III²¹.

Em face do câncer localmente avançado são indicados os seguintes exames: cintilografia óssea, ultrasonografia e tomografia do fígado. A TC é mais sensível que a US para o diagnóstico de metástases hepáticas, especialmente, para lesões pequenas. Se a US não é conclusiva obriga-se à realização da TC. A RM é mais dispendiosa e menos sensível que a TC para identificação de metástases. A cintilografia é só aplicável nas metástases ósseas, sendo grosseiro desperdício o uso rotineiro em mulheres que apresentam câncer em estados iniciais.

Tratamento sistêmico do câncer da mama

A toxicidade dos esquemas quimioterápicos é bem conhecida. Ainda que temporários, os efeitos colaterais são inaceitáveis e pioram a qualidade de vida. Não há indícios de indução de novos tumores pelas drogas antineoplásicas. Entretanto, duas novas síndromes foram descritas atribuídas à quimioterapia. Uma delas ocorre anos depois do uso de inibidores da topoisomerase II (doxorubicina e ectoposide), e deve-se a translocações surgidas no cromossomo 11q23. A outra síndrome ocorre 3 a 7 anos depois do uso de alquilantes (ciclofosfamida), devendo-se à deleção e outras alterações dos cromossomos 5 e 7. Essas novas doenças são originadas em pacientes submetidas à quimioterapia de altas doses. Resta saber, portanto, se estes drásticos esquemas serão mais eficientes do que os tradicionais para justificar a grave toxicidade imediata e tardia².

Quem sabe, no futuro, a terapia genética – ao prevenir efeitos iatrogênicos graves – contribuirá para aliviar o sofrimento. As possibilidades de manipulação e de inserção de genes em células humanas têm aberto novos caminhos para o tratamento sistêmico. Estudos iniciais de genes marcadores têm demonstrado exequibilidade e inocuidade da transdução mediada por retrovírus para inserir genes estranhos dentro de células humanas. Investigações clínicas apoiadas em manipulação genética de linfócitos T-imunes e de células de tumores autólogos sugerem o aumento da resistência do hospedeiro. Os planos para o futuro incluem ações preventivas baseadas na clonização de genes que codificam os antígenos associados aos tumores. Vários métodos que permitem aumentar as doses de quimioterápicos estão em investigação. Alguns logo estarão à disposição como os fatores hematopoiéticos de crescimento e de células tronco autólogas (“stem-cells”). Outros estudos prevêm a transferência de genes que codificam as células quimiorresistentes e as quimiossensíveis, permitindo o

tratamento sem adicionar o sacrifício de células normais^{23,20,5,3,8}.

Tamoxifen

As vantagens adjuvantes desse suposto anti-estrógeno são aceitas com poucas restrições. Algumas pacientes abandonam o tratamento devido a efeitos colaterais (ondas de calor, tonturas, cefaléias, mal-estar geral, alterações de enzimas hepáticas). O seu emprego associa-se a ligeiro aumento da incidência do câncer do endométrio na população geral, de 0,7/1000/ano para 2,0/1000/ano, mas são raras as que sucumbem a esta neoplasia secundária²⁷. É possível que este aumento aparente de incidência deva-se à existência de neoplasias endometriais preexistentes¹³. O uso do tamoxifen é plenamente aceitável como endocrinoterapia assessoria porque seus benefícios superam os riscos. No entanto, entre as constatações atuais emergem duas recomendações: pacientes com útero que usam o tamoxifen por 5 anos devem ser, anualmente, examinadas, incluindo ultra-sonografia e aspiração endometrial. E a nosso ver, as investigações prospectivas randomizadas que pretendem a profilaxia do câncer da mama, à custa do uso do tamoxifen, em mulher de risco e com útero parecem-nos discutíveis do ponto de vista ético.

A cirurgia conservadora do câncer da mama

Pertencemos ao numeroso contingente de adeptos da cirurgia conservadora e desapontados com os resultados da cirurgia radical. Embora, conscientes que a mutilação, muitas vezes, é necessária diante da alta incidência de câncer avançado observado em países pouco desenvolvidos como é o nosso. Nossa experiência tem demonstrado⁴ que as cirurgias radicais se associam a aceitável incidência de recidivas locorregionais mas em nada contribuem em relação à sobrevida global em 10 anos. A adoção dos métodos cirúrgicos conservadores, sem dúvida, é um progresso. Endossamos neste particular algumas recomendações que norteiam nossa orientação (quadro 3).

Cirurgia reconstrutiva da mama

Não cabem, pelo teor desta atualização, extensas referências sobre indicações e métodos de cirurgia reconstrutiva da mama pós-cirurgia de câncer. A questão relacionada às vantagens de determinadas técnicas sobre outras é tema controvertido. O consenso está a caminho mas ainda é longínquo. O mais importante é aceitar e transmitir à paciente a noção da inexistência de

Quadro 3
Elegibilidade para a conservação cirúrgica da mama

Boas candidatas:
- tumores menores do que 4 a 5cm
- mamas de volume médio
- margens de ressecção negativas
- pacientes confiáveis
Candidatas discutíveis:
- tumores maiores do que 5cm
- Componente intraductal extenso
Más candidatas:
- Doença multifocal ou multicêntrica
- Microcalcificações suspeitas e difusas
- Margens cirúrgicas francamente comprometidas
- Paciente não confiável para radioterapia
- Radioterapia prévia da mama
- Mulheres grávidas

Observação: Outros fatores prognósticos que incluem a diferenciação do tumor, o índice de proliferação neoplásica e alta expressão de oncogenes podem influenciar negativamente na decisão em aceitar a cirurgia conservadora.

procedimentos reconstrutivos que recriem a mama em sua perfeição anatômica e funcional. A decisão da reconstrução plástica imediata ou posposta é a escolhida em conferência que envolve paciente, mastologista e cirurgião plástico. Não há preceitos que já possam ser adotados de forma consensual.

Gravidez em pacientes com história pregressa de câncer de mama

Ligeira abordagem do tema procede visto o aumento atual da incidência de câncer da mama em mulheres na idade de procriação. As evidências indicam que a história pregressa de câncer da mama não altera o risco de recidivas ou de metástases em face da gravidez posterior ao tratamento³⁰. A conduta aceitável, na época em que vivemos, inclui as seguintes informações¹⁷:

1. O risco de recidivas não se altera com a gravidez.
2. É prudente aguardar alguns anos após o tratamento, (supondo que o risco de recidivas diminui após 2 anos) antes da primeira ou de nova gravidez.
3. Devemos informar e não decidir pela paciente, levando em consideração os conhecimentos atuais

sobre o prognóstico e sobre as chances que poderão alterar o futuro da mãe e de sua família.

Profilaxia do câncer da mama

Quase nada existe. As investigações com tamoxifen e com inibidores da carcinogênese (fenretinide)²⁷ estão em início e já se mostram controversas no nascimento. Os resultados não estarão disponíveis antes da primeira década do próximo milênio. As medidas baseadas em estudos genéticos e epidemiológicos que poderiam implicar em mastectomia profilática ainda são inconsistentes. Só no futuro (distante?) o conhecimento da etiologia do câncer determinará a direção de tão almejada profilaxia.

Progressos nos estudos da histopatologia das lesões proliferativas do epitélio ductal

Um dos grandes avanços no estudo anátomo-clínico das doenças da mama foi a quase total erradicação do termo “displasia mamária”. Esta designação perpetuou, durante décadas, grosseiro erro semântico e histopatológico que resultou em aberrantes implicações terapêuticas. Displasia significa anomalia de desenvolvimento de um órgão ou de um tecido, fenômeno que não ocorre nas alterações do parênquima mamário, especificamente, para as quais esta nomenclatura era destinada. Sob este epônimo juntavam-se diversas modificações estruturais, hoje consideradas fisiológicas. A Sociedade Brasileira de Mastologia, em 1944 propôs nova terminologia que aproximou-se à natureza real de muitas pseudolesões: “alterações funcionais benignas da mama”. Esta designação segundo seus propositores reflete condição clínica que não se relaciona a quadros histopatológicos, não tem conotações com doenças e confere características de evolução benigna. Não estamos plenamente de acordo porque certas alterações funcionais, em verdade, podem caracterizar uma doença quando formam tumores, formas funcionais nodulares, que chegam a exigir biópsia para esclarecimento diagnóstico definitivo. Mas, graças ao empenho daquela Sociedade, finalmente estamos para nos livrar, definitivamente, do delirante cognome: “displasia mamária”.

