

EDITORIAIS

- A importância da mastologia* 127
Eduardo P. Passos
- 0 serviço de mastologia: perseguindo ideais e idéias 129
Jorge V. Biazús
- Um trabalho de equipe 131
Carlos H. Menke

ARTIGOS ORIGINAIS

- Carcinoma invasor, carcinoma *in situ* e hiperplasia epitelial ductal atípica: correlação dos achados histopatológicos entre mamotomia e cirurgia 133
Henrique A. P. Pasqualette, Paulo M. S. Pereira, Maria J. G. Calas, Maria V. P. Dutra, Rosana de Castro, Valeska Caldoncelli, Vânia R. Manoel
- A influência do vídeo de informação adicional em pacientes submetidas à mastectomia: o estudo da dor 140
Roberto H. A. de Medeiros, Maria L. T. Nunes, Lígia Schermann
- O valor da patologia na pesquisa de metástase do câncer de mama no linfonodo sentinela 151
Nilton L. Xavier, Carlos T. Cerski, Gilberto Schwartsmann, Carlos H. Menke, Jorge V. Biazús, José A. Cavalheiro, Eliane G. Rabin, Bernardo L. Spiro, Rodrigo Cericatto, Ana C. Bittelbrunn
- Influência da reconstrução mamária imediata no prognóstico de pacientes com câncer de mama localmente avançado 161
Henrique B. Brenelli, Edwald M. Keppke, Renato Z. Torresan, Cesar C. dos Santos, José A. Pinotti

ARTIGOS ESPECIAIS

- The state of the art of adjuvant therapy in breast cancer 168
Laura Nasi, Monica Castiglione-Gertsch
- Câncer de mama: de 1993 a 2001 180
Carlos H. Menke, Jorge V. Biazús, José A. Cavalheiro, Nilton L. Xavier, Eliane G. Rabin, Ana C. Bittelbrunn, Rodrigo Cericatto

Mastectomia profilática: o sentimento e a razão	185
<i>Jorge V. Biazús, Carlos H. Menke, José A. Cavalheiro, Nilton L. Xavier, Rodrigo Cericatto, Ana C. Bittelbrunn, Eliane G. Rabin</i>	
Genética e câncer de mama	191
<i>Sandra L. Segal, Ana C. Bittelbrunn, Jorge V. Biazús, Carlos H. Menke, José A. Cavalheiro, Nilton L. Xavier, Eliane G. Rabin, Rodrigo Cericatto</i>	
Significado da recidiva local no tratamento conservador do câncer de mama ..	198
<i>Jorge V. Biazús, Carlos H. Menke, José A. Cavalheiro, Nilton L. Xavier, Rodrigo Cericatto, Ana C. Bittelbrunn, Eliane G. Rabin</i>	
Tratamento sistêmico adjuvante em câncer de mama	207
<i>José A. Cavalheiro, Carlos H. Menke, Jorge V. Biazús, Nilton L. Xavier, Eliane G. Rabin, Rodrigo Cericatto, Ana C. Bittelbrunn</i>	
Reabilitação em câncer de mama	217
<i>Eliane G. Rabin</i>	
Carcinoma <i>in situ</i> . revisão	219
<i>Jorge V. Biazús, Fernando Schuh</i>	
Manejo da mastalgia	225
<i>Carlos H. Menke, Simone Ruaro, Luciana Miele, Jorge V. Biazús, José A. Cavalheiro, Nilton L. Xavier, Eliane G. Rabin, Ana C. Bittelbrunn, Rodrigo Cericatto</i>	
Manejo das lesões mamárias impalpáveis	229
<i>Rodrigo Cericatto, Carlos H. Menke, Jorge V. Biazús, Nilton L. Xavier, José A. Cavalheiro, Ana C. Bittelbrunn, Eliane G. Rabin</i>	
RELATO DE CASO	
Doença de Mondor secundária a herpes zoster torácico	238
<i>Carlos H. Menke, Rodrigo Cericatto, Luciana Miele, Simone Ruaro, Ângela E. Zucatto, Jorge V. Biazús, José A. Cavalheiro, Nilton L. Xavier, Eliane G. Rabin, Ana C. Bittelbrunn</i>	
INFORME	241
NORMAS PARA PUBLICAÇÃO	245
GUIDELINES FOR MANUSCRIPT SUBMISSION	248

A importância da mastologia

As doenças neoplásicas malignas de mama, ou câncer de mama, constituem uma patologia que ganha cada vez maior importância pelo aumento do número de casos a cada ano e pelo aumento da mortalidade. No Brasil, é a terceira causa mais freqüente de morte e a segunda no sexo feminino; no estados do Sul e do Sudeste do País, o câncer de mama é a primeira causa de morte por doenças neoplásicas em mulheres. Setenta por cento dos casos são diagnosticados tardiamente, o que dificulta o controle da doença.

A origem do Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre é de 1974, quando se organizou o Setor de Patologia Mamária. Daí para diante, vários acontecimentos foram encaminhando a criação do Serviço, que hoje atende em média 400 consultas ambulatoriais e 40 cirurgias ao mês.

Sua atuação divide-se em três pontos básicos, tal qual nosso Hospital: Assistência, Ensino e Pesquisa. O primeiro envolve atividades como atendimento ambulatorial, tratamento cirúrgico, reconstrução mamária, tratamento quimioterápico, aconselhamento genético em câncer de mama, programa de reabilitação física e psíquica e consultoria psiquiátrica. Já o Ensino, além de disciplinas oferecidas na graduação, compreende estágios, cursos de atualização e participação em congressos e simpósios internacionais. No que se refere à Pesquisa, vários projetos estão sendo desenvolvidos pelos integrantes do Serviço.

Com a ajuda do nosso editor associado, este número traz uma amostra do que está sendo feito em Mastologia no Hospital de Clínicas. Além disso, recebe colaboração de pesquisadores externos, contribuindo para ampliar a discussão sobre o tema.

The importance of mastology

Neoplastic, malignant breast diseases, or breast cancers, represent a pathology that is becoming more important due to the increasing number of cases and mortality. In Brazil, it is the third most frequent cause of death, and the second most frequent for females; in the Southern and Southeastern states of the country, breast cancer is the first cause of death of neoplastic diseases in women. Seventy per cent of cases are diagnosed late, which makes it more difficult to control the disease.

The origin of the Mastology Services at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre dates back to 1974, when the Breast Pathology Unit was established. From that moment onwards, various situations contributed to the future creation

of the Service, which currently has a monthly average of 400 outpatient appointments and 40 surgeries.

The Service is directed to three basic points, just like in our Hospital de Clínicas de Porto Alegre: Assistance, Education, and Research. The first involves activities of outpatient treatment, surgical treatment, breast reconstruction, chemotherapy, genetic counseling for breast cancer, physical and psychiatric rehabilitation programs, and psychiatric counseling. The second point, in addition to the courses offered in the Medical School program, includes internships, professional development courses, and participation in international congresses and symposiums. As to what concerns the third point, a series of research projects are being carried out by the Services' team members.

With the help of our associate editor, this issue of our Journal presents a sample of what is being done at the Mastology Services at HCPA. In addition, it includes contributions from outside researchers in the field in order to broaden the discussion.

Eduardo P. Passos

Editor

O serviço de mastologia: perseguindo ideais e idéias

O Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas do Porto Alegre (HCPA) teve sua origem em 1974, quando o Prof. Fradique Correa Gomes, então chefe da Ginecologia, atribuiu ao Dr. Carlos Menke a tarefa de organizar e desenvolver o Setor de Patologia Mamária. Em 1978, com início das atividades da residência médica em Ginecologia, um novo ritmo agitou o Setor de Patologia Mamária. O crescimento foi sempre inovador e criativo; em 1981, percebendo a crescente complexidade associada ao câncer de mama em todos os seus aspectos, foi elaborado o Plano Piloto para Atuação de uma Equipe Multidisciplinar nos Níveis de Prevenção do Câncer de Mama. Implantado com sucesso no HCPA, formatou um modelo de reconhecida excelência em todos os níveis. Neste mesmo ano, teve início a grande revolução cirúrgica no tratamento do câncer de mama, quando a cirurgia radical foi questionada por um novo paradigma: a cirurgia conservadora, rapidamente incorporada à rotina assistencial. A busca de melhores resultados estéticos na cirurgia conservadora trouxe um novo salto de qualidade ao setor, com a incorporação e adaptação de técnicas utilizadas na cirurgia estética, culminando com uma apresentação pioneira em abril de 1985 (Seminário de Alternativas Terapêuticas no Câncer de Mama): em uma sessão de posters, foi apresentado o primeiro caso operado com critérios cirúrgicos de uma nova escola no país, que empregava critérios onco-estéticos, visando preservar em cada paciente a unidade da mama (objeto e simbólica), atenuando o impacto do câncer de mama e seu tratamento. Em 1986, como um novo desafio, a Mastologia assumiu o gerenciamento de todo o planejamento e execução dos tratamentos clínicos complementares, sendo hoje responsável por um terço da prescrição de hormonioterapia e quimioterapia do HCPA. Em 1991, foi fundada a Legião de Apoio ao Paciente com Câncer (LAAPAC), inicialmente ligada só às pacientes portadoras de câncer de mama. Hoje, a LAAPAC continua em expansão, e é a entidade responsável pelo serviço de voluntariado do HCPA, atendendo as demandas das pacientes da Mastologia e de vários outros serviços. Em 1992, fechando mais um círculo de excelência, foi realizada pela equipe da Mastologia a primeira cirurgia de reconstrução mamária, empregando a técnica do retalho miocutâneo de reto abdominal. Assim, passamos a oferecer a possibilidade de cirurgia reparadora às pacientes com indicação de mastectomia. O ano de 1994 marcou o despertar de uma nova vocação: o ingresso no universo da pesquisa clínica, com a participação em um grande estudo multicêntrico,

fase III, em parceria com a indústria farmacêutica. Desde então, vários outros estudos têm sido desenvolvidos nesta área, trazendo reconhecimento pela qualidade do trabalho aqui realizado e aporte de recursos para a instituição.

Uma nova página na história da Mastologia do HCPA foi aberta em 1998, com a fundação do Serviço de Mastologia. Nova realidade, novas metas, redistribuição de tarefas e criação de novos setores buscaram atender melhor uma demanda diversificada de exigências, em harmonia com as diretrizes institucionais, de assistência, ensino e pesquisa.

Em 1999, já com uma história de 25 anos, durante a celebração do jubileu, foi lançado o livro de Rotinas em Mastologia, elaborado com o auxílio de todos os membros do serviço, refletindo a experiência acumulada com o manejo de mais de 2 mil casos de câncer de mama tratados desde sua criação. No mesmo ano de 1999, foi criado o ambulatório de aconselhamento genético em Mastologia, mais uma ação de vanguarda, sendo o primeiro com suas características em toda a rede pública do país.

Encerramos o milênio com mais uma grande conquista: o Serviço de Mastologia ingressou no *International Breast Cancer Study Group* (IBCSG), passando a fazer parte da elite mundial dedicada à pesquisa clínica em câncer de mama.

Atualmente, apresentamos uma contabilidade gratificante: em nível assistencial, realizamos aproximadamente 6 mil consultas/ano, executamos 200 cirurgias de grande porte e 500 cirurgias de pequeno porte, gerenciamos integralmente o tratamento clínico complementar de nossas pacientes; a esta clientela, oferecemos protocolos assistenciais que incorporam os avanços no manejo das doenças da mama, no diagnóstico, tratamento, reabilitação e prevenção. Anualmente, patrocinamos dois cursos, abertos aos profissionais da área da Mastologia; mantemos abertos cursos da capacitação profissional, pelos quais já passaram mais de 40 profissionais brasileiros e outros provenientes de países do Mercosul.

A jornada continua; outra fase se inicia: o grupo persegue sua qualificação acadêmica. Nos últimos dois anos, foram realizadas ou concluídas duas dissertações de mestrado e uma tese de doutorado. No momento, estão em andamento no Serviço três teses de doutorado e duas dissertações de mestrado, significando que em breve mais um círculo de excelência será completado. Certamente, isso nos impulsionará mais uma vez na busca de explorar novos rumos na Mastologia.

Jorge V. Biazús
Chefe do Serviço de Mastologia
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Um trabalho de equipe

Ter este número da *Revista HCPA* dedicado ao Serviço de Mastologia é uma honra para nós e, ao mesmo tempo, uma forma de reconhecimento a um exitoso trabalho de ensino, assistência e pesquisa que já dura quase 30 anos. Sendo o câncer de mama a neoplasia que mais acomete a mulher gaúcha, os editores também dão a devida dimensão a um importante problema de saúde pública, de enorme repercussão psicossocial.

Aqui está uma amostra da produção científica do Serviço através de artigos originais e de atualização. O Prof. Eduardo Pandolfi Passos, Editor da Revista, nos solicitou alguns artigos especiais sobre temas de interesse geral. Assim é que resolvemos incluir dois assuntos que fazem parte do dia-a-dia do ginecologista: o manejo da mastalgia e o das lesões impalpáveis. Todos os setores especializados do Serviço de Mastologia apresentam aqui a sua experiência através de trabalhos sobre Aconselhamento Genético, Tratamento Sistêmico, Reabilitação e Cirurgia Reparadora (abordada na questão da mastectomia profilática). As revisões sobre carcinoma *in situ* e sobre o significado da recidiva local no tratamento conservador são das mais completas e atuais.

Interessante reanálise de um artigo escrito por nossa equipe em 1993 sobre o que seria o diagnóstico e a terapêutica do câncer de mama na virada do Milênio nos mostra que a futurologia científica nem sempre é correta. Uma situação rara de doença de Mondor secundária a herpes zoster torácico enriquece a seção de relato de caso. A pesquisa formal de nosso serviço está aqui representada por uma tese de doutorado do Prof. Nilton Leite Xavier sobre a técnica do linfonodo sentinela em câncer de mama, defendida no ano passado, e por uma dissertação de mestrado do psicólogo Roberto Henrique Amorim de Medeiros, versando sobre a influência do vídeo na informação adicional em pacientes mastectomizadas.

Tivemos, também, a colaboração de colegas convidados de outros centros mastológicos do país e do exterior. Da UNICAMP, veio o estudo do Prof. Henrique Brenelli sobre a influência da reconstrução imediata nas pacientes com câncer localmente avançado, e do Rio de Janeiro, o estudo sobre mamotomia, conduzido pelo Dr. Henrique Pasqualette. As pesquisadoras Maria Laura Nasi e Mônica Castiglione-Gertsch enviaram um *State of the Art* sobre Terapia Adjuvante, contendo as recomendações da

última Reunião de Consenso de Saint Gallen, ocorrida em fevereiro de 2001. Essas colegas fazem parte da Coordenação Central do *International Breast Cancer Study Group*, conceituado grupo de pesquisa com sede em Berna, Suíça, no qual o nosso serviço foi admitido, recentemente, como único membro brasileiro.

Residentes, estagiários, médicos contratados, enfermeira e professores, todos os que trabalham no Serviço de Mastologia contribuíram para este resultado que, agora, com muito orgulho, passamos à apreciação dos nossos leitores.

