

REVISTA BRASILEIRA
DE

Mastologia

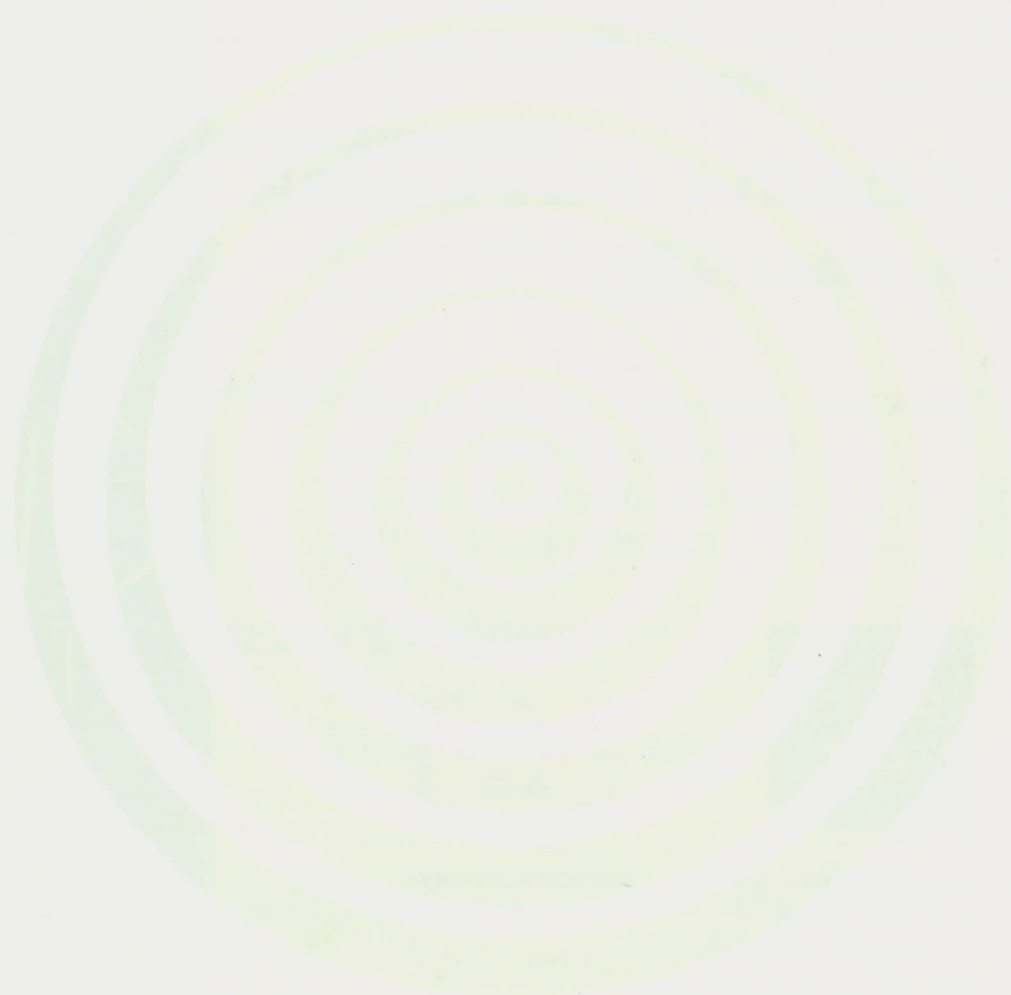
4

3

2

1

2000



Volume 10 © Número 1 © Março 2000



A comparação faz a diferença

TAXOTERE[®]

DOCETAXEL

CÂNCER DE MAMA
METASTÁTICO

EFICÁCIA SUPERIOR
AO PADRÃO.⁽¹⁾

TAXA DE RESPOSTA GLOBAL
(P=0,012)

60%
AT

DOXORRUBICINA
+ TAXOTERE[®]

47%
AC

DOXORRUBICINA
+ CICLOFOSFAMIDA

(1). NABHOLTZ, J. M. et al. Doxorubicin and docetaxel (AT) is superior to standard doxorubicin and cyclophosphamide (AC) as 1st line CT for MBC: randomized phase III trial. *Breast Cancer Res. Treat.*, 57(1):84, 1999.

Vide informações completas para prescrição.

Aventis Pharma Ltda.

A fusão da Hoechst Marion Roussel e Rhodia Farma.
Av. das Nações Unidas, 18001 • CEP 04795-900 • São Paulo • SP
www.aventispharma.com.br • www.medicalservices.com.br
Medical on Line 0800-168041



Aventis

ONCOLOGY



REVISTA BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia
Departamento Científico de Associação Médica Brasileira



EDITORES

Afonso Celso Pinto Nazário
Vinícius M. Budel

EDITORES-ADJUNTOS

Bruno Ferrari
Cesar Cabello dos Santos
Paulo Maurício S. Pereira

REDATORES

Juvenal Mottola Jr.
Luís Gerk de Azevedo Quadros
Maria Aparecida Cardoso

CONSELHO EDITORIAL

Presidente

Alfredo Carlos S. D. Barros

Ana Lucia Rezende Gomes
Brás Martorelli
Delcio Scandiuzzi
Flavio Franco Montoro
Gabriel de Almeida Júnior
Gil Facina
Gilberto N. Ericksen
Guilherme B. Castro
João Bosco Silveira
José A.C. Cavalheiro
José Luiz Esteves

José Roberto Filassi
Luis Antonio Brondi
Luis Antonio L. Silveira
Marcos Ceccato
Maria Cristina Andrade
Maria Inês M. Fabrício
Mauricio Sena Martins
Miguel T. Teixeira Leite
Paulo César Cará
Ricardo Mazzei
Vera Barreto
Wilmar J. Manoel

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Fundador: Alberto L. M. Coutinho

Diretoria

Presidente

Alfredo Carlos S. D. Barros

Vice-presidentes

Licurgo Bastos Júnior

Luiz Henrique Gebrim

Maciel O. Matias

Regis Sales Azevedo

Sérgio Hatschbach

Secretário-geral

Carlos Ricardo Chagas

Secretário-adjunto

Jorge V. Biazus

Tesoureiro-geral

Pedro Aurélio O. do Carmo

Tesoureira-adjunta

Lenise Omena Gama

CONSELHO DELIBERATIVO

Presidente

Henrique M. Salvador Silva

COMISSÃO CIENTÍFICA

Presidente

Ézio Novais Dias

Revista Brasileira de Mastologia

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Fundador: Antonio S.S. Figueira Filho

Volume 10 Número 1 Março de 2000

Produção Editorial e Impressão

Lemos Editorial & Gráficos Ltda.

Rua Rui Barbosa, 70 – CEP 01326-010 – São Paulo, SP

Diretor-presidente: Paulo Lemos

Diretora executiva: Silvana De Angelo

Vice-presidente de negócios: Idelcio D. Patrício

Produção editorial: Lilian Brazão

Diagramação: Rogério Richard

Revisão: Ana Elis N. de M. Andrade e

Marcia Regina Alves Felipe

Assinaturas

Sociedade Brasileira de Mastologia

Rua Álvaro Alvim, 37 – GRS 726/727

CEP 20031-010 – Centro – Rio de Janeiro, RJ

Telefax: (0XX21) 262-7306

E-mail: sbmasto@domain.com.br

Circulação: Trimestral

Tiragem: 3.000 exemplares



REVISTA BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Volume 10

Número 1

Março de 2000

EDITORIAL

1 TERAPÊUTICA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E RISCOS DE CÂNCER MAMÁRIO

Antonio Franco Montoro

ARTIGOS ORIGINAIS

3 MAMOCINTILOGRAFIA COM SESTAMIBI-^{99m}Tc NO DIAGNÓSTICO DE LESÕES DE MAMA

Mariana da Cunha Lopes de Lima, Donaldo Cerci da Cunha, Elba Cristina Sá de Camargo Etchebehere, Hans Wolfgang Halbe, Edson de Oliveira Miguel, Celso Darío Ramos, Allan de Oliveira Santos, Fabiana Bianchini de Barros, Edwaldo Eduardo Camargo

10 ESTUDO DE FASE II DO USO DE PACLITAXEL E GENCITABINA COMO TRATAMENTO DE RESGATE NO CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO

André M. Murad, Rodrigo C. Guimarães, Bruno C. Aragão, Antônio O. Scalabrini-Neto, Vitor H. Rodrigues, Renata Garcia

17 FLUXO PAPILAR: ESCORE CLÍNICO PARA SELEÇÃO DE PACIENTES COM RISCO PARA CARCINOMA DE MAMA

Heitor Ricardo Cosiski Marana, Ângelo do Carmo da Silva Matthes, Luciano Antonio Ribeiro Spina, Francisco Cyro Campos de Prado Filho, Joaquim Moraes Sarmento Filho, Jurandyr Moreira de Andrade

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

22 ASPECTOS ATUAIS DA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DO CÂNCER DE MAMA

Yuri Diniz Debs, Farid Buitrago Sánchez, Cláudia C. D. Carvalho, Selma Silva Araújo, Maria A. Q. Freitas Pereira

28 DERRAME PAPILAR: ABORDAGEM E CONDUTA

Maria Letícia Leone Rocha, Bruno Lemos Ferrari, Roberto César Cancela Silva, Henrique M. Salvador Silva

37 A DETECÇÃO DE DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA: UM NOVO FATOR PROGNÓSTICO?

Auro del Giglio, Ana Rita Burgos

RELATOS DE CASO

43 ANGIOSSARCOMA DE MAMA

Abmael Silvério da Silva, Juarez Antônio de Sousa, Ruffo de Freitas Júnior, Rosane Silva C. de Araújo, Roberto César de Conti, Marise A. Rebouças Moreira

46 HIPERPLASIA PSEUDO-ANGIOMATOSA DO ESTROMA MAMÁRIO

Roberto Hoskel Azoubel, Ana Claudia Imbassahy, Marluce Rodrigues Oliveira, Mário Caymmi Gomes

49 MELANOMA CUTÂNEO DE MAMA SUBMETIDO À BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA E TRATAMENTO CIRÚRGICO COM REPARAÇÃO IMEDIATA

Renato S. de Oliveira Filho, Ivan D. A. de Oliveira Santos, Lydia Masako Ferreira, Miguel Sabino Neto, Élvio Bueno Garcia, Andréa Arnault Moreira

NORMAS EDITORIAIS

I. INFORMAÇÕES GERAIS

A *Revista Brasileira de Mastologia* é uma 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:

Vinícius M. Budel

Editor da Revista Brasileira de Mastologia

Av. Candido Hartmann, 528 – Curitiba, PR - CEP: 80730-440

Telefax: (0XX41) 336-1243

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. Devem ser também gravados e apresentados em disquete, mencionando-se o nome do arquivo e do software utilizado e a versão.

Devem vir acompanhados de carta do autor principal, autorizando a sua publicação e com a sua assinatura e a de todos os co-autores. O artigo passa a ser propriedade da revista e as opiniões emitidas nos trabalhos são de responsabilidade única dos autores.

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
- Keywords

d) Quarta página

Carta do autor principal, autorizando a sua publicação e com sua assinatura e a de todos os co-autores.

e) 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 por suas respectivas numerações datilografadas em elevado. Para apresentação das referências, é necessário que sejam seguidos os exemplos abaixo:

a) artigos em periódicos

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

Obs.: Quando houver 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: WB 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.

d) referência de trabalho apresentado em evento

TARRICONE V, NOVAES SP, PINTO RC, PETTI DA. Tratamento conservador do câncer de mama. XI Congresso Brasileiro de Mastologia. Foz de Iguaçu; 1998.

e) referência de trabalho de autoria da entidade

AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION. Mammographic criteria for surgical biopsy of nonpalpable breast lesions. Report of the AMA Council on Scientific Affairs. Chicago: American Medical Association. 1989; 9-20.

f) referência de tese

NARVAIZA DG. Expressão do antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) no epitélio da mama de usuárias e não usuárias de anticoncepcional hormonal combinado oral. São Paulo: 1998. Tese de Mestrado, UNIFESP-EPM.

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, e as despesas com eventual reprodução de fotografias coloridas correrão por conta dos autores. Os desenhos em traço precisam ter qualidade profissional para permitir sua reprodução.

V. PONTOS A CONFERIR

Antes de enviar seu artigo para publicação, verifique os seguintes pontos:

1. Na primeira página, consta serviço em vez de titulação
☐ sim ☐ não
2. O resumo está de acordo com o *abstract* ☐ sim ☐ não
3. Os unitermos estão de acordo com os *keywords*
☐ sim ☐ não
4. Na terceira página, consta o título em inglês ☐ sim ☐ não
5. A carta de autorização para publicar o artigo, com a assinatura do autor e co-autores, foi enviada ☐ sim ☐ não
6. A divisão de tópicos está correta ☐ sim ☐ não
7. Referências:
 - a) O número de referências está correto ☐ sim ☐ não
 - b) Todos os artigos citados no texto estão presentes nas referências ☐ sim ☐ não
 - c) Todos os artigos presentes nas referências estão citados no texto ☐ sim ☐ não
 - d) Os artigos estão digitados de acordo com as normas da RBMA ☐ sim ☐ não
 - e) Os artigos estão em ordem alfabética ☐ sim ☐ não
8. Tabelas
 - a) As legendas das tabelas são auto-explicativas ☐ sim ☐ não
 - b) As tabelas apresentam autores que não estão presentes nas referências ☐ sim (acrescentar nas referências) ☐ não
9. Figuras e fotos
 - a) As legendas são auto-explicativas ☐ sim ☐ não
 - b) Todas as figuras/fotos estão citadas(os) no texto e vice-versa ☐ sim ☐ não
10. Os valores numéricos (principalmente porcentagens) estão calculados corretamente ☐ sim ☐ não



TERAPÊUTICA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E RISCOS DE CÂNCER MAMÁRIO

Rev bras Mastol 2000; 10: 1-2



Antonio Franco Montoro

A terapêutica de reposição hormonal (TRH) nas pacientes em menopausa constitui assunto extremamente controvertido entre profissionais médicos, especialmente ginecologistas que estimulam sua prática, e cancerologistas e mastologistas que desaprovam seu uso indiscriminado. Esse conflito repercute entre as mulheres em climatério, gerando temores e ansiedade em algumas e demonstrações de superioridade e auto-suficiência em outras.

Na busca de um consenso, a prestigiosa revista inglesa *The Lancet*, associada ao Instituto Europeu de Oncologia de Milão e a Escola de Saúde Pública da Universidade de Harvard, Boston, promoveu recentemente (junho/1999), em Milão, sob a presidência de Umberto Venoresi, um congresso específico, visando discutir os diferentes aspectos da TRH sob os prismas do seu mecanismo de ação, suas implicações nos sintomas da menopausa, na osteoporose e nas doenças cardiovasculares, assim como os riscos potenciais de câncer nela envolvidos.

Durante o encontro, foram discutidos os aspectos clínicos e epidemiológicos de grupos populacionais sob TRH, administrada por via oral, transdérmica, tópica, intranasal ou por implante subcutâneo. Foram também abordados os sintomas típicos da menopausa, como fogachos, suores noturnos, atrofia vaginal, dispareunia, perturbações urinárias, etc., com a constatação do efeito benéfico provocado pela TRH e a inegável melhoria na qualidade de vida das pacientes.

Em relação à osteoporose, houve o reconhecimento do benefício promovido pela TRH, durante a sua vigência, quando administrada às pacientes nas décadas de 60 e 70 anos, tanto para a prevenção quanto para o tratamento da redução da massa óssea e o conseqüente risco de fraturas. Quanto às moléstias cardiovasculares, não é clara a relação de causa e efeito com a TRH, embora seja inequívoca a redução da doença coronariana nas pacientes sem passado cardíaco.

Na avaliação dos riscos de câncer associados à TRH, as maiores atenções do Congresso foram dirigidas à incidência do carcinoma mamário. Foi destacado o fato de que cerca de 1 milhão e meio de novos cânceres sejam diagnosticados anualmente entre as mulheres dos países desenvolvidos, mais de 80% das quais já em menopausa. O câncer de mama é o mais comum, com estimativa de 422

mil casos, que exibem riscos mais elevados nas pacientes com menarca precoce e menopausa tardia.

Fundamentado em pesquisa realizada pelo "Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer" (CGHFBC), comparando os dados obtidos por meio de 51 estudos epidemiológicos de 21 países, em 52.705 mulheres com câncer de mama e 108.411 não atingidas pela doença, em artigo já publicado na Lancet (vol. 350-Oct 11, 1997), tal estudo foi reanalisado, reapresentado e amplamente discutido em Milão. O trabalho reuniu dados de pacientes em pós-menopausa, com data conhecida da menopausa, das quais 17.830 haviam recebido TRH por algum tempo. A média da idade, ao iniciar a terapêutica, foi 48 anos, e 34% das usuárias haviam utilizado a TRH por cinco ou mais anos. Informações epidemiológicas complementares incluíram a idade na época do diagnóstico, o tempo decorrido após a menopausa, o índice de massa corporal, a paridade e a idade da mulher no nascimento de seu primeiro filho.

As conclusões relatadas pelo CGHFBC indicam que o uso da TRH esteve associado a uma elevação de mais de 14% no risco de câncer mamário, índice homogêneo entre os 51 estudos do grupo. O aumento do risco foi predominantemente observado nas usuárias atuais, nas quais a elevação do risco cresceu de 2% a 3% para cada ano de uso. De um modo geral, a TRH durante 1 a 2 anos não promoveu aumento significativo do risco. Depois de cinco anos do término da TRH, seus efeitos sobre o risco de câncer de mama desapareceram. Foi também constatada pelo estudo do CGHFBC que as neoplasias associadas ao uso da TRH exibiram menor grau de agressividade, com doença limitada à mama e maior taxa de sobrevida. Esse fato encontra explicações, tanto no diagnóstico mais precoce logrado pela maior vigilância nas mulheres expostas à TRH, quanto no reconhecimento do melhor prognóstico apresentado pelos tumores de dependência hormonal, que é caracterizado pelo alto teor de positividade dos receptores de estrógenos e de progesterona.

O estudo epidemiológico mais recente (1999) relatado em Milão, proveniente da Suécia, inclui cerca de 3 mil portadoras de câncer de mama e mostrou uma elevação do risco de câncer em uma proporção de 1,65 para as usuárias *versus* não-usuárias de prescrições, contendo estrógenos ou estrógenos + progestágenos. Foi também verificada uma tendência estatisticamente significativa de elevação do risco com a duração crescente do uso da TRH.

Ao abordarem a TRH em mulheres com história pregressa de câncer de mama, as conclusões do Congresso foram extremamente cautelosas. Embora reconhecendo o efeito benéfico promovido pelo bloqueio dos estrógenos naturais, em termos de recorrência da doença e sobrevida das pacientes, o relatório final estabelece que os levantamentos epidemiológicos atuais são ainda insuficientes para indicar ou condenar tal procedimento e cita, como exemplo, seis séries com 490 pacientes sob reposição hormonal, nas quais as taxas de recidiva da moléstia variaram entre 0% e 19%, com índices de mortalidade oscilando de 0% a 6%, quando comparadas às mulheres não submetidas à TRH. Finalmente, em uma postura que lembra o ato de Pôncio Pilatos ao lavar as mãos no julgamento de Cristo, o relatório recomenda aos médicos que a reposição hormonal não seja iniciada senão depois de uma entrevista com as pacientes interessadas, que devem ser alertadas a respeito das incertezas atuais quanto aos riscos da TRH.



Mariana da Cunha Lopes de Lima
 Donaldo Cerci da Cunha
 Elba Cristina Sá de Camargo
 Etchebehere
 Hans Wolfgang Halbe
 Edson de Oliveira Miguel
 Celso Darío Ramos
 Allan de Oliveira Santos
 Fabiana Bianchini de Barros
 Edwaldo Eduardo Camargo

*Serviço de Medicina
 Nuclear do Departamento
 de Radiologia da Faculdade
 de Ciências Médicas da
 Universidade Estadual de
 Campinas (Unicamp) e
 Disciplina de Ginecologia e
 Obstetrícia da Faculdade de
 Medicina de Marília.*

MAMOCINTILOGRAFIA COM SESTAMIBI-^{99m}Tc NO DIAGNÓSTICO DE LESÕES DE MAMA

Rev bras Mastol 2000; 1: 3-9

UNITERMOS

Sestamibi-^{99m}Tc;
 Mamocintilografia;
 Câncer de mama.

RESUMO

Determina-se a sensibilidade e a especificidade da mamocintilografia com sestamibi-^{99m}Tc (MS) no diagnóstico de pacientes com lesão mamária ou axilar suspeita. Foram estudadas 54 pacientes (idade média de 50,5 anos), com diagnóstico de tumor palpável ou achado mamográfico suspeito. Dez minutos após a injeção venosa de 740 MBq de sestamibi-^{99m}Tc, foram obtidas imagens nas projeções laterais e oblíquas posteriores das mamas e anteriores das axilas. Os estudos foram graduados quanto à intensidade (discreta, moderada ou acentuada) e padrão da captação (homogêneo ou heterogêneo e focal ou difuso). As pacientes foram, então, submetidas à punção aspirativa com agulha fina ou exérese da lesão, sendo os dados cintilográficos comparados ao anátomo-patológico. A MS apresentou captação anormal em 34 pacientes, das quais 29 tinham anátomo-patológico de carcinoma de mama e 5 de doença benigna. Em 18 pacientes, a captação foi homogênea e difusa e, em 2, foi difusa e heterogênea; o exame anátomo-patológico em todas foi de afecção benigna. A MS apresentou sensibilidade de 100%, especificidade de 80%, valores preditivos positivo de 85,3% e negativo de 100%. Em conclusão, a MS foi muito sensível e de grande valor na prática clínica diária, auxiliando no diagnóstico de lesões suspeitas de mama e axila, palpáveis ou não.

INTRODUÇÃO

A neoplasia de mama é um dos tumores mais freqüentemente diagnosticado, sendo que, aproximadamente, 180 mil novos casos ocorrem nos Estados Unidos, anualmente²⁰. Para reduzir-se a mortalidade, as mulheres devem ser submetidas a exame físico e à mamografia anuais após os 50 anos e sempre que surgirem lesões mamárias ou axilares, descobertas no exame clínico ou complementar (mamografia, ultra-sonografia ou ressonância nuclear magnética).

A mamografia é um método de excelente resolução e alta sensibilidade (80% a 90%), quando associada ao exame clínico¹⁸, porém de baixo valor preditivo positivo (menor que 35% nos Estados Unidos)¹⁹. Portanto, a mamografia não pode ser sempre usada para diferenciar lesões benignas de malignas, embora seja ainda o método de escolha¹⁸.

A ultra-sonografia, quando realizada em equipamentos de alta qualidade, pode ser útil nas pacientes pré-menopausadas, em que a mamografia tem menor sensibilidade. Entretanto, seu uso de rotina é ainda controverso, visto que não é um método confiável para detectar lesões malignas em estágios iniciais¹⁴, além de depender muito da habilidade do especialista que realiza o exame.

A ressonância nuclear magnética, além de apresentar baixo valor preditivo positivo e especificidade na caracterização tecidual da lesão, tem alto custo e menor disponibilidade¹⁹.

A avaliação das axilas também é muito importante no diagnóstico e prognóstico das pacientes¹⁸.

As pacientes com lesão mamária ou axilar suspeita devem ser seguidas a curtos intervalos e eventualmente submetidas à punção aspirativa com agulha fina. A punção aspirativa, embora menos invasiva que a biópsia excisional, pode ser inadequada para o diagnóstico precoce de neoplasia, e as amostras podem ser inconclusivas¹⁸.

Os métodos diagnósticos complementares poderiam ser úteis na complementação dos procedimentos diagnósticos existentes e poderiam eliminar biópsias e disseções axilares desnecessárias.

A detecção de lesões mamárias tem sido feita com diferentes radiofármacos em medicina nuclear, tais como 2-flúor-2-desoxiglicose-¹⁸F (FDG-¹⁸F); 21-flúor-16- α -etil-19-norprogesterona-¹⁸F; 16- β -flúor-moxestrol-¹⁸F; metionina-¹¹C; ϵ -17- α -iodo-vinilestradiol-¹³¹I; vários anticorpos monoclonais marcados com índio-111, iodo-123 ou tecnécio-99m; análogos do tamoxifeno marcados;

octreotida-¹¹¹In; enxofre coloidal-^{99m}Tc; pertecnetato-^{99m}Tc; dextrano-^{99m}Tc; MDP-^{99m}Tc; gálio-67; tálio-201 e mais recentemente, sestamibi-^{99m}Tc¹⁸.

O sestamibi-^{99m}Tc é usado nos estudos de perfusão miocárdica, sendo um cátion lipofílico que se concentra nas mitocôndrias dos miócitos. Entretanto, foi também descrito como marcador *in vitro* de células tumorais, porém com mecanismo de concentração desconhecido, ajudando na detecção de tumores malignos¹³, como gliomas cerebrais recorrentes, tumores ósseos, carcinoma de tireóide e adenomas de paratireóide¹¹. Esse traçador pode ser útil também na avaliação de lesões mamárias e axilares, detectadas no exame clínico ou por métodos complementares.

O objetivo desse estudo foi avaliar a sensibilidade e a especificidade da mamocintilografia com sestamibi-^{99m}Tc no diagnóstico de pacientes com lesão mamária ou axilar, detectada no exame clínico ou mamográfico.

MÉTODO

Pacientes

Foram estudadas 54 pacientes do sexo feminino, com massa palpável ou achado mamográfico suspeito. Todas as pacientes foram submetidas à cintilografia de mama com sestamibi-^{99m}Tc e, em seguida, à punção aspirativa com agulha fina ou exérese da lesão.

Cintilografia de mama com sestamibi-^{99m}Tc

Todas as pacientes foram submetidas ao mesmo protocolo de imagens com sestamibi-^{99m}Tc, sem nenhum preparo específico prévio. A dose utilizada foi de 740 MBq (20 mCi), sendo o sestamibi-^{99m}Tc administrado em veia previamente cateterizada com cânula plástica em um dos pés, seguido de 10 ml de solução salina a 0,9%.

A mamocintilografia foi realizada em uma câmara de cintilação de dois detectores, com colimadores de furos paralelos, de baixa energia, acoplada a um computador. O pico de energia foi centrado em 140 keV, com uma janela de 20%.

Imagens planas foram obtidas nas projeções laterais e oblíquas posteriores das mamas e anteriores das axilas, 10 minutos após a administração venosa do sestamibi-^{99m}Tc. Determinou-se um tempo de 10 minutos para cada projeção. As imagens nas projeções laterais e oblíquas posteriores das mamas foram adquiridas simultaneamente, com os dois detectores, estando a paciente em uma maca especial em decúbito ventral, tomando-se o cuidado de

incluir a axila ipsilateral na imagem. As imagens das axilas foram obtidas separadamente, com a paciente em decúbito dorsal horizontal.

Todo o procedimento durou cerca de 50 minutos e todas as imagens foram gravadas em um disco óptico.

Análise dos dados

As imagens foram analisadas em filme fotográfico e por leitura direta na tela do computador (particularmente útil na detecção de pequenas lesões mamárias ou axilares).

O método de análise foi feito por dois médicos nucleares experientes e as discordâncias resolvidas por um terceiro observador.

A intensidade da captação foi graduada em discreta, moderada ou acentuada e o padrão de captação em homogêneo ou heterogêneo, focal ou difuso. As captações focais, homogêneas ou heterogêneas, independentemente da intensidade, foram consideradas como doença maligna, e as captações difusas, homogêneas ou heterogêneas, independentemente da intensidade, foram consideradas como doença benigna (Figura 1).

Os dados cintilográficos foram comparados com o anátomo-patológico das peças cirúrgicas.

RESULTADOS

Dezoito pacientes apresentaram captação homogênea discreta e difusa do sestamibi- ^{99m}Tc nas mamas e axilas e duas apresentaram captação difusa heterogênea e discreta. Nesse grupo, uma das pacientes estava em seguimento pós-mastectomia, com tumor palpável no lado oposto, revelando captação discreta e difusa do sestamibi- ^{99m}Tc . Essas 20 pacientes foram classificadas cintilograficamente como sendo doença benigna. O anátomo-patológico revelou doença benigna em todas as 20 pacientes.

Trinta e quatro pacientes apresentaram captação focal do sestamibi- ^{99m}Tc , sendo 4 discretas, 18 moderadas e 12 acentuadas. Uma das pacientes com captação focal e discreta já havia iniciado a quimioterapia, sem o conhecimento dos investigadores. Esse grupo de 34 pacientes foi classificado, cintilograficamente, como portador de doença maligna. O anátomo-patológico mostrou doença maligna em 29 e doença benigna em 5 (Tabelas 1 e 2).