As novas possibilidades de diagnóstico precoce do câncer, do ponto de vista da imagenologia e da abordagem das lesões pela citoaspiração e pela biópsia dirigida impulsionaram o estudo das lesões epiteliais de risco. A hiperplasia atípica e o carcinoma *in situ* são, possivelmente, fases iniciais das lesões dos ductos terminais

que evoluem para o câncer invasivo. As células epiteliais do sistema ductoalveolar, a depender do seu patrimônio genético, podem responder aos estímulos carcinocinéticos. O processo surgiria com a hiperplasia simples e evoluiria para proliferação desordenada e atípica dentro do ducto para, finalmente, romper as barreiras limitantes e invadir as estruturas vizinhas. Independente do local original, ducto ou ácino, as mudanças anaplásicas estendem-se para as ramificações tubulares alcançando áreas distantes da sua origem antes de revelar sua capacidade destrutiva. O processo evolutivo ocorre em considerável espaço de tempo entre 10 e 20 anos¹⁸. Há duas décadas passadas, essas lesões pré-invasivas eram menos frequentes. Sua incidência explodiu com o advento das mamografias de boa qualidade e das biópsias seletivas, atingindo a 25% dos carcinomas diagnosticados nos países desenvolvidos. A histopatologia identifica diferentes tipos de carcinoma “*in situ*” não só do ponto de vista morfológico, mas também, do ponto de vista prognóstico. Esta diversidade e o reconhecimento de lesões de maior e de menor risco têm dificultado a adoção de protocolos uniformes do tratamento, que aguardam os resultados dos estudos de grandes series para chegarmos ao consenso.

EPÍLOGO

O avanço dos estudos epidemiológicos, das pesquisas experimentais, do conhecimento genético e da biologia molecular, das observações clínicas sugere que a transformação de uma célula ductal normal em uma célula neoplásica não é influenciada em termos de carcinogênese por fatores ambientais. Possivelmente, estes aceleram um processo biogenético já programado. Os resultados das pesquisas indicam que o câncer cresce e dissemina, porque uma simples linhagem celular acumula defeitos em genes que normalmente regulam a proliferação celular. Alterações em outros tipos de genes, muito dos quais aguardam identificação, presumivelmente, facilitam o potencial do tumor para crescer, invadir as estruturas vizinhas e estabelecer metástases a distância. Hormônios e outros fatores ambientais interagindo com células geneticamente alteradas devem facilitar sua proliferação.

O grande desafio da ciência é identificar os indivíduos suscetíveis e afastá-los dos agentes ambientais, que podem ativar as mutações dos genes capazes de transformar uma célula sadia em uma célula maligna. Desta forma, por exemplo, seriam selecionadas as portadoras de genes mutantes de alto risco que ao receber a reposição hormonal no climatério ou contraceptivos

hormonais, teriam maior chance de desenvolver o câncer em suas mamas. Por enquanto isto não é possível.

A despeito das nossas esperanças, o câncer da mama é ameaça de morte. A despeito de todos os esforços o índice de mortalidade não foi reduzido. A despeito do

número crescente de curas ser esperado devido ao diagnóstico precoce o número de novos casos aumenta de forma assustadora. Que os cientistas do novo século descubram os remédios que atenuem o triste impacto do câncer da mama sobre a humanidade.

.....

KEY WORDS

Mastology;
Breast cancer;
Recent progresses.

.....

ABSTRACT

THE RECENT PROGRESSES IN MASTOLOGY

The cancer of the breast is a public health problem. Despite the investment that has been made in diagnostic procedures and treatment approach little has been achieved in long term survival. Otherwise future may be faced with some optimism if is considered the increasing frequency of cases with early breast cancer and better prognosis. Advances in genetics, molecular biology, breast imaging and tumor markers are unequivocal. Our knowledge has considerably improved concerning benign and premalignant epithelial lesions. Breast conserving surgery replaces with advantage old aggressive and mutilant procedures. Radiotherapy is well defined in its methodology. Chemotherapy still wait for more efficient and less toxic drugs. The authors superficially review recent progresses in breast pathology adding personal comments whenever necessary.

.....

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BLACKWELL RE, Gortting JC. Diagnosis and Management of Breast Diseases. pp 135. Blackwell Science. Cambr. Mass., 1996.

2. CARPENTER Jr JT. Medical therapy of invasive breast cancer. In: Blackwell RE, Grotting JC (ed). Diagnosis and Management of Breast Diseases. Blackwell Science. pp 305-316, 1996.

3. CHAUDHARY PM, RONISON IB. Expression and activity of p-glycoprotein a multidrug efflux pump in human hematopoietic stem cells. Cell 1991; 66: 85-94.

4. DE LUCA LA, SCHMITT FC, TRAIMAN P, ANDRADE LM. Considerações sobre o cancer localmente avançado da mama (acrescidas da identificação dos receptores de estrogênios usando anticorpos monoclonais). Rev. Bras. Med. 1993; 4: 216-231.

5. ELIAS AD, AYASH L, ANDERSON KC. Mobilization of peripheral blood cells by chemotherapy and granulocyte-macrophage colony stimulation factor for hematologic support after high-dose intensification for breast cancer. Blood, 70: 3036-3044, 1992.

6. FISHER B, COSTANTINO JP, REDMOND CK. Endometrial cancer in tamoxifen treated breast cancer patients; findings from the NSABP,B14. J. Natl. Cancer Inst. 1994; 86: 527-537.

7. FRASSON A, MARCAL JMB, VENCATO EJ et al. Prevenção do cancer da mama. G.O. 1994; 3: 52-60.

8. Galski H, Sullivan M, Willingham MC. Expression of a human multidrug resistance nDNA (MDR1) in the bone marrow of transgenic mice: resistance to daunomycin-induced leukopenia. Mol. Cell. Biol. 1989; 9: 4357-4363.

9. GASPARINI G, POZZA F, HARRIS AL. Evaluating the potential usefulness of new prognostic and

- predictive indicators in node-negatives breast cancer patients. J. Natl. Cancer Inst. 1993; 85: 1206-1219.
10. GRANT RM. The foremost cancer. Editorial. Cancer 1969; 19: 72-73.
 11. HAYES DF. Atlas of Breast Cancer. Mosby Europe Limited., London, 1993.
 12. HOLLET AI. Breast cancer: change and challenge. Editorial Cancer 1991; 41: 69-71.
 13. JORDAN VC, ASSIKIS VJ. Tamoxifen and endometrial cancer: clearing a controversy. Clin. Cancer Res. 1995; 1: 467-472.
 14. KERLIKOWSKI K, GRADY D, RUBIN SM. Efficacy of screening mammography. JAMA 1995; 273, 149-154.
 15. MARSHALL E. Search for a killer: focus shifts from fat to hormones. Science 1993; 259, 618-619.
 16. MARSHALL E. The politics of breast cancer. Science 1993; 259: 616-617.
 17. MASOOD S. An overview of prognostic factors in breast cancer. Int. Acad. Pathol. 1992; October 20.
 18. O'GRADY LF, LINDFORS KK, HOWELL LP, RIPPON MB. A practical approach to breast disease. Ed. Little, Brown and Company. Boston, 1995.
 19. PILE NS, BERNREUTER WK, RUBIN E. Breast Imaging. In: Blackwell RE, Grotting JC. Diagnosis and Management of Breast Diseases. Blackwell Science. Mass., 149 p., 1996.
 20. PETERS WP. Use of CSF-primed peripheral blood progenitor cells in high-dose chemotherapy studies for metastatic and primery breast cancer. Ann. Oncol. 1992; 3(supp 1); 164, abstract.
 21. RIPPON MB, RYU JK. Invasive breast cancer staging and treatment. In: O'Grady L.F. e col. A Practical approach to breast disease. Little Brown and Company, pp 193-215, 1995.
 22. ROBERTS L. Zeroing in on breast cancer susceptibility gene. Science 1993; 259: 622-625.
 23. ROSENBERG SA. Gene therapy for cancer. JAMA 1992; 268: 2416-2419.
 24. SCANLON EF, OKHEE S, MURTHY SM. Influence of smoking on the development of lung metastases from breast cancer. Cancer 1995; 75: 2693-2699.
 25. SCHMITT FC. Prognostico do cancro da mama: avaliação do impacto de novos métodos face aos factores prognosticos tradicionais. Arqui. Med. 1994; 8: 319-324.
 26. SILVERBERG SG. Pathology Case Review. Breast Pathology. Lippincott-Raven Pub. VI. N.1, May-June 1996.
 27. SORRENTINO BP, BRANDT SJ, BODINE D. Selection of drug-resistente bone marrow cells in vivo after retroviral transfer of human MDRI. Science 1992; 257: 99-102.
 28. STOMPER PC. Mammography. In: Hayes DF, Henderson IC, Wolf E. Atlas of Breast Cancer. Mosby Europe Lim. pp 4.2-4.16, 1993.
 29. TOHNO E, COSGROVE DO, SLOANE JP. Ultrasound diagnosis of breast diseases. Churchill Livingstone, pp70, 1994.
 30. VON SCHOULTZ E, JOHANSON H, WILKING N, RUTQUIST LE. Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. J. Clin. Oncol. 1995; 139: 430-434.