Carlos H. Menke
Editor Associado
Serviço de Mastologia
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Carcinoma invasor, carcinoma *in situ* e hiperplasia epitelial ductal atípica: correlação dos achados histopatológicos entre mamotomia e cirurgia

**Henrique A. P. Pasqualette¹, Paulo M. S. Pereira¹, Maria J. G. Calas¹,
Maria V. P. Dutra¹, Rosana de Castro¹, Valeska Caldoncelli¹,
Vânia R. Manoel¹**

OBJETIVO: Comparar os resultados histopatológicos de carcinoma e hiperplasia atípica obtidos através da mamotomia com os das respectivas biópsias cirúrgicas.

MATERIAIS E MÉTODOS: Foram realizadas nesta instituição 527 mamotomias em 18 meses. Destas, 118 tiveram diagnóstico de carcinoma in situ ou invasor e hiperplasia atípica, através da mamotomia guiada por estereotaxia digital. As pacientes eram assintomáticas, apresentando lesão subclínica ao rastreamento mamográfico. A idade média destas pacientes era de 55 anos e a maioria encontrava-se na pós-menopausa.

RESULTADOS: Das 118 pacientes que preencheram os critérios para este estudo, foi possível realizar a comparação com os resultados histopatológicos da biópsia cirúrgica em 73 casos (61,9%). Em 45 casos houve perda de follow up (38,1%). O laudo histopatológico pós-cirúrgico foi compatível com o da mamotomia em 60 casos (82%), tanto em relação ao tipo quanto ao grau histopatológico da lesão.

CONCLUSÃO: A mamotomia tem representado uma importante alternativa à biópsia cirúrgica para o diagnóstico das lesões impalpáveis da mama. Trata-se de um método rápido, de fácil realização, com ótimos resultados, além de apresentar boa taxa de concordância com os resultados histopatológicos obtidos através da biópsia cirúrgica. A qualidade do material obtido tem sido considerada satisfatória para o diagnóstico.

Unitermos: Biópsia das mamas, neoplasmo das mamas; diagnóstico; cirurgia de mamas.

Invasive carcinoma, carcinoma *in situ*, and atypical ductal hyperplasia: correlation of histopathological findings of breast biopsy and surgery

OBJECTIVE: To compare the histopathological findings of carcinoma and atypical hyperplasia obtained with breast biopsy and the respective surgical procedures.

MATERIAL AND METHODS: 527 breast biopsies were carried out at our services within an 18-month period. Out of these biopsies, 118 were diagnosed as carcinoma in situ or invasive carcinoma and atypical hyperplasia. Diagnosis was obtained with digital stereotactic breast biopsy. Patients presented asymptomatic, had subclinical lesions on mammographic screening, averaged 55 years of age, and were, in their majority, postmenopausal women.

RESULTS: Out of the 118 patients who fulfilled our study criteria, we were able to establish a comparison with the histopathological findings of surgical biopsy in 73

¹ Centro de Estudos e Pesquisas da Mulher (CEPEM). Correspondência: Rua Barão de Lucena 67/71, Botafogo, CEP 22260-020, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Fone: +55-21-2637-1113; e-mail: cepem@openlink.com.br

cases (61,9%). There was a loss of follow up in 45 cases (38,1 %). The histopathological findings were compatible with those of breast biopsy in 60 cases (82%), both in relation to the type and histopathological grade of the lesion.

CONCLUSIONS: Breast biopsy represents an important alternative to surgical biopsy for the diagnosis of nonpalpable breast lesions. It is a rapid, easy to operate method that provides optimal results. In addition, its results presented a good rate of agreement with the histopathological findings of surgical biopsy. The quality of the collected material was considered satisfactory for the purpose of diagnosis.

Key-words: Breast biopsy; breast neoplasm; diagnosis; breast surgery.

Revista HCPA 2001;21(2):133-139

Introdução

A utilização da mamografia no rastreamento do câncer de mama tem possibilitado a identificação de um maior número de imagens suspeitas e, como consequência, um tratamento precoce com declínio da mortalidade por essa neoplasia. No entanto, apenas cerca de 15 a 40% das imagens identificadas obtêm confirmação de malignidade, seja na forma *in situ* ou invasora (1-3). A mamografia é portanto uma técnica adequada para o rastreamento por sua alta sensibilidade, embora com valor preditivo positivo baixo para biópsia (1).

Diante da necessidade de obter-se um diagnóstico histopatológico de grande parte das imagens subclínicas, a mamotomia surgiu como uma alternativa à biópsia cirúrgica.

Este método permite a extração de múltiplos fragmentos de tecido através de uma única punção orientada por estereotaxia digital ou por ultra-sonografia, reduzindo o tempo de procedimento e melhorando qualitativamente e quantitativamente o material para o exame histopatológico quando comparada a *core-needle biopsy* (2,3).

O objetivo do presente trabalho é correlacionar os achados histopatológicos de carcinoma invasor, carcinoma *in situ* e hiperplasia epitelial ductal atípica (HEDA) obtidos pela mamotomia com os resultados obtidos através da biópsia cirúrgica.

Materiais e métodos

No período de junho de 1997 a dezembro de 1999 foram realizadas 527 mamotomias em nosso serviço, que se enquadravam dentro das normas de nossos protocolos de pesquisa. Neste estudo foram incluídas as mamotomias realizadas através da estereotaxia digital em mulheres assintomáticas, com lesões impalpáveis, que apresentaram diagnóstico histopatológico de carcinoma invasor, carcinoma *in situ* ou hiperplasia ductal atípica. Um total de 118 mamotomias preencheu este critério.

Em todos os procedimentos, utilizamos a estereotaxia digital em mesa *Mammovision* e *Mammotest* (Fisher Imaging, Denver, Colorado, EUA) com o sistema *Mammotome* acoplado, o qual funciona conectado a um sistema de corte a vácuo, e agulha tipo *Biopsy* (Biopsy, Johnson & Johnson) de 14 ou 11 gauge (4). Em cada procedimento, foi retirado um número médio de 15,3 amostras.

A técnica utilizada foi descrita por Burbank et al. (2). No Brasil, em particular no Rio de Janeiro, a técnica foi revista (4-6) e a experiência acumulada foi apresentada por Pasqualette et al. (7).

Após a mamotomia, as pacientes eram encaminhadas aos seus médicos assistentes e estes determinavam a conduta adequada. Os dados referentes ao *follow-up* e aos resultados definitivos foram obtidos junto aos médicos assistentes. Foram também solicitadas as lâminas da biópsia cirúrgica para estudo

comparativo com a biópsia por mamotomia.

Todo o material, tanto o obtido através da mamotomia quanto o da revisão das lâminas da biópsia cirúrgica, foi analisado por um mesmo patologista (estudo cego) em relação ao exame anterior da paciente. A classificação das lesões obedeceu a critério padronizado. Nos casos de carcinoma *in situ*, a graduação histológica utilizada para ambos os métodos foi a de Elston (Bloom - Richardson modificada) (7).

Resultados

A idade média das pacientes foi de 55 anos. Na população estudada, 31 (26,3%) mulheres se encontravam na pré-menopausa, e 87 (73,3%) na pós-menopausa.

A distribuição das imagens encontradas segundo a classificação pelo sistema BI-RADS do *American College of Radiology* (8) é apresentada na tabela 1.

As microcalcificações são as imagens mais frequentemente encontradas, respondendo por um percentual superior a 50% entre todos os tipos de imagem que foram biopsiadas (tabela 2).

Dentre os tipos histopatológicos obtidos nas 118 mamotomias (tabela 3) podemos verificar que o carcinoma ductal infiltrante responde por 59%, e o carcinoma intraductal, por 26%.

Dos 118 casos selecionados para estudo obtivemos retorno das informações sobre o estudo histopatológico pós-cirúrgico em 73 casos (61,9%). Em 45 (38,1%) casos, houve perda de *follow-up*, não sendo possível realizar

a comparação do diagnóstico histopatológico da mamotomia com o diagnóstico da peça cirúrgica.

Em 73 casos foi possível realizar a correlação histopatológica entre a mamotomia e a cirurgia. O laudo histopatológico pós-cirúrgico foi compatível com o da mamotomia em 60 (82%) casos, tanto em relação ao tipo quanto ao grau histológico da lesão. Esta correlação pode ser visualizada na tabela 4.

Em 13 casos, observou-se discordância entre os resultados histopatológicos da mamotomia e da cirurgia. A correspondência entre os diferentes tipos encontrados nos dois procedimentos pode ser vista na tabela 5.

Discussão

A mamografia tem identificado um grande número de lesões impalpáveis que, dependendo de suas características, implicam na determinação de sua natureza histológica. A utilização de punções percutâneas de mama tem apresentado um excelente grau de concordância com a biópsia cirúrgica (9). O grande problema das punções percutâneas está relacionado à subestimação ou superestimação diagnóstica. Os 3 casos de hiperplasia epitelial atípica e os 2 casos de carcinoma *in situ* que tivemos nesta série bem exemplificam o problema. Estas dificuldades foram anteriormente descritas por Pasqualette et al. em 1998 (7), quando apresentaram os resultados da primeira experiência brasileira com biópsia assistida a vácuo.

Para o diagnóstico diferencial entre hiperplasia epitelial ductal atípica e carcinoma intraductal existem critérios qualitativos

Tabela 1. Distribuição das imagens mamográficas segundo sistema BI-RADS

Classe	n	%
III	54	45,7
IV	58	49,2
V	6	5,1
Total	118	100

Tabela 2. Distribuição dos tipos de imagens radiológicas encontradas

Imagem	n	%
Microcalcificações	55	46,6
Massa	37	31,4
Distorção	13	11,0
Distorção + Microcalcificações	8	6,8
Densidade assimétrica	3	2,5
Massa + microcalcificação	2	1,7
Total	118	100

(citológicos e arquiteturais) e quantitativos. Em relação aos critérios quantitativos, alguns autores classificam hiperplasia epitelial ductal atípica quando esta é limitada a um único ducto. Outros enfatizam o conceito de dimensões microscópicas, onde lesões menores que 2 mm são consideradas como hiperplasia epitelial ductal atípica, e maiores que 2 mm, como carcinoma intraductal – conceito utilizado para embasar este estudo.

Pelos motivos acima citados, no caso onde foi diagnosticado hiperplasia epitelial ductal atípica na mamotomia e na peça cirúrgica carcinoma intraductal, o material da mamotomia não preenchia os critérios quantitativos para o diagnóstico de carcinoma intraductal.

No caso onde foi encontrado hiperplasia epitelial ductal atípica na mamotomia, e a peça cirúrgica revelou papiloma, o que acontece é que a hiperplasia epitelial ductal atípica (HEDA) encontrada era focal, e foi identificada no tecido mamário adjacente ao papiloma encontrado na peça, pois não havia sinais de lesão papilífera na mamotomia.

No caso onde foi encontrado hiperplasia epitelial ductal atípica na mamotomia e adenose na peça cirúrgica, acreditamos que a lesão foi totalmente retirada na mamotomia. Liberman et al. (10) chamam atenção sobre as discordâncias obtidas nos casos de HEDA e *ca in situ*. Jackman et al. (11), analisando os achados de HEDA obtidos através da biópsia de fragmento tradicional – *core-needle* – (média de 9,7 amostras) e mamotomia (média de 15,7 amostras), comparando-os com a biópsia cirúrgica, encontraram a subestimação diagnóstica em 48% dos casos de *core* e 18% na mamotomia utilizando agulha de 14 gauge.

Alguns autores advogam uma melhor eficácia relacionada ao número de fragmentos obtidos (quanto maior o número, melhor). Burbank (12) refere que obteve uma melhor diferenciação entre HEDA e *ca in situ* depois de obter em média 26,5 amostras de mamotomia por caso. Histopatologicamente, quanto maior o número de ductos visualizados, maior a certeza diagnóstica; e a utilização de agulhas de maior diâmetro, como as de 11

Tabela 3. Distribuição dos resultados histopatológicos das amostras obtidas pela mamotomia

Diagnóstico histopatológico	n	%
Carcinoma ductal infiltrante	70	59,3
Carcinoma intraductal	31	26,3
Carcinoma lobular infiltrante	6	5,1
Hiperplasia epitelial ductal atípica (HEDA)	11	9,3
Total	118	100

Tabela 4. Correlação dos laudos histopatológicos entre mamotomia e cirurgia

Tipo	CDI	CID	CLI	HEDA	NEG p/ CA	Total
CDI	43	2			1	46
CID	2	14			3	19
CLI	2		1			3
HEDA		1		2	2	5
NEG p/ CA						
Total	47	17	1	2	6	73

CDI = carcinoma ductal infiltrante; CID = carcinoma intraductal; HEDA = hiperplasia epitelial ductal atípica; CLI = carcinoma lobular infiltrante.

gauge, melhoram as chances de um potencial diagnóstico, como demonstrou Berg et al. (13). No presente estudo, embora tenhamos utilizado agulhas deste calibre, foram obtidas em média 15,3 amostras por caso, o que pode ter contribuído para a discordância de alguns diagnósticos (14).

Nos 4 casos de diagnóstico discordante, onde a mamotomia encontrou 3 carcinomas intraductais e 1 carcinoma ductal infiltrante e não foi encontrado neoplasia nas peças correspondentes, supomos que a neoplasia era pequena e foi totalmente retirada durante a mamotomia ou que o patologista responsável pela peça cirúrgica não a manuseou suficientemente. Em um desses casos onde a mamotomia obteve carcinoma intraductal, revisamos as lâminas da peça e constatamos não haver tecido mamário no material, apenas tecido adiposo.

Nos 2 casos em que encontramos carcinoma intraductal na mamotomia e carcinoma ductal infiltrante na peça cirúrgica, a lesão era predominantemente constituída por carcinoma intraductal, e provavelmente esta foi a área excisada na mamotomia. Situações deste tipo também foram descritas por outros autores (15).

Liberman et al. em 1998 (16) apresentou 15 casos de carcinomas que foram removidos através da mamotomia, ressaltando porém que em 11 casos havia carcinoma residual confirmado na cirurgia, salientando a necessidade de sempre complementar este procedimento com a cirurgia. Os 2 casos discordantes de carcinoma ductal infiltrante

obtidos na mamotomia e de carcinoma intraductal encontrado na peça cirúrgica se deve ao fato de que se tratavam de carcinomas ductais infiltrantes focais com extenso componente intraductal e que a área infiltrativa foi totalmente excisada na mamotomia. Estes são exemplos que sugerem a necessidade de prosseguir para a biópsia cirúrgica.

Em relação aos casos diagnosticados, como carcinoma lobular infiltrante na mamotomia com laudo de carcinoma ductal infiltrante na peça cirúrgica, a discrepância pode ser explicada da seguinte forma: os carcinomas ductais, por vezes, exibem áreas com uma estrutura morfológica semelhante ao carcinoma lobular infiltrante do tipo clássico, isto é: células pequenas, sem formação tubular, com infiltração circunferencial em torno dos lóbulos atroficos. Alguns autores consideram estes tumores, onde esta área de aspecto lobular é extensa, como carcinoma misto, ductal e lobular, ou em casos onde se trata de carcinoma tubular com este mesmo aspecto, como carcinoma tubulo-lobular (7). Na mamotomia foi observado uma neoplasia com o padrão do carcinoma lobular infiltrante. Entretanto, estudando todo o tumor, observamos que a área típica de carcinoma lobular infiltrante era pequena para chamarmos de carcinoma misto; no entanto, em ambas situações encontramos carcinoma infiltrante, o que não modifica o diagnóstico e sua subsequente conduta terapêutica.