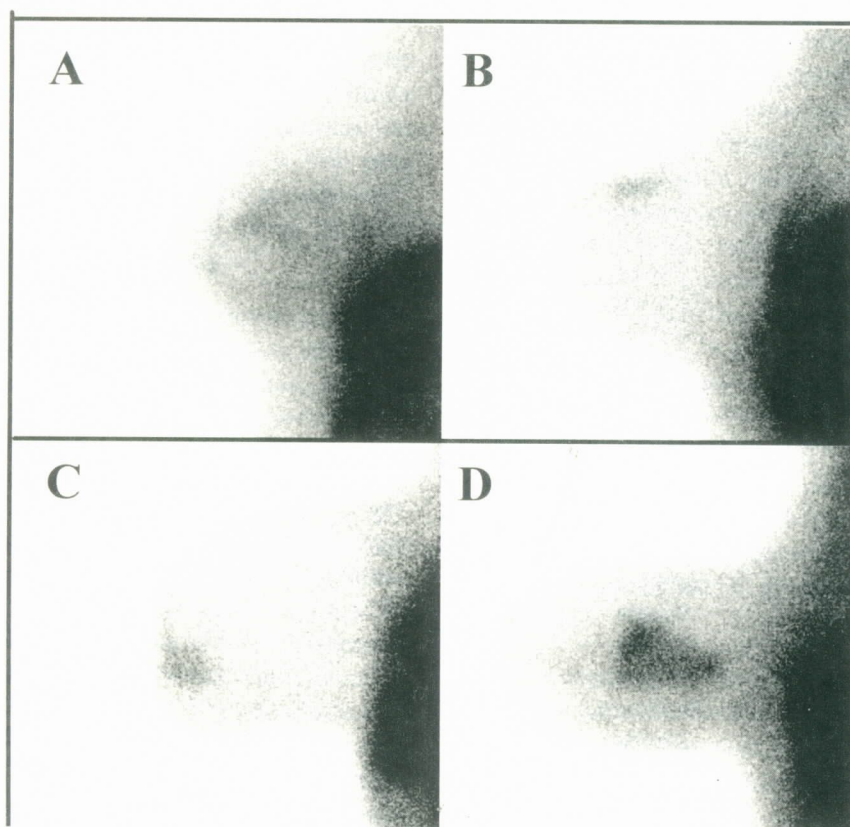


Figura 1 – Classificação das imagens quanto ao padrão e à intensidade de captação de sestamibi- ^{99m}Tc (A – difusa, B – focal discreta, C – focal moderada, D – focal acentuada)

Tabela 1: Comparação entre a cintilografia de mama com sestamibi-^{99m}Tc e o anátomo-patológico

Nº	Idade	Mama com lesão	Cintilografia		Anátomo-patológico	
			Benigna	Maligna	Benigno	Maligno
1	34	Esquerda		X		X
2	45	Direita		X		X
3	61	Direita		X		X
4	67	Direita		X		X
5	42	Direita		X		X
6	64	Direita		X		X
7	59	Esquerda		X		X
8	79	Esquerda		X		X
9	55	Direita		X		X
10	78	Esquerda		X		X
11	65	Direita		X	X	
12	76	Direita		X		X
13	63	Esquerda		X		X
14	80	Direita		X		X
15	57	Direita		X		X
16	44	Esquerda		X		X
17	48	Esquerda		X	X	
18	84	Direita		X		X
19	37	Esquerda		X	X	
20	38	Esquerda		X		X
21	55	Esquerda		X		X
22	28	Direita		X	X	
23	39	Direita		X	X	
24	61	Direita		X		X
25	68	Esquerda		X		X
26	43	Esquerda		X		X
27	78	Esquerda		X		X
28	66	Esquerda		X		X
29	35	Esquerda		X		X
30	80	Esquerda		X		X
31	47	Direita		X		X
32	61	Direita		X		X
33	57	Direita		X		X
34	66	Direita		X		X
35	46	Esquerda	X		X	
36	64	Direita	X		X	
37	67	Direita	X		X	
38	41	Esquerda	X		X	
39	46	Esquerda	X		X	
40	67	Direita	X		X	
41	62	Esquerda	X		X	
42	45	Direita	X		X	
43	51	Esquerda	X		X	
44	28	Esquerda	X		X	
45	30	Direita	X		X	
46	30	Direita	X		X	
47	39	Direita	X		X	
48	45	Esquerda	X		X	
49	65	Direita	X		X	
50	50	Esquerda	X		X	
51	54	Direita	X		X	
52	49	Esquerda	X		X	
53	49	Esquerda	X		X	
54	43	Direita	X		X	

Tabela 2: Comparação entre a cintilografia de mama com sestamibi-^{99m}Tc e o anátomo-patológico (AP)

	Cintilografia de mama		Total
	Lesão maligna	Lesão benigna	
AP Maligno	29	0	29
AP Benigno	5	20	25
Total	34	20	54

A sensibilidade obtida foi de 100%, a especificidade de 80%, os valores preditivos positivo e negativo de 85,3% e 100%, respectivamente, e a concordância entre a cintilografia e o anátomo-patológico de 90,7%.

DISCUSSÃO

Além da avaliação clínica, vários métodos complementares têm sido usados na avaliação de lesões suspeitas na mama e axila, com o objetivo de descartar eventual patologia maligna.

A mamografia é considerada um método de excelente resolução e alta sensibilidade, sendo ainda a mais utilizada no rastreamento do carcinoma da mama¹⁹. Entretanto, seu valor preditivo positivo é de apenas 15% a 30% para malignidades não-palpáveis¹² e de 22% para as palpáveis¹¹, demonstrando baixa especificidade, com apenas 25% das biópsias positivas para carcinoma de mama¹².

Assim, novas modalidades de diagnóstico complementar foram desenvolvidas, com o objetivo não só do bem-estar e menor risco para as pacientes, como a redução de gastos com biópsias e procedimentos cirúrgicos desnecessários¹⁸.

O sestamibi-^{99m}Tc é um cátion lipofílico que se concentra nas mitocôndrias das células cardíacas^{4,13}, sendo amplamente utilizado na avaliação do fluxo sanguíneo coronariano. Sua utilização como marcador tumoral foi inicialmente descrita por Hassan et al.⁶. É eficazmente utilizado em neoplasias ósseas, gliomas, carcinomas de tireóide e adenomas de paratireóide^{1,3,15,17}. Sua indicação para pacientes que apresentam anormalidades mamária ou axilar ao exame físico ou à mamografia foi descrita posteriormente por outros investigadores^{7,8,9,11}. A captação do sestamibi-^{99m}Tc, geralmente, independe da densidade do tecido fibroglandular¹¹, o que representa grande vantagem em relação à mamografia.

A técnica de cintilografia de mama em decúbito ventral foi utilizada por oferecer ótima separação do tecido mamário de estruturas mais profundas, como o ventrículo esquerdo e o fígado, além de permitir o relaxamento dos músculos peitorais, ajudando na avaliação de lesões mais próximas da parede torácica¹¹. O tempo de aquisição adotado por projeção (10 minutos) permitiu obter imagens com boa resolução, ajudando na análise mais precisa das lesões. É um método altamente sensível e de grande importância no diagnóstico de lesões mamárias (palpáveis ou não) e axilares, podendo ser usada como método auxiliar não-invasivo antes de qualquer intervenção cirúrgica.

O método de análise das lesões, classificando-as em malignas quando focais e em benignas se difusas, foi também adotado por outros autores, como Tiling et al.¹⁹, Khalkhali et al.¹⁰ e Taillefer et al.¹⁸.

Os resultados desse estudo demonstraram que o sestamibi-^{99m}Tc apresenta significativa captação em tumores malignos da mama (29 de 34 casos), com sensibilidade (100%) e especificidade (80%) elevadas, quando comparadas a outros estudos, em que esses parâmetros variaram de 84% a 96% e de 72% a 100%, respectivamente^{2,8,10,11,16,18,19}. Outro fator considerado na análise das imagens foi o padrão de captação, pois todas as captações difusas e heterogêneas, independentemente da intensidade (dois casos) ou difusa e homogênea, independentemente da intensidade (18 casos), revelaram doença benignas no anátomo-patológico, podendo estar relacionadas aos níveis séricos hormonais na época do exame, como relatam Diggles et al.⁵, que verificaram que em um grupo de 251 pacientes a hiper captação difusa bilateral relacionava-se ao meio do ciclo menstrual. Em relação às captações focais (34 pacientes), 29 foram diagnosticadas como neoplasia maligna da mama, 1 como de axila e 5 foram falsos positivos, podendo ser explicados pela presença de hiperplasia epitelial em 4 e de abscesso em 1. Assim, esse método de classificação pode ser útil sempre que o objetivo for de avaliar lesões suspeitas da mama, permitindo a determinação daquelas em que a biópsia seria essencial, já que não houve nenhum falso negativo.

O sestamibi-^{99m}Tc apresenta, portanto, alta sensibilidade, especificidade e valores preditivos negativo e positivo no diagnóstico de pacientes com lesões suspeitas da mama, além de valor em potencial para lesões de axila. Assim, a cintilografia de mama pode ter um papel promissor nessa avaliação, evitando biópsias e intervenções desnecessárias que levariam a resultados negativos para neoplasia maligna.

KEYWORDS

Tc-99m sestamibi;
Scintimammography;
Breast cancer.

ABSTRACT

SESTAMIBI-99mTc MAMMOSCINTIGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF BREAST LESIONS

We evaluate the sensitivity and specificity of [Tc-99m] sestamibi scintimammography (SM) in the diagnosis of patients with axillary or breast lesions. Fifty four female patients (mean age 50.5 yrs), with clinical diagnosis of a palpable mass or suspicious mamographic findings were studied. Ten minutes after an intravenous injection of 740 MBq of [Tc-99m] sestamibi, images were acquired in the posterior oblique and lateral projections of the breasts and anterior projection of the axillae. The studies were classified according to the intensity of [Tc-99m] sestamibi uptake (mild, moderate or marked) and its distribution (homogeneous or heterogeneous and focal or diffuse). All patients were submitted to a fine needle biopsy or lesion resection and the scintigraphic data were compared with histopathology at the end. SM was abnormal in 34 patients (4 mild, 18 moderate and 12 marked), 29 of them with histopathology of breast carcinoma and 5 with benign disease. Eighteen patients had diffuse homogeneous uptake and two had diffuse heterogeneous uptake. All these 20 patients had benign disease on histopathology. SM sensitivity was 100%, specificity 80%, positive predictive value 85.3% and negative predictive value 100%. SM was very sensitive in the diagnosis of palpable or nonpalpable suspected breast and axillary lesions.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.

BALON HR, FINK-BENNETT D, STOFFER SS. Technetium-99m uptake by recurrent Hurtle cell carcinoma of the thyroid. J Nucl Med 1992; 33: 1393-1395.

2.

BURAK Z, ARGON M, MEMIS A et al. Evaluation of palpable breast masses with 99mTc-MIBI: a comparative study with mammography and ultrasonography. Nucl Med Commun 1994; 15: 604-612.

3.

CANER B, KITAPÇL M, UNLÜ M et al. Technetium-99m-MIBI uptake in benign and malignant bone lesions: a comparative study with technetium-99m-MDP. J Nucl Med 1992; 33: 319-324.

4.

CHIU ML, KRONAUGE JF, PIWNICA-WORMS D. Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of hexakis (2-methoxyisobutylisonitrile) technetium (I) in cultured mouse fibroblasts. J Nucl Med 1990; 31: 1646-1653.

5.

DIGGLES L, MENA I, KHALKHALI I. Bilateral increased uptake of ^{99m}Tc-sestamibi in scintimammography: its correlation with the menstrual cycle. J Nucl Med Technol 1994; 22: 111.

6.

HASSAN IN, SAHWEIL A, CONSTANTINIDIS C, et al. Uptake and kinetics of Tc-99m hexakis (2-methoxyisobutylisonitrile) in benign and malignant lesions in the lungs. Clin Nucl Med 1989; 14: 333-340.

7.

KAO CH, WANG SJ, LIU TJ. The use of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile breast imaging to evaluate palpable breast masses. Eur J Nucl Med 1994; 21: 432-436.

8.

KHALKHALI I, MENA I, DIGGLES L. Review of imaging techniques for a diagnosis of breast cancer: a new role of prone scintimammography using technetium-99m-sestamibi for breast imaging. Eur J Nucl Med 1994; 21: 357-362.

9.

KHALKHALI I, MENA I, JOUANNE E. Prone scintimammography in patients with suspicion of breast cancer. J Am Coll Surg 1994; 178: 491-497.

10.

KHALKHALI I, CUTRONE J, MENA I et al. Scintimammography: the complimentary role of ^{99m}Tc-sestamibi prone breast imaging for the diagnosis of breast carcinoma. Radiology 1995; 196: 421-426.

11.

KHALKHALI I, CUTRONE J, MENA I et al. Technetium-99m-sestamibi scintimammography of breast lesions: clinical and pathological follow-up. J Nucl Med 1995; 36: 1784-1789.

12. KOPANS DB. The positive predictive value of mammography. *Am J Roentgenol* 1992; 158: 521-526.
13. MAUBLANT J, DE LATOUR M, MESTAS D et al. Technetium-99m-sestamibi uptake in breast tumor and associated lymph nodes. *J Nucl Med* 1996; 37: 922-925.
14. MÖDDER U, MOSNY DS. Rational radiologic diagnosis of breast carcinoma. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1998; 87: 499-503.
15. O'TUAMA LA, PACKARD AB, TREVES ST. SPECT imaging of pediatric brain tumor with hexakis methoxyisobutyl isonitrile ^{99m}Tc. *J Nucl Med* 1990; 31: 2040-2041.
16. PALMEDO H, SCHOMBURG A, GRÜNWALD F, MALLMANN P, KREBS D, BIRSACK HJ. Technetium-99m-MIBI scintimammography for suspicious breast lesions. *J Nucl Med* 1996; 37: 626-630.
17. TAILLEFER R, BOUCHER Y, POTVIN C, LAMBERT R. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double-phase study). *J Nucl Med* 1992; 33: 1801-1807.
18. TAILLEFER R, ROBIDOUX A, LAMBERT R, TURPIN S, LAPERRIÈRE J. Technetium-99m-sestamibi prone scintimammography to detect primary breast cancer and axillary lymph node involvement. *J Nucl Med* 1995; 36: 1758-1765.
19. TILING R, SOMMER H, PECHMANN M et al. Comparison of technetium-99m-sestamibi scintimammography with contrast-enhanced MRI for diagnosis of breast lesions. *J Nucl Med* 1997; 38: 58-62.
20. VILLANUEVA-MEYER J, LEONARD JR MH, BRISCOE E et al. Mammoscintigraphy with technetium-99m-sestamibi in suspected breast cancer. *J Nucl Med* 1996; 37: 926-930, 1996.

Endereço para correspondência:

*Mariana da Cunha Lopes de Lima
Rua Maestro João de Túlio, 55 – ap. 72
13024-160 – Campinas, SP*



André M. Murad
Rodrigo C. Guimarães
Bruno C. Aragão
Antônio O. Scalabrini-Neto
Vitor H. Rodrigues
Renata Garcia

Disciplina de Oncologia da
Universidade Federal de
Minas Gerais – Belo
Horizonte, MG.

ESTUDO DE FASE II DO USO DE PACLITAXEL E GENCITABINA COMO TRATAMENTO DE RESGATE NO CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO

Rev bras Mastol 2000; 1: 10-16

UNITERMOS

Câncer da mama;
Quimioterapia;
Gencitabina;
Paclitaxel.

RESUMO

O tratamento de resgate em portadoras de câncer de mama metastático (CMM) que falharam com esquemas à base de antracíclicos ainda apresenta resultados desapontadores. Por outro lado, a eficácia individual, o possível sinergismo e a quase ausência de toxicidade sobreposta entre o paclitaxel e a gencitabina tornam essa associação promissora no tratamento dessas pacientes. Nesse estudo prospectivo, pacientes portadoras de CMM já tratadas com, no mínimo, um esquema quimioterápico à base de antracíclicos foram alocadas para receber: paclitaxel – 175 mg/m² no dia 1, em infusão de três horas e gencitabina, 1,0 g/m² nos dias 1 e 8 (G – 1, 8), em ciclos repetidos a cada 21 dias, ambulatorialmente, por, no máximo, 8 ciclos. Vinte e nove pacientes foram alocadas para o estudo e avaliáveis. Tratamento prévio: fluoruracil, adriamicina e ciclofosfamida – FAC (18 casos); fluoruracil, epirrubina e ciclofosfamida – FEC (4 casos), mitoxantrona/CMF (4 casos) e cisplatina, vinblastina e mitomicina C após falha ao FAC em 3 casos. Idade mediana: 46 anos (32-68). Foram administrados 137 ciclos (mediana de 4 por paciente). O regime foi bem tolerado e nenhum óbito decorreu do tratamento. Houve 16 (55%) respostas objetivas (intervalo de confiança 95%: 36%-73%), incluindo 5 (17%) respostas completas e 11 (38%) respostas parciais (intervalo de confiança 95%: 3%-30% e 19%-56%, respectivamente). Seis (20,5%) pacientes obtiveram estabilização da doença. Duração mediana de respostas: 8 meses (variação de 4 a 26); sobrevida mediana global: 12 meses (variação de 4 a 28). As taxas de sobrevida de um e dois anos foram, respectivamente, de 45% e 30%. Esses resultados sugerem que tal a associação estudada seja efetiva como tratamento de resgate no CMM, com toxicidade baixa e boa tolerabilidade, quando administrada no esquema G-1,8. Tais resultados necessitam agora ser confirmados em um estudo de fase III.

INTRODUÇÃO

O tratamento do câncer de mama metastático (CMM) recidivado ou refratário após tratamento quimioterápico de primeira linha permanece como um dos maiores desafios para o oncologista. Os tratamentos de segunda linha apresentam resultados modestos e meramente paliativos, sem qualquer impacto substancial à sobrevida das pacientes⁸. Apesar de várias combinações quimioterápicas potencialmente produzirem respostas objetivas em aproximadamente 20% a 40% dos casos, quase todas as pacientes acabam por apresentar rápida progressão tumoral, apesar do tratamento instituído^{7,19}. Assim, esforços para melhorarmos os resultados terapêuticos dessa neoplasia são de interesse maior.

O paclitaxel, um novo agente antimicrotubular derivado do tronco do teixo do Pacífico *Taxus brevifolia*, é uma das drogas antineoplásicas mais promissoras das que se somaram ao armamentário terapêutico nos últimos anos¹⁰. Diferentemente de outros agentes antimicrotubulares, como a vincristina ou a vimblastina, o paclitaxel promove a formação de dímeros de tubulina e estabiliza os microtúbulos contra a despolimerização, o que resulta na inibição do crescimento e perda de viabilidade celular¹¹.

Estudos iniciais de fase II utilizando o paclitaxel revelaram uma significativa atividade antitumoral em várias neoplasias, como no câncer de ovário⁴, de pulmão⁵ e de cabeça e pescoço⁹. Em pacientes portadoras de CMM previamente tratadas, o paclitaxel, administrado nas doses que variam entre 135 mg/m² a 250 mg/m², produziu respostas objetivas em 30% a 60% dos casos¹⁷.

Adicionalmente, em um estudo de fase II realizado no Hospital Memorial Sloan-Kettering, utilizando o paclitaxel como terapia inicial para doença avançada em uma infusão endovenosa contínua de 24 horas, na dose de 250 mg/m² associado ao fator de crescimento rhG-CSF, foram documentadas respostas objetivas em 16 (62%) das 26 pacientes avaliáveis, incluindo três (12%) respostas completas. Embora a neutropenia tenha sido a toxicidade dose-limitante, a incidência de complicações infecciosas graves nesse estudo foi considerada aceitável¹⁴.

Os resultados acima foram confirmados em outro estudo de fase II, dessa vez utilizando o paclitaxel em infusão de três horas, nas doses variando entre 175 mg/m² a 250 mg/m²¹⁶. Ficou assim demonstrado que o paclitaxel, utilizado como agente único e em terapia de primeira linha no CMM, produziu respostas comparáveis às dos antracíclicos, especialmente à doxorrubicina^{8,13,14,16,17}.

A gencitabina, por sua vez, é um novo análogo de nucleosídico da deoxicitidina, com um extenso espectro de atividade contra vários tumores e um perfil de toxicidade bastante favorável, pois produz moderada mielodepressão e quase nenhuma toxicidade não-hematológica². Em CMM, as taxas de respostas objetivas quando utilizada como droga única, variam de 25% a 46%, dependendo da dose administrada e da quimioterapia prévia recebida pelas pacientes^{3,20}.

Considerando a atividade clínica individual marcante de ambos os agentes, paclitaxel e gencitabina, quando utilizados em pacientes com CMM, seu distinto mecanismo de ação e perfil de toxicidade em grande parte não superponível, delineamos esse estudo de fase II, objetivando avaliar tal combinação como tratamento de resgate para pacientes portadoras de CMM que falharam aos regimes quimioterápicos de primeira ou segunda linha, incluindo antracíclicos.

MÉTODO

Critérios de inclusão

Pacientes portadoras de CMM histologicamente confirmado, já tratadas com quimioterapia de primeira ou segunda linha, que tenha incluído antracíclicos em, pelo menos, uma das etapas de tratamento; idade até 70 anos; nenhum uso prévio de paclitaxel ou gencitabina; doença tumoral mensurável bidimensionalmente; desempenho clínico pessoal (PS) ECOG 0-2; nenhuma infecção ativa; nenhum envolvimento do sistema nervoso central ou meningite carcinomatosa; funções renal e hepática adequadas; número de leucócitos superior a 4 x 10⁹/l, hemoglobina superior a 10 g/dl e número de plaquetas superior a 130 x 10⁹/l; sobrevida estimada de, pelo menos, 12 semanas e termo de consentimento assinado. Critérios de exclusão: história de doença maligna anterior (exceto carcinoma epitelial de pele ou carcinoma *in situ* do colo uterino); cardiopatia significativa, história de neuropatia periférica de qualquer etiologia e acometimento do sistema nervoso central. Radioterapia administrada há, pelo menos, quatro semanas da data da inclusão foi permitida, a menos que tenha sido administrada a mais de 30% do esqueleto. Qualquer terapia hormonal teve que ser descontinuada há, pelo menos, três semanas da inclusão do estudo.

Plano de tratamento

O tratamento consistiu em paclitaxel, 175 mg/m² por via endovenosa em infusão de 3 h, diluído em 500 ml

de solução salina a 0,9% (pré-medicação incluiu dexametasona, 8 mg por via oral e 8 mg por via endovenosa, 12 horas e 15 minutos antes da administração de paclitaxel, respectivamente; além de dimenidrato, 100 mg por via endovenosa 30 min, ranitidina, 50 mg por via endovenosa e prometazina, 50 mg via intramuscular 30 min antes da infusão de paclitaxel, respectivamente); seguido de gencitabina, 1,0 g/m² em 250 ml solução salina a 0,9%, ambas as drogas administradas no dia 1. No dia 8, somente a gencitabina foi administrada, nas mesmas doses (esquema G– 1, 8). Os ciclos foram repetidos a cada 21 dias, ambulatorialmente, por, no máximo, oito ciclos. A gencitabina foi administrada por três semanas consecutivas a cada 28 dias, nas mesmas doses (1,0 g/m²), nas primeiras cinco pacientes (esquema G – 1, 8, 15). Entretanto, devido aos índices elevados de plaquetopenia observados com esse esquema, o regime foi modificado para o esquema G – 1, 8 nas 15 pacientes subsequentes.

Os ciclos eram repetidos se a contagem de neutrófilos fosse $\geq 1 \times 10^9/l$, e o de plaquetas $\geq 120 \times 10^9/l$. Se esses valores não fossem alcançados até o dia agendado da quimioterapia, atrasava-se o tratamento em intervalos de sete dias, até a obtenção dos níveis desejados. A não-obtenção de tais níveis, em duas semanas, determinou a retirada da paciente do estudo. As doses de paclitaxel e de gencitabina foram reduzidas em 50%, em caso de neutropenia febril ou nadir de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$ ou de plaquetas $< 50 \times 10^9/l$. Também foram retirados do estudo as pacientes com doença progressiva após o segundo ciclo ou estabilização ou doença progressiva depois do quarto ciclo de quimioterapia.

Avaliação pré-tratamento e estudos de seguimento

Basal: história completa e exame físico; PS (ECOG); avaliação laboratorial incluindo hemograma completo, perfil bioquímico, CA15-3, eletrocardiograma; radiografia de tórax; ultra-sonografia abdominal, cintilografia óssea e tomografia computadorizada de tórax ou abdômen, se qualquer lesão metastática fosse sugerida nos exames anteriores. Hemograma completo foi repetido no dia 8. Exame físico, PS, hemograma, perfil bioquímico e CA 15-3 foram repetidos antes de cada novo ciclo. A avaliação por métodos de imagem da resposta tumoral foi realizada ao final do segundo ciclo e ao final do último ciclo de quimioterapia proposto. As respostas foram confirmadas quatro semanas após a avaliação inicial de resposta, utilizando-se os mesmos métodos.

Avaliação de resposta

Todas as pacientes elegíveis foram consideradas para análise de resposta. A avaliação foi feita seguindo-se os critérios da Organização Mundial de Saúde – OMS²⁰. Somente pacientes que receberam pelo menos dois ciclos de quimioterapia foram consideradas como avaliáveis em termos de resposta. Como resposta completa (RC), entendeu-se o desaparecimento de toda a doença detectável clinicamente e por exames de imagem por, no mínimo, quatro semanas. A remissão parcial (RP) correspondeu a mais de 50% de redução da soma dos produtos dos dois maiores diâmetros perpendiculares das lesões mensuráveis bidimensionalmente, por um período mínimo de quatro semanas. Doença estável foi considerada em caso de redução de menos de 50% de uma ou mais lesões mensuráveis ou um aumento de menos de 25%. Doença progressiva caracterizou-se por um aumento de, pelo menos, 25% no tamanho das lesões ou aparecimento de novas lesões. A ocorrência de efusão pleural ou ascite foi considerada como doença progressiva, se confirmada por citologia oncológica positiva. Fraturas patológicas ou desmoronamento vertebral não necessariamente foram considerados como evidência de progressão de doença.

Avaliação de eventos adversos

A avaliação da toxicidade foi feita utilizando-se os critérios sugeridos pela Organização Mundial da Saúde – OMS²⁰. Qualquer paciente que tinha recebido, pelo menos, um ciclo de paclitaxel/gencitabina foi avaliada.

Considerações estatísticas

A amostragem para estudos de fase II de dois estágios proposta por Gehan foi aplicada nesse estudo⁶. Os intervalos de confiança de 95% das taxas de resposta foram calculados utilizando-se o teorema binomial de Bayes. A sobrevida global, a sobrevida livre de progressão e a duração de respostas foram calculadas pelo método de Kaplan e Meier, utilizando um programa de micro-computador¹.

RESULTADOS

Características das pacientes

Vinte nove pacientes foram alocadas para o estudo e consideradas elegíveis para avaliação de resposta e toxicidade. As principais características clínicas das pacientes são descritas na tabela 1. Idade mediana: 46

anos (variando de 32 a 68 anos). Quimioterapia prévia: FAC (14 casos – 1ª linha, 4 casos – 2ª linha depois de CMF); FEC (4 casos – 1ª linha), mitoxantrona mais CMF (4 casos – 1ª linha) e cisplatina, vimblastina e mitomicina C como resgate de FAC em 3 casos. Todas as pacientes, exceto 4, obtiveram resposta tumoral com o esquema quimioterápico anterior.

Toxicidade

Foram administrados 137 ciclos (mediana de 4 por paciente) de quimioterapia. O regime foi, em geral, bem tolerado (Tabela 2). Náusea OMS grau 1, alopecia graus 2-3 e neutropenia grau 0 e 1 foram observados na maioria das pacientes. Em 5 pacientes, observou-se neuropatia grau 1, e grau 3 em 2 casos. Trombocitopenia graus 3 e 4 foi observada em 5 (18,5%) dos 27 primeiros ciclos (G– 1, 8, 15) administrados, embora nenhum sangramento tenha ocorrido, e em somente 6 (5,4%) dos 110 ciclos subsequentes (G– 1, 8), p = 0,04 (teste exato de Fisher). Oito pacientes tiveram neutropenia grau 3. Adicionalmente, neutropenia febril grau 4 foi documentada em 2 casos e em 4 ciclos (G– 1, 8, 15). Atrasos no tratamento quimioterápico ocorreram em 13 (9,4%) ciclos e reduções de dose em 17 (12,4%) ciclos. Atrasos ocorreram em 8 (5,8%) ciclos por trombocitopenia e em 4 (2,9%) ciclos por neutropenia. Nenhuma reação de hipersensibilidade foi observada. Mialgia e fadiga graus 1-2 também foram relatadas em 8 pacientes. Uma paciente desenvolveu bradicardia reversível durante a infusão de paclitaxel. Nenhuma morte devido à toxicidade foi observada.