Endereço para correspondência:

Laurival A. De Luca
Rua das Plumas 100
18607-270 - Botucatu - SP



Régis Resende Paulinelli
Ruffo de Freitas Júnior
Marise Amaral R. Moreira

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

PUNÇÃO POR AGULHA FINA NO DIAGNÓSTICO DE NÓDULOS MAMÁRIOS PALPÁVEIS: DESCRIÇÃO DAS DIFERENTES TÉCNICAS E SUA IMPORTÂNCIA

Rev bras Mastol 1998; 8:157-163

UNITERMOS

Câncer de mama;
Diagnóstico;
Citologia;
Punção por agulha.

RESUMO

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é um método diagnóstico de grande importância na avaliação de tumores benignos e malignos da mama. Sua associação ao exame físico e à mamografia constitui a base do reconhecimento das neoplasias mamárias (diagnóstico tríptico). Este trabalho descreve as diferentes técnicas de diagnóstico citológico por agulha fina, desde a sua evolução histórica até seus detalhes técnicos, e enfatiza a sua importância, vantagens e desvantagens.

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) tem sido exaustivamente estudada nas últimas sete décadas, tendo sido utilizada para o diagnóstico citológico de tumores em diversas áreas do organismo: medula óssea, baço, linfonodos, mamas, tireóide, glândulas salivares e outras². A PAAF tornou-se popular por ser um método econômico, conveniente, seguro e muito eficaz¹⁴. O sucesso deste procedimento depende de dois pontos fundamentais: da experiência do patologista e da destreza do clínico na coleta do material². Talvez seja esse último, o motivo para o surgimento de tantas técnicas diferentes para a execução de um mesmo método.

Embora a punção e a aspiração de tumores tenham sido relatadas anteriormente na literatura, Martim e Ellis (1930) foram os primeiros a empregá-las nas lesões da mama. Eles utilizavam, para esse fim, agulhas de grosso calibre e incisavam a pele sob anestesia local para facilitar a penetração da agulha¹². Stewart (1933)

utilizou extensamente o método, com o qual diagnosticou 2.500 casos de tumores malignos, dentre estes 500 casos de câncer de mama¹⁸. Martim e Stewart (1936) escreveram a respeito das limitações e vantagens da aspiração dos tumores¹. Infelizmente a técnica não foi amplamente aceita na época, pelo medo de causar a implantação de células neoplásicas no trajeto da agulha.

Foram os escandinavos (1950) que iniciaram a prática da punção aspirativa sistematicamente, utilizando-se de agulhas mais finas, menos traumáticas, dispensando o uso de anestesia¹⁴.

Franzen (1960) deu outro grande impulso à PAAF ao desenvolver um dispositivo, posteriormente, modificado pela Cameco Company, que permitia pressionar o êmbolo da seringa com maior facilidade, o que torna mais fácil a aspiração⁴.

A partir de 1981, no Instituto Curie, na França, foi preconizada a utilização de uma nova técnica, onde a agulha era introduzida no tumor sem que houvesse aspiração. Assim as células penetravam na agulha por capilaridade²⁰.

Em 1989, foi desenvolvido o dispositivo de auto-vácuo, onde uma mola é adaptada entre a seringa e seu êmbolo, possibilitando a pressão necessária para a aspiração das células, com uma comodidade maior para o médico. Esse dispositivo foi testado em ratos, com resultados satisfatórios, e encontra-se atualmente sendo testado em mulheres, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás e no Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás^{5,7}.

Parece conveniente também citar a recente criação de um dispositivo na Holanda, conhecido como Dynacyt, onde o vácuo é criado através de um sistema descartável, composto por uma seringa e uma mola interna. Apesar de prático, o Dynacyt esbarra na dificuldade de acesso e no preço elevado quando comparado a outros métodos.

DESCRIÇÃO DAS TÉCNICAS

PAAF convencional

Para a realização da PAAF, a paciente é acomodada em decúbito dorsal, com o membro superior elevado no nível da nuca, e é feita a assepsia do local a ser puncionado.

A punção é realizada com uma agulha hipodérmica descartável de 25 x 7 mm (22 G), acoplada a uma seringa simples de 10 ou 20 ml. O nódulo é fixado com a mão não dominante e a agulha, introduzida na lesão com a mão dominante. A seringa é apreendida entre os dedos indicador e médio da mão dominante, enquanto a superfície interna do êmbolo é tracionada pelo polegar e o anular. São efetuados vários movimentos de vaivém, buscando várias áreas do tumor, enquanto procura-se manter a pressão negativa de aspiração constante (figura 1). Após o material ser visto na canopla da agulha, o êmbolo é vagarosamente solto, desfazendo-se a pressão negativa no interior da seringa, e todo o conjunto é retirado. Neste ponto, desconecta-se a agulha da seringa e aspira-se ar. A agulha é reconectada e o êmbolo da seringa é impulsionado em direção às lâminas de vidro previamente preparadas. Os esfregaços são feitos espalhando-se o material depositado sobre as lâminas, com a ajuda de outra lâmina posicionada entre 10 e 45 graus^{1,2,19}.

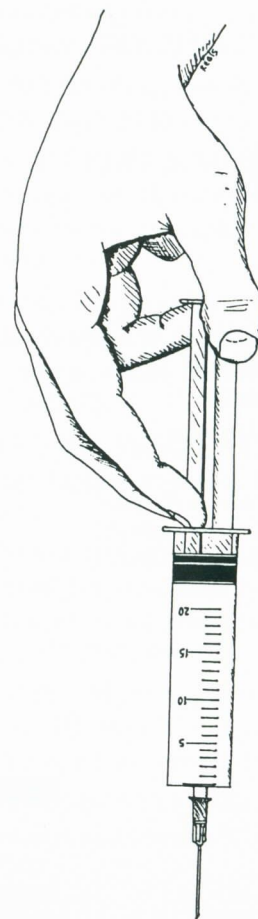


Figura 1 – PAAF pelo método convencional.

PAAF por pistola

O material utilizado consiste de uma seringa descartável de plástico de 10 ou 20 ml e uma agulha hipodérmica descartável de 25 x 7 mm (22 G), acopladas à pistola de Cameco (também conhecida como dispositivo de apreensão de seringa).

Após a fixação do nódulo com a mão não dominante, o dispositivo empunhado pela mão dominante penetra a pele, atingindo a lesão. A seguir, é feita pressão na pistola de Cameco e, conseqüentemente, a tração do êmbolo, gerando pressão negativa no interior da seringa. Tenta-se manter uma aspiração tão constante quanto possível e realizam-se movimentos de vaivém em leque interessando a área tumoral (figura 2). Após as manobras, o êmbolo da seringa é aliviado suavemente, permitindo que a pressão no interior da seringa retorne ao normal. Retira-se o dispositivo do local da lesão, desconecta-se a agulha e enche-se a seringa com ar. A agulha é recolocada na seringa e o material coletado é depositado sobre lâminas de vidro através da propulsão do êmbolo, e, posteriormente, faz-se o esfregaço^{11,16}.

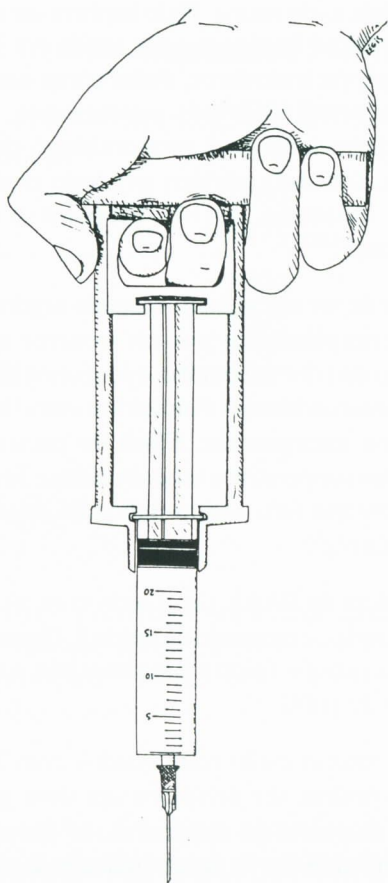


Figura 2 – PAAF utilizando a pistola de apreensão de seringa (Cameco).

Citopunção por capilaridade

Nesta técnica, utiliza-se apenas uma agulha fina 21 G a 23 G, empunhada diretamente com os dedos polegar e indicador da mão dominante (figura 3).