Tabela 5. Correlação entre os laudos histopatológicos discordantes da mamotomia e da cirurgia

n	Mamotomia	Peça cirúrgica
2	CDI	CID
2	CID	CDI
2	CLI	CDI
1	HEDA	CID
4	3 CID	ausência de neoplasia residual
	1 CDI	
1	1 HEDA	papiloma intraductal
1	1 HEDA	adenose

CDI = carcinoma ductal infiltrante; CID = carcinoma intraductal; HEDA = hiperplasia epitelial ductal atípica; CLI = carcinoma lobular infiltrante.

Conclusão

Na realidade, dos 13 casos, apenas 6 são considerados discordantes; em 7 casos foram diagnosticados carcinomas, porém com grau de invasão diferente, sendo assim considerados subestimados na mamotomia.

A biópsia direcional assistida a vácuo é um procedimento que contribui de forma determinante para o manejo das lesões impalpáveis da mama, possibilitando a redução do número de biópsias cirúrgicas de diagnóstico. Deste modo, possibilita reduzir os custos econômicos, materiais, físicos e emocionais daquelas pacientes que necessitam de um estudo histopatológico das lesões identificadas na mamografia.

Trata-se de método ambulatorial, simples, rápido, preciso e com poucas complicações.

Em casos de lesão maligna infiltrante, diagnosticadas pela mamotomia, observamos que há uma boa correlação com o resultado histopatológico da cirurgia. Além disso, com o diagnóstico previamente estabelecido pela mamotomia, existe ainda a possibilidade de um melhor planejamento cirúrgico, diminuindo a eventualidade de margens cirúrgicas positivas e reexcisão. Baseados em nossa experiência, achamos que todos os casos de hiperplasia epitelial atípica e carcinoma *in situ*

diagnosticados na mamotomia devem ser complementados com a biópsia cirúrgica.

Referências

1. Kopans D. Screening for breast cancer. In: Kopans D, editor. Breast Imaging. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
2. Burbank F, Parker S, Forgarty TJ. Stereotatic breast biopsy: harvesting with the mamotome. *Am Surg* 1996;62:738-44.
3. Parker SH, Burbank F. A practical approach to minimally invasive breast biopsy. *Radiology* 1996;200:11-20.
4. Pasqualette HA. Mamotomia ou biópsia direcional assistida a vácuo. In: Mamografia Atual. Pasqualette HA, Koch HA, Soares-Pereira PM, Kemp C, editors. 10a. ed. Rio de Janeiro: Revinter; 1998. p. 257-73.
5. Pasqualette HA, Soares-Pereira PM, Calas MJG, Kujawski ML, Freire MV. Mamotomia ou biópsia direcional assistida a vácuo: mecanismo de ação. *Femina* 1997;24(8):683-6.
6. Pasqualette HA, Soares-Pereira PM, Cala's MJG, Kujawski MI. A mamotomia ou biópsia direcional assistida a vácuo: técnica, indicações e complicações. *Femina* 1997;25(9):779-83.
7. Pasqualette HAP, Soares-Pereira PM, Calas MJG, Castro R, Alencar R, Fonseca R. Os resultados da primeira experiência brasileira

- com a biópsia assistida a vácuo (Mamotomia). Prêmio José Baptista da Silva Neto. XI Congresso Brasileiro de Mastologia. Foz do Iguaçu, Paraná. Setembro de 1998.
8. American College of Radiology (ACR). Illustrated Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS). 3rd ed. Reston: American College of Radiology; 1998.
 9. Pasqualette HAP, Soares-Pereira PM, Calas MJG, Ribeiro RO, Manoel VR. Punções percutâneas da mama através de estereotaxia digital. *Femina* 1999;27(9):711-4.
 10. Liberman L, Dershaw DD, Glassmann Jr, et al. Analysis of cancers not diagnosed at stereotatic core breast biopsy. *Radiology* 1997;203:151-7.
 11. Jackman RJ, Burbank F, Parker S, Evans III WP, Lechner MC, Richardson TR, et al. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotatic breast biopsy: Improved reability with 14 gauge directional vacuum-assisted biopsy. *Radiology* 1997;204:458-88.
 12. Burbank F. Stereotatic breast biopsy of atypical ductal hyperplasia and carcinoma in situ lesions: improved accuracy with directional, vacuum-assisted biopsy. *Radiology* 1997;202:843-7.
 13. Berg WA, Krebs TL, Campassi C, Magder LS, Sun CJ. Evaluation of 14 and 11 gauge directional vacuum assisted biopsy probes and 14 gauges biopsy guns in a breast parenchymal model. *Radiology* 1997;205:20.
 14. Brem RF, Betorndt VS, Sonow L. Gatewood OMB; Atypical ductal hyperplasia: histologic understimation of carcinoma in tissue harvested form impalpable breast lesions using 11 gauge stereotactically guided directional vacuum - assisted biopsy. *AJR* 1999;172:1405-7.
 15. Won B, Reynolds H, Lazaridis CL, Jackson VP. Stereotatic biopsy of ductal carcinoma in situ using an 11 gauge vacuum assisted device: persistent understimation of disease. *AJR* 1999;173:227-9.
 16. Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, Morris EA, Abransom AF, Borgem PI. Percutaneous removal of malignant mammographic lesions at stereotatic vacuum assisted biopsy. *Radiology* 1998;206:711-5.

A influência do vídeo de informação adicional em pacientes submetidas à mastectomia: o estudo da dor

Roberto H. A. de Medeiros¹, Maria L. T. Nunes²,
Lígia Schermann³

OBJETIVO: A dor é um sintoma de alta ocorrência nos casos de câncer. No câncer de mama, as síndromes dolorosas pós-mastectomia e pós-esvaziamento axilar têm a característica de uma dor neural e chegam a ocorrer em 10% das pacientes, podendo aparecer imediatamente após a cirurgia. Este trabalho traz os primeiros resultados de uma pesquisa em andamento, elaborada para investigar os possíveis efeitos de um procedimento moderno de informação na avaliação da percepção de dor de pacientes submetidas à mastectomia no Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

MATERIAIS E MÉTODOS: Uma amostra de 22 pacientes foi estudada segundo o delineamento experimental clássico, com dois grupos. O vídeo de informação foi apresentado no período pré-operatório apenas ao grupo experimental. Ambos os grupos foram avaliados em termos de dor, através do Questionário de McGill e da Escala Análogo-Visual de Dor.

RESULTADOS: Os resultados revelaram tendências de maior avaliação da dor pós-operatória no grupo controle em comparação ao grupo experimental, em ambos os testes. Em algumas subescalas do Questionário de McGill houve aumento significativo dos escores de dor após a cirurgia no grupo controle.

CONCLUSÕES: Esses achados parecem indicar a utilidade do vídeo de informação com vistas ao bem-estar das pacientes. Sugere-se, entretanto, o aumento da amostra da pesquisa para a melhor avaliação das tendências encontradas.

Unitermos: Neoplasias mamárias/psicologia; mastectomia; dor; vídeos educativos; assistência paliativa.

The influence of an informational video for mastectomy patients: a study on pain

OBJECTIVE: Pain is a high incidence symptom in cancer patients. In cases of breast cancer, the post mastectomy and post axillary curettage pain syndromes present the characteristic of neural pain and can occur in 10% of patients shortly after surgery. This paper presents the preliminary results of an ongoing research aimed at investigating the possible effects of a modern procedure of information, which used in the evaluation of perception of pain in mastectomy patients at the Mastectomy Center of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, southern Brazil.

¹ Clínica de Atendimento Psicológico, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Rua Engenheiro Vespúcio de Abreu 36/32, CEP 90040-330, Porto Alegre, RS, Brazil. Fone: +55-51-9998-7594, e-mail: robertoh@poa-bom.yazigi.com.br

² Faculdade de Psicologia, Pontifícia Universidade Católica/RS.

³ Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Luterana do Brasil.

MATERIALS AND METHODS: A sample of 22 patients was studied according to the classical experimental design with two groups. An informational video was shown to the experimental group in the pre-surgery period. Both groups were evaluated using the McGill Pain Questionnaire and the Visual Analogue Scale pain score.

RESULTS: Results indicated a tendency to reports of more post-surgical pain in the control group in both tests. In some of the subscales of the McGill Questionnaire there were significantly higher scores of post-surgical pain in the control group.

CONCLUSIONS: Our findings seem to indicate the benefits of using informational videos with the objective of improving the well-being of patients. However, further studies should be carried out with larger population samples in order to better evaluate the trends observed in this study.

Key-words: Breast neoplasm/psychology; mastectomy; pain; informational videos; palliative care.

Revista HCPA 2001;21(2):140-150

Introdução

A maioria dos tumores da mama é encontrada pelas próprias pacientes. Como os nódulos são identificados por acaso, estão muitas vezes desenvolvidos há algum tempo e, com isso, as possibilidades de tratamento diminuem. Por motivos como esse, o número de casos catalogados nos estádios iniciais da doença é reduzido, tornando a mastectomia com linfadenectomia axilar uma intervenção freqüente (comunicação pessoal, feita pela equipe do Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre).

É corriqueiro o conhecimento de que níveis elevados de angústia trazem conseqüências negativas para o processo de cura de qualquer enfermidade (1). Se a terapêutica a que determinado paciente deve se submeter constituir procedimento invasivo, como é o caso da cirurgia, esses níveis de angústia tendem a aumentar consideravelmente, trazendo efeitos indesejáveis ao tratamento (2-5).

A ciência psicológica nos ensina que os pacientes demandam não apenas serem vistos e examinados, como também escutados e entendidos na sua linguagem oculta. O atendimento às demandas psíquicas faz com que eles se percebam melhor, participem de modo efetivo e produtivo na sua melhora e no

uso de seu potencial, colaborando, assim, com os profissionais que os atendem (6).

Nessas condições, os estudos na área do bem-estar psicológico podem contribuir para o auxílio no tratamento de pacientes que necessitam de internação hospitalar para a realização de uma cirurgia, como é o caso da mastectomia.

O bem-estar é estabelecido como o resultado da combinação de uma série de fatores: demográficos, biológicos e de cunho social. Esses fatores podem ser tanto de ordem somática como psíquica e, em alguns casos, até mesmo possuir um caráter psicossomático (7).

Segundo os modernos estudos na área, a ansiedade, a depressão e a dor compreendem os fatores mais influentes no sentimento de bem-estar dos indivíduos. É recomendável, portanto, a verificação desses aspectos para uma melhor compreensão, diagnóstico e tratamento da questão do bem-estar em pacientes cirúrgicos (1,8-16).

A dor é um sintoma de alta ocorrência nos casos de câncer, sendo relatada em cerca de 80% dos casos. Especialmente no câncer de mama, as síndromes dolorosas pós-mastectomia e pós-esvaziamento axilar têm a característica de uma dor neural e chegam a ocorrer em 10% das pacientes, podendo aparecer imediatamente após à cirurgia (17).

No delineamento de estudos envolvendo pacientes cirúrgicos, além de ansiedade e depressão, a dor se configura em uma variável essencial, devido ao caráter doloroso dos procedimentos e à própria representação psicológica do ato cirúrgico como algo agressivo. Além disso, pacientes com dor crônica podem permanecer com altos níveis de depressão e ansiedade mesmo um ano após a cirurgia (8,16).

Cuidados psicológicos são de extrema importância quando se trata de uma doença de alta incidência e morbidade como o câncer de mama. Esta patologia demanda um tempo prolongado de tratamento, exames diagnósticos e de controle, até chegar à cirurgia. Horne et al. (2) indicam que pacientes submetidos a procedimento médico invasivo requerem maior atenção quanto ao que acreditam estar ocorrendo, quanto ao que pensam sobre a necessidade da operação e seus conhecimentos sobre a mesma, bem como quanto às suas habilidades em decodificar para si próprios as informações que recebem.

Breemhaar et al. (18), em um estudo que acompanhava pacientes desde a admissão no hospital até a sua saída, constatou neles a presença de problemas emocionais devido ao medo da cirurgia e da anestesia e devido à falta de informação sobre detalhes médicos, funções dos profissionais do hospital e sobre o final do tratamento. Segundo o autor, a principal causa desses problemas residiu na inadequação do método de prestação de informações na instituição hospitalar. Conclusões semelhantes foram produzidas através de uma análise da comunicação entre cirurgiões e seus pacientes durante consultas de rotina (19).

Glanz (20) afirma que mais de 25% das mulheres passam a sofrer alguma morbidade psicológica após o diagnóstico de câncer no seio ou durante o tratamento específico. Experimentos atuais têm afirmado índices ainda maiores desse fenômeno, atingindo cerca de 60% dos casos (21). A melhora de pacientes que recebem maior atenção durante o tratamento hospitalar ocorre não só durante o pós-operatório como também se faz presente na diminuição da recorrência da doença ou da necessidade de novos cuidados (22).

Frente às condições alarmantes de

incidência, sobrevivência e mortalidade subjacentes ao câncer de mama, principalmente em nosso contexto social, parece pertinente a tentativa de auxiliar, através da informação, na melhoria das condições de bem-estar das mulheres que se defrontam com essa doença.

O presente trabalho foi elaborado com o intuito de investigar os possíveis efeitos de um procedimento de informação na avaliação da percepção de dor de pacientes submetidas à mastectomia no Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). O procedimento foi realizado através da apresentação de um vídeo informativo previamente à cirurgia. Testes administrados antes e depois do ato cirúrgico garantiram a verificação e o estudo de um dos principais aspectos influentes no sentimento de bem-estar, ou seja, a dor. Este trabalho traz os primeiros resultados de uma pesquisa em andamento que procurará verificar o tipo de influência que o procedimento de informação adicional já citado tem sobre o bem-estar psicológico de pacientes portadoras de câncer de mama. Além da dor, o estudo mais amplo incluirá as variáveis ansiedade e depressão.

Materiais e métodos

Amostra

A investigação foi realizada com 22 pacientes do Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), internadas no período de julho a novembro de 2000 para a realização de mastectomia, com idades variando de 39 a 77 anos e que concordaram em participar da pesquisa voluntariamente e nas condições especificadas no termo de consentimento informado. Não foram incluídas na amostra pacientes que apresentassem histórico de enfermidade psíquica grave, que já tivessem realizado uma mastectomia anterior ou que fossem analfabetas.

Instrumentos

Ficha de identificação

Ficha de dados de identificação que contém informações como nome completo,

estado civil, idade, escolaridade, ocupação, renda familiar e número de filhos. Dados provenientes dos prontuários foram utilizados como fonte de informação sobre as condições de saúde e o histórico médico das pacientes, tendo em vista os critérios de exclusão adotados.

Escala análogo-visual de dor

As escalas análogo-visuais são amplamente utilizadas como instrumento de medida em diferentes áreas de pesquisa. A utilização das escalas de dor é bastante freqüente nos estudos com pacientes cirúrgicos, devido a sua facilidade de aplicação e compreensão por parte dos sujeitos. A escala análogo-visual de dor consiste de uma linha de 10 cm no papel do protocolo, contendo o número zero na extremidade esquerda e o número 10 na outra extremidade, onde o sujeito deve marcar a posição que melhor indique o grau de sua dor. Estudos que comprovam a validade da escala análogo-visual através da comparação com outros métodos de avaliação da dor sugerem considerar como dor moderada pontuações acima de 30 mm, e como dor severa, acima de 54 mm (23).