Respostas e sobrevida

Houve 16 (55%) respostas objetivas (intervalo de confiança de 95% - IC 95%: 36%-73%), incluindo 5 (17%) respostas completas (RC) e 11 (38%) respostas parciais (RP), (I.C. 95%: 3-30% e 19%-56%, respectivamente). Seis (20,5%) pacientes obtiveram estabilização de doença (Tabela 3). A duração mediana das respostas foi de 8 meses (variação 4 a 26), e a sobrevida global mediana foi de 12 meses (variação 4 a 28). As taxas de sobrevida de 1 ano e 2 anos, respectivamente, foram de 45% e 30%. A curva de sobrevida global é mostrada figura 1, e na duração das respostas, na figura 2.

DISCUSSÃO

As taxas de respostas objetivas, bem como a duração dessas respostas com o uso da quimioterapia de

Tabela 1: Características clínicas das pacientes (n = 29)	
Tipo	Nº de pacientes (%)
Performance status (ECOG)	
1	5 (17)
2	24 (83)
Idade mediana em anos (variação)	
46 (32-68)	
Local predominante de metástase	
Pulmões/pleura	7 (24)
Ossos	6 (21)
Fígado	11 (38)
Partes moles/pele	5 (17)
Número mediano de locais de metástase	
3 (1-6)	
Regimes prévios de quimioterapia	
• Adjuvante	
CMF	12 (41)
FAC	6 (21)
• Para CMM	
FAC	18 (62)
CMF/mitoxantrona	4 (14)
FEC	4 (14)
Cisplatina/vimblastina/mitomicina C	3 (10)
Terapia hormonal prévia	
Adjuvante	5 (17)
Para metástase	8 (27,5)
Radioterapia prévia para doença metastática	
5 (17)	

resgate de segunda e terceira linhas, no CMM, têm sido bastante limitadas e de questionável impacto na sobrevida das pacientes^{8,19}. Essa baixa eficácia, nesse contexto, pode ser explicada, pelo menos em parte, pela elevada porcentagem de pacientes que exibem um desempenho clínico desfavorável, devido à presença de doença metastática, por vezes volumosa, em vísceras e osso, além de reserva medular limitada e presença de clones celulares tumorais altamente resistentes a vários agentes quimioterápicos, induzidos pela exposição terapêutica anterior⁸. Com efeito, em vários estudos, as taxas de resposta produzidas por combinações de quimioterápicos não ultrapassaram 30%. Em sua maioria, de forma parcial

Tabela 2: Toxicidade da associação de paclitaxel e gencitabina como resgate no CMM (% dos ciclos administrados – Escala OMS) n = 137

<i>Grau</i>	0	1	2	3	4
Náusea/vômito	0	71	23	6	0
Neutrófilos	70	12	9	6	3
Plaquetas	77	9	6	5	3
Hemoglobina	35	38	21	6	0
Diarréia	94	3	3	0	0
Mucosite	88	6	6	0	0
Neurosensorial	0	85	12	3	0
Artralgia/mialgia	6	82	15	0	0
Alopecia	0	6	18	76	0
Infecção	91	3	0	3	3

Tabela 3: Respostas ao regime de paclitaxel e gencitabina como resgate no CMM (n = 29)

		Intervalo de confiança 95%
Respostas objetivas	16 (55%)	36% – 73%
Respostas parciais	11 (38%)	19% – 56%
Respostas completas	5 (17 %)	3% – 30%
Doença estável	6 (20,5%)	5% – 40%

e de curta duração, por vezes às custas de elevada toxicidade para as pacientes alocadas^{1-3,7,8,19}.

Com a confirmação dos resultados iniciais da expressiva atividade do uso do paclitaxel como agente isolado em pacientes já previamente tratadas com um ou mais regimes de quimioterapia para CMM, o interesse nesse agente aumentou substancialmente^{9,14,17}. O seguimento desses estudos constatou a reduzida resistência cruzada clínica entre o paclitaxel e os antracíclicos, bem como sua boa atividade como monoterapia em pacientes não-tratadas previamente^{10,11}. De fato, o paclitaxel pode ser considerado tão ativo quanto a doxorubicina, no que tange às taxas de resposta objetivas, verificadas nos estudos de fase II. Por isso, tem sido progressivamente incorporado em regimes de combinação para o tratamento de primeira linha e de resgate do CMM^{15,18}.

Por outro lado, a gencitabina produz, como agente isolado, respostas objetivas em aproximadamente 25% a 46% das pacientes com CMM, incluindo também aquelas que falharam a regimes de primeira linha com antracíclicos³. Considerando-se que a gencitabina apresenta um

perfil de toxicidade favorável, pela quase ausência de toxicidade não medular e pela mielodepressão previsível e dose-dependente, decidimos explorar a associação de paclitaxel e gencitabina como tratamento de pacientes portadoras de CMM já previamente tratadas, antecipando um potencial aditivo entre os dois fármacos, além de um possível sinergismo clínico e uma toxicidade em grande parte não sobreponível.

Os resultados obtidos sugerem a atividade antitumoral significativa da combinação de paclitaxel e gencitabina como tratamento de segunda ou mesmo terceira linha. Notavelmente, tal combinação produziu respostas objetivas em, aproximadamente, metade das pacientes, incluindo respostas completas em cinco delas, o que, de acordo com a literatura, não é obtido com qualquer agente isolado até então ensaiado. Paralelamente, a sobrevida global mediana de 12 meses e a sobrevida de 1 e 2 anos, respectivamente de 45% e 30% são expressivas e incomuns para esse subgrupo de pacientes, com prognóstico tão desfavorável, o que reflete uma duração mais longa de respostas.

Apesar da fundamentação teórica para um possível sinergismo entre a gencitabina e o paclitaxel, justificado por diferentes mecanismos de ação intracelulares, um estudo recente, utilizando *in vitro* o tratamento de várias linhas de culturas celulares com gencitabina e paclitaxel, demonstrou mesmo um efeito antagônico¹⁸. Como o presente estudo não foi delineado para avaliar a resistência cruzada entre taxanes e gencitabina ou mesmo um sinergismo *in vivo* entre as duas drogas, nossos resultados devem ser tomados como preliminares e interpretados com precaução, com a compreensão de que são necessários estudos adicionais para a confirmação de tais suposições.

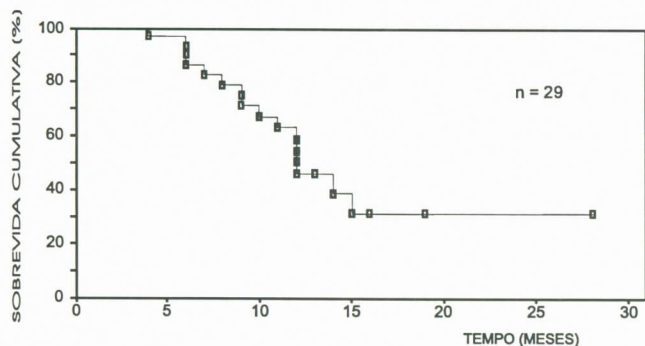


Figura 1 – Paclitaxel e gencitabina como resgate no CMM– Curva de Sobrevida global de Kaplan Maier

A eficácia apresentada não ocorreu às custas de toxicidade exagerada. Pelo contrário, os efeitos adversos relatados foram previsíveis e manejáveis, com exceção da incidência alta de plaquetopenia graus 3 e 4, observada em 5 (18,5%) dos 27 primeiros ciclos (G– 1, 8, 15) administrados e em somente 6 (5,4%) dos 110 ciclos subsequentes (G– 1, 8). Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,04$). Adicionalmente, neutropenia febril grau 4 foi documentada em dois casos, ambos tratados com o esquema G– 1, 8, 15, o que sugere que o melhor esquema de administração da combinação seja o G– 1, 8, antecipando-se uma menor incidência de plaquetopenia e, possivelmente, neutropenia. Tendo os atrasos na administração dos ciclos (9,4%) quanto a redução de doses, que ocorreram em 17 (12,4%) ciclos, podem ser avaliados como aceitáveis e previsíveis, espe-

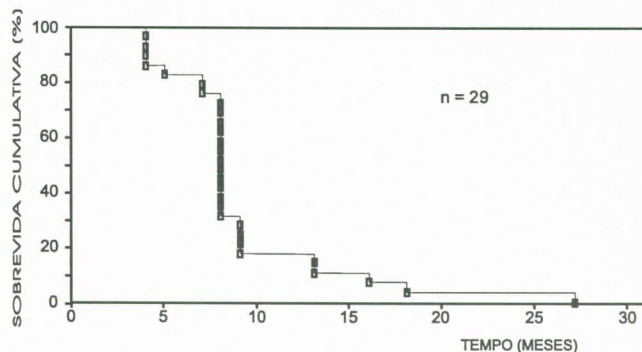


Figura 2 – Paclitaxel e gencitabina como resgate no CMM – Duração das respostas (Kaplan-Neier)

cialmente se considerarmos o possível comprometimento da reserva medular das pacientes.

Os resultados gerados por esse estudo sugerem que a combinação de paclitaxel e gencitabina seja muito promissora, tornando-se uma opção atraente no tratamento de resgate de pacientes portadoras de CMM, não só pela eficácia demonstrada em termos de taxas de resposta e sobrevida global, mas, também, pelo excelente perfil de tolerabilidade. Tais resultados devem ser não só reproduzidos em novos estudos de fase II, como confirmados em ensaios controlados de fase III, para que tal combinação também possa ser testada como tratamento de primeira linha, especialmente nas pacientes que apresentem contra-indicação aos antracíclicos.

KEYWORDS

Breast cancer;
Chemotherapy;
Gemcitabine;
Paclitaxel.

ABSTRACT

PHASE II STUDY OF PACLITAXEL AND GEMCITABINE IN PATIENTS WITH METASTATIC BREAST CANCER

Purpose: to evaluate gemcitabine plus paclitaxel in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer (MBC). Patients and methods: Patients with MBC with second or third relapse to anthracycline-containing regimens, received a 3-hour infusion of paclitaxel 175 mg/m² on day 1, and gemcitabine 1.0 g/m² on days 1, 8, and 15, every 21 days. Due to unacceptable thrombocytopenia seen in the first 5 patients, the gemcitabine schedule was changed to days 1 and 8 (G– 1, 8) for the remainder of the study, every 21 days. Results: twenty-nine patients (median age 46 [range 32-68]) received 137 cycles (median: 4 per patient). The regimen was well tolerated. WHO grades 3 and 4 thrombocytopenia were observed in 5 (18.5%) of the first 27 cycles (G-1,8,15), and in 6 (5.4%) of the 110 subsequent cycles (G– 1, 8) – $p=0.04$ for the difference between schedules. Five patients had grade 1 and two had grade 3 neuropathy. Eight patients had grade 3 neutropenia, two had grade 4 neutropenia associated with fever (G– 1, 8, 15), and eight had grades 1 and 2 myalgia and fatigue. There were 16 (55%) objective responses (95% confidence interval 36% to 73%); 5 (17%) complete response and 11 (38%) partial response (95% confidence interval 3 to 30% and 19% to 56%, respectively), and 6 (20.5%) patients with stable disease. Median response duration was 8 months (range 4 to 26). Median overall survival was 12 months (range 4 to 28+), and 1-year and 2-year survival were 45% and 30%, respectively. Conclusion: this Phase II study demonstrated a manageable toxicity profile with the gemcitabine day 1, 8 schedule in combination with paclitaxel and significant and promising activity in heavily pretreated patients with MBC. A confirmatory phase III trial is warranted.

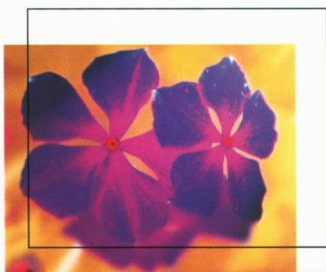
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CAMPOS-FILHO N, FRANCO ELF. Microcomputer-assisted univariate survival data analysis using Kaplan-Meier life table estimators. *Comp Meth Prog Biomed* 1988; 27: 223-8.
2. CARMICHAEL V, POSSINGER K, PHILLIP P et al. Advanced breast cancer: A phase II trial with gemcitabine. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2713-6.
3. CARMICHAEL J, WALLING J. Advanced breast cancer: investigational role of gemcitabine. *Eur J Cancer* 1997; 33: S27-30 (Suppl 1).
4. CHANG A, KIM K, GLICK J et al. Phase II study of taxol in patients with stage IV nonsmall cell lung cancer. The Eastern Cooperative Study Group study results (abst). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 11: 294.
5. FORASTIERE AA, ADAMS G, NEUBERG D et al. Phase II trial of taxol in head and neck cancer: An Eastern Cooperative Study Group study (abst). Second National Cancer Institute Workshop on taxol and taxus. Alexandria, VA, 1992.
6. GEHAN EA. The determination of the number of patients required in a follow up trial of a new chemotherapy agent. *J Chronic Dis* 1961; 13: 346-353.
7. HAYES DF, HENDERSON IC, SHAPIRO CL. Treatment of metastatic breast cancer: present and future prospects. *Semin Oncol* 1995; 22: 5-21 (Suppl 5).
8. HENDERSON CI. Chemotherapy of breast cancer: a general overview. *Cancer* 1983; 51: 2553-2559.
9. HOLMES FA, WALTERS RS, THERIAULT RL et al. Phase II trial of Taxol, an active drug in the treatment of metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1797-805.
10. KINGSTON DGI, SAMARANAYAKE G, IVEY CA. The chemistry of taxol, a clinically useful anticancer agent. *J Nat Prod* 1990; 53: 1-12.
11. MCGUIRE WP, ROWINSKY EK, ROSENSHEIN NB et al. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Int Med* 1989; 11: 273-279.
12. MURAD AM, GUIMARÃES RC, AMORIM WC et al. Phase II trial of paclitaxel and ifosfamide as a salvage treatment in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 45: 47-53.
13. PLUNKETT W, HUANG P, XU YZ et al. Gemcitabine: metabolism, mechanisms of action, and self-potential. *Semin Oncol* 1995; 22: 3-10.
14. REICHMAN BS, SEIDMAN AD, CROWN JPA et al. Paclitaxel and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor as initial chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1943-1951.
15. ROSENTHAL CJ, IBRAHIM A, RAMBHIA H et al. Paclitaxel (Taxol) mitoxantrone salvage therapy in metastatic carcinoma of the breast-Phase I/II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 92.
16. SEIDMAN AD, HUDIS CA, NORTON L. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience with paclitaxel in the treatment of breast cancer: from advanced disease to adjuvant therapy. *Semin Oncol* 1995; 22: 3-8 (Suppl 8).
17. SEIDMAN AD, TIERSTEN A, HUDIS C et al. Phase II trial of paclitaxel by 3-hour infusion as initial and salvage chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Cl Oncol* 1995; 13: 2575-81.
18. THEODOSSIOU C, COOK J, FISHER et al. Interaction of gemcitabine with paclitaxel and cisplatin in human tumor cell lines. *Int J Oncol* 1998; 12: 825-32.
19. VOGEL CL. Current status of salvage chemotherapy for refractory advanced breast cancer. *Oncology* 1996; 10: 7-15 (Suppl 6).
20. WHO: HANDBOOK FOR REPORTING RESULTS OF CANCER TREATMENT. WHO Offset publication nº 48. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 1979.

Endereço para correspondência:

Dr. André Márcio Murad

Rua Piauí, 150 – 30150-320 – Belo Horizonte, MG

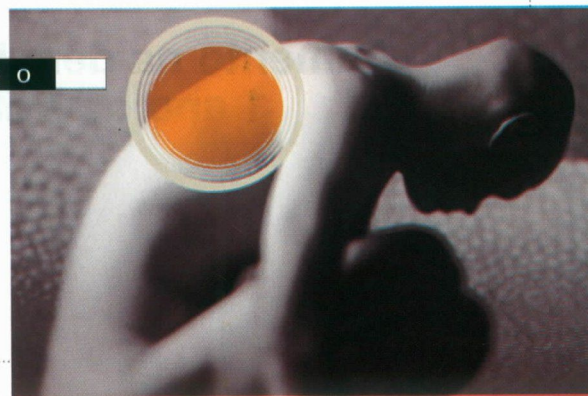


 navelbine®
v i n o r e l b i n a

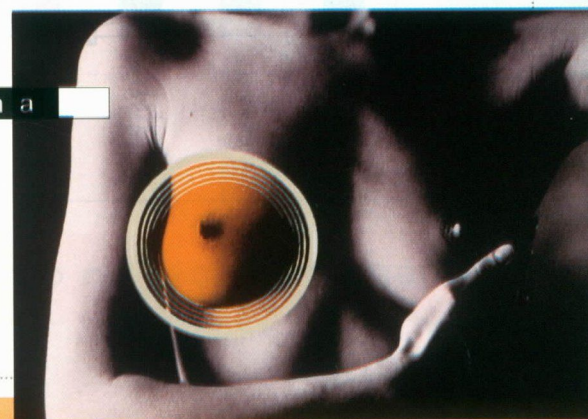
Estabelecendo novas coordenadas
em Câncer de Mama e Pulmão

p u l m ã o

Aprovado pelo FDA



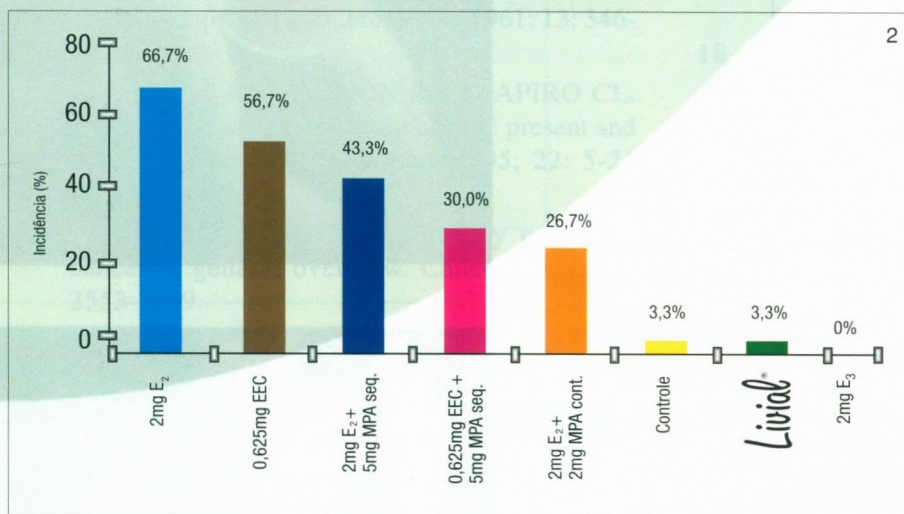
m a m a



navelbine)

Não deixe a TRH interferir no seu diagnóstico.

Aumento na densidade mamária 1 ano de tratamento.



Referências bibliográficas:

1. Erel CT, Elter K, Akaman C et al. Mammographic changes in women receiving tibolone therapy. Fertil Steril 1998; 69(5): 870-75.
2. Valdivia I, Ortega D. A one year evaluation of mammary radiographic density (Mx Dx) changes with different HRTs regimens in climacteric women. Acta Obstet et Gynaecol Scand 1997; 76 (176 suppl) (Abstract P 48.8).
3. Gompel A, Kandouz M, Siromachkova M et al. The effect of tibolone on proliferation, differentiation and apoptosis in normal breast cell. Gynecol Endocrinol 1997; 11 (Suppl 1): 77-79.
4. Chetrite G, Kloosterboer HJ, Pasqualini JR. Effect of Tibolone (Org OD 14) and its metabolites on Estrogene Sulphatase activity in MCF-7 and T-47 Mammary Cancer Cells. Anticancer Research 1997; 17: 135-40.
5. Kloosterboer HJ, Schoonen WGEJ, Deckers GH et al. Effects of Progestagens and Org OD14 in In Vitro and Vivo Tumor models. J Steroid Biochem Molec Biol 1994; 49, 4-6: 311-318.

Prescreva **Livial**[®]
tibolona



www.com.br

Livial[®]

NÃO AUMENTA A DENSIDADE MAMOGRÁFICA.^{1,2}

Livial[®] **não interfere com os
procedimentos de diagnóstico.**



Mulher recebendo
E₂/NETA transdérmico.



Mesma mulher 1 ano após
a mudança para Livial.

2

Livial não age como um estrogênio no tecido mamário.*^{3,4,5}

* Estudos pré-clínicos.



Akzo Nobel Ltda
Divisão **ORGANON**
R. João Alfredo, 353 - São Paulo - SP
CGC 60.561.719/0007-19



ATENDENDO ÀS NECESSIDADES ESPECÍFICAS DA MULHER

PROPORCIONE O BEM
ESTAR DE SUAS PACIENTES
SEM EFEITOS
COLATERAIS.

- Mastalgia
- Alterações
Funcionais
Benignas da
Mama (AFBM)
- Tensão Pré
Menstrual (TPM)
- Climatério



Apresentação: 15 cápsulas - 180 mg GLA/cáps.
Dose única diária

GAMALINE·V

Ácido gama linolênico

Herbarium
LABORATÓRIO BOTÂNICO

Rua Mauá, 838/3 - Alto da Glória - Curitiba - PR
Atendimento técnico: 0800-418383
e-mail: sac@herbarium.com.br



FLUXO PAPILAR: ESCORE CLÍNICO PARA SELEÇÃO DE PACIENTES COM RISCO PARA CARCINOMA DE MAMA

Rev bras Mastol 2000; 1: 17-21

Heitor Ricardo Cosiski Marana
Ângelo do Carmo da Silva Matthes
Luciano Antonio Ribeiro Spina
Francisco Cyro Campos de Prado Filho
Joaquim Moraes Sarmiento Filho
Jurandyr Moreira de Andrade

*Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Setor de
Oncologia e Mastologia.*

UNITERMOS

Fluxo papilar;
Escore;
Câncer da mama.

RESUMO

O fluxo papilar é uma das queixas mais frequentes em mastologia, com frequência entre 1,5% a 10%. Dados epidemiológicos revelam uma baixa probabilidade de se detectar câncer ao investigar o fluxo papilar e, por outro lado, o número de indicações de exéreses de unidade mamária é muito superior ao número de neoplasias encontradas, havendo, portanto, necessidade de se aprimorar os métodos de avaliação pré-cirúrgica, afim de diminuir essa discrepância. Esse trabalho constitui-se na elaboração de um escore de risco para a detecção de câncer de mama. O estudo retrospectivo de 332 pacientes com fluxo papilar permitiu a criação de três categorias de risco para detecção do câncer da mama, de forma que, no grupo de alto risco, encontramos 50% de câncer da mama, no grupo de médio risco, 9,7% e, no grupo de baixo risco, não encontramos nenhum caso de neoplasia maligna, mesmo após seis anos de seguimento. Concluímos que o novo escore é um método adequado para a avaliação das pacientes com fluxo papilar, e de grande utilidade na prática clínica, pois permite uma melhor definição da conduta para cada paciente.

Aceito para publicação em junho de 1999

INTRODUÇÃO

O fluxo papilar é a saída de secreção líquida pelo mamilo, excluindo-se os períodos gravídico-puerperal e da lactação. É uma das queixas mais frequentes em mastologia e varia de 1,5% a 10%, sendo superada apenas pelas queixas de nodulações e mastalgia respectivamente^{2,6}.

O fluxo papilar pode estar associado a doenças da mama, tanto benignas quanto malignas. No diagnóstico diferencial dessas afecções, várias características têm sido valorizadas, tais como: idade, saída de secreção espontânea ou provocada, coloração do líquido, números de ductos comprometidos e bilateralidade, presença de hemáceas e células ductais com atipia no esfregaço da secreção, além da associação com nódulos mamários^{5,7,10}.

É fundamental distinguir o fluxo papilar da galactorréia, pois enquanto pode estar associada a alterações sistêmicas, os derrames papilares são decorrentes de afecções locais da mama. Além do aspecto lácteo, a galactorréia se caracteriza pelo envolvimento de vários ductos e por ser bilateral.

Os dados epidemiológicos revelam uma baixa probabilidade de se detectar carcinoma ao se investigar o fluxo papilar, pois a ocorrência de câncer varia de 0,12% a 4%⁹. Por outro lado, o número de indicações de explorações cirúrgicas pela retirada da unidade mamária é muito superior aos casos de carcinoma encontrados, o que nos leva a concluir da necessidade de se aprimorar os meios de avaliação pré-cirúrgicos, com o intuito de diminuir essa discrepância.

Esse trabalho visa melhorar os métodos de avaliação pré-operatória das pacientes com fluxo papilar, por meio da elaboração de um escore baseado em fatores de risco conhecidos, que leve à classificação dessas pacientes em grupos de baixo, médio e alto risco para a detecção do câncer de mama.

MÉTODO

Foram incluídas 332 pacientes com fluxo papilar, atendidas no Ambulatório de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, no período de janeiro de 1980 a dezembro de 1992.

A semiologia inicial foi baseada no protocolo utilizado no setor, e se constituiu de exame clínico completo, com inspeção estática e dinâmica, avaliação das axilas, palpação do parênquima mamário e palpação delicada do complexo areolar procurando nodulações. Após essa primeira fase, executou-se uma compressão setorial percorrendo toda a aréola no sentido horário, até a obtenção de uma expressão positiva. A seguir, procedeu-se à coleta do fluxo papilar em lâminas separadas e identificadas, anotando-se a quantidade e a distribuição dos ductos comprometidos, assim como as características macroscópicas do fluxo. O material era fixado em álcool a 70% para análise citológica. A mamografia foi solicitada para as pacientes com idade superior a 35 anos.

As pacientes com nódulos palpáveis, seja no parênquima ou na placa areolar, foram excluídas do estudo. Essas pacientes foram investigadas segundo a rotina diagnóstica para nódulo mamário.

Quando indicada, a abordagem cirúrgica foi a exérese de unidade mamária (EUM). Esse procedimento foi

realizado em centro cirúrgico com anestesia geral. Previamente se cateterizava o ducto comprometido com um cateter de polietileno para ducto lacrimal, e injetava-se azul de metileno diluído 1:10, com infusão lenta e cuidadosa, a fim de contrastar a árvore ductal terminal. O volume instilado variava entre 0,3 ml a 1,5 ml.

As pacientes foram classificadas segundo um escore elaborado por nós por critérios clínicos e laboratoriais. Os critérios utilizados e seus valores estão representados na tabela 1. Os pontos de corte para a caracterização de risco foram obtidos pela construção de uma curva ROC (Receiver Operating Characteristics)³, representada no gráfico 1.

RESULTADOS

Para o grupo como um todo, a idade das pacientes variou entre 15 a 83 anos, com média de 36,2 anos e moda igual a 31 anos. As categorias criadas a partir da análise dos resultados da aplicação do escore foram: baixo risco com valores menores ou iguais a 3, médio risco valores entre 4 e 6 e alto risco valores iguais ou maior que 7.

O grupo das pacientes com baixo risco, para detecção de câncer de mama (escore menor que 3), apresentou idade média de 35 anos. Nesse grupo, encontramos uma alta incidência de galactorréia, totalizando 104 pacientes (40,6%). As alterações funcionais benignas da mama (AFBM) representaram 73 casos (28,5%). Nesse grupo, não foi encontrado nenhum caso de carcinoma mamário.

As pacientes de médio risco (escore entre 4 e 6) apresentaram idade média de 36 anos. Notou-se um predomínio de AFBM com 20 casos (32,2%) seguida da ectasia ductal com 10 casos (16,1%). Nesse grupo de pacientes, encontramos 6 casos de lesões neoplásicas (9,7%).