O tumor é imobilizado com a mão não dominante e, a agulha, introduzida na lesão com a outra mão, percorre toda a extensão do tumor com movimentos de vaivém em leque. A aspiração não é aplicada nesta técnica, sendo que o material desgarrado é coletado no lúmen da agulha por capilaridade. A agulha é removida da lesão e conectada a uma seringa com ar. O material no seu interior é colocado sobre uma lâmina de vidro, procedendo-se a seguir um esfregaço com outra lâmina^{8,15,20}.

PAAF por autovácuo

O dispositivo de autovácuo consiste de uma mola de aço inoxidável com sete espirais ativas, adaptada a

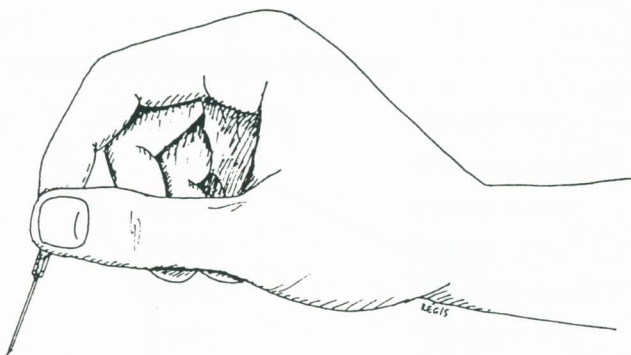


Figura 3 – Citopunção pelo método de capilaridade.

uma seringa descartável de 5 ml. A mola possui 5 cm de comprimento e 15 mm de diâmetro externo. É confeccionada com fio de aço de 1 mm de diâmetro, que promove uma constante de 600 g/cm e força final de 1,5 kg/f. O conjunto é conectado à agulha 25 x 7 mm (22 G).

A mola de aço é adaptada ao êmbolo, cobrindo dois terços do mesmo. Este conjunto é colocado na seringa, fixando-se a mola entre a parte posterior final do êmbolo e as abas laterais da seringa.

Antes de iniciar o procedimento, a mola é comprimida entre a seringa e o êmbolo, e a agulha introduzida na pele até atingir a lesão. Quando a tensão sobre a mola é desfeita, esta se estende, retraindo o êmbolo e criando um vácuo dentro da seringa (figura 4). Movimentos de vaivém em leque e de rotação são realizados, a fim de se alcançar diferentes áreas do tumor. Antes da agulha ser removida da lesão, ela é cuidadosamente desconectada da seringa, evitando que as células, que ocupam o lúmen da agulha, sejam sugadas para o interior da seringa.

Após o relaxamento da mola, a agulha é retirada da lesão e reconectada à seringa. O material contido na agulha é expelido sobre lâminas previamente limpas, pressionando-se o êmbolo. Em seguida, realiza-se um esfregaço do material com a ajuda de outra lâmina^{5,7}.

Preparação para o exame citológico

Uma vez realizado o esfregaço, o mesmo deve ser fixado adequadamente ou seco ao ar, conforme a técnica de coloração que será utilizada posteriormente. Para a fixação podem ser usados o álcool a 95% ou algum outro

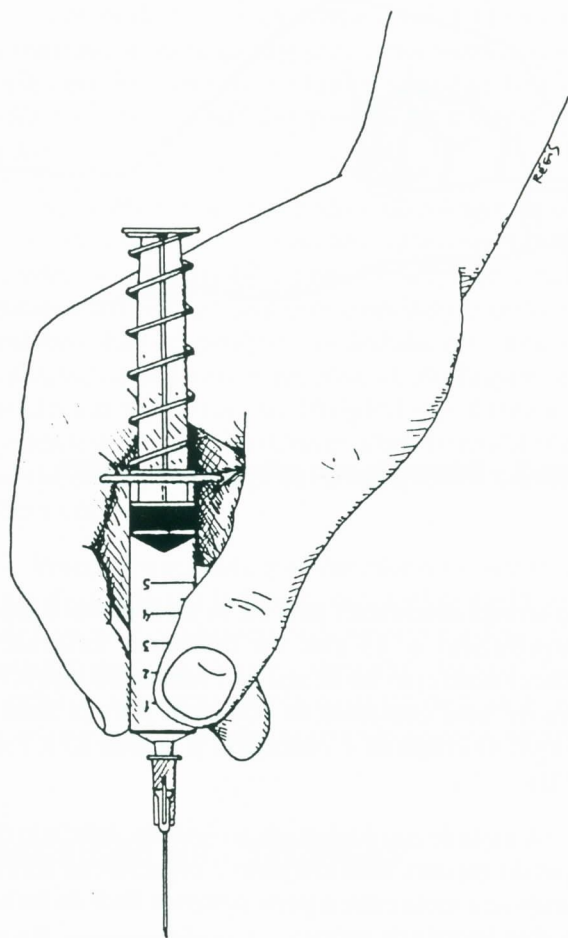


Figura 4 – PAAF com a utilização do dispositivo de auto-vácuo.

fixador apropriado (álcool-éter, Cytospin, Papafix, etc.) e encaminhado ao citopatologista. É importante que, principalmente nos locais mais secos, a fixação seja feita de imediato, uma vez que, a fixação inadequada pode levar a artefatos que interferem na leitura citológica.

As lâminas podem ser coradas pelos métodos: Hematoxilina-Eosina, Papanicolaou, Diff-Quick, ou May-Grunwald-Giemsa (os dois últimos métodos são empregados quando objetiva-se uma leitura rápida das lâminas, após serem secas ao ar). O esfregaço corado é observado ao microscópio óptico por um examinador experiente^{7,11,17}.

ACURÁCIA DA PAAF

A punção por agulha fina em mastologia tem como finalidade diagnosticar doenças malignas e benignas,

sólidas ou císticas da mama. Pode também ser terapêutica nas lesões císticas benignas e ser usada em linfonodos axilares ou supraclaviculares, assim como nas possíveis recidivas locorregionais pós-mastectomia. A grande vantagem deste método é proporcionar, de maneira econômica, um diagnóstico precoce dos nódulos mamários, evitando, assim, biópsias e cirurgias desnecessárias^{6,9,13,14}.

Apesar de ser um método bastante seguro, algumas pequenas complicações podem ocorrer com certa frequência, como dor temporária e pequenos hematomas. São raríssimos os acidentes maiores tais como hematomas volumosos ou pneumotórax. Casos de pacientes muito agitados e não cooperativos ou com diátese hemorrágica podem representar uma contra-indicação relativa para a punção aspirativa^{2,6}.

A eficácia da PAAF, de acordo com as diferentes técnicas utilizadas, é mostrada na tabela 1. Quando a PAAF é associada ao exame físico e à mamografia, sua acurácia aproxima-se de 100%^{3,10}.

Vários fatores estão relacionados com a acurácia do PAAF e podem ser divididos em dois grupos: os decorrentes da coleta do material e, os decorrentes da leitura citológica. A curva de aprendizado é, certamente, o fator mais importante e está relacionado com ambos os grupos.

Dentre os fatores relacionados com a coleta estão: a técnica utilizada para a punção, o tamanho do tumor, sua localização e sua consistência. Já, em relação, especificamente, à leitura citológica, devem sempre ser lembrados a qualidade do material, a presença de artefatos, aspirados muito hemorrágicos e o tipo da lesão.

A respeito da técnica utilizada, através de um estudo *in vitro*, foi demonstrado que a mesma interfere na acurácia, sendo que a agulha deve ser fina (21 G a 23 G) e o número de passagens pelo tumor deve ser no mínimo de 10. Não obstante, até o momento, apesar de existirem várias técnicas de punção, a eficácia entre elas ainda não foi testada de maneira prospectiva e aleatória. Assim, resta a nós, no momento, comparar a diferença entre as técnicas através de estudos não controlados (tabela 1).

A opção pelo uso de um ou de outro método, atualmente, é baseada exclusivamente na preferência pessoal do puncionador, de acordo com sua habilidade e sua familiaridade com a técnica. Entretanto, algumas características específicas de cada técnica devem ser lembradas, as quais também podem auxiliar na escolha do material e do dispositivo.

Tabela 1
Acurácia da PAAF de acordo com o uso das diferentes técnicas

Método	Amostra	Sensibilidade	Especificidade	Referência
Convencional	464	98%	94%	Wolberg e col. ¹⁹
	1868	95,2%	96,5%	Howat e col. ⁹
	1875	93,2%	99,5%	Nicosia e col. ¹³
Pistola	1094	87,3%	99,3%	Sharifah e col. ¹⁶
	1995	96%	99%	Sneige e col. ¹⁷
Capilaridade	74	56%	97%	Freitas Neto e col. ⁸
	214	97%	100%	Pompeu e col. ¹⁵
Autovácuo	42	97%	100%	Freitas Jr. e col. ⁶

A PAAF a mão livre é um método barato, simples e eficiente, mas que apresenta certo grau de dificuldade em sua realização^{1,6,19}. A tração do êmbolo com os dedos é, geralmente, incômoda e dolorosa para o puncionador, podendo desviar sua atenção quanto ao direcionamento da agulha.