Questionário de McGill

O questionário de McGill é utilizado para a avaliação da dor pós-operatória. Além das escalas análogo-visuais, este é um dos instrumentos mais conhecidos e utilizados na avaliação clínica da dor nos casos de câncer de mama (17, 24). O teste possui 4 subescalas de dor: sensível, afetiva, avaliativa e miscelânea. Obtém-se uma pontuação total do questionário através do somatório das subescalas. Os instrumentos para a avaliação de bem-estar, ansiedade, depressão foram, respectivamente, EBP (25); IDATE (26); BDI (27). O Questionário Suporte (28), foi utilizado para verificação de fatores moderados de influência no bem-estar.

Procedimento de coleta dos dados

As 22 pacientes pesquisadas foram divididas em dois grupos: observados os critérios de exclusão, as primeiras 11 pacientes internadas durante o período da coleta de dados compuseram o grupo experimental, e as 11 pacientes seguintes, o grupo de controle. Todos os sujeitos da amostra, após assinarem o termo de consentimento pós-informado, completaram a ficha de dados de identificação, os inventários

Tabela 1. Procedimentos correspondentes ao delineamento experimental clássico antes-depois com dois grupos

	Pré-mastectomia	Intervenção	Pós-mastectomia
Grupo experimental	IDATE (Traço e Estado) Questionário de McGill (treino) BDI	Vídeo de informação adicional	EBP (bem-estar psicológico) Questionário de McGill e escala análogo visual de dor IDATE (Estado) Questionário suporte
Grupo controle	IDATE (Traço e Estado) Questionário de McGill (treino) BDI	Vídeo ausente	EBP (bem-estar psicológico) Questionário de McGill e escala análogo visual de dor IDATE (Estado) Questionário suporte

de ansiedade (IDATE) e depressão (BID) e o treino do questionário de McGill (esse procedimento tem por função facilitar a aplicação do questionário na situação de teste). Somente ao grupo experimental foi apresentado o vídeo de informação adicional. A escala de bem-estar EBP, a escala análogo-visual de dor, o questionário de McGill (situação de teste) e o questionário suporte foram aplicados posteriormente à cirurgia, em ambos os grupos. Esses procedimentos, correspondentes ao delineamento experimental clássico antes-depois com dois grupos (29), podem ser melhor visualizados na tabela 1.

Vídeo de informação adicional (preparação do instrumento)

Vídeo em formato VHS, concebido, filmado e dirigido pelo próprio pesquisador, com duração aproximada de 30 minutos, contendo informações que procuram reconstituir a rotina da semana de internação da paciente no HCPA para a realização da mastectomia, além de outras informações importantes sobre os procedimentos e cuidados a serem tomados no pós-operatório.

O vídeo foi estruturado a partir de informações verbais de profissionais de saúde, atuantes diretos no tratamento e prevenção ao câncer de mama, dentre eles enfermeiras e médicos anestesistas, mastologistas e cirurgiões (30).

O critério principal para a estruturação do vídeo foi o de compilar imagens e depoimentos que pudessem trazer auxílio para que as pacientes se situassem melhor em relação aos acontecimentos e às especificidades subjacentes à internação. Portanto, as imagens do espaço físico do hospital corresponderiam o máximo possível às reais dependências que seriam utilizadas pelas pacientes ou pelas quais as mesmas transitariam, ao passo que os depoimentos deveriam ser aqueles cujo conteúdo apresentasse informações habitualmente não concedidas nos procedimentos usuais.

Cada profissional que participou do vídeo - cirurgião, enfermeira, anestesista - foi convidado a falar sobre vários tópicos propostos pelo pesquisador, tendo por locação da entrevista o próprio ambiente hospitalar, estando todos eles

vestidos com seus respectivos uniformes de trabalho. A entrevista com a chefe do serviço de voluntárias e os depoimentos de duas ex-pacientes foram filmados na sala do grupo de apoio durante a reunião semanal do referido grupo. Este procedimento permitiu que o vídeo se aproximasse ainda mais da atmosfera inerente ao hospital e aos procedimentos que nele tomam lugar.

O próximo passo foi a elaboração do roteiro do vídeo a partir do material selecionado. O primeiro formato do vídeo consistia de 20 cenas que compunham um total de 8 partes e 7 narrações. Esse primeiro formato, após edição realizada em processo digital através de *software* apropriado, resultou em aproximadamente 40 minutos de duração. A segunda edição do material excluiu 5 narrações e algumas falas consideradas repetitivas ou pouco elucidantes, resultando no formato final do vídeo com 20 cenas divididas em 8 partes e cerca de 30 minutos de duração.

Resultados

Os resultados apresentados a seguir referem-se apenas à aplicação do questionário e da escala de dor. Os dados sócio-demográficos, bem como alguns resultados iniciais referentes à ansiedade e depressão, serão discutidos posteriormente.

Caracterização das participantes

As 22 pacientes participantes foram estudadas segundo seus dados demográficos obtidos através da ficha de identificação. As frequências, porcentagens, médias e desvios-padrão, bem como a comparação dos dados demográficos entre os grupos experimental e controle encontram-se na tabela 2.

Estudo da dor - escores da escala análogo-visual de dor

As médias e desvios-padrão deste escore, obtidos em ambos os grupos, encontram-se na tabela 3. A figura 1 ilustra a diferença entre os grupos. A categorização a partir das pontuações em níveis de dor leve, dor moderada e dor severa é apresentada na tabela 4.

Tabela 2. Comparação entre os grupos, freqüências, porcentagens, médias e desvios-padrão dos dados demográficos

Dados demográficos		Grupo experimental (n = 11)		Grupo controle (n = 11)		z	P
		f	%	f	%		
Estado civil	casada	4	36,4	6	54,5	- 0,662	0,508
	solteira	3	27,3	2	18,2		
	viúva	2	18,2	1	9,1		
	divorciada	2	18,2	2	18,2		
	alfabetizada	1	9,1	1	9,1		
Grau de instrução	1o. grau inc.	3	27,3	4	36,4	-0,170	0,865
	1º grau	2	18,2	4	36,4		
	2o. grau	4	36,4	1	9,1		
	Superior inc.	1	9,1	1	9,1		
Renda familiar	Classe baixa	5	45,5	6	54,5	-0,186	0,853
	média baixa	6	54,5	4	36,4		
	média alta	0	-	1	9,1		
Idade		x	s	x	s	t	P
		49,27	9,84	53,19	13,46	1,587	0,456

ÑS : não houve evidências de diferenças significativas.

Comparação das pontuações do questionário de McGill entre os grupos

O coeficiente de Cronbach para este questionário foi de $\alpha = 0,79$ na presente pesquisa. Na comparação entre os grupos experimental e controle em relação a cada sub-escala, bem como à pontuação total, foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney (U) (tabela 5).

Observa-se, na figura 2, a comparação das pontuações do grupo experimental em relação ao grupo controle.

Comparação treino-teste

Os dados referentes ao treino do questionário de McGill, realizado previamente à cirurgia admitindo-se uma situação dolorosa hipotética, foram aproveitados no sentido de investigar a variação das pontuações do treino para o teste em si, entre as pacientes de um mesmo grupo. Utilizou-se o teste não-paramétrico de Wilcoxon (tabela 6).

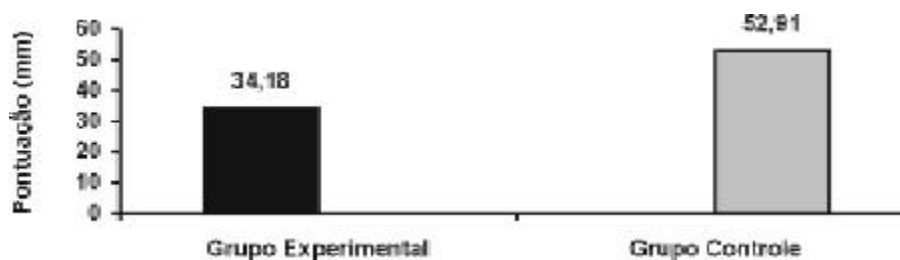


Figura 1. Comparação entre as médias dos escores de dor dos grupos experimental e controle.

Tabela 3. Médias e desvios-padrão do escore de dor da escala análogo-visual em ambos os grupos

DOR	grupo experimental		grupo controle		t	P
	x	s	x	s		
	34,18	29,70	52,91	23,79	0,264	0,118

Resultados

A característica da amostra em ambos os grupos revelou homogeneidade no que diz respeito aos dados demográficos pesquisados: idade, renda familiar, estado civil e grau de instrução foram equivalentes na comparação entre os dois grupos. O perfil mais freqüente das pacientes da amostra pode ser definido genericamente como o de uma mulher de aproximadamente 51 anos, casada, com uma prole de dois a três filhos, do lar, cuja formação atinge o 1º Grau completo ou ainda por completar, pertencente à renda baixa ou à renda média baixa (tabela 2). Os resultados da testagem referente às variáveis de controle - ansiedade e depressão - revelaram a homogeneidade de ambos os grupos também nesses aspectos. A soma desses resultados pré-operatórios garantiu um bom controle das variáveis intervenientes.

De acordo com a categorização obtida através da escala análogo-visual, as medidas em ambos os grupos (tabela 3) correspondem à uma intensidade de dor moderada - faixa de

31 mm a 54 mm (23). No entanto, a média dos escores obtidos pelos pacientes do grupo controle (53 mm) atingiu um valor bastante próximo do que é avaliado pela escala como dor severa (acima de 54 mm), enquanto o escore médio do grupo experimental (34 mm) está próximo do ponto de corte para dor moderada (acima de 30 mm) (figura 1). A análise estatística destes resultados não revelou significância, porém o $P = 0,118$ chama atenção como uma possível tendência à significância dessa diferença na avaliação da dor entre os grupos, a ser melhor verificada futuramente, com maior número de sujeitos. É importante observar que, embora a categorização em termos de dor não tenha revelado diferenças significativas entre os grupos, o grupo experimental atingiu maior freqüência de pacientes na categoria de dor leve, ao passo que a concentração das pacientes do grupo controle se dá na categoria de dor severa, após a cirurgia, conforme mostra a tabela 4.

O teste de dor realizado com o questionário de McGill não trouxe nenhuma diferença significativa na comparação das

Tabela 4. Comparação das freqüências e porcentagens das categorias de dor da escala análogo-visual entre os grupos experimental e de controle

Categorias	Grupo experimental (n = 11)		Grupo controle (n = 11)		χ^2	P
	f	%	f	%		
Leve	7	63,6	3	27,3	1,727	0,422
Moderada	2	18,2	3	27,3		
Severa	2	18,2	5	45,5		

Tabela 5. Mean ranks das subescalas de dor do questionário McGill em cada grupo

McGILL (Dor)	Grupo experimental (n = 11)	Grupo controle (n = 11)	z	P
	Mean Rank	Mean Rank		
Sensível	10,14	12,86	-0,987	0,324
Afetiva	10,95	12,05	-0,432	0,666
Avaliativa	10,41	12,59	-0,846	0,397
Miscelânea	9,95	13,05	-1,124	0,261
Escore total	10,05	12,95	-1,052	0,293

pontuações dos grupos (tabela 5), embora se tenha observado escores ligeiramente superiores de dor no grupo controle (figura 2). Porém, a comparação do treino de aplicação do questionário – realizado previamente à cirurgia – com o teste pós-cirúrgico, mostrou tendências de diferenças estatisticamente significativas nas sub-escalas de dor sensível (relativa às propriedades mecânicas, térmicas e espaciais da dor), $P = 0,061$ e dor miscelânea (relativa a propriedades suplementares da dor), $P = 0,090$. Na subescala de dor avaliativa (que permite a avaliação global da experiência dolorosa), bem como no escore total do questionário, foi atingida a significância estatística na comparação do treino para o teste no grupo controle ($P = 0,041$ e $P = 0,056$, respectivamente), ou seja, houve aumento dos escores de dor na situação de teste - após a cirurgia – (tabela 6). Cabe lembrar que não houve diferença significativa dos escores na situação pré-operatória de treino na comparação entre ambos os grupos ($z = 0,460$; $P = 0,652$). Isso parece demonstrar um aumento da percepção da dor pós-operatória descrito pelas pacientes do grupo controle. A variação ocorrida no grupo experimental não chegou a atingir níveis estatísticos de significância. Houve uma boa correlação entre a escala análogo-visual e o questionário de McGill, tendo atingido níveis significativos ($r_s = 0,514$; $P = 0,014$).

As evidências provenientes dos testes realizados após a cirurgia levam a algumas considerações. Os resultados comentados há pouco demonstraram que as medidas

realizadas após a cirurgia indicaram índices mais elevados de dor no grupo controle e que a comparação do treino com o teste pós-cirúrgico, feito através do questionário de McGill, revelou um aumento dos índices de dor no mesmo grupo, associado, ainda, a uma diminuição no grupo experimental, não obstante o reduzido tamanho da amostra. Dessa forma, parece aconselhável o aumento do tamanho da amostra para que mais luz seja lançada sobre a questão e que se possa chegar a conclusões mais sólidas.

A preocupação na área da saúde tem sido direcionada nos últimos tempos nem tanto à cura de doenças, mas à sua profilaxia. Isso não se dá apenas devido a fatores de bem-estar social, mas também àqueles de ordem econômica. Uma população com altos índices de adoecimento pode causar grandes prejuízos aos cofres públicos, situação que se agrava em países com menos recursos alocados para a saúde como o Brasil. Mas a busca por melhores condições de atendimento das demandas de saúde da população supõe avanços no conhecimento sobre os aspectos inerentes ao problema. Esses avanços não se restringem à tecnologia ou à bioquímica, mas se fazem necessários igualmente na compreensão e acolhimento de aspectos emocionais e subjetivos do adoecer.

Segundo a literatura, a dor, além da assiduidade nos casos de câncer, representa um fator importante para o sentimento de mal-estar das pessoas, assim como nos casos de pacientes cirúrgicos (8, 17). Sob esse aspecto, os primeiros resultados desta pesquisa são

Tabela 6. Comparação do treino com o teste do questionário de dor McGill nos grupos experimental e controle

McGILL (Dor)	Grupo experimental (n = 11)		Grupo controle (n = 11)	
	z	P	z	P
Sensível	-1,074	0,283	-1,870	0,061
Afetiva	-0,108	0,914	-0,355	0,722
Avaliativa	-1,186	0,236	-2,047	0,041 ^a
Miscelânea	-0,154	0,878	-1,695	0,090
Escore total	-1,023	0,306	-1,913	0,056

^aP ≤ 0,05.

animadores, ao passo que indicam que o procedimento de informação pode se tornar elemento valioso na melhora da condição de aspectos que envolvem o bem-estar das pacientes mastectomizadas.

A necessidade do atendimento multidisciplinar às demandas de informações das pacientes pode trazer problemas de ordem prática. Parece ser impossível, no contexto do serviço hospitalar, organizar um procedimento completo de informações a partir da mobilização simultânea de todo o grupo de profissionais responsável pelo cuidado das pacientes. As informações obtidas através das consultas prévias à cirurgia e as recebidas durante a internação acabam constituindo um

material fragmentado e, portanto, de difícil compreensão global por parte das pacientes.

Dentre as soluções possíveis para esse problema está a utilização de recursos audiovisuais. Um dos recursos bastante acessíveis modernamente é o vídeo. Estudos comprovam que cerca de 95% da aprendizagem do ser humano se dá por meio do ouvido e da visão associados, assim como conteúdos audiovisuais tendem a ser mais facilmente memorizados e retidos do que se fossem apenas vistos ou escutados em separado (31).