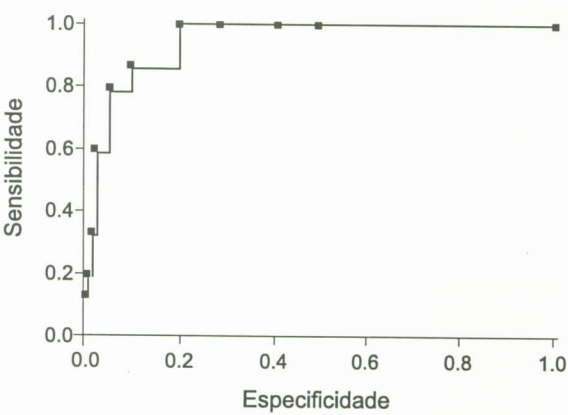


Gráfico 1 – Curva ROC para o escore de risco no derrame mamilar

Tabela 1: Valores atribuídos à característica observada no exame físico e citologia do derrame papilar

Achados	Características	Valores
Localização	Unilateral	2
	Bilateral	0
Comprometimento ductal	Uniductal	2
	Pluriductal	0
Secreção	Espontânea	1
	Provocada	0
Coloração	Sanguínea/incolor	1
	Láctea/colorida	0
Presença de hemáceas/Atipia celular	Sim	2
	Não	0
Idade	Acima de 65 anos	2
	Entre 50 a 65 anos	1
	Abaixo de 50 anos	0

No grupo das pacientes de alto risco (escore maior que 7), tivemos a idade média de 59 anos e detectamos 50% de casos com carcinoma de mama, seguido das lesões proliferativas com 31,2%, das quais um terço apresentava atipias.

A distribuição das frequências, segundo as doenças encontradas, é mostrada nas tabelas 2, 3 e 4, respectivamente para os grupos de baixo, médio e alto risco.

DISCUSSÃO

O fluxo papilar é uma das queixas mais frequentes nos ambulatórios especializados de mastologia, totalizando 1,5% a 10%^{2,6}. No entanto, a associação dessa queixa como manifestação primária de um carcinoma mamário é pouco frequente, chegando, no máximo, a 4% do total de casos^{2,9}. Assim, podemos inferir que a metodologia utilizada para a investigação e seleção de grupos de pacientes de risco para a detecção de carcinoma de mama não está plenamente adequada.

Essa investigação se faz em última análise, por meio da EUM, o que torna o procedimento dispendioso, tanto do ponto de vista financeiro como de material humano. Afim de melhorar essa situação, elaboramos um escore para seleção de pacientes que venham a se beneficiar dessa investigação, nas quais se justifique esse investimento^{1,8}.

Em nossa casuística de 332 casos, pudemos separar um grupo considerado de alto risco, para o qual 50% dos

Tabela 2: Distribuição das pacientes com escore entre 0 e 3 de acordo com o diagnóstico final

Escore	0	1	2	3	Total
Galactorréia	53	23	20	8	104
AFBM	32	15	22	4	73
Normal	7	3	6	2	18
Ectasia	17	7	11	11	46
Papiloma	1	0	1	2	4
Fibroadenoma	3	0	2	1	6
Abscesso	0	0	2	0	2
Epiteliose	0	0	1	0	1
Adenose	1	0	1	0	2
Total	114	48	66	28	256

Tabela 3: Distribuição das pacientes com escore entre 4 e 6 de acordo com o diagnóstico final

Escore	4	5	6	Total
Galactorréia	4	2	2	8
AFBM	15	2	3	20
Normal	3	3	0	6
Ectasia	6	4	0	10
Papiloma	3	3	3	9
Fibroadenoma	2	0	0	2
Epiteliose	0	0	1	1
Carcinoma ductal	2	1	3	6
Total	35	15	12	62

Tabela 4: Distribuição das pacientes com escore entre 7 e 10 de acordo com o diagnóstico final

Escore	7	8	9	10	Total
Normal	1	1	0	0	2
Ectasia	1	1	1	0	3
Adenose	4	2	1	2	9
Carcinoma ductal	6	4	2	2	14
Total	12	8	4	4	28

casos foram de carcinoma de mama. Esse valor é muito superior às cifras encontradas na literatura, que apresentam uma média de detecção de 20% a 25%⁹. Tal seleção não acrescenta custos financeiros à investigação, já que o escore é baseado em um conjunto de dados já analisados rotineiramente de forma isolada.

Por outro lado, o uso desse escore nos permitiu a seleção de um grupo de pacientes para as quais não foram utilizados procedimentos invasivos de investigação, que representou 70,1% do total de pacientes. Não houve falsos negativos nesse grupo e, mesmo após seis anos de seguimento, nenhum carcinoma foi detectado, enfatizando a segurança do método.

O grupo de médio risco, constituído de 62 pacientes, merece uma atenção diferenciada, pois ao contrário do grupo de baixo risco, no qual não se detectou nenhum caso de carcinoma, nestas pacientes tivemos seis casos. Aqui, a atenção deve ser individualizada, lembrando sempre que o seguimento clínico sob vigilância estrita pode trazer

contribuição no sentido de detectar novos sinais e sintomas que coloquem essas pacientes em um valor de escore tal que justifique a intervenção por meio da EUM.

Em relação às patologias benignas, tivemos uma maior frequência no grupo de baixo risco, predominando a galactorréia com 104 casos (40,6%), seguido das AFBM com 73 casos (28,5%). Já no grupo de médio risco, as patologias mais frequentes foram as AFBM, com 20 casos (32,2%), enquanto a ectasia ductal, com 10 casos (16,2%), veio a seguir.

Fato importante é a expressiva detecção de lesões proliferativas da mama (16,2%), no grupo de médio risco. A detecção dessas lesões é muito importante para o estabelecimento de grupos de maior risco relativo para o desenvolvimento futuro do câncer de mama, e, como sabemos, tais grupos de pacientes também podem se beneficiar do uso profilático de tamoxifeno⁴.

Como o escore leva em consideração também a idade, seria de se esperar uma maior prevalência de doenças próprias de faixas etárias mais jovens nos grupos de baixo e médio risco. Dessa forma, pudemos observar uma relação inversa entre a idade média e as incidências de afecções benignas quando consideramos os três grupos, ou seja, 30 anos e 100% no grupo de baixo risco, 35 anos e 90% no grupo de médio risco e 59 anos e 50% no grupo de alto risco.

Concluimos que esse escore é de fácil aplicação, apresenta baixos custos adicionais, tem altas taxas de sensibilidade e especificidade, permitindo o manejo seguro das pacientes com fluxo papilar.

KEYWORDS

Nipple discharge;
Score;
Breast cancer.

ABSTRACT

NIPPLE DISCHARGE: A CLINICAL SCORE FOR BREAST CANCER RISK PATIENTS SELECTION

Papillary flow is one of the most frequent complaints in mastology, with a frequency of 1.5% to 10%. Epidemiological data have revealed a low probability of detecting cancer when investigating papillary flow. On the other hand, the number of indications of breast exeresis is much higher than the number of neoplasias detected, with the consequent need to improve the methods of presurgical evaluation in order to reduce this discrepancy. The present study was carried out to elaborate a risk score for the detection of breast cancer. A retrospective study of 332 patients with papillary flow permitted the creation of three categories of risk for breast cancer, with a 50% frequency of breast cancer being detected in the high risk group, a 9,7% frequency in the medium risk group, and no cases of malignant neoplasia in the low risk group, even after six years of follow-up. We conclude that the new score is an adequate method for the evaluation of patients with papillary flow and is of high usefulness in clinical practice because it permits a better definition of the conduct for each patient.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDRADE JM, MARANA HRC, COUTO ALF, BIGHETTI S. Derrame mamilar. J Bras Ginec 1996; 106: 109-114.
2. CHEUNG KL, ALAGARATNAM TT. A review of nipple discharge in Chinese women. J R Coll Surg Edinb 1997; 42: 179-81.
3. DANASE RD, ARON DC. Princípios de epidemiologia clínica e sua aplicação ao diagnóstico da síndrome de Cushing: O Ver Bayes se encontra com Dr Cushing. Arq Brasil Endocrinol Metabol 1995; 39: 18-25.
4. FISHER B, CONSTANTINO JP, WICKERMAN L, REDMOND CK, KAVANAH M, CRONIN WM et al. Tamoxifen to prevention of breast cancer: Results of the study P-1 National Surgical Adjuvant Breast Bowel Project. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1371-1388.
5. HAAGENSEN CD. Solitary intraductal papiloma. In: Disease of the Breast. Philadelphia: WB Saunders. 1986; 136-175.
6. HOLLIDAY H, HILTON C. Nipple discharge and duct ectasia. In: Blamey RW (ed): Complication in the management of breast disease. London: Bailliere Tindall. 1986; 26-32.
7. PATRICK LH. Management of nipple discharge. Word J Surg 1989; 13: 730-742.
8. SAARELA AO, KIVINIEMI HO, RISSANEN TJ. Preoperative methylene blue staining of galactographically suspicious breast lesions. Int Surg 1997; 82: 403-405.
9. SANDBLOM PH, LOFGREN FO. Diagnosis and treatment of the discharging nipple in the absence of a palpable tumor. Acta Chir Scand 1952; 103: 81-92.
10. SELTZER MH, PERLOFF LJ, KELLEY RI, FITTS WT. The significance of age in patients with nipple discharge. Surg Gyn Obstet 1970; 131: 519-522.

Endereço para correspondência:

*Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP
Avenida Bandeirantes 3.900, 8º andar do Hospital das
Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto,
14049-900 – Ribeirão Preto, SP*



Yuri Diniz Debs
Farid Buitrago Sánchez
Cláudia C. D. Carvalho
Selma Silva Araújo
Maria A. Q. Freitas Pereira

Unidade de Mastologia do
Hospital de Base do
Distrito Federal.

ASPECTOS ATUAIS DA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DO CÂNCER DE MAMA

Rev bras Mastol 2000; 1: 22-27

UNITERMOS

Câncer de mama;
Quimioprevenção primária;
Tamoxifeno.

RESUMO

Até recentemente, as táticas de prevenção primária para o câncer de mama permaneceram no plano hipotético. A única opção disponível era a prevenção secundária por meio do rastreamento mamográfico. Em 1998, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o emprego do tamoxifeno na prevenção do câncer de mama, fornecendo subsídios para o debate acerca da quimioprevenção. Essa revisão aborda desde as controvérsias e discordâncias a respeito dos ensaios envolvendo o tamoxifeno, os novos compostos em estudo, e o emprego da cirurgia com a finalidade de prevenir primariamente o carcinoma mamário.

Aceito para publicação em junho de 1999

INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM), após o carcinoma de pele, é a neoplasia maligna de maior incidência na população feminina tanto em alguns países desenvolvidos quanto no Brasil^{1,16}. É desnecessário frisar o impacto na saúde pública e suas repercussões socioeconômicas na comunidade e na esfera familiar dos pacientes acometidos pela doença.

Sua incidência vem aumentando devido não só a maior detecção pelo rastreamento mamográfico de lesões subclínicas, mas, também, pelo real crescimento dessa incidência.

A despeito dos avanços em diagnóstico e terapêutica, a mortalidade pelo câncer de mama pouco ou nada declinou nos últimos anos.

Até recentemente, a comunidade médica desconhecia qualquer estratégia de prevenção primária do câncer de mama que fosse realmente eficaz. Permanecia apenas a prevenção secundária por programas de rastreamento, muitas vezes onerosos e sem aplicabilidade para todas as realidades regionais.

Recentemente, após divulgação do estudo realizado pelo National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), a Food and Drug Administration (FDA) autorizou o emprego do tamoxifeno na quimioprevenção em populações de risco⁹.

Essa revisão inclui as diversas estratégias de prevenção primária do câncer mamário, algumas polêmicas e outras ainda experimentais, mas muitas delas promissoras.

QUIMIOPREVENÇÃO

Sporn e Newton definiram “quimioprevenção” como o uso de nutrientes ou agentes farmacológicos que, agindo por mecanismos fisiológicos, protegeriam o organismo contra o desenvolvimento e a progressão de clones mutantes e de células malignas²⁵. Esses compostos bloqueariam a ação de carcinogênios promotores. Esse bloqueio seria obtido pela interferência em reações metabólicas, mudando os compostos precursores, prevenindo os carcinogênios de alcançarem ou de reagirem com os alvos, ou ainda inibindo as mudanças celulares induzidas após a exposição aos promotores⁶.

TAMOXIFENO

Essa droga, inicialmente concebida para uso contraceptivo e que logo se mostrou, paradoxalmente, como opção no tratamento da infertilidade, está completando 33 anos desde o relato pioneiro de Harper e Walpole¹³. Cole et al., em comunicação de 1971, mostraram o primeiro ensaio do uso do tamoxifeno no tratamento do câncer de mama⁵. Desde então, por meio de numerosos estudos, o tamoxifeno consolidou-se como hormonioterapia adjuvante de escolha^{18,24}.

Cuzick e Baum, em 1985, observaram uma redução na incidência de câncer de mama contralateral e questionaram o potencial do emprego do tamoxifeno na quimioprevenção⁷. Em seguida, vários autores relataram seus resultados observados na redução do câncer de mama contralateral quando em uso do tamoxifeno como hormonioterapia adjuvante. Desenham-se, então, os primeiros estudos-piloto no uso do tamoxifeno na quimioprevenção, sendo pioneiro o grupo do Royal Marsden Hospital de Londres^{8,23}.

Em 1992, o NSABP iniciou o Breast Cancer Prevention Trial (BCPT) P-1. Originalmente proposto para avaliar o tamoxifeno na quimioprevenção, arregimentaria 16 mil mulheres. As elegíveis seriam as pacientes com mais de 60 anos ou mais de 35 desde que associadas à história familiar de câncer de mama ou a um risco estimado para câncer de mama em 5 anos maior que 1,66%, ou com história de biópsia prévia de carcinoma lobular *in situ*. O estudo foi conduzido como duplo-cego e aleatorizado para usar 20 mg/dia de tamoxifeno ou controlado por placebo⁹.

Em 1998, foram publicados os resultados definitivos com apenas 13.388 mulheres em um seguimento médio de 3,6 anos. Observou-se uma redução na incidência de câncer de mama invasivo na ordem de 50% ($p < 0,00001$). Essa redução foi mais importante em mulheres mais idosas (44% em menores de 49; 44% entre 50 e 59; e 55% em maiores de 60 anos). No grupo de mulheres com hiperplasia atípica, a redução alcançou 86%. Mulheres que usaram tamoxifeno tiveram um número de fraturas ósseas reduzido (111 x 137 casos), embora estatisticamente não tenha sido significativo. Entretanto, as mulheres tratadas apresentaram um aumento significativo na incidência de câncer de endométrio (risco relativo de 2,54), de trombose venosa (35 x 22 casos) e de embolismo pulmonar (18 x 6 casos). Todos esses efeitos foram observados predominantemente em mulheres com mais de 50 anos.

Em março de 1998, o comitê consultivo do estudo recomendou que as pacientes e seus médicos fossem informados sobre o conteúdo administrado devido a uma clara evidência de que o tamoxifeno reduziria o risco de câncer de mama⁹.

Em 1998, foram publicados outros dois estudos, sendo um deles do grupo de Milão, com 5.408 mulheres histerectomizadas, sem fatores de risco conhecidos para câncer de mama e o outro inglês, com 2.471 mulheres com história familiar de risco. Ambos com seguimento por volta de cinco anos, duplo-cegos e aleatorizados nos mesmos moldes do estudo americano^{22,29}. Esses dois ensaios não demonstraram a redução da incidência da doença observada na publicação do NSABP. Na série italiana, ocorreu um aumento de distúrbios vasculares (38 x 18 casos), de trombose venosa profunda (6 x 3 casos), e de hipertrigliceridemia (15 x 2 casos).

Possíveis explicações para esses resultados discordantes seriam as particularidades das populações estudadas, uma vez que a pesquisa do NSABP compreendia mulheres de risco mais elevado para desenvolverem câncer de mama. Além do que, no seguimento americano, as mulheres usuárias de reposição hormonal foram excluídas, ao contrário dos demais ensaios.

A despeito dos resultados desiguais, a FDA aprovou, em outubro de 1998, o emprego do tamoxifeno para redução da incidência do câncer de mama em mulheres de alto risco.

TOREMIFENO E RALOXIFENO

Os moduladores seletivos de receptores estrogênicos (SERMs) vêm sendo empregados no trata-

mento do câncer de mama. O toremifeno demonstrou ser equivalente ao tamoxifeno no controle de doença metastática, e, atualmente, estudos aleatorizados vêm analisando o seu emprego como tratamento adjuvante¹⁴. O seu emprego na quimioprevenção é visto como uma perspectiva não muito distante.

O raloxifeno, inicialmente empregado para o tratamento de osteoporose pós-menopáusia, vem sendo investigado na quimioprevenção primária. Em maio de 1998, durante a reunião anual da American Society of Clinical Oncology – Asco, Jordan et al. apresentaram um seguimento de 12 mil mulheres pós-menopáusicas randomizadas para o uso duplo-cego de raloxifeno ou placebo. Observou-se uma redução no risco de CM com receptores de estrógeno (RE) ou de progesterona (RP) positivos de 51%, durante uma exposição média de 28 meses. Entretanto, não houve alteração na incidência de câncer de mama nas pacientes RE ou RP negativos. Esses dados alçam o raloxifeno a uma promissora opção para quimioprevenção, provavelmente sem os efeitos adversos do tamoxifeno. O maior estudo sobre essa droga, até então, o Study of Tamoxifen and Raloxifene (Star), desenvolvido pelo National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project's (NSABP), tem previsão de selecionar 22 mil mulheres, já iniciado em 1999.

RETINÓIDES

Esses compostos compreendem a vitamina A e seus derivados naturais ou sintéticos. Apesar de estudos em modelos animais e em cultura de células mamárias humanas terem mostrado uma redução no desenvolvimento de câncer de mama quimioinduzido, o grande empecilho ao uso clínico dos retinóides é a sua toxicidade, principalmente hepática^{2,27}. Entretanto, a fenretinida mostrou ser segura para o uso em humano²⁰. Acredita-se que os retinóides agiriam induzindo a apoptose, inibindo o crescimento e a diferenciação celular, estimulando o TGF- β e inibindo o IGF-I²⁷. Parece que quando associados a outros compostos como o tamoxifeno, interferon e agentes antitumorais, teriam uma ação sinérgica antitumoral^{2,27}. O uso da fenretinida, que apresenta uma característica de acúmulo no tecido mamário sem concentrar-se no fígado, não altera o padrão mamográfico quando avaliado prospectivamente ao longo de cinco anos⁴. Aguarda-se o estudo do Istituto Nazionale dei Tumori Milano para avaliar se o uso contínuo da fenretinida diminuiria a incidência de câncer de mama contralateral em pacientes já tratadas da doença na outra mama²⁸.

MASTECTOMIA PROFILÁTICA

A retirada da mama profilaticamente é uma alternativa controversa que estaria reservada a pacientes com altíssimo risco para desenvolver câncer de mama. A primeira polêmica seria o tipo de cirurgia a ser empregado.

A mastectomia subcutânea, fornecedora de melhor resultado estético, deixa até 25% de tecido mamário residual. Mesmo na mastectomia total, que apesar dos avanços nas técnicas de reconstrução, ainda fornece resultados estéticos mais pobres, observa-se focos microscópicos de tecido mamário nos retalhos, em direção ao esterno, ao prolongamento axilar e ao abdômen²⁶.

Outro ponto discutido é a identificação precisa de mulheres de risco candidatas ao procedimento. Embora os testes genéticos apontem grupos mais susceptíveis a desenvolverem a doença, ainda carecem de experiência no emprego clínico como triagem de alguma conduta preventiva a ser adotada.

As mulheres a serem tratadas necessitam de um grau de motivação altíssimo e uma triagem por meio de várias entrevistas e consultas psicológicas para atingirem um nível aceitável de satisfação com o tratamento. O método atende o objetivo a que se propõe, pois *reduz* a incidência. Entretanto, *reduz*, e não *elimina* o risco de desenvolver o câncer. O quanto essa redução é alcançada ainda permanece obscuro.

Uma outra vantagem do método seria uma diminuição efetiva no grau de ansiedade das pacientes de alto risco.

No tocante à relação custo-benefício da cirurgia, com os recursos atuais, com os programas de rastreamento e de diagnóstico precoce disponíveis, a morbiletalidade do câncer de mama inicial é baixa³⁰. Sendo assim, será que é justificada a extirpação de uma mama sadia de uma mulher de risco enquanto conservamos mamas que já contiveram câncer de mama invasivo?

É importante frisar que há mulheres que, quando esclarecidas do potencial que possuem para desenvolver a doença, acham que o procedimento é justificado e são elas a parte mais interessada na resposta a essa pergunta. Talvez a consolidação dos resultados do emprego do tamoxifeno na quimioprevenção e o desenvolvimento de novos compostos tornem desnecessário este procedimento.

ANÁLOGOS DO GNRH

Foi de Beatson a primeira observação de que a ooforectomia poderia ser empregada no tratamento do

câncer de mama. Desde que observou-se que grupos de mulheres ooforectomizadas ou com menopausa precoce apresentariam risco reduzido para câncer de mama, os análogos do GNRH se mostraram uma opção promissora na prevenção da doença.

Realmente, Pike et al., fazendo um estudo retrospectivo, analisando mulheres que usaram os análogos, notaram redução na incidência de câncer de mama de 38% e 80% quando usado por 5 e 15 anos, respectivamente²¹.

Esse benefício tem, entretanto, inconvenientes, como os fogachos, a perda de massa óssea e suas consequências, a aumento do LDL-colesterol e do risco de doença coronariana.

Parece que uma opção para reduzir ou mesmo eliminar esses efeitos indesejáveis seria acrescentar baixas doses de estrógenos e progesterona que, mesmo assim, manteria o benefício da prevenção²¹.

Não há nenhum estudo prospectivo, aleatorizado e duplo-cego em larga escala que tenha avaliado esse potencial para a prevenção do CM. Existem, entre outros, entraves de ordem prática como o alto custo, a identificação da população-alvo e sua adesão à administração da droga, além das dificuldades encontradas em estudos realizados em grandes grupos.

ATIVIDADE FÍSICA

Há algum tempo, a atividade física vem sendo levantada por epidemiologistas como uma alternativa de prevenção primária de cânceres, entre eles, o câncer de mama. Esse tema foi merecedor de um encontro realizado em 1997, o “National Action Plan on Breast Cancer Etiology Working Group: Workshop on Physical Activity and Breast Cancer”. O material desse encontro foi publicado por Friedenreich et al. que levantaram 21 estudos correlacionando câncer de mama e atividade física. Destes, 15 relataram um efeito protetor, 4 não observaram diferença quando comparados a grupos de mulheres sem atividade física e 2 notaram um aumento do risco. As metodologias aplicadas foram extremamente variadas, desde o desenho do estudo até os métodos de mensuração das atividades físicas. Também houve contradições quando foram analisados subgrupos como a idade e o *estado* menopausal. A magnitude da proteção, quando presente, variou de 10% a 60%¹⁰.

Quanto aos mecanismos pelos quais a atividade física protegeria contra o câncer de mama, estes permanecem ainda obscuros. Baseados em estudos experimentais e dados epidemiológicos, acredita-se que o exercício poderia

interferir por meio de uma diminuição da exposição a esteróides, na idade da menarca, no balanço de energia e sua demanda, nos fatores de crescimento celular como a insulina e na modulação do sistema imune¹⁵.

Os dados epidemiológicos fornecem um alicerce para pressupor que a atividade física reduziria o risco de desenvolver câncer mamário. Entretanto, ainda permanecem dúvidas quanto à magnitude dessa proteção, ao tipo e à quantidade mínima necessária de exercícios, à idade e em que grupos de pessoas se aplicariam. São necessários estudos estratificando rigorosamente as inúmeras variáveis que cercam essa doença para determinar a sua real importância.

DIETA

Estudos epidemiológicos e experimentais apontam uma dieta rica em gordura de origem animal como sendo de risco para o aumento de incidência de câncer de mama³. Além disso, um estudo do tipo caso-controle demonstrou um aumento na sobrevivência de pacientes com câncer de mama que faziam uso de dieta pobre em gordura em relação àquelas que ingeriam uma maior quantidade dessa substância¹¹.

Além da quantidade, o tipo de gordura ingerido parece ter importância fundamental em estudos experimentais. A alimentação com derivados do ácido eicoisapentaenóico, encontrados em óleo de peixe, teve um efeito protetor na glândula mamária de ratas¹⁷. Embora haja falta de estudos consistentes a respeito da interferência do hábito alimentar na incidência de câncer de mama, os dados epidemiológicos, os estudos retrospectivos e os experimentais apontam uma dieta pobre em gordura reduzindo a incidência de câncer de mama, que é acompanhada por outros benefícios como a prevenção de diferentes doenças, tais quais as cardiovasculares.

AGENTES EM PESQUISA

Inúmeros compostos vêm mostrando poder anticarcinogênico *in vitro* e em ensaios experimentais. Dentre eles, destacam-se os antiinflamatórios que interferem no ciclo das prostaglandinas, como a indometacina, o piroxicam e o sulindac^{12,19}. Já o emprego clínico do selênio sempre esteve limitado à toxicidade imposta pelas altas doses em que era necessário. Atualmente, os selênios orgânicos são opções viáveis em pesquisa. Um dos compostos mais promissores é o limoneno, um derivado monoterpeno, existente no óleo de

vegetais, que mostrou ação inibitória em tumores de ratas¹⁹.

DISCUSSÃO

Após as publicações dos três maiores estudos envolvendo o tamoxifeno na quimioprevenção primária, multiplicaram-se os debates envolvendo os resultados e as perspectivas. Foi com relativa surpresa que a comunidade científica recebeu a rápida aprovação da FDA de tal droga na quimioprevenção do câncer de mama.

Mas pairam algumas dúvidas. O tamoxifeno realmente preenche os critérios para que seu uso possa ser definido como quimioprevenção? Ou será que apenas atrasaria a manifestação clínica de um câncer, selecionando células não responsivas a essa hormonioterapia? Se atrasaria, por quanto tempo? Por quanto tempo deveria ser empregado? Cinco ou mais anos? Qual a melhor forma para estratificar as mulheres de risco que se beneficiariam do seu uso, uma vez que nem todas parecem ser beneficiadas? E, nessas mulheres, quando começar?

Quanto aos efeitos colaterais observados, deve ser lembrado que, exceto um provável aumento na incidência de câncer de endométrio, a ocorrência dos mesmos não difere das mulheres que usam contraceptivo oral ou terapia de reposição hormonal. Os estudos com os SERMs, que estão por vir, poderão nos fornecer alternativas que somariam os benefícios da “prevenção” com os efeitos “positivos” no esqueleto, sistema nervoso central e sistema cardiovascular, além de um efeito “negativo” no endométrio.

Uma pergunta que o estudo P-1 do NSABP infelizmente não pôde nos responder, devido ao seu encerramento antes do previsto, é se a redução na incidência de câncer de mama teria algum impacto na sobrevida. É importante lembrar que os ensaios europeus (inglês e italiano) continuam e, talvez, nos forneçam a resposta a essa pergunta.

Outros compostos em pesquisa como os retinóides e o monoterpene poderão nos trazer alternativas viáveis de quimioprevenção, isoladamente ou mesmo em associação com moduladores de receptores estrogênicos, podendo, então, atuar em células que não sejam hormônio-responsíveis.

KEYWORDS

Breast cancer;
Primary Chemoprevention;
Tamoxifen.

ABSTRACT

THE BREAST CANCER PREVENTION CURRENT SITUATION

Untill recently, the breast cancer primary prevention tactics have based on hypothesis. Secondary prevention through mammographic screening was the unique available option. In 1998, Food and Drug Administration approved the use of tamoxifen for breast carcinoma prevention. This resolution brought up the discussion about chemoprevention. We reviewed the tamoxifen trials, its disagreements and controversies, the news substances in development, and surgery in the breast cancer prevention.