A pistola de Cameco foi desenvolvida para facilitar a execução do exame. Apesar de seu fácil manuseio, esse método distancia o nódulo da mão do examinador, diminuindo sua sensibilidade tátil e, por vezes, assusta a paciente pelo seu tamanho, o que pode torná-la menos colaborativa com o exame⁶.

Os defensores da técnica de capilaridade alegam ser este um método simples, barato e eficaz, além de diminuir o trauma do tecido puncionado e reduzir o número de amostras sanguinolentas. O contato mais próximo com a mama permite também uma sensibilidade tátil maior do examinador durante a coleta²⁰.

Já, o dispositivo de autovácuo é capaz de criar uma pressão de aspiração negativa constante, permitindo que o examinador concentre sua atenção no direcionamento da agulha. Além disso, esse dispositivo tem a metade do tamanho da pistola de Cameco e é vinte vezes mais leve. Tudo isso facilita a sensibilidade tátil do examinador e produz menor impacto emocional na paciente^{6,7}. Em um estudo realizado em ratos, a PAAF, através do autovácuo, proporcionou também uma celularidade maior no estudo microscópico⁵.

No presente, o dispositivo de autovácuo está sendo comparado à pistola de Cameco, em mulheres, através de um estudo prospectivo randomizado, no Hospital das Clínicas da UFG e no Hospital Araújo Jorge da ACCG. Somente após o término deste estudo, poderemos apontar com maior segurança as vantagens e peculiaridades do dispositivo de autovácuo.

KEY WORDS

Breast cancer;
Diagnosis;
Cytology;
Fine needle biopsy.

SUMMARY

FINE NEEDLE CYTOLOGY IN THE DIAGNOSIS OF BREAST LESIONS: DESCRIPTION OF THE DIFFERENT TECHNIQUES AND THEIR IMPORTANCE

Fine needle aspiration cytology (FNAC) is currently very important to the evaluation of benign and malignant tumours of the breast. The FNAC combined to the physical examination and mammography, are the basis of the diagnosis of breast lesions (triple assessment). This paper presents the different techniques of FNAC; their historical development; their technical details, their importance, and their advantages and disadvantages.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AZEVEDO CLB. Aspiração com agulha fina como método de diagnóstico do câncer de mama. J Bras Ginec 1988; 98: 493-495.
2. CROSBY JH. The role of fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis and management of palpable masses. J Med Assoc G A 1996; 85: 33-36.
3. DIXON JM, ANDERSON TJ, LAMB J et al. Fine needle aspiration cytology, in relationship to clinical examination and mammography in the diagnosis of a solid breast mass. Br J Surg 1983; 71: 593-596.
4. FRANZEN S, GIERTZ G, ZAJICEK J. Cytologic diagnosis of prostatic tumors by transrectal aspiration biopsy. Br J Urol 1960; 32: 193-196.
5. FREITAS Jr R, GIRALDO PC, RETTORI O et al. Fine needle aspiration biopsy of solid tumours by auto-vacuum system: a study in rats. Eur J Surg Oncol 1992; 18: 605-607.
6. FREITAS Jr R, FREITAS MEDC, MOREIRA MAR, SOUZA JA. Punção aspirativa por agulha fina em lesões palpáveis de mama. GO Atuais 1995; 4: 11-15.
7. FREITAS Jr R, HAMED H, MILLIS RR et al. Punção aspirativa por agulha fina de lesões mamárias usando dispositivo de auto-vácuo. Rev bras Mastol, 1996; 6: 126-128.
8. FREITAS NETO AA, KUBERT S, BARRETO E et al. Cytology by capillarity and anatomopathological diagnosis of solid breast tumors. Rev Paul Med 1992; 110: 209-212.
9. HOWAT AJ, STRINGFELLOW HF, BRIGGS WA et al. Fine needle aspiration cytology of the breast. A review of 1868 cases using the cytospin method. Acta Cytol 1994; 38: 939-944.
10. KAUFMAN Z, SHPITZ B, SHAPIRO M et al. Triple approach in the diagnosis of dominant breast masses: Combined physical examination, mammography, and fine-needle aspiration. J Clin Oncol 1994; 56: 254-257.
11. KEMP C, VALENTE CA, TERREIRO LM et al. Fine needle aspiration biopsy in diagnosis and treatment of breast pathology. A review. Rev Paul Med 1992; 110: 118-123.
12. MARTIM HE, ELIS EB. Biopsy needle puncture and aspiration. Ann Surg 1930; 92: 169-181.
13. NICOSIA SV, WILLIAMS JA, HOROWITZ AS et al. Fine needle aspiration biopsy of palpable breast lesions. Review and statistical analysis of 1875 cases. Surg Oncol 1993; 2: 145-160.
14. NOVELLINO P, CARNEIRO PCA, SILVA EA et al. Valor da punção aspirativa com agulha fina nas afecções malignas da mama. Folha Med 1989; 99: 253-257.
15. POMPEU DL, SANCHEZ ALR, CARIELLO MB et al. Citopunção mamária por capilaridade – Técnica de análise e eficácia do método. Rev Bras Ginecol 1989; 5: 82-87.
16. SHARIFAH NA, HAYATI AR, FRED A MEAH FRCS et al. Fine needle aspiration cytology of the breast: an analysis of 1094 aspirates. Malay J Pathol 1993; 15: 53-58.

17. SNEIGE N. Fine-needle aspiration of the breast: A review of 1995 cases with emphasis on diagnostic Pitfalls. *Diag Cytopathol* 1993; 9: 106-112.
18. STEWART FN. The diagnosis of tumors by aspiration. *Am J Pathol* 1933; 9: 901-912.
19. WOLBERG WH, TANNER MA, LOH WY. Fine-needle aspiration for breast mass diagnosis. *Arch Surg* 1989; 124: 814-818.
20. ZAJDELA A, ZILLHARDT P, VOILLEMOT N. Cytological Diagnosis by fine needle sampling without aspiration. *Cancer* 1987; 59: 1201-1205.

Endereço para correspondência:

Ruffo de Freitas Júnior

Alameda das Rosas, 533 - Setor Oeste

74110-060 - Goiânia - GO



José Eduardo Nestarez
 Marco Antônio de Castro Corrêa
 Angélica Braz Simões
 Maria Lucia Marin Cominotti
 Elci Barreto
 José Alberto Vieira Rosa

*Trabalho realizado no Hospital e
 Maternidade-Escola Vila Nova
 Cachoeirinha de São Paulo.*

ADENOMA PLEOMÓRFICO DA MAMA

Rev bras Mastol 1998; 8:164-166

UNITERMOS

Adenoma pleomórfico;
 Diagnóstico;
 Tratamento.

RESUMO

Adenoma pleomórfico da mama é neoplasia primária, benigna e rara, que apresenta características morfológicas semelhantes aos tumores primários originados em glândulas salivares. Neste trabalho é relatado o caso de paciente de 81 anos de idade com diagnóstico de adenoma pleomórfico da mama. Devido a alta frequência de diagnósticos "falso-positivos" para malignidade em exames intra-operatórios de congelamento, já realizou-se no passado mastectomias desnecessárias. A paciente foi submetida à setorectomia com margens cirúrgicas livres e encontra-se no momento sem sinais clínicos e radiológicos de recidiva local. O aspecto histológico e o perfil imunohistoquímico comprovando a dupla população celular, foram compatíveis com a hipótese morfológica de adenoma pleomórfico da mama.

INTRODUÇÃO

Adenoma pleomórfico da mama (ou tumor misto da glândula mamária) é rara neoplasia primária benigna; com características morfológicas semelhantes aos tumores primários originados em glândulas salivares que pode ser interpretado sob o ponto de vista clínico, radiológico e anatomopatológico como uma condição maligna da mama^{1,2,4}.

A classificação histológica dos tumores da mama, segundo Organização Mundial da Saúde (WHO – 1981), atribui esta entidade como uma subvariante histológica do papiloma intraductal benigno³.

O adenoma pleomórfico da mama incide em mulheres com ampla faixa etária, com pico entre 5ª e 6ª décadas de vida (apenas dois casos foram relatados no sexo masculino). A apresentação clínica mais comum é de massa palpável em localização justa-areolar, que mede de 0,8 a 4,5 cm no maior eixo, (em média 2 cm de diâmetro), com freqüente associação a derrame papilar serossanguinolento^{1,4}.

Os estudos retrospectivos dessa lesão apontam alta frequência de diagnósticos "falso-positivos" para malignidade em exames intra-operatórios de congelamento, em decorrência da existência de diagnósticos diferenciais, dentre os quais, carcinomas infiltrantes,

carcinomas metaplásticos e sarcomas primários da mama³.