Na última década, pesquisas que buscam novos procedimentos na área clínica têm obtido bons resultados com a utilização do

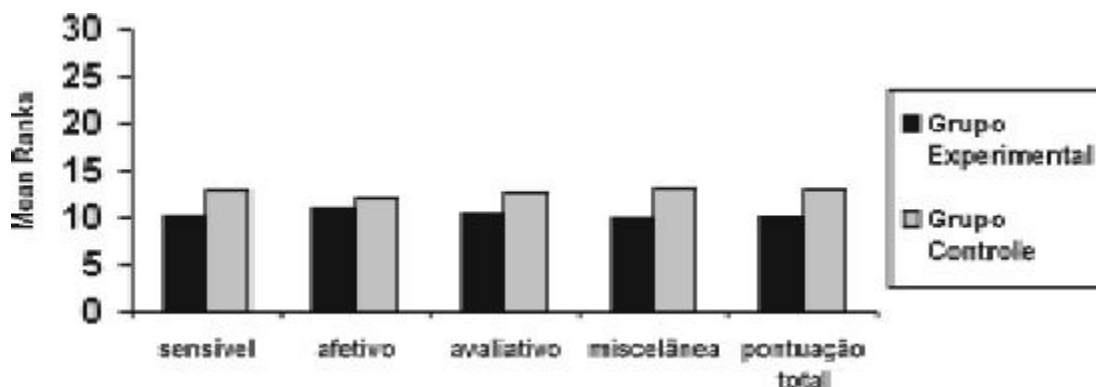


Figura 2. Comparação dos *mean ranks* do questionário McGill entre os grupos experimental e controle.

vídeo como auxiliar em tratamentos psicoterápicos, ressaltando a característica motivadora dessa tecnologia (32). Nesse sentido, parece ser útil a investigação dos efeitos de um procedimento que utiliza uma tecnologia moderna como a do vídeo, como alternativa de trabalho com pacientes cirúrgicos.

Limitações do estudo

Devido ao tamanho reduzido da amostra, é necessário que os resultados sejam entendidos com restrição, o que traz algumas implicações à significância estatística dos resultados. E, em segundo lugar, que todas as conclusões tiradas a partir deles só serão válidas para a amostra pesquisada. No entanto, as tendências e significâncias estatísticas, atingidas mesmo com o número reduzido de casos, indicam a validade e pertinência do processo de aumento da amostra para que as conclusões se tornem mais confiáveis.

Agradecimentos

A realização deste trabalho não teria sido possível sem a cooperação e disponibilidade de toda equipe do Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Referências

1. Payne DK, Hoffman RG, Theodoulou M, Dosik M, Massie MJ. Screening for anxiety and depression in women with breast cancer: psychiatry and medical care gear up for managed care. *Psychosomatics* 1999;40(1):64-9.
2. Horne DJ de L, Vatmanidis P, Careri A. Preparing patients for invasive medical and surgical procedures: adding behavioral and cognitive interventions. *Behav Med* 1994;20(1):5-13.
3. Clewes JL, Endler NS. State-trait anxiety and the experience of elective surgery in children. *Can J Behav Sci* 1994;26(2):183-98.
4. Nuñez RN, Sanabria RM, Guerrero FR, Sanchez EB. Metodos de valoración del dolor postoperatorio en el niño. *Cir Pediatr* 1991;4(2):60-5.
5. Heywood PL, Blackie GC, Cameron IH, Dowell AC. An assessment of the attributes of frequent attenders to general practice. *Fam Pract* 1998;15(3):198-204.
6. Campos TCP. Psicologia hospitalar: a atuação do psicólogo em hospitais. São Paulo: EPU; 1995.
7. Fernández-Ríos L. Manual de psicologia preventiva: teoría y práctica. México: Siglo Veintiuno de España; 1994.
8. Thomas T, Robinson C, Champion D, Mckell M, Pell M. Prediction and assessment of the severity of post-operative pain and of satisfaction with management. *Pain* 1998;75(2-3):177-85.
9. Wallis BJ, Lord SM, Bogduk N. Resolution of psychological distress of whiplash patients following treatment by radiofrequency neurotomy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 1997;73(1):15-22.
10. Page SA, Verhoef MJ, Emes CG. Quality of life, bypass surgery and the elderly. *Can J Cardiol* 1995;11(9):777-82.
11. Kuecukdeveci AA, Tennant A, Hardo P, Chamberlain MA. Sleep problems in stroke patients: relationship with shoulder pain. *Clin Rehabil* 1996;10(2):166-72.
12. Becker N, Thomsen AB, Olsen AK, Sjogren P, Bech P, Eriksen J. Pain epidemiology and health related quality of life in chronic non-malignant pain patients referred to a Danish Multidisciplinary Pain Center. *Pain* 1997;73(3):393-400.
13. Farragher B. Psychiatric morbidity following the diagnosis and treatment of early breast cancer. *Ir J Med Sci* 1998;167(3):166-9.
14. Morasso G. Screening adjustment disorders related to mastectomy and its treatment. *New Trends In Exp Clin Psychiatr* 1997;13(1):90-3.
15. O'mahoney JM, Carroll RA. The impact of breast cancer and its treatment on marital functioning. *J Clin Psychol Med Settings* 1997;4(4):397-415.
16. Tasmuth T, Estlanderb AM, Kalso E. Effect of present pain and mood on the memory of past postoperative pain in women treated surgically for breast cancer. *Pain* 1996;68(2-3):343-7.
17. Baseggio DL, org. Câncer de mama: abordagens multidisciplinares. Rio de Janeiro: Revinter; 1999. p. 352-5.
18. Breemhaar B, Van Den Borne HW, Mullen PD. Inadequacies of surgical and patient education. *Patient Educ Couns* 1996;28(1):31-44.
19. Levinson W, Chaumeton N. Communication between surgeons and patients in routine office visits. *Surgery* 1999;125(2):127-34.

20. Glanz K, Lerman C. Psychosocial impact of breast cancer: a critical review. *Ann Behav Med* 1992;14(3):204-12.
21. Brum AFM, Chem RC, Peres LM, Magalhães MA. Repercussões psicológicas frente ao manejo cirúrgico do câncer de mama: uma revisão. *Rev AMRIGS* 1997;41(2):79-83.
22. Appels A, Bar F, Lasker J, Flamm U, Kop W. The effect of a psychological intervention program on the risk of a new coronary event after angioplasty: a feasibility study. *J Psychosom Res* 1997;43(2):209-17.
23. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue scale: what is moderate pain in millimeters? *Pain* 1997;72(1-2):95-7.
24. Kashikar-Zuck S, Keefe FJ, Kornguth P, Beaupre P, Holzberg A, DeLong D. Pain coping and the experience during mammography: a preliminary study. *Pain* 1997;73(2):165-72.
25. Sarriera JC. Escala de Bem-estar Psicológico (EBP). Porto Alegre: Faculdade de Psicologia da PUCRS; 2000.
26. Biaggio AMB, Natalício L. Inventário de ansiedade traço-estado - IDATE. Manual. Rio de Janeiro: Psicologia Aplicada; 1979.
27. Cunha JA, Prieb RGG, Touguinha LA, et al. Depressão em universitários da PUCRS (uma pesquisa em andamento). *Psico* 1996;27(2):97-109.
28. Medeiros RHA, Schermann LB. Questionário Suporte. 1999. Não publicado.
29. Contandriopoulos A-P, Champagne F, Potuin L, Denis J-L, Boyle P. Saber preparar uma pesquisa: definição estrutura e financiamento. 2 ed. São Paulo-Rio de Janeiro: Hucitec Abrasco;1997.
30. Medeiros RHA de. Vídeo de informação adicional [vídeocassete]. Porto Alegre (RS); 2000.
31. Ferrés J. Vídeo e educação. 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1996.
32. Maggi A. Intervenção psicológica com pais de crianças portadoras de fissuras labiais e/ou palatais [tese]. Porto Alegre (RS): PUCRS; 1999.

O valor da patologia na pesquisa de metástase do câncer de mama no linfonodo sentinela

**Nilton L. Xavier¹, Carlos T. Cerski², Gilberto Schwartzmann³,
Carlos H. Menke⁴, Jorge V. Biazús⁴, José A. Cavalheiro⁴,
Eliane G. Rabin⁴, Bernardo L. Spiro⁴, Rodrigo Cericatto⁴,
Ana C. Bittelbrunn⁴**

OBJETIVOS: Estudos recentes relatam que o câncer de mama drena para o primeiro linfonodo da bacia linfática regional, chamado linfonodo sentinela (LNS), e que a biópsia do LNS é uma alternativa segura para o estadiamento das pacientes com câncer de mama. Para isto, é necessário o mapeamento linfático que possibilita identificar o LNS e provar que ele é preditivo do status axilar, baseado no estudo patológico do LNS e comparado com o resultado da dissecação axilar total (LNT).

MATERIAIS E MÉTODOS: De abril de 1999 a agosto de 2000, 50 pacientes com câncer de mama foram estadiadas com a biópsia do LNS, seguida de dissecação dos demais linfonodos axilares. Os autores usaram 3 técnicas para o mapeamento do LNS: linfocintilografia com tecnésio-99 m ligado ao dextran 500 e, no transoperatório, a detecção da radioatividade gama com o aparelho manual Gama Probe e, simultaneamente, o corante linfático Bleu Patent V que cora os ductos aferentes até o LNS. O estudo do LNS foi realizado em secções por congelação e depois em material fixado e embebido em parafina pelas técnicas de coloração com hematoxilina e eosina (H&E) e de imuno-histoquímica (IHQ) para citoqueratina. Os não-LNS foram estudados pela H&E.

RESULTADOS: A idade média das pacientes desta amostra foi 56,4 anos e mediana de 57 anos; a média do maior diâmetro tumoral foi 2,3 cm, com mediana 2,0 cm; a média de LNS dissecado foi 2,2 (limites: 1 a 5) e a média de toda axila foi 20,6 linfonodos, com mediana de 20, excisados por paciente. A H&E identificou 20 (40%) pacientes com metástase no LNS (LNS+) e 30 pacientes livres de metástase no LNS (LNS-). Com a IHQ, estas 30 pacientes mostraram um adicional de 5 com LNS+, em uma conversão de 17% (5 / 30). A taxa aumentada de ocorrência de LNS+ se correlacionou com tumores maiores do que 2,0 cm e a incidência aumentada nos não-LNS ocorreu nos tumores maiores do que 2,0 cm e nas pacientes mais jovens, com idade até 50 anos. A prevalência de LNS+ foi de 42% pela H&E. A sensibilidade do método foi 95,2%, o valor preditivo negativo de 96,6 % e a acuracidade de 98%.

CONCLUSÕES: O método se mostrou factível com 2% de falso-negativos, com a H&E, sendo que há um acréscimo de estágio patológico de 17% com a IHQ e a maioria com apenas micrometástase, definida como a presença de tumor com tamanho de até 2 mm. Há previsão de acerto de 98% e isto sugere que a dissecação axilar total,

¹ Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Rua João Paetzl 551, CEP 91330-280, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

³ Serviço de Oncologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

⁴ Serviço de Mastologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

em paciente sem metástase em LNS, deverá brevemente ser abandonada, na dependência da experiência do cirurgião que realiza a biópsia do LNS.

Unitermos: Biópsia do linfonodo sentinela; câncer de mama; fatores prognósticos.

Pathological validation of sentinel lymph node metastasis in breast cancer

OBJECTIVES: Recent studies have suggested that sentinel lymph nodes (SLN) are the first nodes that receive drainage from breast cancer. Studies also indicate that SLN biopsy is a safe alternative staging procedure for patients with breast cancer. In this sense, it is necessary to carry out lymphatic mapping in order to identify SLNs and prove that they are reliable predictors of axillary lymph node status, based on the pathologic study of SLN and compared with the results of axillary lymph node dissection (LND).

MATERIALS AND METHODS: From April 1999 through August 2000, 50 patients with breast cancer were staged with sentinel lymph node biopsy followed by complete axillary dissection. Three techniques for mapping SLN were used: lymphoscintigraphy with Technetium Tc99m-labeled dextran and, during the transoperative period, detection of radioactivity with gamma probe counter and, simultaneously, blue dye for stained lymphatic ducts or nodes. The study of SLN was carried out using frozen sections and using hematoxylin and eosin staining (H&E) and cytokeratin immunohistochemical staining (IHC). The LN were studied by standard pathologic H&E.

RESULTS: These patients had a mean age of 56.4 years for a median of 57 years; the mean tumor size was 2.3 cm in diameter for a median 2.0 cm. An average 2.2 (range: 1-5) SLN were excised per patient; and 20.6 was the average of axillary lymph nodes excised. H&E identified 20 patients (40%) with SLN metastasis (SLN+) and 30 patients (60%) with metastasis-free SLN (SLN-). IHC in these 30 patients showed an additional 5 SLN positive patients. Thus, the IHC patient-SLN-conversion was of 17% (5/30). The increased rate of SLN+ was correlated with tumors greater than 2.0 cm. The increased incidence in nonsentinel nodes occurred with primary tumors greater than 2.0 cm and patients aged 50 years or less. The prevalence of SLN+ was of 42% according to H&E. Sensitivity was of 95.2%, negative predictive value of 96.6%, and accuracy of 98%.

CONCLUSIONS: Results indicated that the method is reliable with 2% false-negatives (1/50) when used together with H&E. IHC indicated an upstaging of 17%, most of which were patients with micrometastasis (tumor less than 2 mm). The accuracy of SLN as a predictor of axillary lymph node was 98%. This suggests that axillary lymph node dissection may not be necessary in patients with metastasis free SLN.

Key-words: Sentinel lymph biopsy; breast cancer; prognostic factors.

Revista HCPA 2001;21(2):151-160

Introdução

Vários estudos demonstraram que o tumor primário da mama drena para um linfonodo específico da bacia linfática regional. Este é o primeiro a receber a drenagem do

tumor e é chamado de linfonodo sentinela (LNS) (1-4).

O estado dos linfonodos axilares é ainda o fator prognóstico de maior importância no câncer clinicamente curável. Modelos prognósticos, baseados no tamanho tumoral e

outras características tumorais, imagens radiológicas ou no exame físico não podem prever a ocorrência de metástase axilar. Assim, é muito importante conhecer o *status* axilar. Para minimizar a morbidade imediata e tardia associada com a dissecação dos linfonodos axilares (TLN), alguns investigadores propuseram uma amostragem limitada da axila; no entanto, este procedimento "esconde" cerca de 20 a 42% de metástases axilares (2,5). Recentes resultados apontam que os cuidados habituais, da dissecação axilar total, deverão mudar, por causa das técnicas do mapeamento linfático com a biópsia seletiva do linfonodo sentinela que prediz acuradamente a presença ou a ausência de metástase (1-4,6-9).

Há dois métodos intra-operatórios, em combinação ou não, que conseguem maior grau de identificação do LNS do que qualquer das técnicas sozinhas; no entanto, isso não é aceito por vários autores. A taxa de sucesso varia de acordo com o cirurgião e com a técnica de dissecação, e o procedimento pode ser tecnicamente difícil (1-3,8-16).