REFERÊNCIA BIBLIOGRAFIA

1. AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer facts and figures, 1996. Atlanta: American Cancer Society, 1996.
2. ANZANO MA, BYERS WS, SMITH JM et al. Prevention of breast cancer in the rat with 9-cis-Retinoic acid as a single agent and in combination with tamoxifen. *Canc Res* 1994; 54: 4614-17.
3. ARMSTRONG B, DOLL R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975; 15: 617-631.
4. CASSANO E, YOLDI GC, FERRANTI C et al. Mammographic patterns in breast cancer chemoprevention with fenretinide (4-HPR). *Eur J Cancer* 1993; 29: 2161-2163.
5. COLE MD, JONES CJA, TOOD IDH. A new anti-estrogenic agent in late breast cancer. *Br J Cancer* 1971; 25: 270-275.
6. COSTA A. Breast cancer chemoprevention. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 589-592.
7. CUZICK J, BAUM M. Tamoxifen and contralateral breast cancer. *Lancet* 1985; 2: 282.
8. FISHER B, COSTANTINO J, REDMOND C et al. A randomised clinical trial evaluating tamoxifen in

- the treatment of patients with node-positive tumors. *N Engl J Med* 1989; 320: 479-480.
9. FISHER B, COSTANTINO JP, WICKERHAM DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project P-1 Study. *J Nat Cancer Inst* 1998; 90: 1371-1388.
 10. FRIEDENREICH MC, THUNE I, BRINTON LA, ALBANES D. Epidemiologic issues related to the association between physical activity and breast cancer. *Cancer (Sup)* 1998; 83: 600-610.
 11. GREGORIO DI, EMRICH LJ, GRAHAM S, MARSHALL JR, NEMOTO T. Dietary fat consumption and survival among women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1985; 75: 37-41.
 12. HANEK, ARBER N, YAMAMOTO H et al. Effects of sulindac and its metabolites on growth and apoptosis in human mammary epithelial and breast carcinoma cell lines. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 48: 195-203.
 13. HARPER MJ, WALPOLE AL. Contrasting endocrine activities of *cis* and *trans* isomers in a series of substituted triphenylethylenes. *Nature* 1966; 212: 87.
 14. HAYES DF, VAN ZYL JA, HACKING A et al. Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in post menopausal women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2556-2566.
 15. HOFFMAN-GOETZ L, APTER D, DEMARK-WAHNEFRIED W, GORAN MI, MCTIERNAN A, REICHMAN ME. Possible mechanisms mediating an association between physical activity and breast cancer. *Cancer (Sup)* 1998; 83: 621-628.
 16. INCA. Estimativa de Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil. INCA. 1997.
 17. KAIZER L, BOYD NF, KRIUKOV V, TRITCHLER D. Fish consumption and breast cancer risk: an ecological study. *Nutr Cancer* 1989; 12: 61-68.
 18. NATO-NOLVADEX ADJUVANT TRIAL ORGANIZATION. Controlled trial of tamoxifen as adjuvant agent in management of early breast cancer. Interim analysis at four years by Novaldex Adjuvant Trial Organization. *Lancet* 1985; 1: 257-261.
 19. NOGUCHI M, ROSE DP, MIYAZAKI. Breast cancer chemoprevention: clinical trials and research. *Oncology* 1996; 53: 175-181.
 20. PAULSON JD, OLDHAM JW, PRESTON RF, NEWMAN D. Lack of genotoxicidade of the cancer chemopreventive agent N-(4-hydroxyphenyl) retinamide. *Fundam Appl Toxicol* 1985; 5: 144-150.
 21. PIKE MC, ROSS RK, LOBO RA, KEY TJ, POTTS M, HENDERSON BE. LHRH agonists and the prevention of breast cancer and ovarian cancer. *Br J Cancer* 1989; 60: 142-148.
 22. POWLES T, EELES R, ASHLEY S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352: 9122, 98-101.
 23. POWLES T, TILLYER CR, JONES AL et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: an update of the Royal Marsden Hospital pilot programme. *Cancer* 1990; 26: 680-684.
 24. RUTQVIST LE, CEDERMARK B, GLAS U et al. The Stockholm Trial on an adjuvant tamoxifen in an early breast cancer. Correlation between estrogen receptor level and treatment effect. *Breast Cancer Res Treat* 1987; 10: 255-266.
 25. SPORN MB, NEWTON DL. Chemoprevention of cancer and retinoids. *Fed Proc* 1979; 38: 2528-2534.
 26. TEMPLE WJ, LINDSAY RL, MAGI E et al. Technical considerations for prophylactic mastectomy in patients at high risk for breast cancer. *Am J Surg* 1991; 161: 413.
 27. TOMA S, ISNARDI L, RAFFO P et al. Effects of all-trans-retinoic acid and 13-cis-retinoic acid on breast-cancer cell lines: growth inhibition and apoptosis induction. *Int J Cancer* 1997; 70: 619-627.
 28. VERONESI U, DE PALO G, COSTA A, FORMELLI F, MARUBINI E, DEL VECCHIO M et al. Chemoprevention of breast cancer with retinoids. *FMLI Monogr* 1992; 12: 93-97.
 29. VERONESI U, MAISONNEUVE P, COSTA A et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 1998; 352: 9122, 93-7.
 30. VOGEL VG, YEOMANS A, HIGGINBOTHAM E. Clinical management of woman at increased risk for breast cancer. *Breast Can Res Treat* 1993; 28: 195-210.

Endereço para correspondência:

Yuri Diniz Debs
 SQS, 202, Bloco H, apt. 605
 70232-080 – Brasília, DF
 E-mail: ydebs@hotmail.com



Maria Letícia Leone Rocha
Bruno Lemos Ferrari
Roberto César Cancela Silva
Henrique M. Salvador Silva

*Serviço de Mastologia do
Hospital Mater Dei –
Unimater – Belo Horizonte.*

DERRAME PAPILAR: ABORDAGEM E CONDUTA

Rev bras Mastol 2000; 1: 28-36

UNITERMOS

Derrame papilar;
Tratamento.

RESUMO

O derrame papilar representa uma queixa importante em serviços de mastologia devido à sua frequência, diversidade de etiologias e possibilidade de estar relacionado a processos malignos. Inicialmente, devemos classificar os derrames em fisiológicos e patológicos e, a partir daí, avançar ou não na investigação. A abordagem e a conduta dos derrames serão realizadas de acordo com as características específicas de cada caso e, neste estudo, os autores procuram determinar, de uma maneira objetiva e prática, quando e como conduzir esse tipo de queixa mamária.

Aceito para publicação em junho de 1999

INTRODUÇÃO

O derrame papilar representa uma queixa comum em mastologia, sendo a sua incidência bastante variável, principalmente devido às diversas técnicas de realização do exame físico e ao nível de atenção do próprio examinador.

Sempre que nos deparamos com esse tipo de queixa, devemos caracterizar bem o tipo de derrame, isto é, se ele é espontâneo ou não, se é de ducto único ou múltiplo, se é bilateral ou unilateral e qual é o aspecto da secreção.

A vivência no nosso serviço serviu de motivação para realizar este trabalho. Durante o período de junho de 1986 a julho de 1999, foram atendidas 205 pacientes com queixa de derrame papilar, que correspondeu a 7% das queixas em mastologia.

Neste estudo, procuramos identificar as principais características dos derrames papilares, sua etiologia e abordagem específica em cada caso.

CARACTERÍSTICAS DOS DERRAMES

A presença de derrame à expressão da papila é, geralmente, fisiológica e depende de vários fatores, entre os quais idade, raça e estado menopausal²⁶.

A secreção papilar fisiológica caracteriza-se por não ser espontânea, ser frequentemente bilateral, de múltiplos ductos e ocorrer após suave expressão.

Essa secreção, geralmente serosa, pode ser causada pela estimulação da papila, estímulo sexual e uso de hormônios ou outros medicamentos²⁸.

O derrame papilar pode estar presente em 50% a 70% das mulheres sem queixas mamárias quando examinadas cuidadosamente²². Esse fluido fisiológico tem características de colostro ou de secreção láctea e se origina da esfoliação das células epiteliais e não-epiteliais ou do sistema hematogênico e imune²³.

Várias alterações histológicas do tecido mamário ocorrem de acordo com o ciclo menstrual e com a fase da vida reprodutiva em que se encontra a mulher.

Os derrames são mais encontrados em mulheres no menacme, enquanto a secreção para estudo citológico é mais facilmente encontrado durante a fase pré-menstrual e no intervalo entre os ciclos menstruais. Um aumento da celularidade e da porcentagem de linfócitos ocorre no período periovulatório. Trocas de celularidade e da morfologia celular durante o ciclo menstrual não demonstram diferença significativa que poderia interferir com a evolução citológica normal e a secreção mamária anormal. Na fase final do ciclo menstrual, quando a estimulação hormonal é maior, podemos encontrar derrame papilar fisiológico, habitualmente não-espontâneo, aquoso, bilateral e acometendo múltiplos ductos. A galactorrêia é uma descarga de múltiplos ductos, que se diferenciam de outros derrames pela característica láctea da secreção^{26,28,29}.

O derrame espontâneo é considerado anormal, embora a maioria dos casos esteja relacionado à afecção benigna^{7,20}.

O derrame patológico é geralmente unilateral, espontâneo ou intermitente, e a secreção pode ser sanguinolenta, serossanguinolenta, serosa, esverdeada ou clara. Frequentemente, o derrame papilar localiza-se em ducto único. O derrame causado por carcinoma é, geralmente, sanguinolento, embora possa se apresentar seroso ou fluido^{1,10,11,28}.

Na abordagem dos derrames, o primeiro passo é determinar as características fisiológicas ou patológicas de cada caso, sendo mandatórios o exame minucioso e o teste para sangue oculto⁴. O derrame considerado fisiológico não exige maiores investigações propedêuticas e nem requer tratamento específico, mas se apresenta características patológicas deve-se excluir um possível carcinoma⁹.

As principais características dos derrames estão descritas no quadro 1.

Na nossa casuística, 129 pacientes (63%) apresentavam derrame papilar com características fisiológicas ou de origem hormonal e foram acompanhadas clinicamente sem nenhum tipo de abordagem invasiva, 76 casos (37%) apresentavam características patológicas e foram submetidas à biópsia cirúrgica para diagnóstico histológico²⁹ (Tabela 1).

A etiologia dos derrames é variável e está demonstrada nos quadros 2 e 3.

Quadro 1: Características dos derrames

Tipo de derrame	Lateralidade	Número de ductos	Espontaneidade	Cor
Pseudoderrame	Geralmente unilateral	—	Espontâneo	Claro, seroso vermelho ou purulento
Lactacional	Bilateral	Múltiplos	Geralmente não-espontâneo	Branco, opaco ou amarelo
Fisiológico	Bilateral	Múltiplos	Geralmente não-espontâneo	Lácteo, multicolorido ou hemorrágico
Patológico	Geralmente unilateral	Único ou múltiplo	Espontâneo	Geralmente não multicolorido, purulento ou hemorrágico
Maligno	Geralmente unilateral	Geralmente único	Espontâneo	Hemorrágico seroso ou claro

Adaptado de Arnold e Neiheid, 1997¹

DERRAMES PATOLÓGICOS

O derrame anormal é geralmente unilateral e espontâneo e, freqüentemente, se localiza em ducto único. Pode ser sanguinolento, serossanguinolento, seroso ou esverdeado. O sangue está freqüentemente associado com papiloma intraductal, outras lesões papilares, ectasia ou carcinoma, que serão descritos a seguir.

Ectasia ductal

A ectasia é doença benigna complexa, que consiste na dilatação com perda da elasticidade da parede do ducto e presença de células inflamatórias crônicas, especialmente células plasmáticas, ao redor da parede, sendo descrita como mastite periductal. Sua causa é incerta. Os anaeróbios são patógenos encontrados com freqüência, e as infecções bacterianas podem evoluir para abscessos e fístulas^{7,13}.

O derrame papilar é a característica mais comum da ectase ductal. Geralmente, é bilateral, de múltiplos ductos, secreção de cores variadas e consistência pastosa. A secreção não se apresenta com aspecto sanguinolento¹⁸.

O tratamento pode ser expectante ou cirúrgico, pela excisão dos ductos principais; a escolha do tratamento será de acordo com o incômodo que causa à paciente.

Quadro 2: Principais causas de derrame papilar

Disfunções hormonais
Uso de drogas
Doença da aréola e mamilo
Afecções ductais

Em nossa casuística, a ectasia ductal esteve em 29 casos correspondendo a 38% dos casos submetidos ao tratamento cirúrgico.

Lesões papilomatosas

As lesões papilares isoladas são raras e representam menos de 10% de todas as lesões benignas em achados de biópsia na mama. Tais lesões representam uma variedade de subtipos, baseados na combinação de diferentes características clínicas e patológicas¹¹ (Quadros 4 e 5).

O papiloma solitário é uma lesão epitelial benigna, com eixo conjuntivo e que cresce no interior de um único ducto principal, próximo ao mamilo. É o subtipo mais freqüente. Geralmente, acomete mulheres entre 35 e 55 anos e não está associado à história familiar ou a fatores de risco para o câncer de mama.

Raramente é palpável e suas dimensões não costumam ser maiores que 0,5 cm, embora sejam descritos papilomas solitários de até 10 cm¹⁴.

Um sinal importante, no exame físico é a identificação do ponto de gatilho, que consiste na compressão do ducto acometido e a observação do derrame, após essa compressão. Clinicamente, caracteriza-se por derrame unilateral, de aspecto seroso ou sanguinolento. O derrame

Tabela 1: Derrame papilar fisiológico e patológico

Grupo	Nº de pacientes	(%)
Fisiológico	129	63
Patológico	76	37
Total	205	100

Quadro 3: Causas de derrame

Derrame verdadeiro				Pseudoderrame
Lactacional	Não-lactacional			Eczema Paget Infecção da glândula de Montgomery Trauma Cisto sebáceo Inflamações da pele
	Fisiológico	Patológico		
Gravidez recente	Derrame neonatal	Benigno	Maligno	
Lactação		Papiloma	Câncer	
Estimulação do mamilo	Galactorréia	AFBM		
	Drogas	Ectasia ductal		
Pós-parto		Infecções		
		Hiperprolactinemia		

Adaptado de Arnold e Neiheid, 1997¹

Quadro 4: Tipos de lesões papilares

Papiloma solitário
Papiloma múltiplo
Papilomatose
Papilomatose do mamilo
Papilomatose juvenil

papilar isolado consiste em um sinal suficiente para suspeitar de lesão papilar.

O tratamento do papiloma ductal isolado consiste na ressecção do ducto acometido. A taxa de recorrência, após tratamento cirúrgico, varia de 3% a 12% dependendo da ressecção inicial. Quando o exame físico e a mamografia não são capazes de identificar o ducto acometido, a ductografia pode ser útil³. A escolha cirúrgica depende da idade da paciente, do seu futuro reprodutivo e da possibilidade de se encontrar o ducto acometido. Quando não é realizada a identificação do ducto e a paciente já apresenta prole definida, a técnica cirúrgica de escolha é a ressecção de todos os ductos principais. Em pacientes jovens, é importante preservar as estruturas ductais, sempre que possível.

A associação com câncer de mama é considerada baixa por muitos autores^{2,6,10,12,16,21} (Tabela 2).

O papiloma solitário foi a lesão que apresentou a segunda maior incidência (28%) em nosso serviço, sendo a ectasia ductal (38,1%) a principal causa de derrame papilar patológico (Tabela 3).

O papiloma múltiplo é incomum e ocorre com menor frequência em relação ao papiloma solitário. Ele é, geralmente, originário de unidades lobulares que se

estendem ao longo de pequenos ductos e acomete grupos de ductos periféricos que, juntos, formam, uma massa palpável, não sendo tão comum o derrame papilar^{8,14}.

A faixa etária mais acometida está em torno de 40 anos, e 15% dos casos são bilaterais. Tanto o central quanto o periférico apresentam-se com descarga em ducto único da papila, que pode ser serosa ou sanguinolenta. A pressão exercida sobre a localização do papiloma promove uma descarga na papila. Ocasionalmente, o papiloma pode obstruir o orifício da papila e, posteriormente, exteriorizar-se por um prolapso pelo óstio.

As taxas de recorrência, após tratamento cirúrgico, são elevadas, em torno de 24%²⁷.

De acordo com esses dados, o tratamento de escolha para o papiloma múltiplo é a excisão local completa dos ductos, a fim de reduzir as taxas de recidiva, seguindo-se um acompanhamento periódico da paciente, com o intuito de diagnosticar, precocemente, um carcinoma subsequente^{14,30}.

A papilomatose ou epiteliomose corresponde a uma lesão proliferativa de células epiteliais que tendem a crescer para o lúmen de pequenos ductos, mas não apresenta eixo fibrovascular ou, quando apresenta, ele é muito pequeno. Trata-se de lesão de difícil identificação, e raramente está associada à massa palpável. A associação com hiperplasia benigna e doenças fibrocísticas é comum. Isoladamente, não representa risco para câncer de mama^{8,11}.

As lesões papilares da papila são extremamente raras, acometem mulheres entre 40 e 50 anos e não estão associadas a história familiar ou fatores de risco para câncer de mama. Clinicamente, caracterizam-se por erosão, ulceração, massa em região papilar e derrame seroso ou sanguinolento. O diagnóstico diferencial deve ser feito com

Quadro 5: Características das principais lesões papilares

Parâmetros	Papiloma intraductal solitário	Papiloma periférico múltiplo	Papiloma juvenil
Idade média (anos)	41	48	23
Massa palpável	57%	98%	95%
Tamanho	< 0,5 cm	> 2,0 cm	2,5 cm
Localização			
central	92%	26%	
periférica	8%	74%	95%
Bilateralidade	4%	14%	4%
Derrame	76%	20%	15%
Recorrência	5%	25%	15%
Carcinoma subsequente	5%	25%	4%

Adaptado de Harris e Jippman, 1996¹¹

a doença de Paget e a dermatite eczematosa. A excisão completa da lesão é considerada um tratamento adequado²⁴.

A papilomatose juvenil acomete mulheres de 10 a 44 anos, geralmente associada à massa palpável que pode medir de 2 a 3 cm, e o derrame papilar é pouco freqüente. A incidência é maior em mulheres com história familiar positiva, o risco para carcinoma é incerto e o tratamento consiste na excisão²⁵.

Carcinoma ductal *in situ*

Chitty descreveu que o carcinoma ductal *in situ* era responsável por 5% a 10% dos derrames unilaterais, que podem ser serosos ou sanguinolentos, não sendo a cor um dado de significado prognóstico. Observou que o derrame isolado ou associado com massa ou doença de Paget estava presente em um terço das pacientes com carcinoma ductal *in situ*. A associação com massa é quase sempre um indicador de provável câncer. Leis et al. observaram que 88% das pacientes com derrame e câncer tinham massa palpável^{5,18}.

O tratamento de escolha para o câncer *in situ* ou oculto ainda é controverso, mas a mastectomia tem sido escolhida na maioria dos casos, principalmente se a doença é extensa ou multifocal.

No nosso serviço, o carcinoma invasivo de mama foi diagnosticado em quatro casos (5,2%), e, em todos eles, o derrame era sanguinolento, unilateral e de ducto único.

Doença de Paget

A doença de Paget representa de 1% a 5% de todos os cânceres de mama. Clinicamente, caracteriza-se pelo aspecto eczematoso da papila, podendo apresentar eritema, erosão e derrame papilar sanguinolento ou

Tabela 3: Afecções mamárias em pacientes com derrames patológicos

Patologia	Nº de casos	Porcentagem
Ectasia ductal	29	38,1%
Processo inflamatório	4	5,2%
Adenose	10	13,1%
Carcinoma	4	5,2%
Papiloma	18	23%
AFBM10	13,1%	
Fibroadenoma pericanalicular	1	1,3%

serossanguinolento. Na maioria dos casos, está associado a outro câncer na mama.

A doença de Paget tem sido descrita como uma manifestação epidermotrófica, isto é, células malignas originadas do tecido mamário migram pelos ductos até o epitélio do mamilo. Outras teorias a respeito da origem da doença de Paget relatam uma transformação neoplásica *in situ* dentro da epiderme da papila.

O estudo mamográfico é extremamente importante para identificar outras áreas suspeitas. O tratamento é a mastectomia radical modificada, mas em casos de doença limitada ao complexo areolopapilar pode ser realizada o tratamento conservador.

PSEUDODERRAMES/DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Derrame e crosta na aréola são incomuns. Nesses casos, avaliar a origem da lesão com suas possíveis causas¹⁷ (Quadro 6).

Tabela 2: Risco de desenvolver câncer de mama após diagnóstico de papiloma intraductal solitário

Autores	Nº de casos	Seguimento (variação)	Câncer subsequente
Haagenson, 1951	76	4-21	0
Hendrick, 1957	207	5-18	1% CL
Moore, 1961	125	1-21	3% IP
Buhl-Jorgenson, 1968	51	6-16	7% IP, 9% CL
Kodlin, 1977	80	1-25	5%
Ciatto, 1991	225	2-14	4% IP

IP = ipsilateral; CL = contralateral.
Adaptado de Harris e Jipman, 1996¹¹

Adenoma da papila

Pode apresentar-se como descarga sanguinolenta associada com eritema e ulceração da pele da papila. O exame revela massa discreta e superficial. A lesão é semelhante à doença de Paget e exige biópsia para diagnóstico diferencial. Não é considerada uma lesão pré-maligna. A ressecção local, com preservação da papila, é possível.

Eczema da papila

O eczema ou dermatite da papila é, geralmente, causado por processo irritativo, que pode sofrer infecção secundária. O aspecto é semelhante à doença de Paget.

O eczema ocorre rapidamente e se estende para a aréola em poucas semanas, mas nunca destrói a papila como na doença de Paget. O diagnóstico diferencial deve ser feito pela biópsia.

O tratamento consiste na retirada do agente irritante e no uso de corticóides tópicos.

Papila invertida com maceração

Trata-se de condição rara, geralmente vista em mulheres jovens. A papila invertida forma uma cavidade e ocorre maceração, que produz descarga papilar. Essa condição se resolve após eversão e limpeza da papila.

CONDUTA NO DERRAME PAPILAR

Como já descrito, os derrames, em sua maioria, são de origem benigna, e as mulheres com descarga de origem maligna representam a minoria. Chaudairy et al. encontraram somente 0,6% das pacientes com câncer de mama que apresentavam derrame sem nenhum outro sinal⁴.

Quadro 6: Causas de lesões na aréola e diagnóstico diferencial

Mamilo e aréola	Ducto mamário
Adenoma de mamilo	Papiloma ductal
Eczema	Ectasia ductal
Doença de Paget	Carcinoma <i>in situ</i>
Carcinoma ulcerado	Doença cística
Mamilo invertido com maceração	Idiopático

Apesar do derrame papilar ser comum na população feminina, em geral, o derrame espontâneo representa apenas 3% a 6% das queixas principais em serviço de referência em mastologia. No nosso serviço, a incidência foi de 7%. Diante desses dados, as secreções ou derrames papilares são sempre listados em programas de saúde como importante sinal para o câncer, a fim de alertar a mulher sobre a necessidade de procurar um profissional de saúde para expor a queixa.

A conduta no derrame deve ser direcionada de acordo com as características macroscópicas da secreção: somente os espontâneos, persistentes, não-lactacionais, unilaterais e de ducto único têm significado^{28,29}.

Em relação às características da secreção, a mais importante é a presença de sangue. Todos as outras secreções- multicoloridas, opalescentes ou lácteas – não estão associadas com câncer, sendo a única exceção a secreção do tipo água de rocha. Assim, a maioria das mulheres pode ser tranquilizada, de acordo com a aparência da secreção, já durante o exame inicial.

Derrames sanguinolentos podem estar relacionados a ectasia ou lesões epiteliais hiperplásticas, sendo que o risco desse derrame estar associado com processos malignos aumenta com a idade. O ponto mais importante é a história da paciente, se o derrame é espontâneo e de ducto único. Se há massa palpável, a avaliação da massa precede a investigação do derrame. Devitt observou uma associação comum entre derrame, massa palpável e carcinoma. O exame cuidadoso da mama é extremamente importante, assim como a identificação do ponto de gatilho, a fim de se avaliar as características da secreção. A mamografia é usada para identificar anormalidade ou calcificações lineares que possam indicar um carcinoma ductal *in situ*⁷.

Para pacientes com derrame/fluxo fisiológicos, não está indicado qualquer tipo de tratamento. No caso de galactorréia, devem ser seguidos alguns passos que serão abordados adiante. As figuras 1 e 2 demonstram formas práticas de abordagem dos derrames papilares¹.

GALACTORRÉIA

A galactorréia é a secreção mamária inapropriada de leite fora do período lactacional. Quando esse sinal ocorre espontaneamente, merece maior atenção, comparado à secreção que ocorre após a expressão. A quantidade de secreção não constitui critério importante, e qualquer galactorréia deve ser avaliada quando acomete o homem ou a mulher nulípara, ou pelo menos 12 meses após sua última gravidez ou lactação. Pode ocorrer como sinal isolado ou associado à amenorréia, oligomenorréia

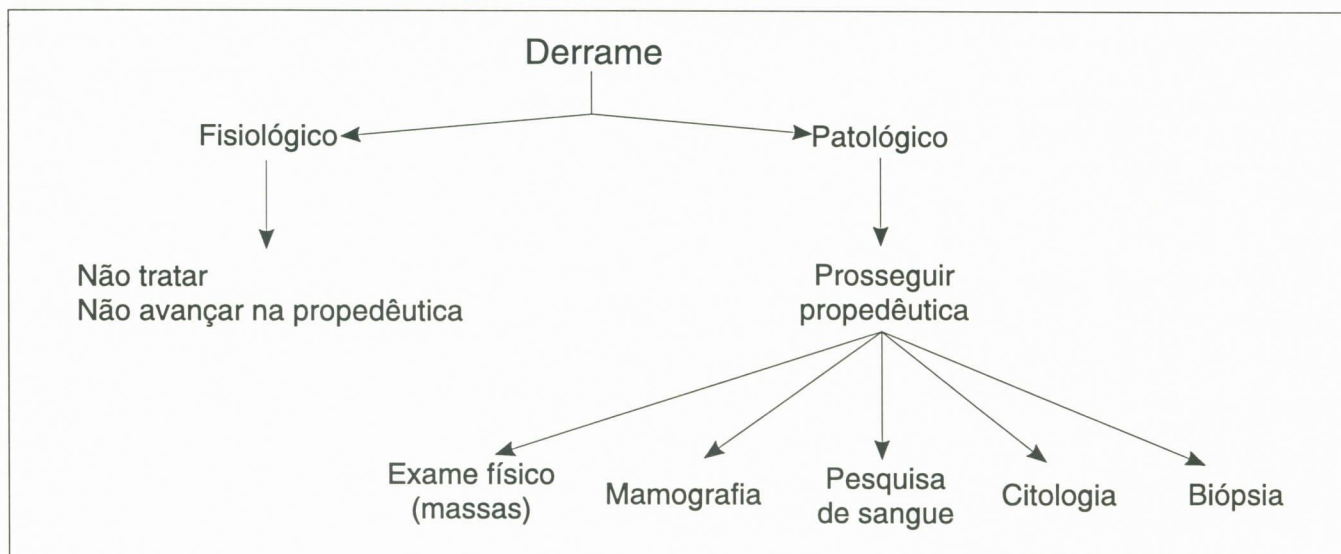


Figura 1 – Abordagem dos derrames

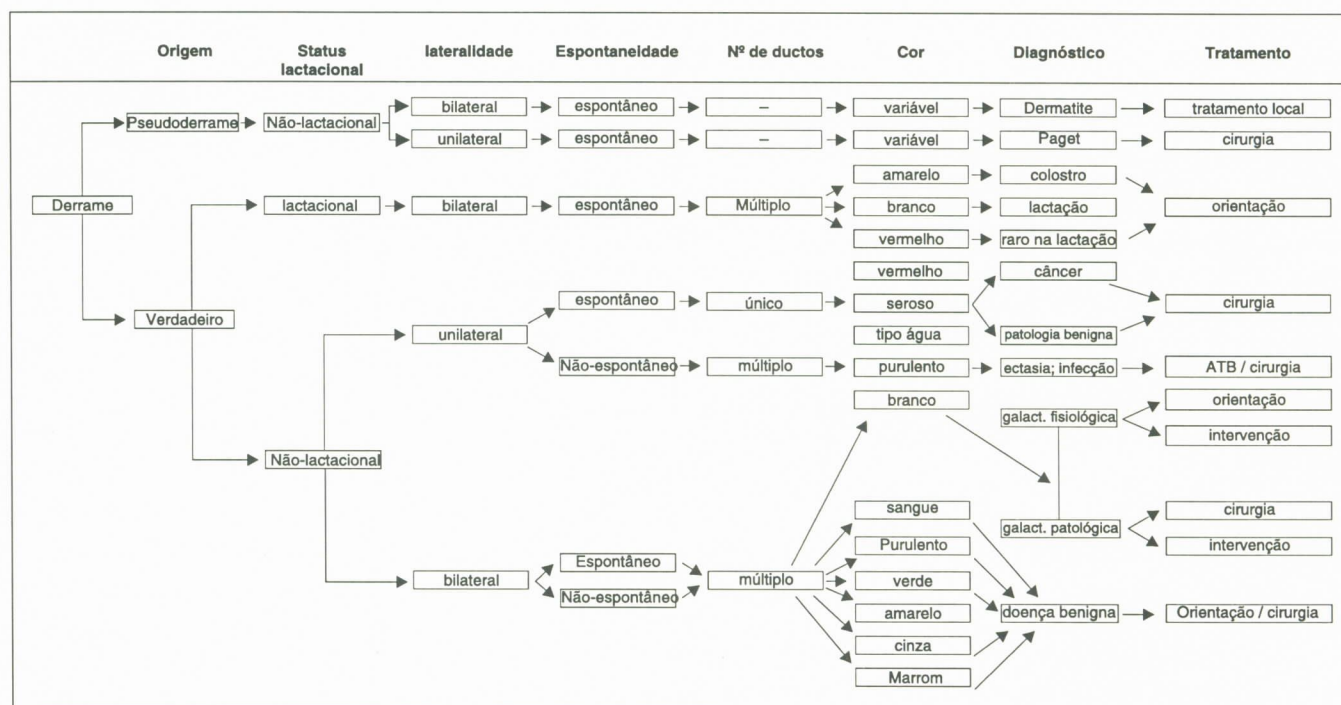


Figura 2 – Abordagem dos derrames (adaptado de Arnold e Neiheidel, 1997¹).

e/ou infertilidade, e a associação de galactorréia com desordens reprodutivas tem sido muito estudada.