Os métodos anatomopatológicos complementares, muitas vezes, tornam-se necessários para definir a histogênese e o comportamento clínico-biológico desta neoplasia^{1,2,3,4}.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente G.M.N., 81 anos, atendida no ambulatório de mastologia do Hospital e Maternidade-Escola Vila Nova Cachoeirinha (Hospital Municipal Dr. Mario M Altenfelder), com queixa de descarga papilar sanguinolenta, há uma semana, em mama esquerda.

Antecedentes pessoais: menarca aos 13 anos, primeiro filho aos 21 anos, gesta 2, para 2, amamentou em ambas as mamas por um período de 1 ano e 5 meses, menopausada há 25 anos, sem antecedentes familiares para câncer de mama.

Ao exame físico: encontramos à palpação da mama esquerda um espessamento em quadrante súpero-medial, próximo à aréola, com ponto do gatilho às 11 horas, onde foi caracterizada descarga papilar sanguinolenta e abundante, espontânea, unilateral e uniductal. Axilas e fossas supraclaviculares encontravam-se livres.

A análise citológica do fluxo papilar revelou presença de grande quantidade de células espumosas, algumas multinucleadas em meio a grande quantidade de hemácias íntegras e lisadas, além de polimorfonucleares parcialmente degenerados – achados citológicos compatíveis com elementos de ectasia de ductos mamários.

A mamografia revelou presença de nódulo de contornos parcialmente definidos, com calcificações grosseiras, localizado em quadrante súpero-medial de mama esquerda, prolongando-se à papila por espessamento, sugerindo dilatação ductal. Demais parâmetros sem anormalidades.

A paciente foi submetida à setorectomia de mama esquerda, com retirada de nódulo e de ductos dilatados em bloco, verificando-se saída de secreção esverdeada em abundância. O exame intra-operatório de congelação foi inconclusivo, com orientação anatomopatológica para se aguardar os cortes histológicos em parafina.

A análise histológica revelou lesão parcialmente circunscrita por uma pseudocápsula espessa, esclerótica, delimitando grande quantidade de estruturas ductais de

tamanhos e lúmens variados e formações trabeculares com dupla camada celular; por entre estroma mixóide, com áreas de transição abrupta, com formação de elementos mesenquimais heterólogos, cartilagenosos e ósseos. Adjacente ao nódulo, em interface não encapsulada, observou-se papilomatose intraductal benigna, com ectasia ductal, metaplasia apócrina e áreas de hiperplasia epitelial.

Com o objetivo de caracterizar a entidade adenoma pleomórfico, bem com sua dupla camada celular tubular, foi realizado estudo imunoistoquímico.

A pesquisa revelou imunopositividade para as citoqueratinas AE₁/AE₃ e CAM_{5.2} em elementos epiteliais, os quais também expressaram positividade para EMA (antígeno de membrana epitelial). O componente mioepitelial da lesão expressou imunopositividade para proteína S₁₀₀ e HFF₃₅ (actina músculo específica). O componente estromal apresentou imunopositividade para vimentina (filamento intermediário do citoesqueleto das células de linhagem mesenquimal), proteína S₁₀₀ e HHF₃₅, evidenciando, a provável capacidade de diferenciação estromal heteróloga do componente mioepitelial da lesão.

COMENTÁRIOS

Adenoma pleomórfico é neoplasia benigna primária incomum na mama humana^{1,2,3,4} que apresenta grande semelhança histológica com tumores similares das glândulas salivares, os quais são freqüentes em incidência^{1,2,3,4}.

Em termos embriológicos e morfológicos devemos considerar a glândula mamária como uma “glândula salivar modificada”, com elementos epiteliais e conjuntivos análogos, como por exemplo, as estruturas acinares, as quais apresentam dupla população celular. Desta forma, é perfeitamente possível a ocorrência desta entidade na mama¹.

Curiosamente, o adenoma pleomórfico é a neoplasia mais freqüente em mamas caninas, representando cerca de 50% dos tumores mamários dessa espécie³.

Acredita-se que essas lesões representam papilomas intraductais modificados pela intensa proliferação do componente mioepitelial, com metaplasia estromal, e diferenciação multipotencial para tecidos muscular, cartilagenoso e ósseo. São fortes indícios desta derivação, a localização justa-areolar da lesão, a presença de descarga papilar serossanguinolenta e a identificação histológica de papilomas intraductais mais ectasia ductal na periferia do tumor^{1,2,3,4}.

Clinicamente, o adenoma pleomórfico apresenta-se como um núcleo solitário, de localização justa-areolar, freqüentemente associado a descarga papilar serossanguinolenta^{1,2,3,4}.

A mamografia comumente apresenta calcificações grosseiras sem indícios precisos de malignidade⁴. Todavia, quando essa lesão é submetida a exame intra-operatório de congelação, é extremamente freqüente o "over" diagnóstico de malignidade¹. Em decorrência disso, foram realizadas mastectomias desnecessárias em cerca de 50% dos tumores estudados retrospectivamente¹.

O tratamento de escolha é a excisão cirúrgica com margens livres evitando a recidiva local⁴.

A natureza benigna da lesão é confirmada pela identificação da dupla população celular do componente ductal, com a constante presença das células mioepiteliais, além da ausência de atipias celulares e do baixo índice mitótico^{1,2,3,4}.

O exame de imunoistoquímica é de grande valor para o diagnóstico; a de diferenciação do componente mioepitelial é evidenciada pelo método, através da positividade para a proteína S₁₀₀ nos elementos heterólogos do estroma (cartilagem, osso).

A paciente encontra-se em controle anual há dois anos, sem sinais clínicos e radiológicos de recidiva local.

KEY WORDS

Pleomorphic adenoma;
Diagnosis;
Treatment.

ABSTRACT

PLEOMORPHIC ADENOMA OF THE BREAST

Pleomorphic adenoma of the human female breast is a primary neoplasm, benign and rare, that presents similar morphological characteristics to the primary tumors of the salivary glands. A case of pleomorphic adenoma occurred in a female 81-year-old. Because the high frequency of the "false-positives" diagnosis to malignancy, it is common to perform mastectomy in this condition. This patient was treated by the tumorectomy with free margin and she has not until this moment radiological or clinical signs of local recurrence. The histological aspect and immune-histochemical profile confirming the double cellular population where compatible with the morphological hypothesis of pleomorphic adenoma of the human female breast.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BALLANCE WA, RO JY, ROMSDAHL MG. Pleomorphic adenoma (benign mixed tumor) of the breast. American Journal Clinic Pathology, 1990; 93: 795-801.
2. MORAN CA, SUSTER S, CARTER D. Benign mixed tumors (pleomorphic adenomas) of the breast. The american journal of surgical pathology. 1990; 14(10): 913-921.
3. ROSEN PP, OBERMAN HA. Tumors of the mamary gland: Armed forces institute of pathology, Washington, D. C. 1992; 71-72.

4. SOREIDE JA, ANDA O, ERIKSEN L, HOLTER J, KJELLEVOLD KH. Pleomorphic adenoma of the human breast with local recurrence. Cancer 1988; 61: 997-1001.

Endereço para correspondência:

José Eduardo Nestarez
Rua Cardoso de Almeida, 788, 15º andar, conj. 154
05013-001 - São Paulo SP



Benedito Borges da Silva
Celso Pires Ferreira Filho
Maria das Graças Moraes Moura

Trabalho realizado no Ambulatório
Central do INAMPS de Teresina.

TUBERCULOSE MAMÁRIA

Rev bras Mastol 1998; 8:167-170

UNITERMOS

Mama;
Tuberculose;
Mastite.

RESUMO

A tuberculose mamária é rara. A incidência relatada varia entre 0,25% e 4,5% de todas as doenças mamárias tratadas cirurgicamente. Três casos de mastite tuberculosa são relatados neste trabalho. Duas pacientes apresentaram mastite tuberculosa disseminada com múltiplas fístulas e uma a forma nodular da doença. Em todas as pacientes, o diagnóstico foi realizado através da biópsia da lesão com exame histológico. Todas receberam quimioterapia antituberculosa com excisão da lesão na forma nodular.

INTRODUÇÃO

A mastite tuberculosa é doença rara, correspondendo, segundo Hale e col.³, a não mais que 700 casos descritos na literatura até 1985.

Acomete quase que exclusivamente a mulher, no período reprodutivo, entre 20 e 40 anos³. É extremamente rara no sexo masculino, ocorrendo em apenas 4% dos casos⁴.

Historicamente, a primeira descrição da doença coube a Sir Astley Cooper, em 1829, que descreveu a mastite tuberculosa como "inflamação escrafulosa nos seios de mulheres jovens". Desde então, têm havido numerosos relatos sobre a doença, sendo os mais recentes na África e Índia, onde a doença ainda é prevalente.