Na tabela 1 anotamos um resumo dos métodos usados, isolados ou associados, com as taxas de sucesso de vários autores e a acurácia do LNS.

O risco de metástase no LNS é grande para a maioria das pacientes, mesmo aquelas com tumores pequenos. Durante a cirurgia é fundamental um exame anatomopatológico exato do(s) linfonodo(s) sentinela(s) para que se tenha um estágio patológico correto, com a

presença de macro e ou micrometástases. A detecção intra-operatória por congelação é crítica, pois é mandatório converter os LNS positivos para metástase em dissecação axilar completa em um único procedimento, tornando-o custo-efetivo (7,17,18).

O método patológico transoperatório usado para avaliar os LNS deve valorizar a importância do *status* axilar e utilizar uma avaliação histopatológica que aumente a sensibilidade e realmente prediga a situação de todos os linfonodos (TLN) (7,13,17-19).

A questão que se apresenta é se a avaliação patológica, em secção por congelação, é adequada na avaliação dos LNS. Hipotetizamos que os resultados obtidos através do exame intra-operatório são idênticos aos obtidos pela coloração por hematoxilina e eosina (H&E) após inclusão em parafina e também aos resultados obtidos pela IHQ.

Materiais e métodos

De abril de 1999 a agosto de 2000 foram recrutadas 51 pacientes consecutivas, com câncer de mama, que foram submetidas à biópsia do LNS seguida da linfadenectomia axilar tradicional. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (Porto Alegre, RS), de onde as pacientes eram provenientes.

Foram incluídas pacientes com o diagnóstico clínico e ou radiológico de câncer

Tabela 1. Autores, mapeamento e acurácia do LNS

Autor/ ano	n	Métodos de mapeamento	Taxa de sucesso	Acurácia
Turner /97	103	Corante azul vital	100%	100%
Miner /99	57	Radiolocalização	98%	98%
Nos /99	122	Corante azul	87,7%	97,1%
Nwariaku /98	119	Radiol.+corante	81%	98,6 %
Reynolds / 99	225	Corante azul	97,8%	97,3%
Veronesi / 99	371	Radiolocalização	98,7%	95,5%

Fonte 2,12-16.

de mama, porém todas com citopatologia ou *core biopsy* positiva para carcinoma e o exame clínico da axila normal. A elegibilidade não dependia do tipo de cirurgia, porém foi estabelecido que o número total de linfonodos axilares dissecados não poderia ser inferior a 10. Foram excluídas pacientes com quimioterapia prévia, gestação, múltiplos carcinomas primários, entendido como focos de carcinoma distantes de mais de 2,0 cm. O cirurgião participante foi o mesmo em todos os casos e realizou 5 procedimentos de treinamento, na técnica do LNS, cujos resultados não fazem parte desta análise. Todas as pacientes foram informadas a respeito da técnica e assinaram o consentimento.

Mapeamento, cirurgia e perdas

Para a biópsia do LNS foi utilizada uma combinação de linfocintilografia mamária pré-operatória e os métodos associados, no intra-operatório, com o detector manual de raios gama (*Gama Probe*) devidamente enluvado e o corante das vias linfáticas azul Patente V. O contador manual de raios gama define o ponto quente, com elevada concentração de radioisótopo, e o azul vital colore de tom azul-verde os ductos linfáticos e o linfonodo sentinela, bastando seguir os ductos até seu linfonodo correspondente.

A cirurgia foi realizada de 3 a 17 horas após a linfocintilografia realizada com 1 mCi (37 MBq) injetada em pequenas porções, ao redor do tumor primário, com um volume de 2,0 ml de tecnésio ligado ao dextran (dextran 500 - 99m Tc). O azul foi injetado de modo semelhante e também na pele e no subcutâneo, acima do tumor. A incisão na pele foi realizada sobre o ponto com mais radioisótopo (ponto quente), definido pelo *Gama Probe*.

Ocorreu uma perda por discordância entre os linfonodos sentinelas corados e aqueles com radio-fármaco, pois as injeções foram realizadas em distintos locais.

Avaliação anatomopatológica

No bloco cirúrgico, o LNS é bisseccionado

e em uma metade é realizada a análise por congelação (CO). Em um segundo momento, com o material fixado e colocado em bloco de parafina, é realizado o estudo patológico com a coloração por hematoxilina e eosina (H&E) e, também, com as técnicas de coloração por imuno-histoquímica (IHQ) para citoqueratina, usando dois antígenos (AE1 e AE3). Caso a lâmina por IHQ fosse negativa para metástase, mais 2 cortes eram realizados e avaliados. A IHQ foi revisada por patologista cego com relação aos demais resultados. Os receptores para estrogênio e progesterona também foram pesquisados em secção do tumor incluído em parafina. Definiu-se micrometástase como a presença de foco de tumor até um tamanho de 2 mm ($\leq 2\text{mm}$) e macrometástase quando superior a 2 mm ($> 2\text{mm}$).

Avaliação estatística

A análise da frequência de sucesso para detectar as metástases no LNS foi realizada para cada uma das técnicas, CO, H&E e IHQ e a seguir comparou-se os resultados de cada método, 2 a 2, para testar a hipótese de nulidade, pela estatística de Kruskal-Wallis.

Neste trabalho, as características histopatológicas dos LNS, pela técnica da H&E, refletindo as características dos NÃO-LNS, foram calculadas pela sensibilidade, valor preditivo negativo (VPN), prevalência e acurácia, porém a unidade de análise foi paciente e não o número de linfonodos removidos. Os resultados comparativos da IHQ, com micro e macrometástase e outras proporções binomiais, com intervalo de confiança de 95%, foram baseadas no χ^2 de Pearson.

A correlação binomial do LNS positivo foi estabelecida para as seguintes variáveis: a) idade, caracterizada em dois grupos, até 50 anos e maior do que 50 anos; b) tamanho tumoral, caracterizado como até 2,0 cm e maior do que 2,0 cm; c) cirurgia, categorizada como setorectomia (setor) e mastectomia (MRM); d) receptor estrogênico (RE), categorizado com RE + e RE -; e) grau histológico (G), categorizado como ductal diferenciado, lobular, outra histologia (G1-Lo-O) e ductal indiferenciado (G2-G3).

Utilizou-se o banco de dados do Epi Info

6 para estabelecer associações através da análise estratificada com a estatística do χ^2 de Mantel-Haenszel, tanto para o LNS quanto para os NÃO-LNS.

Resultados

A tabela 2 apresenta as características das 50 pacientes estudadas. A idade média foi 56,4 anos (extremos: 32 - 82), com mediana de 57. O tamanho médio do tumor foi de 2,3 cm (extremos: 0,8 - 7,0), com mediana de 2,0. A média de LNS dissecado foi 2,2 (extremos: 1 - 5), com mediana de 2 por paciente. O número total de linfonodos dissecados (TLN), ou seja a soma de LNS e NÃO-LNS, teve uma média de 20,6 (extremos: 10 - 36) e mediana de 20 linfonodos.

Das 50 pacientes que tiveram o LNS identificado, 15 (30%) tiveram LNS histologicamente positivo para metástase por congelação e um adicional de 5 pacientes (10%) após coloração por H&E. Quando o LNS negativo foi examinado com a coloração para citoqueratina, por imuno-histoquímica, mostrou um adicional de 5 pacientes com LNS positivo. Nas tabelas 3 e 4 estão anotadas as proporções entre as variáveis, quanto ao LNS, e a sua avaliação estatística. A conversão de N0 para N1 foi de 10% do total das pacientes (5 / 50). Isto resulta em um aumento de estágio patológico e, caso se considere apenas as 30 pacientes LNS

negativo com a avaliação padrão por H&E, a taxa de conversão passa a 17% (5 / 30). Essa diferença de diagnóstico, entre os 3 métodos, é estatisticamente significativa, com $P < 0,001$, demonstrando que são métodos diagnósticos distintos, não concordando com a hipótese de nulidade.

Evidência total de câncer metastático de mama, no LNS, foi encontrado em 25 (50%) das 50 pacientes; destas, 21 (84%) tiveram evidência de tumor apenas no LNS. Tivemos 34 pacientes com mais de 50 anos e os 7 casos de micrometástase aconteceram neste grupo.

Após análise estratificada, o LNS mostrou-se estatisticamente associado ($P = 0,04$) com metástase no grupo com tumor maior do que 2,0 cm, quando controlado por histologia moderadamente indiferenciada (G2) e receptor estrogênico positivo.

Dois fatores se mostraram significativamente associados com o risco de envolvimento tumoral nos NÃO-LNS: tamanho tumoral maior do que 2,0 cm e paciente com até 50 anos de idade, com $P = 0,03$. O risco relativo (RR) de metástase nos NÃO-LNS de pacientes com idade até 50 anos é de 2,26 (RR: 1,17 - 4,36), nesta amostra. Há uma tendência, com $P = 0,07$, das pacientes com tumor receptor estrogênico negativo, a terem metástase em NÃO-LNS.

Neste estudo ocorreu um caso LNS falso negativo com apenas 1 linfonodo NÃO-LNS metastático, com a acuracidade do método de 98% (tabelas 4 e 5).

Tabela 2. Características da amostra: 50 pacientes

Variáveis	n	Média	Mediana	Extremos
idade (anos)		56,4	57	(32- 82)
≤ 50 anos (Idade1)	34			
> 50 anos (Idade2)	16			
tumor (cm)		2,3	2.0	(0,8-7,0)
≤ 2,0 cm (Tu1)	28			
> 2,0 cm (Tu2)	22			
tipo de cirurgia:				
setorectomia (SETOR)	39			
mastectomia (MRM)	11			
LNS		2,2	2	(1 - 5)
TLN		20,6	20	(10 - 36)

Tabela 3. Análise do LNS por Congelação / H&E / IMUNO

Métodos	n	(%)
Congelação: CONGE		
positiva	15	(30)
negativa	35	(70)
Hematoxilina e Eosina: H&E		
positiva	20	(40)
macrometástase	16	→ 80 %
micrometástase a	4	→ 20 %
negativa	30	(60)
Imuno-histoquímica : IHQ		
negativa	26	(52)
positiva	24	(48)
macrometástase	17	→ 71%
micrometástase	7	→ 29%
Receptor hormonal		
estrogênio positivo(RE+)	39	(78)
estrogênio negativo(RE-)	11	(22)

^a Um caso de micro à H&E foi negativo na IHQ.

Discussão

O principal fator prognóstico do câncer de mama é a presença ou não de metástase nos linfonodos da axila e o número de positivos. As pacientes sem tumor nos linfonodos axilares têm sobrevida significativamente melhor do que as demais; contudo, há recorrência locorregional ou à distância em 20% destas que não apresentavam doença nos linfonodos axilares, na avaliação rotineira por H&E, por provável envolvimento axilar subclínico, ou por linfonodo envolvido a partir da mamária interna ou por metástase subclínica à distância no momento do tratamento inicial (2,4,19-23).

Na pesquisa do LNS, a avaliação intra-operatória é crucial porque se necessita de um método barato, altamente sensível e específico e de rápida realização. A investigação por congelação é realizável porque é barata e detecta alta percentagem de metástase no LNS, sem falso-positivos, que permite a realização da linfadenectomia no mesmo ato operatório. No entanto, uma proporção de 10% dos casos tornou-se positiva após o estudo em parafina, com a coloração por H&E (tabela 3),

o que implicará em uma segunda cirurgia, caso a técnica do linfonodo sentinela venha a ser adotada (2,7,19,24,25). A IHQ adiciona mais uma porção de casos LNS+, a maioria com micrometástase, ocasionando um dilema clínico ainda não resolvido, porque não se sabe qual é o comportamento biológico da micrometástase.

Bettelheim et al. relatam uma taxa de conversão de LN negativo (LN0) para LN positivo (LN1) de 9% em 921 pacientes, sendo que a presença de micrometástase foi associada com diminuição de sobrevida. McIntosh et al. relatam 14% de aumento de N0 para N1, com o uso de IHQ, em um estudo prospectivo de 52 pacientes (26,27).

Recentes estudos, com o uso de IHQ e múltiplas secções dos linfonodos, têm mostrado uma taxa de conversão negativa para positiva de 23 a 31% (28,29). Na tabela 4, pode-se verificar que o uso rotineiro da IHQ, em LNS negativos, ocasiona uma troca de N0 para N1 em taxa acima de 15% (2,7,19,25-32), sendo um método extremamente sensível na detecção de micrometástase. Inclusões epiteliais benignas, imunorreativas para citoqueratina, também existem, mas o

Tabela 4. Sumário da análise bivariada para o LNS em 50 pacientes com H&E

Variáveis	n	LNS+	RC	IC 95%	P
Idade:					
≤ 50 anos	16	50%			
> 50 anos	34	35%	0,55	0,2- 11,8	0,322 ^a
Tamanho do tumor:					
≤ 2,0cm	28	32%	0,47	0,2- 11,5	0,200 ^a
> 2,0cm	22	50%			
Tipo de Cirurgia:					
SETOR	39	33%	0,17	0,0- 0,8	0,030 ^a
MRM	11	72%			
Receptor estrogênico:					
RE +	39	33%	0,29	0,0- 1,1	0,070 ^a
RE -	11	63%			
Imuno-histoquímica:					
Negativa ^b	26	3,8%			
Positiva ^c					
micrometástases	7	57%	33	2,7- 404	< 0.004 ^d
macrometástases	17	88%	187	15,6- 2278	< 0.001 ^d
Histologia do tumor:					
G1-LO-O	15	26%	0,43	0,1- 1,6	0,207 ^a
G2-G3	35	45%			

n = número de pacientes; RC = razão de chances; IC = intervalo de confiança; ^a χ^2 de Pearson; ^b um caso com IHQ negativa e LNS positivo na H&E; ^c 3 casos com micro e 2 casos com macrometástase pela IHQ e H&E negativos: há aumento de casos positivos em 17% considerando apenas os casos negativos pela H&E; ^d χ^2 para tendência linear.

patologista deve estar habilitado para reconhecê-las (2,19,20,24,25). Na mesma tabela observa-se, pela razão de chances, o efeito protetor para os seguintes grupos: 1. pacientes com mais de 50 anos; 2. ter tumor de tamanho $\leq 2,0$ cm; 3. ter RE+; 4. tumor com tipo histológico diferenciado (G1-Lo-O).

Sabe-se que pequenos efeitos clínicos não são estatisticamente significantes e é provável que com um maior número de pacientes se consiga significância estatística. Com relação à cirurgia, com $P < 0,05$ pela baixa ocorrência de LNS+, pode-se concluir que as pacientes foram adequadamente selecionadas para SETOR.

O procedimento de investigação intra-operatório, com secções por congelamento, pode ocasionar uma perda de 25 a 50% do material, o que não é aceitável para a biópsia do LNS porque se busca um método sensível e específico (7,17).

Ainda não se estabeleceu qual é o melhor

procedimento intra-operatório por congelamento, que não perca material e preserve-o em condições para o julgamento final, após fixação e embebido em parafina (2,7,17,27).

Alguns estudos sobre a doença oculta e detectada pela IHQ, comparada com pacientes N0, não mostram diferença em sobrevida, enquanto outros têm demonstrado que é um preditor independente na sobrevida total e no intervalo livre de doença (2,7,20,21,33,34).