A galactorréia é um sinal associado ao aumento de prolactina. Quando a galactorréia está associada à amenorréia, a hiperprolactinemia está presente em cerca de 80% dos casos, mas nem todas as pacientes com hiperprolactinemia apresentam galactorréia. Por outro lado, a galactorréia pode ser vista em mulheres com níveis normais de prolactina. As flutuações dos níveis séricos de prolactina imunologicamente podem explicar essa discordância clínica¹⁵.

Vários fatores podem estar relacionados com maior produção de prolactina, tais como: uso de drogas, estímulo da sucção, traumas, lesões hipotalâmicas, distúrbios da tireóide, causas hipofisárias e origem não-hipofisária.

Vários são os medicamentos que podem levar à galactorréia. Na presença desse sinal, é fundamental investigar o uso desses medicamentos. O quadro 7 lista as principais drogas relacionadas com a galactorréia.

Quadro 7: Drogas relacionadas com galactorréia

Estrogênios	Antidepressivos tricíclicos	
Anticoncepcionais orais	Amitriptilina	
	Amoxapina	
Progestágenos	Imipramina	
Fenotiazidas	Clomipramina	
Proclorperazina	Desipramina	
Clorpromazina	Doxepina	
Trifluoperazina	Nortriptilina	
Tioridazina	Protriptilina	
Flufenazina	Trimipramina	
Perfenazina	Outros antidepressivos	
Acetofenazina	Maprotilina	
Mesoridazina	Fluoxetina	
Metotrimeprazina	Paroxetina	
Periciazina	Fluvoxamina	
Pipotiazina	Antipsicóticos	Anti-hipertensivos
Promazina	Clozapina	Metildopa
Tiopropesazine	Loxapina	Reserpina
Tiopropazate	Molindona	Verapamil
Triflupromazina	Risperidona	Flunarizina
Butirofenomas	Antidopaminérgicos	
Haloperidol	Metoclopramida	
Droperidol	Outros	
Pimozida	Cimetidina	
Tioxantinas	Danazol	
Tiotixeno	Isoniazida	
Clorprotixene	Arginina	
Flupentixol		

KEYWORDS

Nipple discharge;
Treatment.

ABSTRACT

DISCHARGES OF THE NIPPLE: APPROACH AND MANAGEMENT

The discharges of the nipple represent a very important complaint in mastology units because of its high frequency, etiology and possible relationship with breast cancer. We must classify the discharges in physiologic or pathologic discharges to identify those which must go into further investigation. The approach and management will be made according with the characteristics of the discharges. The authors try to determine in a practical way when and how to manage this complaint.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARNOLD GJ, NEIHEIDEL MB. A comprehensive approach to evaluating nipple discharge. *Nurse practitioner* 1997; 22: 96-111.
2. BUIHL-JORGENSEN S, FISCHERMANN K, JOHANSON H et al. Cancer risk in intraductal papilloma and papillomatosis. *Surg Gynecol Obstet* 1968; 127-1307.
3. CADERNOSA G, EKLUND G. Benign papillary neoplasms of the breast: mammographic findings. *Radiology* 1991; 181-751.
4. CHAUDARY MA, MILLISRR, DAVIS GC, HAYWARD JL. Nipple discharge: the diagnostic value of testing for occult blood. *Ann Surg* 1982; 196: 651-655.
5. CHITTY V. Nipple discharge. In: SMALLWOOD JA, TAYLOR I. *Benign breast disease*. Baltimore: Urban & Schwarzenburg. 1990; 85-87.
6. CIATTO S, ANDREOLI C, CIRILLO A et al. The risk of breast cancer subsequent to histologic diagnosis of benign intraductal papilloma follow-up study of 339 cases. *Tumori* 1991; 77-411.
7. DEVITT JE. Clinical benign disorders of the breast and carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152-437.
8. ESTES A, PHILLIPS C. Papilloma of lacteal duct. *Surg Gynecol Obstet* 1949; 89-345.
9. GULAY H, BORA S, KILICTURGAY S et al. Management of nipple discharge. *J Am Coll Surg* 1994; 178-471.
10. HAAGENSEN CD. *Diseases of the breast*. Philadelphia: WB Saunders, 1971.
11. HARRIS JR, JIPPMAN ME et al. *Diseases of the breast*. Philadelphia: JB Lippincott. 1996.
12. HENDRICK J. Intraductal papilloma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1957; 105-215.
13. HUGHES LE, MANSEL RE, WEBSTER DJT. *Benign disorders of the breast. Concepts and clinical management*. London: Baillière Tindall. 1989.
14. JEFFREY P, LJUNG BM. Benign and malignant papillary lesions of the breast. *Am J Clin Pathol* 1994; 101-500.
15. KING EB, GOODSON WH. Discharges and secretions of the nipple. In: BLAND KI, COPELAND EM. *The breast. Breast physiology: Normal and abnormal development and function*. Philadelphia: WB Saunders. 1991; 47-48.
16. KODLIN D, WINGER E, MORGENSTEIN N, et al. Chronic mastopathy and breast cancer: a follow-up study. *Cancer* 1977; 39: 2603.
17. KRAUSF, NEUBECKER RE. Differential diagnosis of papillary tumors of the breast. *Cancer* 1962; 15:444
18. LEIS HH, PILNIK S, DURSI J, SANTORO E. Nipple discharge. *Int Surg* 1973; 58-162.
19. LEWISON E, LYONS J. Relationship between benign disease and cancer. *Arch Surg* 1952; 66:949.
20. LOVE S, SCHNITT S, CONNOLLY J, SHIRLEY R. Benign breast disorders. In: HARRIS JR, HELLMAN S, HENDERSON IC, KIN'NE DW. *Breast diseases*. Philadelphia: JB Lippincott. 1987; 22.
21. MOORE S, PEARCE J. Ring E. Intraductal papilloma of the breast. *Surg Gynecol Oncol* 1961; 112-153.
22. NEWMAN HF, KLEIN M, NORTHRUP JD, et al. Nipple discharge: frequency and pathogenesis in an ambulatory population. *J Med* 1983; 83: 928.
23. PAPANICOLAOU G, HOLQUIST D, BADER G, et al. Exfoliative cytology of the human mammary gland and its value for the diagnosis of cancer and other diseases of the breast. *Cancer* 1958; 11:377.
24. PERZIN K, LATTES R. Papillary adenoma of the nipple (florid papillomatosis, adenoma, adenomatosis). *Cancer* 1972; 29:996.
25. ROSEN P, CANTRELL B, MULLEN D et al. Juvenile papillomatosis (Swiss cheese disease) of the breast. *Am J Surg Pathol* 1980; 4:3.
26. SELTZER M, PERLOFF L, KELLEY R, FITTS W. The significance of age in patients with nipple discharge. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 131:519.
27. SHIE E. On the prognosis of the papilloma of the lactiferous ducts. *Acta Chir Scand*. 1942; 87:417.
28. SILVA HMS, COELHO JR JL. Derrames papilares. In: HEGG, R. *Doenças benignas da mama*. Fascículo VII, Sandoz, 1991.
29. SILVA HMS et al. Derrames papilares. In: HALBE HW. *Tratado de ginecologia*. No prelo.
30. SNYDER-VVE, CHAFFIN L. Main duct papilloma of the breast. *Arch Surg* 1954; 70:680.

Endereço para correspondência:

Maria Letícia Leone Rocha

Rua Rio Grande do Norte, 746

30130 – 131 – Bairro Funcionário – Belo Horizonte, MG

Aredia®

Pamidronato dissódico

posologia
90 mg
1 VEZ AO MÊS

Reduz
significativamente
a taxa de
morbidade
esquelética
e a dor óssea.^{1,2,3}

Vida com Qualidade!

1. Hortobagyi GN, et al. Long-term prevention of skeletal complication of metastatic breast cancer with pamidronate. J Clin Oncol 1998; 16: 2038-2044.
2. Berenson, JR, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. J Clin Oncol 1998; 16: 593-602.
3. Hortobagyi GN, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone lesions. N Engl J Med 1996;335: 1785-1791. 2038-2044.

**PADRÃO
INTERNACIONAL
DE TRATAMENTO**



 **NOVARTIS**

NOVARTIS BIOCÍÊNCIAS S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP - CEP 04706-900
Caixa Postal 21.460 - ® = Marca Registrada
www.novartisfarma.com.br

 **SIC**
Serviço de Informações
ao cliente
0800-113003
Ligação Gratuita

Informações completas sobre o produto no interior desta revista

TAXOTERE®

Apresentações: Embalagens com 1 frasco-ampola de 0,5 ml a 20 mg ou 2,0 ml a 80mg (40 mg/ml) de docetaxel anidro, acompanhado de 1 ampola de diluente. **Composição:** Cada frasco-ampola de TAXOTERE® contém 20 mg ou 80 mg de docetaxel em polissorbato 80. **Indicações:** Câncer de mama local avançado ou metastático, após falha de quimioterapia prévia. Câncer de não-pequenas células de pulmão, local avançado ou metastático, mesmo após falha de quimioterapia com derivados de platina. Carcinoma metastático de ovário, após falha de quimioterapia de primeira linha ou subsequente. **Contra-indicações:** História de hipersensibilidade severa ao docetaxel ou ao polissorbato 80; contagem basal de neutrófilos <1.500 células/mm³; insuficiência hepática severa; gravidez e amamentação. **Precauções:** Os pacientes devem ser pré-medicados com 16mg/dia de dexametasona, VO, durante 3 dias, iniciando-se um dia antes do início da administração de TAXOTERE®. **Hipersensibilidade:** Reações severas de hipersensibilidade (hipotensão grave, broncoespasmos, rash generalizado) requerem a interrupção imediata do medicamento e tratamento adequado. Os pacientes que desenvolverem reações severas não devem receber novamente o TAXOTERE®. Reações menores de hipersensibilidade não requerem a interrupção do tratamento. **Hematologia:** Neutropenia é a reação adversa mais freqüente e pode requerer redução da dose. Recomenda-se monitorização freqüente das células do sangue. **Cutâneas e SNC:** Eritema localizado de pele ou neurotoxicidade periférica severa pode levar à redução da dose ou interrupção do tratamento. **Retenção hídrica:** A pré-medicação com corticosteróides pode reduzir a incidência e severidade da retenção; pacientes com efusão pleural, pericárdica ou ascite devem ser rigorosamente monitorados. **Testes de função hepática:** devem ser realizados na consulta basal e antes de cada ciclo. Ver recomendações específicas no item Posologia. **Medidas contraceptivas** devem ser tomadas durante e por três meses após o tratamento. A segurança e eficácia de TAXOTERE® em crianças ainda não está estabelecida. **Interações medicamentosas:** Recomenda-se cautela na administração concomitante com drogas que induzem, inibem ou são metabolizadas pelo citocromo P450-3A. **Reações adversas:** **Depressão de medula óssea:** A neutropenia, reversível e não-cumulativa, é o efeito colateral mais freqüente e usualmente é severa (<500 células/mm³); o nadir ocorre em torno do sétimo dia e a duração média da neutropenia severa é de 7 dias. Foram relatadas febre e infecções associadas a neutropenia. Anemia ocorre na maioria dos pacientes. Poucos casos severos de trombocitopenia foram relatados. **Reações de hipersensibilidade:** Foram relatadas severas reações, caracterizadas por hipotensão e/ou broncoespasmo, requerendo a intervenção terapêutica. Estas reações desapareceram após a descontinuação do tratamento. Manifestações menores de hipersensibilidade poderão ocorrer. **Reações cutâneas:** As reações cutâneas são caracterizadas por erupções localizadas principalmente nos pés, mãos e também nos braços, face ou tórax e algumas vezes associadas a prurido. Sintomas severos, como erupção seguida de descamação, raramente ocorrem. Podem ocorrer alterações ungueais, caracterizadas por hipo ou hiperpigmentação e, algumas vezes, dor e onicólise. **Retenção de líquidos:** Edema e, menos freqüentemente, derrame pleural, ascite, derrame pericárdico, aumento da permeabilidade capilar e ganho de peso. A retenção de líquidos começa nas extremidades e pode se generalizar, sendo cumulativa em incidência e severidade. A retenção de líquidos é lentamente reversível após a descontinuação do tratamento com TAXOTERE®. Para se evitar a retenção de líquidos, os pacientes devem ser pré-medicados com corticóides. **Efeitos gastrintestinais:** Podem ocorrer náusea, vômitos, dor abdominal, anorexia, constipação ou diarreia; estomatite e esofagite; alteração do paladar; mais raramente: hemorragia gastrintestinal, perfuração gastrintestinal e enterocolite neutropênica. **Neurotoxicidade:** Foram observados sinais neurosensoriais (parestesia, disestesia ou dor/ardor) e neuro-motores (fraqueza). **Hepáticos:** Elevação das transaminases, bilirrubinas e fosfatase alcalina, acima de 2,5 vezes o limite superior da normalidade, foi observada em menos de 5% dos pacientes. **Cardiovascular:** Raramente ocorreram reações adversas cardiovasculares (hipotensão, disritmia, hipertensão, insuficiência cardíaca; tromboembolismo venoso; raros casos de infarto do miocárdio). **Outros:** Alopecia, astenia, mucosite, artralgias e mialgias, reação no local da injeção, dispnéia, dor generalizada ou localizada. **Posologia e modo de administração:** A dose recomendada é de 100 mg/m², administrados em infusão de 1 hora a cada 3 semanas. Todos os pacientes devem ser pré-tratados com um corticosteróide oral, iniciando-se um dia antes de cada administração de TAXOTERE®. Não se deve iniciar o tratamento com TAXOTERE® até que o número de neutrófilos se eleve a 1.500 células/mm³. Pacientes com neutropenia febril, contagem de neutrófilos menor que 500 células/mm³ por mais de uma semana, reações cutâneas severas ou cumulativas ou neuropatias periféricas severas durante a terapia com o TAXOTERE®, deverão ter a posologia reduzida para 75 mg/m² e, se as reações continuarem, para 55 mg/m² ou mesmo descontinuar o tratamento. Em pacientes com TGO e/ou TGP $>1,5$ vezes e fosfatase alcalina $>2,5$ vezes o limite superior da normalidade, a dose recomendada é 75 mg/m²; no caso de elevação de bilirrubina e/ou TGO e/ou TGP $>3,5$ vezes e fosfatase alcalina >6 vezes o limite superior da normalidade, TAXOTERE® não deve ser utilizado, a menos que estritamente indicado. A solução para infusão de TAXOTERE® somente deverá ser administrada se previamente preparada, conforme instruções descritas em bula. **Superdosagem:** Neste caso, o paciente deve ser mantido em unidades especializadas, com as funções vitais cuidadosamente monitoradas. Não existe antídoto específico.

MAIORES INFORMAÇÕES À DISPOSIÇÃO DA CLASSE MÉDICA.



Auro del Giglio
Ana Rita Burgos

Faculdade de Medicina da
Fundação ABC – São Paulo

A DETECÇÃO DE DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA: UM NOVO FATOR PROGNÓSTICO?

Rev bras Mastol 2000; 1: 37-42

UNITERMOS

Câncer de mama;
Prognóstico;
Micrometástases;
Método imunoistoquímico.

RESUMO

A pesquisa de células neoplásicas na medula óssea de pacientes com câncer de mama pode ter valor prognóstico. Vários autores demonstraram que pacientes portadoras de células neoplásicas nos seus aspirados de medula óssea, no momento do ato cirúrgico, têm um pior prognóstico com diminuição da sobrevida e maior taxa de recaída sistêmica tumoral. Neste artigo, revisamos a evidência existente na literatura sobre esse novo fator prognóstico para pacientes com câncer de mama.

Aceito para publicação em fevereiro de 2000

INTRODUÇÃO

Doença residual mínima (DRM) pode ser definida como a presença de células neoplásicas em quantidades indetectáveis por meio de metodologias propedêuticas convencionais, como exame clínico, métodos de imagem ou análises laboratoriais de rotina³⁰. A evidência dessa pequena quantidade de células neoplásicas ocorre geralmente, em indivíduos sem evidência clínica da neoplasia em estudo em um contexto subclínico e pelas técnicas laboratoriais muito sensíveis como é o caso da imuno-histoquímica e reação de polimerase em cadeia. Essas técnicas podem detectar uma célula neoplásica diluída em até 10^5 a 10^6 células normais^{14,25,26,30}. Vários autores demonstraram que a identificação dessas células constitui-se em um fator prognóstico adverso, em diferentes tipos de tumores malignos de linhagem hematológica¹³ e não-hematológica^{13,25,27,30}.

O primeiro relato da detecção de células neoplásicas circulantes é atribuído a Ashworth, em 1869¹⁴. Foi na metade do século XX, que Engels conduziu o primeiro estudo sistemático, pesquisando a presença de células malignas no sangue periférico de 140 pacientes portadores de diferentes tumores avançados pelo estudo de espécimens, consistindo de blocos de células sanguíneas¹⁴. Os resultados obtidos por Engels foram mais tarde questionados, e a limitada sensibilidade da microscopia óptica, associada à sua baixa especificidade, levaram esse campo de pesquisa a um estado de estagnação até o advento das técnicas de imunoistoquímica na década de 80 e de biologia molecular nos anos 90. Essas técnicas, por terem maior sensibilidade e especificidade, fizeram com que renascesse o interesse pela pesquisa de DRM em tumores hematológicos e não-hematológicos^{14,25,27,30}. Curiosamente, o risco de recaída tumoral subsequente de uma neoplasia mamária ressecável – principal

parâmetro para se indicar a aplicação de quimioterapia adjuvante a uma paciente – é extrapolado a partir de características do tumor primário e não da detecção de células tumorais residuais na paciente. Tal situação se deve à inexistência atualmente de métodos complementares de rotina sensíveis para detectar uma quantidade muito pequena de tumor mamário residual (doença residual mínima – DRM) em uma paciente submetida a uma cirurgia, com intuito curativo para uma neoplasia mamária primariamente ressecável.

Vários autores procuraram detectar a doença residual mínima em pacientes com câncer de mama, utilizando diversas técnicas como a imunoistoquímica, imunocitoquímica^{2,29}, citometria de fluxo e a reação de polimerase em cadeia^{8,24,28}. Essas técnicas baseiam-se nas pesquisa de células tumorais porventura presentes no sangue e na medula óssea dessas pacientes pela detecção da expressão de antígenos epiteliais. Esses antígenos são expressos por células oriundas de tecidos epiteliais, como os tumores mamários e que não são expressos, entretanto, por células hematopoiéticas^{5,8,24,28}. A detecção desses antígenos no sangue ou na medula óssea de pacientes com neoplasias epiteliais é, portanto, considerada como evidência da presença de células neoplásicas nesses tecidos. O significado clínico desse achado, no entanto, está atualmente em intensa investigação. É possível que as implicações da detecção de doença residual mínima por técnicas tão sensíveis, como o PCR e a imunocitoquímica, variem de acordo com o tipo de tumor e o momento de sua história natural em que se constata sua presença¹.

Implicações prognósticas da detecção de DRM em pacientes com câncer de mama na literatura

Essa área de investigação é predominantemente conduzida pelas técnicas de imunoistoquímica para a identificação de células epiteliais na medula óssea de pacientes, portadoras de neoplasias mamárias antes do advento de metástases, isto é, em estádios clínicos I, II e III.

A tabela 1 ilustra esses estudos. Como podemos observar, a maior parte dos trabalhos elencados enfoca a avaliação de aspirados de medula óssea por sua reação com anticorpos monoclonais específicos para antígenos epiteliais, objetivando identificar a presença de células tumorais nesse tecido. Notamos que a maior parte dos estudos citados, após períodos variáveis de seguimento médio (1,6 a 9,5 anos) demonstra uma correlação estatística significativa entre a positividade da medula óssea

para a identificação de células portadoras desses antígenos epiteliais com a ocorrência posterior de recaídas tumorais. Alguns desses trabalhos demonstram, inclusive, correlação estatisticamente significativa entre a presença dessas células epiteliais na medula óssea com a sobrevida das pacientes estudadas.

Destaca-se entre esses estudos o de Braun et al.² recentemente publicados. Nesse trabalho, os autores avaliaram aspirados medulares por ocasião da cirurgia mamária de 552 pacientes portadoras de câncer de mama nos estádios clínicos I, II e III e de 191 pacientes submetidas à cirurgia para doenças mamárias benignas (controles). Os autores desse estudo utilizaram o anticorpo monoclonal A45-B/B3 que reconhece um epítipo presente nas citoqueratinas e, pela técnica imunocitoquímica para a identificação de células epiteliais, demonstraram sua especificidade ao demonstrar positividade em apenas 2 de 191 controles (1%). Ao estudar as pacientes portadoras de neoplasias malignas da mama, entretanto, esses autores identificaram 36% de aspirados positivos para a presença de células epiteliais. A presença dessas células positivas para expressão de CK-19 pela técnica imunocitoquímica (micrometástases) nos aspirados medulares dessas pacientes correlacionou-se diretamente com a ocorrência de metástases (risco relativo de recidiva = 5,99; intervalo de confiança de 95%: 3,89-9,23; $p < 0,001$) e com sobrevida global (risco relativo de mortalidade por câncer = 4,28; intervalo de confiança de 95%: 2,59-7,09; $p < 0,001$). Essas correlações estatisticamente significativas com sobrevida e intervalo livre de recidiva tumoral se mantiveram no contexto de uma análise multivariada, quando ajustadas para outras variáveis, e, importantes também, significativamente relacionadas à mortalidade por câncer e recidiva.

Outros dos estudos acima elencados (Tabela 1)^{11,12,16,20} também demonstraram, por uma análise multivariada, o valor como variável independente da contaminação que aspirados medulares por células epiteliais têm para o prognóstico de recaídas tumorais.

Um importante estudo conduzido por Mansi et al.¹⁹ baseado em um estudo de aspirados medulares de 350 pacientes com câncer de mama não-metastático e com um seguimento clínico médio de 12,5 anos não demonstrou, entretanto, que a pesquisa de células epiteliais pela reação com anticorpos específicos para o antígeno epitelial EMA tivesse qualquer correlação com sobrevida ou intervalo livre de doença dessas pacientes. Em um estudo anterior, Mansi et al.¹⁸ demonstraram que havia uma correlação significativa entre o encontro de células epiteliais em aspirados medulares de cerca de 300 pacientes com uma menor duração de seu intervalo livre de doença, bem como com uma maior incidência

Tabela 1: Estudos de imuno-histoquímica para a detecção de DRM em pacientes portadores de câncer de mama

Autor/ ano	Antígeno pesquisado	Nº	Tecido estudado	Estádio IV (%)	Positividade (%)	Seguimento médio (Anos)	Recaída		Sobrevida	
							+	-	+	-
Diel et al. ¹⁰	Pkk-1	128	MO	0	41/128 (32%)	3,3	14/41 (34,14%)	4/36 (11,11%)	N/A	
	Tag 12									
Cote et al. ⁷	AE-1 C-26 e T-16	49	MO	0	18/49 (37%)	2,5	7/12 (58%)	11/37 (30%)	N/A	
Deamaley et al. ⁹	EMA	39	MO	0	13/39 (33%)	9,5	11/13 (85%)	8/26 (31%)	N/A	
Diel et al. ¹¹	2 E 11	260	MO	0	115/260 (44,2%)	2	22/81 (27,16%)	4/130± (3%)	N/A	
Harbeck et al. ¹⁶	EMA	100	MO	0	38/100 (38%)	2,8	15/38 (39,4%)	9/62* (14,5%)	N/A	
	citoqueratina									
Merkle et al. ²⁰	EMA	228	MO	20	106/228 (46,5%)	1,6	23/106 (21%)	7/122* (5,75%)	N/A	
	citoqueratina									
Diel et al. ¹²	Tag 12	727	MO	0	203/367 (LN+) (55%) 112/360 (LN-) (31%)	3	109/315 (34,6%)	34/412 (8,25%)	57/315 x 12/412 18% x 2,9%	
Molino et al. ²¹	Painel de anticorpos	109	MO	0	34/109 (31,1%)	3	5/34 (14,7%)	13/75 (17,3%)	3/34 x 4/75 8,8% x 5,3%	
Mansi et al. ¹⁹	EMA	350	MO	0	89/350 (25,42%)	12,5	59/89* (66,2%)	130/261# (49,8%)	47/89 x 89/261 52,8% x 34,0%	
Braun et al. ²	A-45-b/b3	552	MO	0	199/552 (36%)	3,1	95/199 (47,7%)	63/353* (17,8%)	49/199 x 22/353* 24,6% x 6,2%	

* = Fator independente em análise multivariada.

= Após análise multivariada corrigindo-se para tamanho do tumor, estado linfonodal e invasão vascular, o efeito adverso de micrometástases diminuiu não sendo mais significativo.

MO = Medula óssea.

LN+ = Linfonodo acometido (positivo).

LN- = Linfonodo não acometido (negativo).

+ = Positividade da reação para antígenos epiteliais.

- = Negatividade da reação para antígenos epiteliais.

N/A = Não avaliada.

posterior de metástases ósseas nessas pacientes. É possível, portanto, que com um maior seguimento clínico, o valor prognóstico da pesquisa de micro-metástases se dilua e que esse tipo de estudo seja mais significativo para prognóstico de recaídas e/ou sobrevida, nos primeiros anos após o diagnóstico desta doença. Assim, é fundamental que se aguarde atualizações periódicas dos resultados dos estudos constantes na Tabela 1 com vistas a se aclarar essas dúvidas.

No trabalho de Molino et al.²¹ todavia, 109 pacientes com carcinoma de mama não demonstraram correlações positivas com sobrevida ou recaída tumoral. Entretanto, esse autor observou que 28 das 74 pacientes, cujos aspirados foram obtidos durante a cirurgia, demonstraram células epiteliais em seus espécimens *versus* apenas 6 de 35, cujos aspirados foram obtidos depois do ato cirúrgico ($p = 0,055$). Outros autores relataram resultados semelhantes, demonstrando um aumento da frequência de identificação de células epiteliais em aspirados medulares ou sangue periférico quando esses espécimens são obtidos durante o ato cirúrgico tanto por técnicas imunocitoquímicas^{4,6} como moleculares²².

Outro fato interessante é o estudo dos efeitos do tratamento quimioterápico sobre a detecção de células epiteliais pela técnica de imunocitoquímica. Gluck et al.¹⁵

descreveram em 17 pacientes, com carcinoma mamário metastático, uma diminuição na taxa de detecção de positividade para CK-19 de 23% das leucafereses colhidas após o primeiro ciclo de quimioterapia com o esquema FEC (5-fluoracil, epirrubicina e ciclofosfamida) para 7% colhidas após o terceiro ciclo dessa quimioterapia ($p = 0,0052$). Schulze et al.²⁹ demonstraram resultados semelhantes com redução da positividade para detecção de 64,3% para 14,3%, após dois ciclos de VIPE (etoposídeo, epirrubicina, cisplatina e ifosfamida) em 16 pacientes com neoplasias mamárias em preparação para altas doses de quimioterapia.