A mama é notadamente resistente à tuberculose, à semelhança dos músculos esqueléticos e do baço. O advento de novas drogas antituberculosas tem permitido tratamento médico eficaz e contribuído para a redução da incidência da doença.

APRESENTAÇÃO DE CASOS

Caso 1

M.R.S., do sexo feminino, 19 anos de idade, negra, procedente do Maranhão, procurou o Setor de Ginecologia do Ambulatório Central do INAMPS - Teresina (PI), em agosto de 1985, com queixas de mastalgia e abscessos

na mama esquerda, referindo início da doença 2 meses após último parto e no período de lactação. Não possuía antecedentes pessoais e/ou familiares de tuberculose pulmonar.

Ao exame físico, constatou-se a presença de múltiplas fístulas disseminadas por toda a mama e axila esquerda, drenando material purulento (figura 1).

A radiografia simples do tórax foi normal, o PPD apresentou reação intensamente forte (20 mm) e o estudo histopatológico da biópsia da lesão mostrou infiltrado granulomatoso com caseificação central.

Com esse resultado, a paciente foi encaminhada ao Setor de Pneumologia, onde recebeu quimioterapia antituberculosa, apresentando cura ao final do tratamento.

Caso 2

A.M.C., do sexo feminino, branca, 54 anos de idade, procedente de Teresina (PI), procurou o Setor de



Figura 1 – Paciente de 19 anos de idade portadora de mastite tuberculosa esquerda disseminada com múltiplas fístulas (caso 1).

Ginecologia do Ambulatório Central do INAMPS em junho de 1986, com queixa de mastalgia e abscessos em mama direita. Não possuía antecedentes de tuberculose pulmonar.

Ao exame físico, observou-se a presença de múltiplas fístulas em mama direita com extensão à axila e retração mamária (figura 2).

Dentre os exames realizados, a radiografia do tórax foi normal, o PPD apresentou reação intensamente forte (19 mm), sendo o diagnóstico comprovado pelo exame histológico da lesão, que mostrou granuloma tuberculoso. Mediante esse resultado, foi encaminhada ao Setor de Pneumologia para quimioterapia antituberculosa.

Caso 3

J.R.F., do sexo feminino, 70 anos de idade, cor parda, procedente do interior do Piauí, procurou o Setor de Ginecologia do Ambulatório Central do INAMPS, em outubro de 1988, com queixas de mastalgia e nódulo na mama esquerda.



Figura 2 – Paciente de 54 anos de idade portadora de mastite tuberculosa direita com múltiplas fístulas e retração mamária. (caso 2).

Ao exame físico, detectou-se a presença de nódulo de 2,5 cm, localizado em prolongamento axilar da mama direita, com edema de pele, assumindo aspecto “peau d’orange” (figura 3).

A mamografia sugeriu mastite carcinomatosa, a radiografia simples do tórax foi normal, o PPD reação intensamente forte (17 mm) e o exame histológico da biópsia confirmou o diagnóstico de tuberculose mamária.

A conduta terapêutica, mediante confirmação diagnóstica, limitou-se à exérese do nódulo previamente realizada para exame histopatológico, seguida de terapia medicamentosa.

DISCUSSÃO

A mastite tuberculosa é uma entidade rara causada pelos bacilos ácido-resistentes de *Mycobacterium tuberculosis*. Desde que foi descrita pela primeira vez, em 1829, por Sir Cooper, até 1985, não mais que 700 casos foram descritos na literatura³. Azzopardi¹ observou que a incidência varia de 0,25% a 4,5% de todas as doenças mamárias tratadas cirurgicamente. Na Índia, a incidência foi descrita por Dharkar e col.² variando entre 1% e 4,5%;

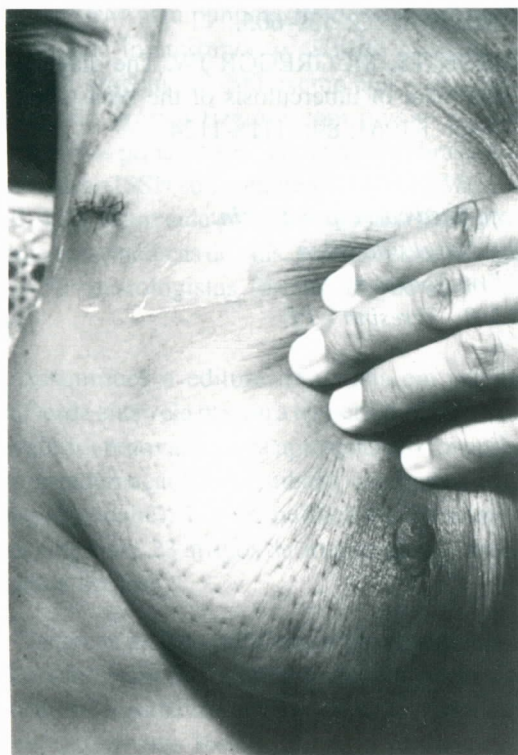


Figura 3 – Paciente de 70 anos de idade com tuberculosa mamária direita, forma nodular com edema de pele indistinguível de carcinoma (caso 3).

entretanto, nos países desenvolvidos corresponde a menos de 0,1% de todas as doenças mamárias estudadas histologicamente³.

Acomete quase com exclusividade mulheres, principalmente no período reprodutivo, entre 20 e 40 anos de idade³, sendo mais vulneráveis à infecção as que se encontram na fase de lactação⁴. O acometimento da mama masculina é extremamente raro, tendo sido observado em 4% de uma série de 439 casos relatada por Morgen⁴.

Apesar de ambas as mamas serem suscetíveis à infecção, a bilateralidade é rara, relatada por Wilson e McGregor⁵, em apenas 3% das pacientes com mastite tuberculosa. Para Dharkar e col.² é invariavelmente secundária, sendo em geral iniciada através da disseminação linfática retrógrada a partir de linfáticos axilares e cervicais comprometidos e raras vezes de sítio pulmonar primário. Alguns autores relatam que, na população indiana, a tuberculose primária da mama é decorrente da infecção, via canalicular, proveniente de lactentes portadores de tuberculose de tonsilas palatinas².

No exame clínico, o achado mais comum é de nódulo único na mama, acompanhado com maior frequência de mastalgia do que o carcinoma mamário². A apresentação de nódulo mamário com edema de pele, assumindo aspecto de “peau d’orange” torna o quadro da tuberculose mamária indistinguível do carcinoma. Todavia, a associação de mastite tuberculosa e câncer mamário ocorre somente em 5% dos casos². A segunda apresentação mais frequente, ao contrário da anterior que é mais comum em pacientes idosas, é a de tuberculose mamária disseminada, na qual os tubérculos são encontrados por toda a extensão da mama com múltiplas fístulas. O envolvimento dos linfonodos axilares ocorre em 50% a 75% dos casos, o que fortalece a hipótese de Cooper (1829) que postulava ser o comprometimento mamário secundário a extensão linfática retrógrada a partir de focos primários da doença em linfonodos da região cervical, mediastinal, paraesternal e axilar².

Com relação ao diagnóstico, a comprovação bacteriológica através de cultura é positiva somente em 25% dos casos⁴. A inoculação em cobaia não é prática, ficando a confirmação diagnóstica definitiva reservada à biópsia da lesão e exame histológico, cujo estudo mostra a presença de infiltrado granulomatoso com caseificação central.

O principal diagnóstico diferencial a ser levado em consideração é o carcinoma; entretanto, devemos lembrar de outras doenças mamárias como a necrose gordurosa, a mastite de células plasmáticas, o abscesso periareolar, a actinomicose e a blastomicose.

O tratamento da tuberculose mamária apresenta duas fases, antes e após o advento de drogas antituberculosas. Antes dos tuberculostáticos, o tratamento era praticamente cirúrgico, com excisões, drenagens e cirurgias tão amplas quanto a mastectomia, como preconizava Wilson e McGregor⁵, na tentativa de evitar as recidivas, tão comuns com ressecções menores. Contudo, o consenso atual é de que a melhor terapia deve incluir drenagem de abscesso, exérese de nódulo e

quimioterapia antituberculosa (rifampicina, etambutol e isoniazida).

O prognóstico, mediante conduta terapêutica adequada, é excelente como aconteceu com as pacientes relatadas neste trabalho, todas curadas ao final do tratamento.

KEY WORDS

Breast;
Tuberculosis;
Mastitis.