Embora seja questionado o valor da detecção das micrometástases (2,34-36) há um aumento crescente de evidências a respeito destas pacientes, convertidas N0 para N1, que apontam para uma pobre sobrevida. Portanto, o método que otimize a detecção da micrometástase pode se tornar mais importante no futuro (2,19,27), inclusive para a indicação da quimioterapia em pacientes com axila N0 (37). Este grupo emergente, não oficial, de LN1 com micrometástase, detectada pela IHQ, pode ser considerado elegível para a

Tabela 5. Acurácia histopatológica do LNS em relação aos linfonodos axilares

LNS	n		Total
	Positiva	Negativa	
Positivo	20	0	20
Negativo ^a	1	29	30
Total	21	29	50

^a Ocorreu um falso-negativo. O LNS foi preditivo em 49 casos.

quimioterapia. Esta posição é controversa porque o significado clínico destas micrometástases ainda não está definitivamente comprovado (27,34,38).

No momento, as técnicas de coloração por IHQ, mais sensíveis, estão aumentando o diagnóstico de micrometástase, cuja importância ainda não está definida, e isto pode afetar a decisão clínica e o manejo do câncer de mama.

Estes estudos encorajam os investigadores a perseguir técnicas mais sensíveis para detectar micrometástase, incluindo técnicas moleculares, tais como a reação em cadeia da polimerase (PCR) (7,8,19,24,25,39) cuja sensibilidade não tem rival (14,17,27,28,30,35,39).

Conclusões

A avaliação intra-operatória do LNS, por congelação, sem falso-positivos, pode tornar a cirurgia axilar definitiva; nos casos negativos à congelação, cujo resultado final nas secções de inclusão em parafina resulte em N1 (10%

dos casos), haverá a necessidade de uma abordagem axilar em um segundo momento, caso a biópsia do LNS se torne uma rotina.

Resultados preditores que espelham a histopatologia do LNS (tabela 6), similares aos de outros autores (1,2,12-16,24) validam a biópsia do linfonodo sentinela, embora ainda, no transoperatório, não estejamos utilizando a técnica da imuno-histoquímica.

O LNS pode ser identificado na maioria das pacientes, e a histologia, pela coloração por H&E, reflete a situação da axila com alto grau de acurácia; porém, com a técnica de coloração por IHQ, há um acréscimo de 17% de axilas negativas que passam a ser positivas, sendo que a maioria se dá as custas de micrometástase. Os nossos 7 casos de IHQ com micrometástase ocorreram em pacientes com mais de 50 anos, embora a taxa de LNS+ seja menor nesta faixa etária, e ainda não temos uma justificativa para esta constatação.

É provável que este subgrupo identificado como SLN + pela IHQ represente o contingente de pacientes do estágio I que possa se beneficiar com o tratamento quimioterápico adjuvante.

Tabela 6. Resultados das proporções binomiais predictoras do estado axilar

Preditivos	LNS	n	IC 95%	P
Sensibilidade	95,2%	20	74,1 - 99,7	< 0,001
VPN	96,6%	29	81,0 - 99,8	< 0,001
Prevalência	42 %	21	28,4 - 56,7	< 0,001
Acurácia	98 %	49	90,5 - 99,8	< 0,001

Utilizando ensaios de IHQ, mais sensíveis que a H&E, a histologia benigna do LNS poderia ser usada como critério para evitar a dissecação axilar completa, com 98% de segurança, segundo os nossos resultados, comparáveis com os de outros autores (tabela 1).

Referências

1. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-6.
2. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validations of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997;226:271-8.
3. Ollila DW, Brennan MB, Giuliano AE. The role of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in the management of patients with breast cancer. *Adv Surg* 1999;32:349-64.
4. Cavanese G, Gipponi M, Catturich A, et al. Pattern of lymphatic drainage to the sentinel node in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2000;74:69-74.
5. Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer. A review. *Cancer* 1995;76:1491-510.
6. Cox CE, Bass SS, Ku NN, et al. Sentinel lymphadenectomy: a safe answer to less axillary surgery? Recent results. *Cancer Res* 1998;152:170-9.
7. Ku, NN. Pathologic examination of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1999;8:469-79.
8. Noguchi M, Tsugawa K, Bando E, et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer: identification of sentinel lymph node and detection of metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 1999;53:97-104.
9. Nieweg OE, Jansen L, Valdés-Olmos RA, Rutgers EJ, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1999;26(Suppl):S11-6.
10. Crossin JA, Johnson AC, Stewart PB, Turner WW Jr. Gamma-probe-guided resection of the sentinel lymph node in breast cancer. *Am Surg* 1989;64:666-8;discussion 669.
11. Cody HS 3rd. Sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Oncology (Huntingt)* 1999;1:25-34;discussion 35-6, 39, 43.
12. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, et al. Ultrasonographically guided injection improves localization of the radiolabeled sentinel lymph node in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5:315-21.
13. Nos C, Bourgeois D, Freneaux P, et al. Identification of sentinel lymph node in breast cancer: experience from the Institut Curie. *Bull Cancer* 1999;86:580-4.
14. Nwariaku FE, Euhus DM, Beitsch PD, et al. Sentinel lymph node biopsy, an alternative to elective axillary dissection for breast cancer. *Am J Surg* 1998;176:6229-31.
15. Reynolds C, Mick R, Donohue JH, et al. Sentinel lymph node biopsy metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1720-6.
16. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:368-73.
17. Van Diest PJ, Torrenge H, Borgestein PJ, et al. Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology* 1999;35:14-8.
18. Kelley SW, Komorowski RA, Dayer AM. Axillary sentinel lymph node examination in breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:533-5.
19. Czerniecki BJ, Scheff AM, Callans LS, et al. Immunohistochemistry with pancytokeratins improves the sensitivity of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1999;85:1098-1103.
20. Rosen PP, Saigo PE, Braun DW, et al. Axillary micro- and macrometastases in breast cancer: prognostic significance of tumour size. *Ann Surg* 1981;194:585-91.
21. McGuckin M, Cummings M, Walsh M, et al. Occult axillary node metastasis in breast cancer: their detection and prognostic significance. *Br J Cancer* 1996;73:88-95.
22. Bettelheim R, Price KN, Gelber RD, et al. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 1990;335:1565-68.
23. Weaver DL, Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP, O'Connell M. Pathologic analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma: a multicenter study. *Cancer* 2000;88:1099-107.

24. Kollias J, Gill PG, Chatterton BE, et al. Reliability of sentinel node status in predicting axillary lymph node involvement in breast cancer. *Med J Aust* 1999;171:461-5.
25. Schreiber RH, Pendas S, Ku NN, et al. Microstaging of breast cancer patients using cytokeratin staining of the sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol* 1999;6:95-101.
26. McIntosh AS, Going JJ, Soukop M, et al. Therapeutic implications of the sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1999;354:570.
27. Benson JR, Querci della Rovere G. Sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1999;354:1998-99, discussion: 1999.
28. de Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, Trojani M. Prognostic significance of breast cancer axillary lymph node micrometastases assessed by two special techniques: reevaluation with longer follow-up. *Br J Cancer* 1992;66:523-7.
29. Nasser IA, Lee AKC, Bosari S, et al. Occult axillary lymph node metastases in "node-negative" breast carcinoma. *Hum Pathol* 1993;24:950-7.
30. Pendas S, Dauway E, Giuliano R, Cox CE, Reintgen DS. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. *Ann Surg Oncol* 2000;7:15-20.
31. Kowolik J, Kuhn W, Nahrig J, et al. Detection of micrometastases in sentinel lymph nodes of the breast applying monoclonal antibodies AE1/AE3 to pancytokeratins. *Oncol Rep* 2000;7:745-9.
32. Hainsworth PJ, Tjandra JJ, Stillwell RG, et al. Detection and significance of occult metastases in node-negative breast cancer. *Br J Surg* 1993;80:459-63.
33. Rampaul RS, Miremadi A, Pinder SE, Lee A, Ellis ID. Pathological validation and significance of micrometastasis in sentinel nodes in primary breast cancer. *Breast Cancer Res* 2001;3:113-6.
34. Kell MR, Winter DC, O'Sullivan GC, Shanahan F, Redmond HP. Biological behaviour and clinical implication of micrometastases. *Br J Surg* 2000;87:1629-39.
35. Veronesi U, Zurrada S, Galimberti V. Consequences of sentinel lymph node in clinical decision making in breast cancer and prospects for future studies. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:93-5.
36. Clayton F, Hopkins CL. Pathologic correlates of prognosis in lymph node-positive breast carcinoma. *Cancer* 1993;71:1780-90.
37. Goldhirsch A, Glick JH & Galber RD. International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1601-8.
38. Keshtgar M, Peter J Ell. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Lancet* 1998;352:1471-2, discussion: 1472-3.
39. Kataoka A, Mori M, Sadanaga N, et al. RT-PCR detection of breast cancer cells in sentinel lymph nodes. *Int J Oncol* 2000;16:1147-52.

Influência da reconstrução mamária imediata no prognóstico de pacientes com câncer de mama localmente avançado

Henrique B. Brenelli¹, Edwald M. Keppke¹, Renato Z. Torresan¹, Cesar C. dos Santos¹, José A. Pinotti²

OBJETIVO: O objetivo deste trabalho foi avaliar a influência da reconstrução mamária imediata com a técnica de rotação de retalho miocutâneo pediculado do músculo reto abdominal, no prognóstico de pacientes portadoras de câncer de mama localmente avançado.

PACIENTES E MÉTODOS: Foram selecionadas no ambulatório de patologia mamária do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas, no período de junho de 1982 a junho de 1989, 45 pacientes com câncer de mama estágio IIIa submetidas à mastectomia radical com reconstrução imediata e comparadas com um grupo-controle de 45 pacientes com câncer de mama estágio IIIa submetidas apenas à mastectomia radical. Os parâmetros estudados foram: intervalo livre de doença local, intervalo livre de doença à distância e sobrevida total.

RESULTADOS: A taxa de recidiva local foi baixa, sendo 6,6% no grupo de estudo e 4,4% no grupo-controle. Em relação à curva de sobrevida livre de doença local, não houve diferenças significativas entre o grupo tratado com MRRI e o grupo tratado com MR. Em relação à taxa de recidiva à distância os resultados foram semelhantes nos dois grupos. A curva de sobrevida livre de doença à distância não mostra diferenças significativas. Verificou-se que as recidivas ocorreram homoganeamente durante os primeiros 5 anos pós-mastectomia nos dois grupos. A sobrevida total foi praticamente a mesma nos dois grupos. A curva de sobrevida total não mostra diferenças significativas entre o grupo de casos e os controles.

CONCLUSÃO: Concluiu-se que não houve interferência da reconstrução imediata nos parâmetros estudados.

Unitermos: Câncer de mama; reconstrução mamária.

Influence of immediate reconstruction in the prognosis of locally advanced breast cancer

OBJECTIVE: To evaluate the influence of immediate breast reconstruction with transverse rectus abdominis myocutaneous (TRAM) flap in the prognosis of locally advanced breast cancer patients submitted to radical mastectomy.

¹ Área de Oncologia Ginecológica e Patologia Mamária, Departamento de Tocoginecologia, Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas. Correspondência: Prof. Dr. Henrique B. Brenelli, Assessoria Técnica e Científica do CAISM/UNICAMP, Rua Alexander Fleming 101 - Cidade Universitária Zeferino Vaz, CEP 13083-970, Campinas, SP, Brasil. Fone: +55-19-3788-9402; fax: +55-19-3289-5935; e-mail: torresan@terra.com.br

² Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

PATIENTS AND METHODS: Ninety patients were selected at the Breast Pathology Unit of the University of Campinas (CAISM - UNICAMP), from June 1982 to June 1989; 45 patients with immediate breast reconstruction with TRAM and the other 45 without breast reconstruction (controls). We studied local and distant recurrence-free survival intervals and the overall survival.

RESULTS: The local recurrence rate was low (6.6% for the experimental group and 4.4% for the control group). The distant recurrence rate was similar for both groups. There were no significant differences in the curves of local and distant recurrence-free survival between the two groups. We observed that recurrence was uniform during the first 5 years after mastectomy in both groups. The overall survival was approximately the same for both groups. The overall survival curve did not present significant differences between the experimental and control groups.

CONCLUSION: We concluded that immediate breast reconstruction did not influence the parameters studied.

Key-words: Breast cancer; immediate reconstruction.

Revista HCPA 2001;21(2):161-167

Introdução

Para as pacientes portadoras de câncer de mama localmente avançado, a mastectomia é a melhor conduta para o controle loco-regional da doença. Entretanto, a cirurgia mutiladora leva a alterações psíquicas, aumentando a morbidade e piorando a qualidade de vida, fatos que podem interferir na evolução da doença (1). No intuito de minimizar estes fatos, a reconstrução mamária vem sendo preconizada para os casos de tumores ressecáveis que não podem ser tratados com cirurgia conservadora (2). Após a introdução desta abordagem cirúrgica como rotina em alguns serviços, uma questão relevante ficou sem resposta: poderia tal procedimento modificar o prognóstico oncológico?

Nos últimos 40 anos, uma série de técnicas de reconstrução mamária foram descritas, como o uso de retalho pediculado do tecido toraco-epigástrico, omento maior, próteses de borracha e silicone com ou sem expansores, retalhos livres microvasculares, entre outras (3-5). No Brasil, desenvolveram-se a princípio técnicas de reconstrução mamária com retalho cutâneo adiposo abdominal, que eram utilizados para fechamento de grandes áreas cruentas em

pacientes com tumores primários muito volumosos. Posteriormente, a colocação de prótese de silicone abaixo do retalho dava à neomama o volume e a conformação adequados (6). Contudo, o grande avanço das técnicas reconstrutivas ocorreu com o emprego dos retalhos miocutâneos. O retalho miocutâneo pediculado do músculo reto-abdominal foi utilizado pela primeira vez na reconstrução mamária em 1977 e a partir de 1982 passou-se a utilizar o retalho transversal de pele e tecido subcutâneo, levando-se junto com o músculo reto-abdominal (7,8). As vantagens desta técnica vão desde a transmissão de tecido com textura e cor semelhantes à mama oposta, até ao fato do retalho transplantado ser parecido com uma mama com ptose e ter movimento parecido ao de uma mama natural. Outras vantagens incluem o fato de a cicatriz do local doador não ser visível, de não ser necessária a implantação de prótese de silicone e de não ser contraindicado para os casos que serão submetidos à radioterapia.

Com o advento desta abordagem cirúrgica, o problema da mutilação poderia ser adequadamente resolvido, mas algumas questões relevantes, como o momento mais adequado para a reconstrução e a interferência

no prognóstico da doença, ainda não estão definidas. O presente estudo pretende avaliar a interferência da reconstrução imediata no prognóstico das pacientes submetidas à mastectomia por câncer de mama localmente avançado, avaliando-se o intervalo livre de doença local, intervalo livre de doença à distância e sobrevida total.

Pacientes e métodos

Foi realizado um estudo tipo caso-controle emparelhado com 90 pacientes portadoras de câncer de mama estágio IIIa tratadas no período de junho de 1982 a junho de 1989 no ambulatório de patologia mamária do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), com um seguimento de 60 a 144 meses. No grupo de estudo, as pacientes com idade média de 41,6 anos (desvio-padrão de 8,7) foram submetidas à mastectomia radical ou radical modificada seguida de reconstrução mamária imediata (MRRI), utilizando-se retalho miocutâneo pediculado do músculo reto abdominal, e no grupo-controle as pacientes com idade média de 45,7 anos (desvio-padrão de 8,7) foram submetidas à mastectomia radical ou radical modificada sem reconstrução (MR).