Braun et al.³, recentemente, avaliaram por imuno-citoquímica aspirados medulares de 59 pacientes com câncer de mama não-metastático, porém de alto risco, para recidiva (36 pacientes com mais de 4 linfonodos axilares acometidos e 23 com câncer de mama inflamatório), antes e após tratamento com quimioterapia baseada em taxanos e antraciclinas. Esses autores notaram que não houve diminuição significativa da frequência de aspirados negativos após o tratamento e relataram que das 29 pacientes inicialmente positivas, 14 converteram-se para negativas, enquanto das 30 inicialmente negativas para a expressão de CK-19, 11 converteram-se em positivas de tal sorte que, na primeira medida, havia 29 de 59 positivas e, na segunda,

26 de 59. Curiosamente, esses mesmos autores demonstraram que a negatividade para citoqueratina nos aspirados medulares subseqüentes à quimioterapia se constituíram em um fator prognóstico adverso para sobrevida dessas pacientes, após um período de seguimento médio de 19 meses (risco relativo para mortalidade de 5,0; $p = 0,016$).

É provável, portanto, que a monitoração seqüencial da expressão de CK-19, após quimioterapia para pacientes com neoplasias mamárias malignas, possa se constituir em um parâmetro de resposta ao tratamento e quiçá de valor prognóstico nesse contexto.

Concluimos que existe na literatura evidência suficiente acerca do valor prognóstico adverso do encontro de células epiteliais nos aspirados medulares de pacientes com neoplasias mamárias, especialmente no tocante a recaídas sistêmicas da doença. Sabendo-se que o carcinoma mamário é raramente curável¹⁷,

após uma recidiva sistêmica e diante dos dados que já existem acerca do valor prognóstico negativo do encontro de células epiteliais em aspirados medulares no que concerne à sobrevida², é muito provável que a sobrevida dessas pacientes também seja negativamente influenciada pelo achado de micrometástases em seus aspirados medulares.

Novos avanços nessa área envolvem a introdução de técnicas ainda mais sensíveis, como a de polimerase em cadeia, além da avaliação de DRM no sangue periférico – de muito mais fácil obtenção que aspirados medulares^{5,8,23}. A avaliação de resposta à quimioterapia por essas técnicas poderá permitir ainda que mulheres sem doença mensurável se beneficiem pelo estudo evolutivo de sua DRM durante o tratamento quimioterápico. Dessa forma, regimes de quimioterapia poderiam ser trocados precocemente e substituídos por outros mais eficazes em mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia adjuvante³.

.....

KEYWORDS

Breast cancer;
Prognosis;
Micrometastasis;
Immunohistochemical method

.....

ABSTRACT

DETECTION OF MINIMAL RESIDUAL DISEASE IN PATIENTS WITH BREAST CANCER: A NEW PROGNOSTIC FACTOR?

The search for neoplastic cells in the bone marrow of patients with breast cancer may have some prognostic value. Several authors have demonstrated that patients with epithelial cells in the bone marrow at the moment of surgical procedure have worse overall survival and higher relapse rate. This article is a review of literature to show the evidence to support the use of this new prognostic factor in women with newly diagnosed breast cancer.

.....

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BEROIS N, VARANGOT M, OSINAGA E et al. Detection of rare human breast cancer cells. Comparison of an immunomagnetic separation method with immunocytochemistry and RT-PCR. <i>Anticancer Research</i> 1997; 17: 2639-46. 2. BRAUN S, PANTEL K, MÜLLER P et al. Citokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, or III breast cancer. <i>N Engl J Med</i> 2000; 342: 525-33. 3. BRAUN S, KENTENICH C, JANNI W et al. Lack of effect of adjuvant chemotherapy on the elimination of single dormant tumor cells in bone marrow of high-risk breast cancer patients. <i>J Clin Oncol</i> 2000; 18: 80-6.	4. BROWN DC, PURUSHOTHAM AD, BIRNIE GD, GEORGE WD. Detection of intraoperative tumor cell dissemination in patients with breast cancer by use of reverse transcription and polymerase chain reaction. <i>Surgery</i> 1995; 117: 95-01. 5. BURCHILL AS, BRADBURY MF, PITTMAN K, SOUTHGATE J, SMITH B, SELBY P. Detection of epithelial cancer cells in peripheral blood by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. <i>Br J Cancer</i> 1995; 71: 278-84. 6. CHOY A, McCULLOCH P. Induction of tumour cell shedding into effluent venous blood breast cancer surgery. <i>Br J Cancer</i> 1996; 73: 79-82. 7. COTE RJ, ROSEN PP, LESSER ML, OLD LJ, OSBONE MP. Prediction of early relapse in patients with operable breast cancer by detection of occult
--	--

- bone marrow micrometastases. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1749-56.
8. DATTA YH, ADAMS PT, DROBYSKI WR, ETHIER SP, TERRY VH, ROTH MS. Sensitive detection of occult breast cancer by the reverse-transcriptase polymerase chain reaction. *J Clin Oncol* 1994; 12: 475-82.
9. DEARNALEY DP, ORMEROD MG, SLOANE JP. Micrometastases in breast cancer: long-term follow-up of the first patient cohort. *Eur J Cancer* 1991; 27: 236-9.
10. DIEL IJ, KAUFMANN M, COSTA S et al. The prognostic significance of tumor cell detection in bone marrow of patients with breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1990; 50: 923-8.
11. DIEL IJ, KAUFMANN M, GOERNER RL, COSTA SD, KAUL S, BASTER G. Detection of tumor cells in bone marrow of patients with primary breast cancer: a prognostic factor for distant metastasis. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1534-9.
12. DIEL IJ, KAUFMANN M, COSTA SD et al. Micrometastatic breast cancer cells in bone marrow at primary surgery: prognostic value in comparison with nodal status. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1652-8.
13. DIVERIO D, ROSSI V, AVVISATI G et al. Early detection of relapse by prospective reverse transcriptase – polymerase chain reaction analysis of the PML/RAR fusion gene in patients with acute promyelocytic leukemia enrolled in the GIMEMA–AIEOP multicenter “AIDA” trial. *Blood* 1998; 92: 784-9.
14. GHOSSEIN RA, ROSAI J. Polymerase chain reaction in the detection of micrometastases and circulating tumor cells. *Cancer* 1996; 78: 10-6.
15. GLUCK S, ROSS AA, LAYTON TJ et al. Decrease in tumor cell contamination and progenitor cell yield in leukapheresis products after consecutive cycles of chemotherapy for breast cancer treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 1997; 3: 316-23.
16. HARBECK N, UNTCH M, PACHEL E, EIERMANN W. Tumour cell detection in the bone marrow of breast cancer patients at primay therapy: results of a 3-year median follow-up. *Br J Cancer* 1994; 69: 566-71.
17. HORTOBAGYI GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 974-84.
18. MANSI JL, BERGER U, EASTON D et al. Micrometastases in bone marrow in patients with primary breast cancer: evaluation as an early predictor of bone metastases. *Br Med J* 1987; 295: 1093-6.
19. MANSI JL, GOGAS H, BLISS JM, GAZET JC, BERGER U, COOMBES RC. Outcome of primary-breast-cancer patients with micrometastases: a long-term follow-up study. *Lancet* 1999; 354: 197-02.
20. MERKLE E, BAHR J, HENKE A, BUHNER M, MARTUS P. Immunocytochemical detection of tumor cells in bone marrow as a prognostic factor in breast carcinoma. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1994; 54: 662-9.
21. MOLINO A, PELOSI G, TURAZZA M et al. Bone marrow micrometastases in 109 breast cancer patients: correlations with clinical and pathological features and prognosis. *Breast* 1997; 42: 23-30.
22. MORI M, MIMORI K, UEO H et al. Molecular detection of circulating solid carcinoma cells in the peripheral blood: the concept of early systemic disease. *Int J Cancer* 1996; 68: 739-43.
23. NOVAES M, BENDIT I, GARICOCHEA B, Del GIGLIO A. Reverse transcriptase – polymerase chain reaction analysis of cytokeratin 19 expression in the peripheral blood mononuclear cells of normal female blood donors. *Mol Pathol* 1997; 50: 209-11.
24. PANTEL K, COTE RJ, FODSTAD Æ. Detection and clinical importance of micrometastatic disease. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1113-24.
25. PECK K, SHER YP, SHIH JY, ROFFLER SR, WU CW, YANG PC. Detection and quantitation of circulating cancer cells in the peripheral blood of lung cancer patients. *Cancer Res* 1998; 58: 2761-5.
26. RAJ GV, MORENO JG, GOMELLA LG. Utilization of polymerase chain reaction technology in the detection of solid tumors. *Cancer* 1998; 82: 1419-42.
27. RUUD P, FODSTAD Æ, HAVIG E. Identification of a novel cytokeratin 19 pseudogene that may interfere with reverse transcriptase-polymerase chain reaction assays used to detect micrometastatic tumor cells. *Int J Cancer* 1999; 80: 119-25.
28. SCHOENDEL A, KRUGER K, GOMM J. The detection of micrometastases in the peripheral blood and bone marrow of patients with breast cancer using immunohistochemistry and reverse transcriptase polymerase chain reaction for keratin 19. *Eur J Cancer* 1997; 33: 854-61.

29. SCHULZER, SCHULZE M, WISCHNIK A. Tumor cell contamination of peripheral blood stem cell transplants and bone marrow in high-risk breast cancer patients. *Bone Marrow Transplantation*. 1997; 19: 1223-8.
30. SEIDEN M, SKLAR JL. PCR and RT-PCR-based methods of tumor detection: potential applications and clinical implications. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. (eds). *Important advances in*

Oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1996; 191-194.

Endereço para correspondência:

Rua Mariana Correa, 369

01444-000 – São Paulo, SP

E-mail: sandrabr@netpoint.com.br



Abmael Silvério da Silva
Juarez Antônio de Sousa
Ruffo de Freitas Júnior
Rosane Silva C. de Araújo
Roberto César de Conti
Marise A. Rebouças Moreira

Departamento de
Ginecologia e Obstetrícia
da Faculdade de Medicina
da Universidade Federal de
Goiás.

ANGIOSSARCOMA DE MAMA

Rev bras Mastol 2000; 1: 43-45

UNITERMOS

Mama;
Sarcoma;
Angiossarcoma.

RESUMO

Os sarcomas da mama são tumores de rara ocorrência, representando aproximadamente 0,04% das neoplasias do órgão. Entre os sarcomas mamários, o angiossarcoma é um dos menos frequentes. Relatamos um caso de angiossarcoma primário da mama, ocorrido em uma paciente de 36 anos, de cor parda, localizado na mama esquerda, que se apresentava como um tumor de 6,0 cm x 5,0 cm em seus maiores diâmetros. Apresentou crescimento rápido, sendo que o diagnóstico foi firmado por estudo histológico pela biópsia histológica por agulha grossa (*biopsy-cut*). A paciente foi submetida à mastectomia simples e quimioterapia, evoluindo com metástases à distância, e óbito em 18 meses após o diagnóstico.

Aceito para publicação em junho de 1999

INTRODUÇÃO

O angiossarcoma primário da mama, também denominado como hemangiossarcoma, hemangioendotelioma, hemangioendotelioma maligno, hemangioma metastatizante e hemangioblastoma, é uma neoplasia maligna muito rara, cuja frequência é de 0,04% das neoplasias da mama e de 9% dos sarcomas desse órgão. É um tumor extremamente agressivo, levando geralmente ao óbito em poucos meses, na maioria dos casos^{3,4}.

A primeira menção deve-se a Schmidt, em 1887, mas sua exata descrição foi autoria de Bormann em 1907.

Frutos (1984) estabeleceu que a sua ocorrência é de 1 para cada 2.000 a 3.500 casos de cânceres de mama³. Desde sua descrição inicial até hoje, foram relatados aproximadamente 200 casos na literatura⁴.

A média de idade das pacientes varia de 34 a 46 anos, sendo que a mama direita é afetada na mesma frequência que a esquerda. A bilateralidade é incomum, assim como é excepcional em homens^{1,3,4}.

Clinicamente, o angiossarcoma apresenta-se, na maioria das vezes, como uma massa dolorosa e de crescimento rápido. O tamanho médio do tumor é de, aproximadamente, 5 cm podendo chegar a 14 cm, e o

diagnóstico, geralmente, é feito nos estádios mais avançados. O exame mamográfico pode revelar grande massa densa com distorção arquitetural do parênquima^{2,5}.

A conduta terapêutica, geralmente, culmina com uma mastectomia simples, não necessitando do esvaziamento axilar, pois os sarcomas comumente disseminam via hematogênica. O benefício da quimioterapia e radioterapia são discutíveis^{1,3}.

O propósito deste trabalho é mostrar um caso conduzido no serviço, enfatizando sua raridade e agressividade, e comentar os diagnósticos diferenciais e as possibilidades terapêuticas.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente de 36 anos, de cor parda, referia um nódulo na mama esquerda, com evolução de dois meses, doloroso e com aumento progressivo. Como antecedentes: primípara, no menacme, negava etilismo ou tabagismo. Ao exame físico, observaram-se mamas ptóticas e simétricas à inspeção estática e sem alterações à inspeção dinâmica.

À palpação notou-se a presença de nódulo de 6,0 x 5,0 cm, de limites precisos, localizado no quadrante súpero-lateral da mama esquerda. As fossas supraclaviculares e axilares eram livres de adenomegalias. Não havia alterações na mama direita.

Foi realizada punção aspirativa por agulha fina (PAAF) que mostrou material insuficiente para o diagnóstico.

A mamografia mostrou mama esquerda com padrão glandular entremeado por tecido gorduroso e estroma fibroso com área nodular de limites mal definidos, com distorção do parênquima circunjacente, localizado no quadrante súpero-lateral; ausência de calcificações. Na mama direita não foi visibilizada nenhuma lesão.

A biópsia histológica por agulha grossa (*biopty-cut*) revelou tratar-se de sarcoma (Figura 1). A neoplasia foi estadiada de acordo com o sistema TNM, como: T3NOMO. A paciente foi submetida à mastectomia simples.

O estudo anátomo-patológico relevou tecido mamário representado por poucos ductos com células sem atipias. Também foi encontrada a presença de lesão vascular com endotélio tumefeito, exibindo canais anastomosantes e estruturas papilares, selando o diagnóstico de angiossarcoma (Figura 2).

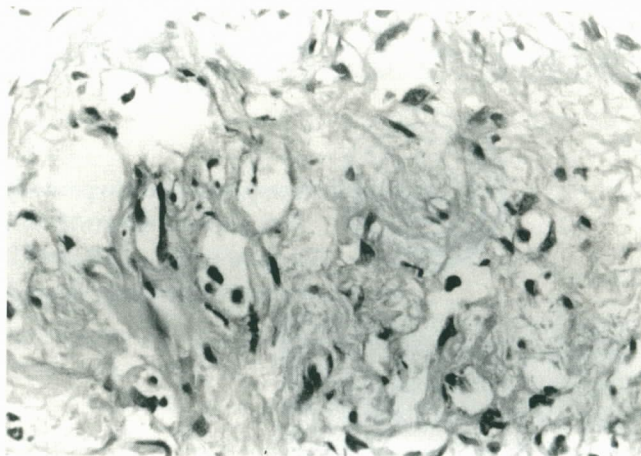


Figura 1– Corte histológico do *biopty-cut* exibindo células alongadas hiper cromáticas (400x)

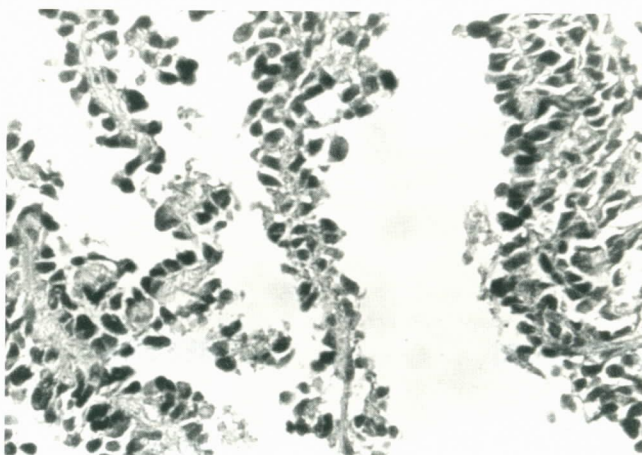
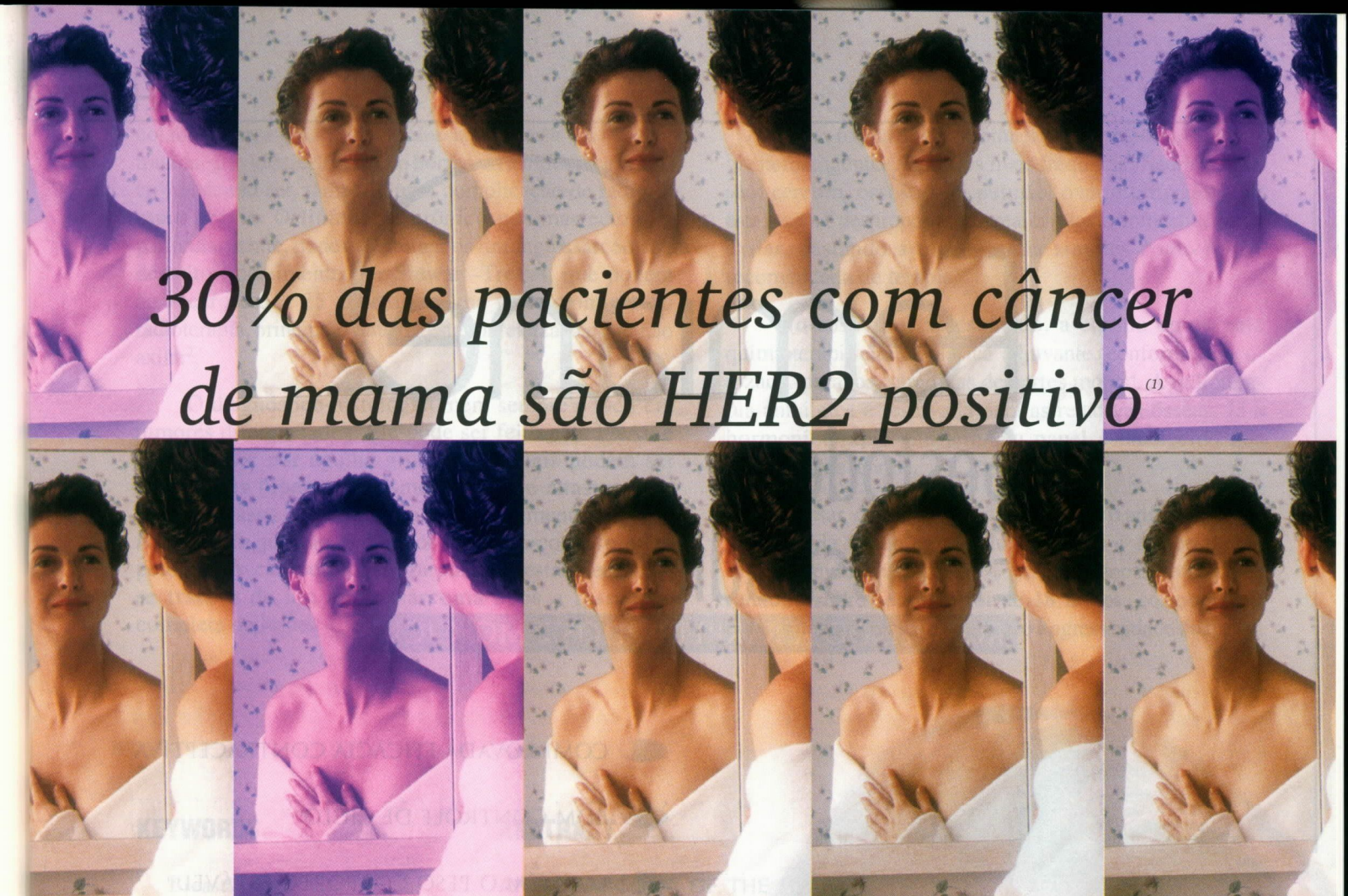


Figura 2 – Corte histológico da peça mostrando áreas de células endoteliais tumefeitas em arranjo semelhante a papilas (200x).

Foi realizada quimioterapia sistêmica com vincristina 2,0 g/m², ciclofosfamida 300 mg/m², epirrubicina 80 mg/m² e actinomicina D 500 mg/m² por oito ciclos. Um ano após a cirurgia, a paciente evoluiu com recidiva local extensa e com dor óssea, tendo a cintilografia óssea mostrado hiperatividade no segundo e no quarto arcos costais anteriores à esquerda. A radiografia do tórax mostrou destruição do quarto arco costal esquerdo, além de derrame pleural, que sugeria metástase pleural. A paciente evoluiu com disseminação da doença e óbito em seis meses após a recidiva, com sobrevida total de 18 meses após o diagnóstico.

DISCUSSÃO

O angiossarcoma primário de mama é uma neoplasia rara e a de pior prognóstico entre os sarcomas na mama¹. Alguns fatores circunstanciais preexistentes podem



*30% das pacientes com câncer
de mama são HER2 positivo⁽¹⁾*

Você já identificou as suas?

*Agora existe um tratamento específico
para as pacientes HER2 positivo.*

Herceptin

Trastuzumab

anticorpo monoclonal anti-HER[®]

*Aumenta a sobrevida
das pacientes HER2 positivo⁽²⁾*

Femiane®

Gestodeno Ethinilestradiol

ROMPENDO A BARREIRA DOS 2 MG/CICLO

- COMPROVADA EFICÁCIA CONTRACEPTIVA^(1,3)
- BOM CONTROLE DE CICLO^(1,2)
- MANTÉM O PESO CORPÓREO ESTÁVEL⁽²⁾
- EXCELENTE TOLERABILIDADE^(1,2)

A PÍLULA
Sub 2



1 - Düsterberg, B.; Ellman, H.; Müller, B.: A three-year clinical investigation into efficacy, cycle control and tolerability of a new low-dose monophasic oral contraceptive containing gestodene. *Gynecol. Endocrinol.* 1996; 10:33-39. 2 - Endrikat, J.; Jaques, M. A.; Mayerhofer, M.; Pelissier, C.; Müller, U.; Düsterberg, B.: A twelve-month comparative clinical investigation of two low-dose oral contraceptives containing 20 g ethinylestradiol/75 g gestodene and 20 g ethinylestradiol/150 g desogestrel, with respect to efficacy, cycle control and tolerance. *Contraception* 1995; 52:229-235. 3 - Fitzgerald, C.; Feichtinger, W.; Spona, J.; Elstein, M.; Lidick, F.; Müller, U.; Williams, C.: A comparison of the effects of two monophasic low-dose oral contraceptives on the inhibition of ovulation. *Advances in Contraception* 1994; 10:5-18.

Para mais informações antes da sua prescrição consulte a bula do produto. Documentação científica à disposição da classe médica através de um de nossos representantes ou pelo SAC.



Schering do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.
Subsidiária de Schering Ag. Berlim, Alemanha
Rua Cançãoiro de Évora, 255
CEP: 04708-010 - São Paulo - Brasil

colaborar para o surgimento dessa neoplasia, tais como: trauma, gravidez, estimulação hormonal e linfedema crônico⁴, podendo ser, também, uma complicação de radioterapia prévia. O linfedema crônico pós-mastectomia, particularmente, pode determinar os linfangiossarcomas⁴, descrito inicialmente por Stewart-Treves, que podem aparecer de 5 a 25 anos após uma mastectomia e ou radioterapia, principalmente, se esta for realizada na região axilar².

O diagnóstico histológico nem sempre é fácil em tumores diferenciados. Ele pode ser feito pela PAAF e pela biópsia por agulha grossa, nas quais podem ser observados hiperchromatismo nuclear e anastomoses entre os vasos e o endotélio acentuadamente atípico⁴. No caso em questão, o diagnóstico de sarcoma foi feito pelo *biopsy-cut*, porém, só foi possível estabelecer que se tratava de um angiossarcoma após a ressecção completa da lesão.

A sua forma de disseminação, geralmente, se dá por via hematogênica. Os sítios mais frequentes de metástase são: cérebro, ossos, pele, pulmão, ovário e fígado⁴. Por esta razão, é despropositada a realização de linfadenectomia axilar, bastando a mastectomia simples como forma recomendada de terapia³.

No caso aqui apresentado, a equipe optou pela quimioterapia antineoplásica adjuvante, conforme preconizado para os sarcomas de partes moles⁴. A radioterapia antiálgica é reservada para as recidivas ósseas. Já a hormonioterapia não tem seu papel estabelecido nos sarcomas de mama.

Apesar de todos os avanços atuais, o angiossarcoma primário da mama tem evolução rápida e sombria, com uma sobrevida média de 38% em cinco anos. No presente relato, a sobrevida total foi de 18 meses, corroborando com os demais relatos, em relação à agressividade do tumor.

KEYWORDS

Breast;
Sarcoma;
Angiosarcoma.

ABSTRACT

ANGIOSARCOMA OF THE BREAST

Sarcomas of the breast are uncommon tumors, being the angiosarcoma one of the poorly differentiated neoplasm. The literature shows a frequency of 0.04% among all breast neoplasms. It is presented a case of a angiosarcoma in a 36 years old woman, affecting her left breast as a 6.0 cm x 5.0 cm tumor of rapid growth. A simple mastectomy and chemotherapy was performed. The patient died 18 months after diagnosis due to metastasis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALVARENGA M. Câncer de mama: anatomia patológica e história natural. In: Halbe, HW. Tratado de Ginecologia. 2ª ed., São Paulo: Roca, 1993, v. 2: 1719-1736.
2. FERRERES AR, VUOTO HD, ORLANDO E. Angiossarcoma de mama. Rev Argent Circ, 1985; 49: 107-109.
3. GATTO APN, PITANGA IS. Angiossarcoma de mama associado com doença de Von Recklinghausen: relato de caso. Acta Oncol Bras 1994; 14: 203-206.

4. JARDINES L. Other cancers in the breast. In: Diseases of the breast. New York: Lippincot-Raven 1996: 876-882.
5. MECELIS LR, BARACAT FF. Sarcomas de mama. Ginec Obstet Atual 1995; 4: 39-47.

Endereço para correspondência:

Ruffo de Freitas Júnior
Alameda das Rosas, 533
Setor Oeste – 74110-060 – Goiânia, GO



Roberto Hoskel Azoubel
Ana Claudia Imbassahy
Marluce Rodrigues Oliveira
Mário Caymmi Gomes

Serviço de Mastologia
do Hospital Aristides Maltez
Liga Bahiana contra o
câncer.

HIPERPLASIA PSEUDO-ANGIOMATOSA DO ESTROMA MAMÁRIO

Rev bras Mastol 2000; 1: 46-48

UNITERMOS

Hiperplasia;
Pseudoangiomatosa do
estroma mamário;
Glândula mamária.

RESUMO

Os autores apresentam um caso de hiperplasia pseudo-angiomatosa do estroma mamário, que, inicialmente, simulava um carcinoma mamário bilateral localmente avançado, e com um quadro clínico de mastalgia intensa com crescimento muito rápido das mamas, obrigando a uma intervenção cirúrgica paliativa.

Aceito para publicação em dezembro de 1999

INTRODUÇÃO

Em 1986, ao revisar tumores vasculares relatados em trabalhos anteriores, Vuitch et al. encontraram entre esses tumores sete casos de pacientes que apresentavam massas mamárias caracterizadas pela proliferação do estroma mamário com a formação de cortes interanastomóticos que simulavam espaços vasculares, e que, até então, eram diagnosticados como angiossarcoma de baixo grau de malignidade. A essa lesão incomum foi dado o nome de hiperplasia pseudo-angiomatosa do estroma mamário (HPEM)¹.

A hiperplasia pseudo-angiomatosa do estroma mamário é um achado freqüente em exame histológico da mama de pacientes assintomáticas, e quando existem sintomas, estes variam desde um tumor benigno similar a um fibroadenoma, até um aumento acentuado da mama

com edema e eritema, semelhante a um carcinoma inflamatório. Histologicamente, existe um aumento da celularidade do estroma intralobular, com alteração histológica que se confunde com formação de vasos anastomosados, porém, não ocorre uma neovascularização. Alguns autores sugerem como causa da hiperplasia pseudo-angiomatosa do estroma mamário uma resposta exacerbada à ação hormonal, com estímulo no estroma.