ABSTRACT

TUBERCULOSIS OF THE BREAST

Tuberculous mastitis is rare. The reported incidence ranges from 0.25% to 4.5% of all surgically treated breast disease. Three cases of tuberculous mastitis are reported in this paper. Two patients presented disseminated tuberculous mastitis with multiples fistulas and one the nodular type of the disease. In all patients the diagnosis was made by biopsy of the lesion with histological examination. All patients received antituberculous chemotherapy with removal of lesion in the nodular type of the disease.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AZZOPARDI JF. Problems in breast pathology. Philadelphia: WB Saunders 1979; 399-400.
2. DHARKAR RS, KANHERE MH, VAISHY ND et al. Tuberculosis of the breast. J Indian Med Assoc 1968; 50: 207-209.
3. HALE JA, PETERS GN, CHEEK JH. Tuberculosis of the breast. Rare but still existent. Am J Surg 1985; 150: 620-624.

4. MORGAN M. Tuberculosis of the breast. Surg Gyn Obst 1931; 53: 539-605.
5. WILSON TS, MCGREGOR JW. The diagnosis and treatment of tuberculosis of the breast. Can Med Assoc J 1963; 89: 1118-1124.

Endereço para correspondência:

*Benedito Borges da Silva
Rua Wilson Soares nº 95
64052-310 - Teresina - PI*



Alfredo Carlos S. D. Barros
Ricardo A. Boff

Rev bras Mastol 1998; 8:171-172

A Revista Brasileira de Mastologia foi fundada em 1991 por Antonio Figueira Filho, então presidente da SBM. Foram seus primeiros editores, além do mesmo, Henrique M. Salvador Silva e Jairo Coelho Júnior.

Nesses anos passou por uma série de modificações de padrão editorial, mas sempre manteve-se como órgão oficial da SBM para publicações de caráter científico. A periodicidade ininterrupta, o elevado nível de texto, a expressiva tiragem – 3.000 exemplares – e a excelência de produção gráfica fizeram com que se consolidasse como uma das principais revistas médicas brasileiras. Está cadastrada no ISSN sob o número 01404-8058 e indexada no LILACS. É enviada para os sócios da SBM, para todas as bibliotecas médicas do país, para os assinantes pagantes e para 55 mastologistas formadores de opinião de 15 países.

Assumimos a editora da revista em setembro de 1995. Desde então ela passou a ter periodicidade trimestral, seu estilo foi renovado e sua apresentação foi aprimorada (nova encadernação com lombada quadrada e impressão em papel couchê). Foram publicados 11 números: 56 artigos originais, 23 artigos de atualização, 11 editoriais e 22 relatos de caso.

Todos os artigos publicados passaram pela análise do Conselho Editorial, auxiliado quando necessário pelo Conselho Consultivo, em sistema de "peer-review". Alguns artigos não foram aceitos e foram devolvidos aos autores por não se enquadrarem nas características da revista.

Por falta de espaço, até o momento, estão aprovados e aguardam oportunidade de publicação os seguintes artigos:

Estudo randomizado comparando drenagem *versus* não drenagem da cavidade cirúrgica em ressecções de lesões benignas da mama
Juarez Antonio de Sousa e col.

Linfoma primário de mama
Damásio Macedo Trindade e col.

Úlcera de Marjolin da região mamária
Roberto Hoskel Azoubel e col.

Mastite granulomatosa
Florian S. de Souza Neto e col.

Carcinoma apócrino da mama. Relato de caso
Afonso Celso P. Nazário e col.

Conhecimentos sobre mamografia por mulheres que freqüentam o Serviço de Radiologia da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro
Augusto Vasconcellos Vieira e col.

Carcinoma ductal *in situ*
Gustavo Antonio de Souza e col.

Avanços no controle da náusea e vômito relacionados à quimioterapia antineoplásica
Augusto Mota e col.

Lesões mamárias não palpáveis: quando não biopsiar?
Antonio L. Frasson e col.

Câncer de mama: importância da avaliação genética
Carla Milan e col.

Alterações genéticas em fibroadenomas
Mariana Lopes dos Santos e col.

Míase por *Dermatobia hominis* simulando mastite periductal
Gil Facina e col.

Aspiração semi-rotativa de nódulo de mama
Adelino de Souza Filho e col.

Tumor filodes
Joaquim Araujo Neto e col.

Fístula mamária
Antonio S. S. Figueira Filho e col.

Miofibroblastoma de mama
Gil Facina e col.

É possível o aleitamento materno após a cirurgia plástica redutora da mama?
Marcos Ricardo Jaeger e col.

Cirurgia conservadora no câncer de mama
Raco Yule Queiroz

Tamoxifen: farmacologia, efeitos estrogênicos e potencial carcinogênico
Alcides Ferreira Santos

Tumores carcinóides mucinosos da glândula mamária
Horácio M. Scigliano

Estamos reinventando a roda?
Matti Aapro

Linfonodo sentinela no câncer de mama
Alfredo Carlos S. D. Barros e col.

Acompanhamento de pacientes tratadas de câncer de mama: importância da avaliação do peso corporal e do comportamento alimentar
Luiz Alberto Barcellos Marinho e col.

A Oncomastologia
Antonio Figueira Filho

Ao finalizar nosso período como editores da revista sentimos a agradável sensação de missão cumprida. As dificuldades foram inúmeras, especialmente de ordem financeira, visto que todas as despesas com produção, edição e postagem foram sempre cobertas exclusivamente pela venda de publicidade.

Mas não faltou colaboração. Temos que ressaltar e agradecer a valiosa contribuição dos autores brasileiros, o apoio dos anunciantes; a participação do redatores, Afonso Celso P. Nazário e Mucio Diniz Pontes, e dos membros dos Conselhos Editorial e Consultivo, presididos respectivamente por Henrique M. Salvador Silva e Antonio Figueira Filho. Agradecemos, ainda, o empenho da competente equipe da Lemos Editorial e Gráficos Ltda e o dedicado serviço de secretaria de Eliana Martinez.

Aos futuros editores da Revista Brasileira de Mastologia, nossos votos de felicidade e de sucesso crescente.

Alfredo Carlos S. D. Barros
Ricardo A. Boff

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

EDITORIAL

APELO POR UMA ORIENTAÇÃO MELHOR ÀS PACIENTES

Shahla Masood

ARTIGOS ORIGINAIS

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DE LESÕES MAMÁRIAS POR CORE BIOPSY

Soraya Zhouri Costa e Silva, Alexandre de Almeida Barra, Antônio do Rosário Leite, Maria Tereza Maia Penido, Indelécio Garcia Chaves

CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* DA MAMA

Lorusso C., Orti R., Wernicke M., Dorn V., Corrao F., Ciarmatori S., Testa R., Guixa H.

TÉCNICA CIRÚRGICA COM FINALIDADE DE ABOLIR SEROMA PÓS-MASTECTOMIA

Sérgio Ferreira Juaçaba, Jerônimo de Paula Rebouças Chagas, Igor Moreira Veras, Hiveline Cortez Freire

RELAÇÃO DA HISTÓRIA FAMILIAR EM PRIMEIRO GRAU COM CÂNCER DE MAMA

Rafael Marques de Souza, Rafael Defferrari, Anderson Rech Lazzaron, Luciana Scherer, Álvaro A. Borba, Antônio L. Frasson

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

CÂNCER DE MAMA NO HOMEM

Flávio Rocha Gil, Gerli Silva Araújo, Nilmara de Medeiros, Maria Aparecida Q. F. Pereira, Selma Silva Araújo, Sergio Zerbini Borges, Fernando de Miranda Henriques

INFLUÊNCIAS HORMONAIS SOBRE AS MODIFICAÇÕES MAMÁRIAS NO CLIMATÉRIO

Teresa Cristina Andrade de Oliveira, Técia M. de Oliveira Maranhão

CARCINOGENESE BIOMOLECULAR EM MASTOLOGIA

Orlando Silva Telles

RECENTES AQUISIÇÕES EM MASTOLOGIA

Laurival A. De Luca, Fernando C. Schmitt, Regina Paula Zambotti, Heloísa Maria De Luca, Paulo Traiman

PUNÇÃO POR AGULHA FINA NO DIAGNÓSTICO DE NÓDULOS MAMÁRIOS PALPÁVEIS: DESCRIÇÃO DAS DIFERENTES TÉCNICAS E SUA IMPORTÂNCIA

Régis Resende Paulinelli, Ruffo de Freitas Júnior, Marise Amaral R. Moreira

RELATOS DE CASO

ADENOMA PLEOMÓRFICO DA MAMA

José Eduardo Nestarez, Marco Antônio de Castro Corrêa, Angélica Braz Simões, Maria Lucia Marin Cominotti, Elci Barreto, José Alberto Vieira Rosa

TUBERCULOSE MAMÁRIA

Benedito Borges da Silva, Celso Pires Ferreira Filho, Maria das Graças Moraes Moura

NOTA DOS EDITORES

Alfredo Carlos S. D. Barros, Ricardo A. Boff