Os autores apresentam um caso de hiperplasia pseudo-angiomatosa do estroma mamário, com aspecto clínico atípico, porque, além de ser bilateral, simulava um carcinoma localmente avançado em uma mama e carcinoma inflamatório na outra, e que iniciou com crescimento acentuado e contínuo das mamas, obrigando, após a confirmação do diagnóstico, a uma conduta terapêutica não convencional, e que também apresentava um quadro doloroso de forte intensidade.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente JPS, 36 anos, do sexo feminino, dois filhos sem antecedentes familiares de câncer de mama, e portadora de miastenia grave. Fez sua primeira consulta no nosso serviço, no dia 9 de fevereiro de 1996, referindo mastalgia associada a aumento de volume das mamas, no período pré-menstrual. Ao exame clínico, apresentava mamas volumosas, com predomínio de tecido glandular denso e sem nódulos dominantes palpáveis, com mamografia e ultra-sonografia mamária sugestivas de alteração funcional benigna das mama. A paciente recebeu apenas orientação e retornou para nova consulta em 12 de dezembro de 1996, informando que persistia a mastalgia e que as mamas estavam apresentando aumento progressivo de volume. Realizou nova ultra-sonografia mamária, que não demonstrou alteração, e, ao exame clínico, as mamas também permaneciam inalteradas em relação ao exame anterior. Em maio de 1997, a paciente retornou, referindo intensificação da mastalgia e do aumento das mamas. Ao exame, apresentava assimetria mamária, por hipertrofia mais acentuada da mama esquerda, além de edema e eritema ocupando dois terços da pele da mesma mama, palpando-se áreas tumorais de 0,5 cm no quadrante súpero-lateral da mama esquerda e de 3,0 cm no quadrante súpero-lateral da mama direita, com fossas supraclaviculares e axilas sem nódulos palpáveis (Figura 1). Com hipóteses diagnósticas de mastite, carcinoma bilateral ou carcinoma inflamatório de mama esquerda, com metástase para mama direita, foi submetida à biópsia dos tumores, cujo diagnóstico histopatológico foi de hiperplasia pseudo-angiomatosa do estroma mamário, sem atipias (Figura 2). Com o diagnóstico firmado e persistindo a sintomatologia dolorosa de forte intensidade das mamas, foi realizada então, uma mastoplasia redutora bilateral, com melhora significativa da mastalgia.

DISCUSSÃO

Descrito por Vuitch, Rosen e Erlandson, em 1986¹, a hiperplasia pseudo-angiomatosa do estroma mamário (HPEM) era, até então, considerada como angiossarcoma de baixo grau de malignidade, e as pacientes com este diagnóstico eram submetidas à mastectomia⁴, daí a grande importância do seu conhecimento, não só da sua apresentação clínica como um nódulo palpável ou detectado por mamografia, bem como da sua histologia que apresenta características morfológicas do angiossarcoma bem diferenciado⁵.

O termo HPEM foi proposto para enfatizar o seu padrão histológico, que simula lesão com proliferação

vascular^{4,5} quando, na verdade, o que se observa é um estroma denso, com espaços circundados por células fusiformes, que lembram canais vasculares. Histologicamente, observa-se ainda que o tecido epitelial é normal ou com algum grau de hiperplasia, mas sem necrose, mitoses ou atipias⁵ (Figura 2).

A HPEM é diagnosticada na maioria dos casos pela presença de tumor palpável, mas pode ser um achado incidental em biópsia mamária de rotina⁵. O estroma lobular e o epitélio mamário modificam-se normalmente durante o ciclo menstrual, e o padrão histológico, visto em massas tumorais ou em achados incidentais de HPEM, é similar às modificações vistas na fase luténica do ciclo². Isso sugere que a lesão poderia ser o resultado da expansão do estroma mamário³, como uma resposta exagerada à ação da progesterona.

A HPEM que se apresenta como tumor palpável é um achado incomum, porém seu achado incidental é relativamente comum. Ibrahim et al.¹ revisaram 200 casos de exame histológico da mama, encontrando apenas um



Figura 1 – Assimetria mamária com hipertrofia da mama



Figura 2 – Aspecto histopatológico

de HPEM sintomática e focos da lesão em 23% dos casos, 60% destes, multifocais. Powell et al.⁴ estudaram 40 casos de HPEM, tendo encontrado apenas um de lesão bilateral, um na pré-menarca e quatro na pós-menopausa, sendo que duas destas quatro faziam terapia de reposição hormonal, o que sugere que a raridade desses casos após

os 50 anos de idade concorre para a conclusão de Vuitch et al.¹ de que existe base hormonal na sua etiologia.

O tratamento da HPEM consiste na biópsia excisional do tumor, o que normalmente é curativo porque a recidiva é infreqüente³.

KEYWORDS

Hyperplasia;
Pseudoangiomatous stromal;
Mammary gland.

ABSTRACT

PSEUDOANGIOMATOUS HYPERPLASIA OF MAMMARY STROMA.

The authors relate a case of pseudoangiomatous hyperplasia of mammary stroma simulating locally advanced bilateral carcinoma. Clinical evaluation of the quick breast enlargement associated with severe pain led to palliative surgical intervention.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vuitch MF, Rosen PP, Erladson RA. Pseudoangiomatous hyperplasia of mammary stroma. *Hum Pathol* 1986; 17: 185-191.
2. Ibrahim RE, Sciotto CG, Weidner N. Pseudoangiomatous hyperplasia of mammary stroma. Some observations regarding its clinicopathologic spectrum. *Cancer* 1989; 63: 1154-1160.
3. Fisher CJ, Hanby AM, Robinson L, Millis RR. Mammary hamartoma – a review of 35 cases. *Histopathol* 1992; 20: 99-106.
4. Powell CM, Cranor ML, Rosen PP. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia (PASH): a mammary

stromal tumor with myofibroblastic differentiation. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 270-277.

5. Rosen PP. Pseudoangiomatous hyperplasia of mammary stroma. In: Rosen's breast pathology. Philadelphia: Lippincott Raven. 1997; 659-665.

Endereço para correspondência:

Roberto Hoskel Azoubel
Rua Humberto de Campos, 18, conj. 803/804
Centro Médico da Graça
40150-130 – Salvador, Bahia
E-mail: azoubel@svn.com.br



Renato S. de Oliveira Filho
Ivan D. A. de Oliveira Santos
Lydia Masako Ferreira
Miguel Sabino Neto
Élvio Bueno Garcia
Andréa Arnault Moreira

Disciplina de Cirurgia
Plástica da Universidade
Federal de São Paulo –
Escola Paulista de Medicina

MELANOMA CUTÂNEO DE MAMA SUBMETIDO À BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA E TRATAMENTO CIRÚRGICO COM REPARAÇÃO IMEDIATA

Rev bras Mastol 2000; 1: 49-52

UNITERMOS

Melanoma cutâneo;
Mama;
Linfonodo sentinela;
Linfocintilografia.

RESUMO

O melanoma cutâneo (MC) é uma neoplasia cuja incidência vem aumentando muito nos últimos anos, perdendo apenas para as de pulmão no sexo feminino. O MC da mama é relativamente raro. A abordagem do MC tem mudado com os novos conceitos de biópsia de linfonodos sentinela, o que tem permitido a realização de cirurgias menos agressivas. O objetivo deste trabalho é apresentar um caso de melanoma de pele de mama tratado em nosso serviço com realização de linfocintilografia pré-operatória e biópsia do linfonodo sentinela (LS), e discutir aspectos do caso e da técnica utilizada para reconstrução.

Aceito para publicação em janeiro de 2000

INTRODUÇÃO

O melanoma cutâneo (MC) tem se tornado uma doença cada vez mais freqüente, em todo o mundo nos últimos 50 anos, com incidência presumida nos Estados Unidos de 1 para 85 habitantes, no ano 2000¹. O MC da mama é relativamente raro, representando uma pequena porcentagem de casos descritos na literatura. Cerca de 90% dos MC são diagnosticados clinicamente, com aumento na porcentagem de casos diagnosticados precocemente (estádios I e II).

Inúmeras pesquisas sobre o comportamento do MC têm surgido nos últimos anos, na tentativa de entendê-lo para oferecer uma melhor perspectiva de tratamento. Estudos de imunologia, biologia molecular, epidemiologia, patologia e cirurgia têm sido as bases para a evolução no entendimento do melanoma². Com isso, seu tratamento

tornou a cirurgia mais conservadora, baseando-se sempre nos fatores prognósticos (espessura de Breslow e níveis Clark, ulceração da lesão, localização e idade do paciente) e buscando-se uma conduta mais individualizada para cada caso. O diagnóstico precoce das micrometástases linfonodais pelo estudo do linfonodo sentinela (LS), tem possibilitado ao paciente um tratamento mais conservador. Diversos estudos realizados observaram que as linfadenectomias eletivas não são eficazes para todos os casos. Desde o início dos trabalhos de Morton et al.³, vários pesquisadores têm procurado entender melhor a função do LS e buscar um aperfeiçoamento nas técnicas de sua detecção. A linfocintilografia pré-operatória, o mapeamento linfático intra-operatório, com o corante azul patente, a detecção gama intra-operatória são métodos usados, hoje, que favorecem o diagnóstico precoce de micrometástases linfonodais, evitando-se, assim, a realização de linfadenectomias eletivas desnecessárias.

O objetivo de nosso trabalho é relatar um caso de MC de mama tratado em nosso serviço com realização de biópsia do LS, e discutir a técnica utilizada para reconstrução.

APRESENTAÇÃO DO CASO

CCS, 20 anos, sexo feminino, branca, procurou atendimento médico em fevereiro/99 por apresentar lesão pigmentar de 0,5 cm x 1 cm na junção da pele dos quadrantes inferiores da mama direita. Foi realizada biópsia excisional e estudo anátomo-patológico, com diagnóstico de MC, com espessura de Breslow de 2 mm, Clark nível IV, em fase de crescimento vertical. A paciente foi encaminhada ao nosso serviço para dar continuidade ao tratamento, sendo estadiada como pertencente ao estágio IIA (AJCC, 1998). O tratamento foi estabelecido conforme o projeto de pesquisa de LS no MC vigente em nosso serviço. Havendo indicação da ampliação de margens cirúrgicas e considerando a deformidade que poderia decorrer dessa situação, associada ao desejo da paciente de submeter-se a uma redução mamária, optou-se pela realização do tratamento oncológico e pela reconstrução local por mamoplastia redutora. Sendo assim, a paciente foi submetida a:

1. Linfocintilografia pré-operatória com ^{99}Tc -dextran, que evidenciou a presença de LS na axila direita, cuja projeção foi marcada na pele, sem evidência de metástase;
2. Mapeamento linfático intra-operatório com corante vital (azul patente) de acordo com a técnica preconizada por Morton et al.³ (Figura 1);
3. Detecção gama intra-operatória (Neoprobe 1000) (Figura 2);
4. O LS que se apresentava corado pelo azul e hipercaptante (15 vezes mais que o tecido gorduroso vizinho) foi excisado e encaminhado para exame anátomo-patológico;
5. Ampliação das margens da cicatriz do MC da mama direita, com margens de 2 cm.

Para reparação da área de ampliação de margens, optou-se por realizar mamoplastia redutora pela técnica de pedículo superior, com resseção de pele e glândula mamária das mamas esquerda e direita, também encaminhadas para exame anátomo-patológico. No mesmo procedimento, foi feita exérese de lesão pigmentar na pele da mama esquerda, do quadrante súpero-lateral, também presente desde a adolescência, com seu estudo histológico. O exame anátomo-patológico do LS (HE e imuno-histoquímica para proteína S-100 e HMB-45) foi negativo para células

neoplásicas. A ampliação de margens demonstrou ausência de neoplasia e o parênquima mamário analisado não apresentou anormalidades. A biópsia excisional da lesão da pele da mama esquerda diagnosticou nevus juncional. A cirurgia foi realizada em maio/99, com boa evolução da paciente no pós-operatório. A mesma encontra-se em controle ambulatorial, com seguimento a cada três meses, sem evidências de recorrência, e demonstra estar bastante satisfeita com a cirurgia (Figura 3).

DISCUSSÃO

Nas mulheres, a incidência do melanoma tem aumentado mais rápido que qualquer outra neoplasia, exceto o câncer de pulmão. A ocorrência do melanoma cutâneo está intimamente relacionada à presença de nevus displásicos, sendo, em sua maioria, proveniente dessas lesões, que aparecem, geralmente na puberdade, quando começam também a sofrer mutações em sua estrutura e aparência.

De acordo com AJCC (American Joint Committee on Cancer), estima-se que 82% a 85% dos pacientes

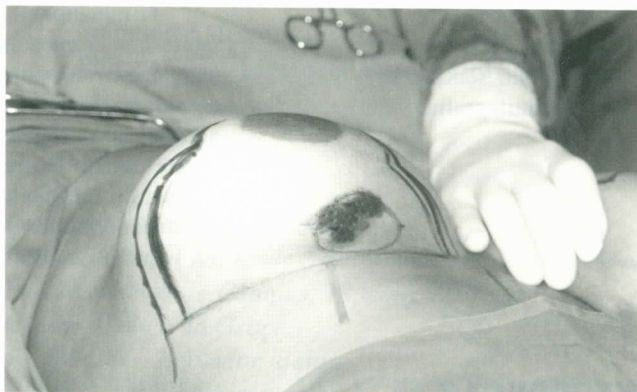


Figura 1 – Injeção de azul patente pericatriz e planejamento da ampliação de margens com reparação pela mamoplastia

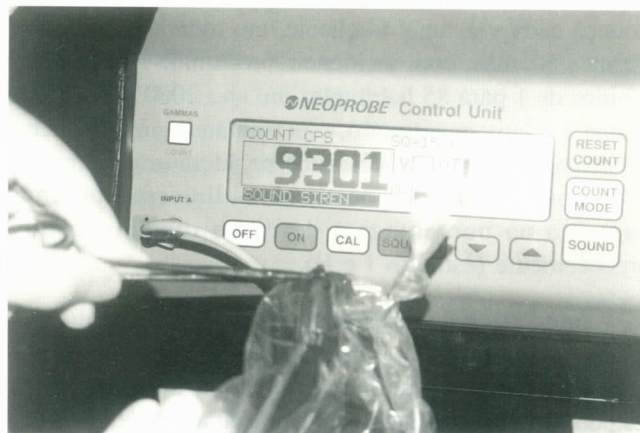


Figura 2 – Avaliação da captação do linfonodo sentinela pelo aparelho de detecção gama intra-operatória

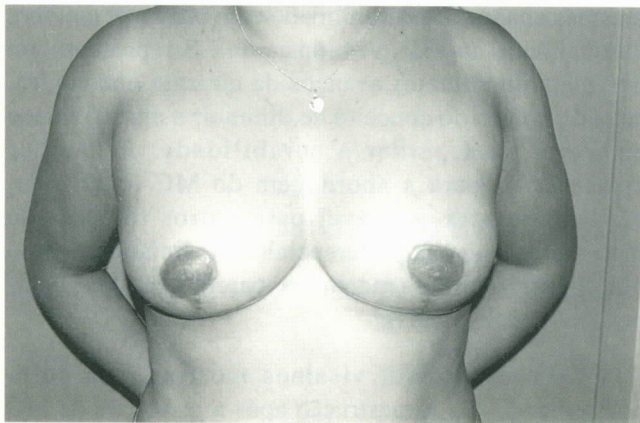


Figura 3 – Paciente, três meses após biópsia de linfonodo sentinela, ampliação de margens e reparação com mamoplastia redutora

apresentam-se com doença localizada ao diagnóstico (estádios I e II). A sobrevida, a longo prazo, desses pacientes, está relacionada ao estágio da doença e à espessura da lesão, sendo cerca de 90% para lesões com menos de 1,5 mm, e 50% a 80% para aquelas acima de 1,5 mm.

O melanoma da pele de mama é uma entidade já reconhecida e sua história clínica e evolução natural não variam em relação a outras localizações na superfície corpórea, bem como os princípios básicos para seu tratamento.

O tratamento cirúrgico de linfonodos regionais em pacientes com MC localizado continua controverso. A questão central está em definir quais pacientes são candidatos apropriados para linfadenectomia eletiva. Os novos procedimentos de mapeamento linfático, com corante vital, e a detecção gama intra-operatória, com biópsia de LS, trouxeram uma nova luz para a abordagem desses pacientes. Esses procedimentos selecionam os pacientes com LS comprometido para linfadenectomia completa, reservando os demais apenas para seguimento clínico. A pesquisa do LS, no seu modo mais completo, compreende quatro procedimentos fundamentais, que são: linfocintilografia pré-operatória, mapeamento linfático intra-operatório com corante vital, detecção gama intra-operatória e exame anátomo-patológico utilizando a técnica de imuno-histoquímica. O racional dessa técnica baseia-se no conceito do LS, como sendo o primeiro linfonodo da base linfática para a qual drena o MC primário, e de que cada região da pele tem um padrão específico de drenagem linfática, não só no diz respeito à base linfática, mas, também, ao linfonodo dentro dela⁴. Associados, a linfocintilografia pré-operatória, a detecção gama intra-operatória e o mapeamento linfático com corante vital têm permitido o diagnóstico de micrometástases nas cadeias linfonodais com uma sensibilidade de 96%². Há uma maior precisão na identificação da cadeia de drenagem do MC com a linfocintilografia, já que a mesma pode ser imprevisível de acordo com o conceito

do fluxo linfático cutâneo multidirecional, principalmente em lesões localizadas em áreas de drenagem ambígua, como neste caso.

Nossa paciente preenchia os requisitos de inclusão no projeto de pesquisa do LS, em andamento no nosso serviço, tendo concordado e assinado consentimento informado. Além da localização rara e da realização de biópsia do LS, o que mais motivou esse relato e trouxe bastante discussão foi a reparação da mama, que atendeu a um desejo da paciente (redução das mamas), sem comprometer o tratamento oncológico.

Salientamos que devido à importância funcional e sexual das mamas, as deformidades causadas pelo tratamento oncológico da mama podem conduzir as pacientes submetidas a esse tratamento a distúrbios emocionais e a desajustes social e sexual. A reparação mamária diminui o trauma psicológico e o estigma da doença maligna, melhorando sensivelmente a qualidade de vida⁵.

A escolha do método e do melhor momento da reparação devem ser consenso multidisciplinar. Vários aspectos necessitam ser observados, tais como: tipo da perda, extensão, localização, qualidade dos tecidos adjacentes, etc. A reparação não deve ferir os princípios e a radicalização do tratamento oncológico nem as condições clínicas da paciente, que deve ser informada de todo o processo, para que possa opinar, tendo seus anseios e expectativas levados em consideração. A interação multidisciplinar é, ao nosso ver, fundamental nesse tipo de tratamento em que o oncologista, o cirurgião plástico e o patologista atuam buscando a erradicação do tumor associada à melhor qualidade de vida para as pacientes.

Várias técnicas podem ser utilizadas para o fechamento da área cruenta pela ressecção da lesão primária. As mais comuns são o fechamento por primeira intenção, enxertia de pele e rotação de retalhos, variando conforme a disponibilidade de pele, localização e tamanho da lesão. Durante a avaliação pré-operatória, nossa paciente manifestou o desejo de realizar mamoplastia para reduzir o volume e corrigir ptose mamária, sendo as condições clínicas compatíveis com tal procedimento. Como a lesão se localizava na junção dos quadrantes inferiores da mama, essa área estaria envolvida naquela a ser ressecada pela técnica escolhida (pedículo superior); e, como não haveria comprometimento das margens cirúrgicas de ressecção da lesão, optamos por fazer o tratamento oncológico do tumor associado à reconstrução pela mamoplastia redutora. Não encontramos, na literatura, nenhum artigo que relacionasse neoplasia cutânea da mama e técnicas de reconstrução.

Reconstrução de mama no tratamento de tumores do parênquima mamário tem sido amplamente discutido

nos últimos anos, existindo inúmeras técnicas com esse propósito. Há um consenso de que a reconstrução imediata, após a ressecção da lesão, não modificará o prognóstico da paciente e favorecerá sua qualidade de vida nos anos subseqüentes. A ressecção de um quadrante na forma de mamoplastia redutora tem sido empregada para tratar tumores dos quadrantes inferiores; ou de modo não usual, para tratar lesões presentes em outros locais do parênquima mamário.

O MC dessa paciente apresentava Breslow de 2 mm, com cerca de 20% de probabilidade de recorrência regional (linfonodal) e 5% de apresentar metástase em trânsito nos primeiros cinco anos. A biópsia do LS identifica os pacientes que iriam ter recorrência da doença, mas não existe dados na literatura de que a montagem da mama modifique o prognóstico do MC. A mamoplastia, nesse caso, funciona como qualquer outro tipo de retalho, pois as possíveis alterações ao fluxo linfático da mama também ocorreriam em outras técnicas utilizadas para o fechamento da área de ressecção. Considerando todos os fatores citados acima, decidimos pela realização do tratamento oncológico do melanoma associado à mamoplastia redutora, oferecendo as

mesmas chances de curabilidade com provável melhora da qualidade de vida. A biópsia do LS representa um dos mais importantes avanços da cirurgia oncológica, estando dentro do conceito de diminuir a agressividade cirúrgica sem perder a curabilidade. Já melhor estabelecida para a abordagem do MC localizado, certamente será aplicável para outros tumores de disseminação inicial preferencialmente linfáticos, como o adenocarcinoma da mama e os carcinomas de cabeça, pescoço, pênis e vulva⁴.

Com esse caso, visamos mostrar uma outra possibilidade de reconstrução após a ressecção de MC da mama, diferente das propostas anteriormente para tratamento, mas sem produzir ônus à paciente. Concordamos de que é um caso de exceção, e outros estudos devem ser feitos para que possamos ter dados mais estruturados da relação ressecção/reconstrução do melanoma com fator de importância no prognóstico desses pacientes. Nossa intenção é demonstrar que a mamoplastia pode ser uma opção de abordagem no tratamento em uma área na qual enxertias ou outros retalhos trariam uma maior deformidade, com necessidade de novos procedimentos cirúrgicos posteriores.

KEYWORDS

Cutaneous melanoma;
Breast;
Sentinel node;
Lymphoscintigraphy.

ABSTRACT

CUTANEOUS MELANOMA OF THE BREAST SKIN TREATED BY PREOPERATIVE LYMPHOSINTIGRAPHY AND SENTINEL NODE BIOPSY AND IMMEDIATE RECONSTRUCTION

Cutaneous malignant melanoma has been increasing incidence in the last years, standing behind only of lung cancer in females. Malignant melanoma of the breast skin is infrequent. The new concept on sentinel node biopsy has changed melanoma approach, resulting in less aggressive surgeries. We present a case of cutaneous malignant melanoma of the breast treated in our service, which was submitted preoperative lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy (SL). We also discuss the details of this case and reconstruction technique.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LOPES MMMF, OLIVEIRA FILHO RS, CALVIS LA et al. Melanoma primário múltiplo. *Bras Dermatol* 1997; 71: 677-681.
2. KIRKWOOD J. Molecular diagnosis and treatment of melanoma. New York: Marcel Dekker. 1998; 4.
3. MORTON DL, WEN DR, WONG JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-399.
4. OLIVEIRA FILHO RS, LIMA EN. Linfadenectomia seletiva com biópsia de linfonodo sentinela no

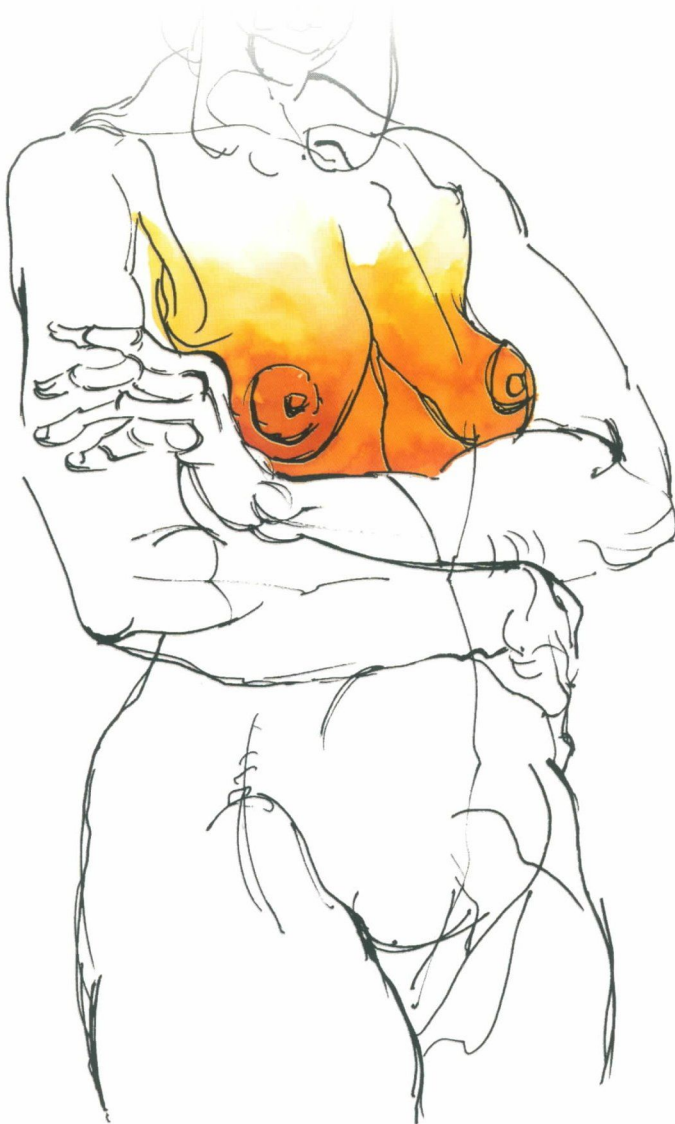
melanoma cutâneo estágio clínico I e II. *Acta Oncol Bras* 1997; 17: 73-76.

5. SACCHINI V, LUINI A, TANA S et al. Quantitative and qualitative cosmetic evaluation after conservative treatment for breast cancer. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1395-400.

Endereço para correspondência:

Renato Santos de Oliveira Filho
Disciplina de Cirurgia Plástica
Universidade Federal de São Paulo
Rua Napoleão de Barros, 715, 4º andar
Vila Clementino
04023-060 – São Paulo, SP

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



miltex[®]
miltefosina

*Solução citostática para o
tratamento tópico da metástase cutânea*

EDITORIAL

TERAPÊUTICA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E RISCOS DE CÂNCER MAMÁRIO

Antonio Franco Montoro

ARTIGOS ORIGINAIS

MAMOCINTILOGRAFIA COM SESTAMIBI-^{99m}Tc NO DIAGNÓSTICO DE LESÕES DE MAMA

Mariana da Cunha Lopes de Lima, Donaldo Cerci da Cunha, Elba Cristina Sá de Camargo Etchebehere, Hans Wolfgang Halbe, Edson de Oliveira Miguel, Celso Darío Ramos, Allan de Oliveira Santos, Fabiana Bianchini de Barros, Edwaldo Eduardo Camargo

ESTUDO DE FASE II DO USO DE PACLITAXEL E GENCITABINA COMO TRATAMENTO DE RESGATE NO CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO

André M. Murad, Rodrigo C. Guimarães, Bruno C. Aragão, Antônio O. Scalabrini-Neto, Vitor H. Rodrigues, Renata Garcia

FLUXO PAPILAR: ESCORE CLÍNICO PARA SELEÇÃO DE PACIEN- TES COM RISCO PARA CARCINOMA DE MAMA

Heitor Ricardo Cosiski Marana, Ângelo do Carmo da Silva Matthes, Luciano Antonio Ribeiro Spina, Francisco Cyro Campos de Prado Filho, Joaquim Moraes Sarmiento Filho, Jurandyr Moreira de Andrade

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

ASPECTOS ATUAIS DA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DO CÂNCER DE MAMA

Yuri Diniz Debs, Farid Buitrago Sánchez, Cláudia C. D. Carvalho, Selma Silva Araújo, Maria A. Q. Freitas Pereira

DERRAME PAPILAR: ABORDAGEM E CONDUTA

Maria Letícia Leone Rocha, Bruno Lemos Ferrari, Roberto César Cancela Silva, Henrique M. Salvador Silva

A DETECÇÃO DE DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA: UM NOVO FATOR PROGNÓSTICO?

Auro del Giglio, Ana Rita Burgos

RELATOS DE CASO

ANGIOSSARCOMA DE MAMA

Abmael Silvério da Silva, Juarez Antônio de Sousa, Ruffo de Freitas Júnior, Rosane Silva C. de Araújo, Roberto César de Conti, Marise A. Rebouças Moreira

HIPERPLASIA PSEUDO-ANGIOMATOSA DO ESTROMA MAMÁRIO

Roberto Hoskel Azoubel, Ana Claudia Imbassahy, Marluce Rodrigues Oliveira, Mário Caymmi Gomes

MELANOMA CUTÂNEO DE MAMA SUBMETIDO À BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA E TRATAMENTO CIRÚRGICO COM REPA- RAÇÃO IMEDIATA

Renato S. de Oliveira Filho, Ivan D. A. de Oliveira Santos, Lydia Masako Ferreira, Miguel Sabino Neto, Élvio Bueno Garcia, Andréa Arnault Moreira