Como critérios de inclusão temos: o diagnóstico de carcinoma ductal invasivo, estágio clínico IIIa (UICC-TNM 1982) e idade máxima de 65 anos.

Todas as pacientes foram submetidas a tratamento adjuvante sistêmico com CMFV (ciclofosfamida 500mg/m², methotrexate 40mg/m², fluorouracil 500mg/m² e vincristina 1mg/m²) a cada 21 dias por 6 meses.

A radioterapia foi efetuada nos casos de tumores maiores de 5 cm, tumores com invasão dos vasos linfáticos da mama, em

quadrantes central ou interno, com metástases axilares.

O seguimento foi realizado trimestralmente com exame clínico e semestralmente com hemograma, fosfatase alcalina, gama glutamil transferase, radiografia de tórax, ecografia de abdômen total, pélvis e mama, além de mamografia e cintilografia óssea anualmente.

Foram excluídas as pacientes que morreram de causas não relacionadas ao câncer.

As variáveis estudadas foram: intervalo livre de doença local, intervalo livre de doença à distância e sobrevida total.

Os dados foram obtidos a partir dos prontuários médicos das pacientes e as curvas de sobrevida foram avaliadas através do método tábua de vida de Kaplan & Meyer. Para o cálculo de significância entre as curvas, utilizou-se a prova de Wilcoxon generalizada (Breslow) e o teste de Mantel-Haenzel (9).

Resultados

Intervalo livre de doença local

A taxa de recidiva local foi baixa, sendo 6,6% no grupo de estudo e 4,4% no grupo-controle (tabela 1).

Em relação à curva de sobrevida livre de doença local, não houve diferenças significativas entre o grupo tratado com MRRI e o grupo tratado com MR (figura 1).

Intervalo livre de doença à distância

Em relação à taxa de recidiva à distância os resultados foram semelhantes nos dois grupos (tabela 2).

A curva de sobrevida livre de doença à distância não mostra diferenças significativas.

Tabela 1. Taxa de recidiva baixa no estágio III a

Estádio	Recidiva local			
	MRRI	(%)	MR	(%)
IIIa	3/45	6,6	2/45	4,6

MRRI - Reconstrução mamária imediata; MR - Mastectomia radical ou radical modificada sem reconstrução.

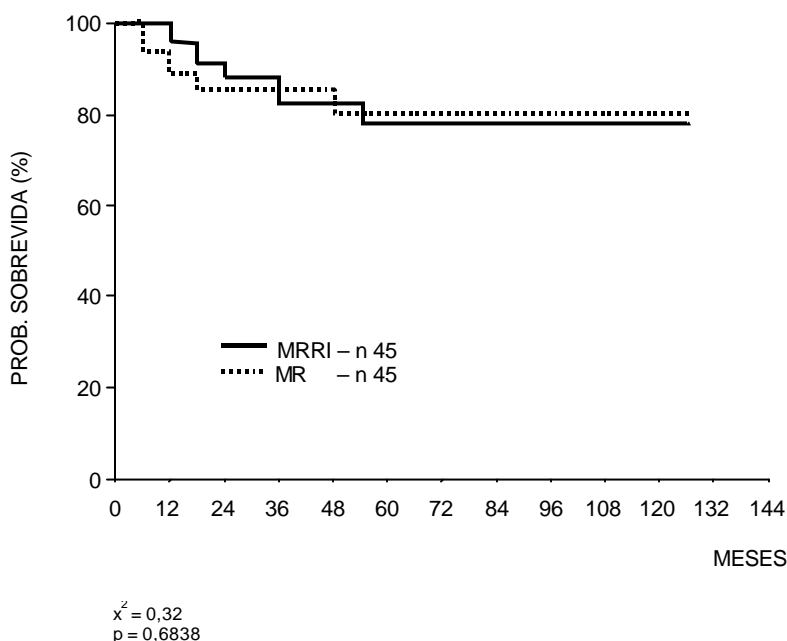


Figura 1. Intervalo livre da doença local comparando portadoras de carcinoma de mama estágio IIIa, submetidas à mastectomia radical com ou sem reconstrução mamária.

Verificou-se que as recidivas ocorreram homogeneamente durante os primeiros 5 anos pós-mastectomia nos dois grupos (figura 2).

Sobrevida total

A sobrevida total foi praticamente a mesma nos dois grupos (tabela 3).

A curva de sobrevida total na amostra não apresenta diferenças significativas entre o grupo de casos e os controles (figura 3).

Discussão

Na última década um número cada vez

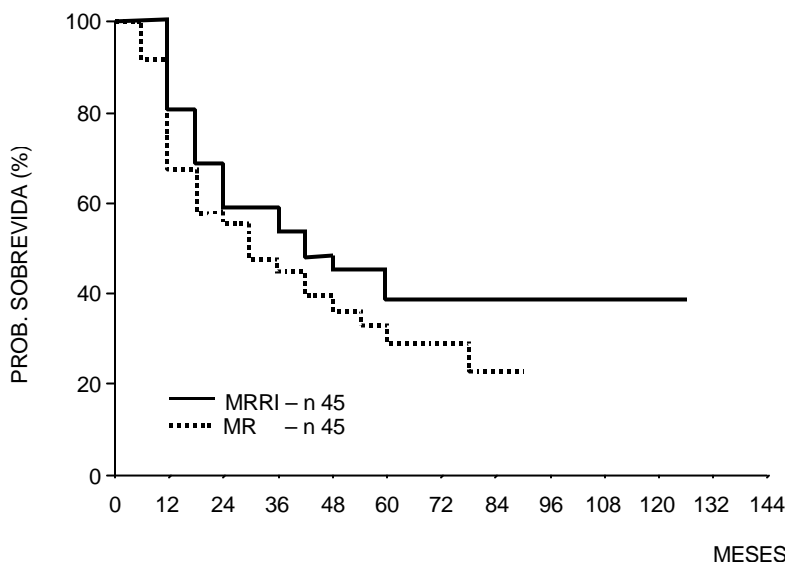
maior de mulheres têm optado pela reconstrução mamária imediata ou tardia pós-mastectomia por câncer de mama. Esta tendência deve ser crescente, pois a ocorrência desta doença é rara antes dos 30 anos, mas sua incidência – que está crescendo em torno de 1-2% ao ano – aumenta muito após os 50 anos de idade (10). Estima-se hoje no Brasil 28.840 novos casos por 100 mil mulheres, o que representa 23,3% do número total de neoplasias malignas em mulheres e faz do câncer de mama o responsável pelo maior número de casos novos de câncer registrados no país (11).

Além da morbidade e da mortalidade

Tabela 2. Taxa de recidiva a distância no estágio IIIa

Estádio	Recidiva à distância			
	MRRI	(%)	MR	(%)
IIIa	20/45	44,4	24/45	53,3

MRRI - Reconstrução mamária imediata; MR - Mastectomia radical ou radical modificada sem reconstrução



$$\chi^2 = 1,42$$

$$p = 0,2338$$

Figura 2. Intervalo livre da doença comparando portadoras de carcinoma de mama estádios IIIa, submetidas à mastectomia radical com ou sem reconstrução imediata.

inerentes à doença e ao tratamento, há o aspecto da mutilação, que traz sérios problemas psicológicos à mulher. Esta questão foi parcialmente resolvida para os casos de tumores pequenos com a demonstração da equivalência prognóstica entre as cirurgias conservadoras e radicais. A mastectomia permanece, entretanto, como o mais adequado tratamento para os tumores de mama localmente avançados.

O presente estudo é retrospectivo e, para eliminar possíveis vícios na seleção de casos estudados, emparelhamos cada caso com um controle por estadiamento da doença, idade, estado menstrual e data de cirurgia. Desta forma, a distribuição da amostra foi uniforme, ficando o prognóstico dependente apenas da doença, além da reconstrução, uma vez que a intervenção médica adjuvante foi semelhante nos dois grupos.

Não observamos diferenças no número de recidivas locais entre os grupos. O aparecimento de qualquer nodulação no retalho e/ou bordas foi acompanhado com ecografia, mamografia e biópsia excisional. Esta rotina nos permitiu estabelecer critérios clínicos e de imagem, possibilitando o diagnóstico diferencial entre necrose gordurosa e recidiva. A

possibilidade de o retalho dificultar o diagnóstico da recorrência era um dos argumentos contra a realização da reconstrução. No entanto, em nossa série apenas um caso de recidiva estava localizado no retalho miocutâneo, sendo as demais na pele adjacente ou na parede torácica.

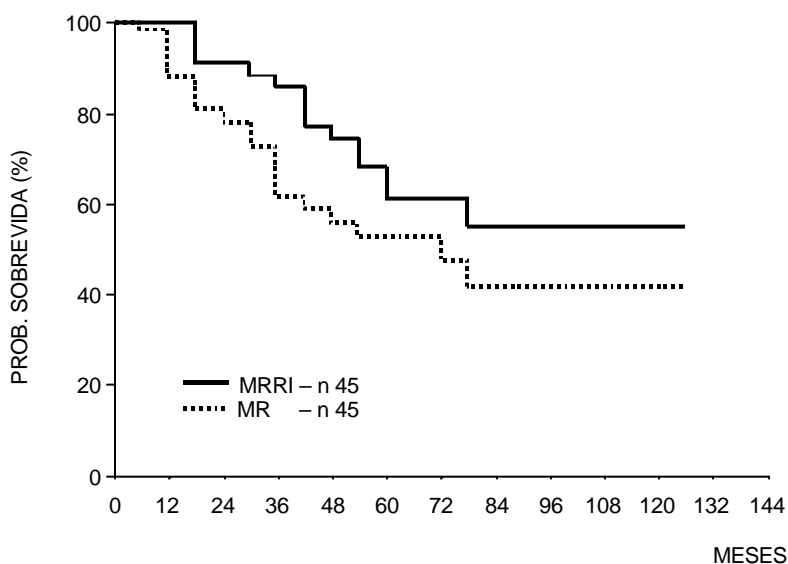
Outro aspecto relevante que se evidenciou na pesquisa em questão é que as recidivas ocorreram principalmente entre 12 e 36 meses após o tratamento primário. Este dado nos permitirá avaliar se esta recidiva precoce está ou não relacionada ao aparecimento de metástase em curto período de tempo. Ainda em relação à recidiva local, sabe-se que quanto maior a margem de pele excisada ao redor do tumor, menor é a chance da recidiva, e a reconstrução imediata permite que o cirurgião não se preocupe com a quantidade de pele restante pois o fechamento será feito pelo retalho.

A reconstrução imediata também não contra-indica a radioterapia, não interferindo na estética ou na vitalidade do retalho, apesar de poder ocorrer mais casos de necrose gordurosa nas margens da neomama. Portanto, podemos afirmar que a reconstrução mamária imediata não influencia na incidência da recidiva

Tabela 3. Sobrevida total no estágio III a

Estádio	Sobrevida Total			
	MRRI	(%)	MR	(%)
IIIa	30/45	66,7	24/45	53,3

MRRI - Reconstrução mamária imediata; MR - Mastectomia radical ou radical modificada sem reconstrução.



$\chi^2 = 2,40$
 $p = 0,1216$

Figura 3. Sobrevida total comparando portadoras de carcinoma de mama estágio IIIa axila negativa, submetidas à mastectomia radical com ou sem reconstrução mamária.

local, nem impede a realização de tratamento e seguimento oncológico loco-regional adequado.

A ocorrência de metástase à distância foi semelhante nos dois grupos, com uma incidência progressiva de acordo com o tamanho do tumor e grau de envolvimento linfonodal axilar, como já tem sido demonstrado em diferentes estudos da literatura (12).

O estudo de sobrevida total não demonstrou diferenças significativas, mas observamos que as pacientes submetidas à MRRI tiveram sua sobrevida livre de doença numa porcentagem superior àquelas submetidas a MR. Este dado ainda está aberto para futuras conclusões.

Conclusão

A reconstrução mamária imediata pós-mastectomia radial ou radical modificada com o retalho miocutâneo do reto abdominal não interferiu no prognóstico oncológico das pacientes portadoras de câncer de mama localmente avançado, ou seja, não interferiu na sobrevida total, sobrevida livre de doença local e na sobrevida livre de doença à distância.

Referências

1. Pinotti JA, Teixeira LC, Boneilha-Mussoles F, Keppke EM, Baroudi R, Matta SM. Reconstrução mamária post mastectomia. In: Munõz GA, editor.

- Avances in Mastologia. Caracas: Editorial Universitária SA; 1992. p. 247-57.
2. Huston JT, McKenzie G. Breast reconstruction after radical mastectomy. *Aust N Z Surg* 1978;39:367-71.
 3. Kiricuta, I. L'emploi du grand épiploon dans la chirurgie du sein cancéreux. *Presse Med* 1963;71:15-7.
 4. Lapin R, Daniel D, Hutchins H. Primary breast reconstruction following mastectomy using a skin spander prothesis. *Breast* 1980;6:20-8.
 5. Fujino T, Harashina T, Enomoto K. Primary breast reconstruction after a standad radical mastectomy by a free flap transfer. *Plast Reconst Surg* 1976;58:371-4.
 6. Baroudi R, Pinotti JA, Keppke EM. A transverse thoracoabdominal skin flap for closure after radical mastectomy. *Plast Reconst Surg* 1978;61:547-54.
 7. Bostwick J, Vauconez LO, Jurkiewicz MJ. Breast reconstruction after radical mastectomy. *Plast Reconst Surg* 1978;61:682-93.
 8. Daher JC. As reconstruções mamárias com retalho miocutâneo abdominal. In: *Simpósio Brasileiro de Abdominoplastia*, Rio de Janeiro. Anais. São Paulo; 1982. p. 95-9.
 9. Lee ET. *Statical methods for survival data analysis*. Belmont: Lifetime Learning Publications; 1980.
 10. Veronesi U, Costa A, Veronesi P. Cancer of the breast. In: Veronesi U, editor. *Surgical Oncology*. Berlin: Springer-Verlag; 1989. p.828-71.
 11. Instituto Nacional de Câncer. *Estimativa de incidência e mortalidade por câncer no Brasil para 1999*. Rio de Janeiro: INCA. p.1-18.
 12. Fischer B. Surgery of primary breast cancer. In: McGuire WL, editor. *Breast cancer 1. Advances in research and treatment. Current approaches to therapy*. New York: Churchill Livingstone; 1977. p.1-42.

The state of the art of adjuvant therapy in breast cancer

Laura Nasi¹, Monica Castiglione-Gertsch¹

Adjuvant systemic therapy has been shown to reduce relapses in treated women and to prolong their survival. This is true for all studied subpopulations. Multidrug chemotherapy for the duration of 6 months with the addition of tamoxifen for patients with hormone receptor positive tumors and for the premenopausal patients, and tamoxifen or short-term chemotherapy with long-term tamoxifen for the postmenopausal patients represent the treatments of choice to reduce the risk of relapse. In general, patients should be treated with a much more individualized adjuvant therapy program than is currently being prescribed. Current practice is based largely on estimates of average chemotherapy effects obtained from patients with heterogeneous disease and menopausal status characteristics. Some of the open questions relate to i) the definition of the populations for which risk of relapse justifies therapy, and ii) the optimal way of using available therapies might find answer from ongoing research in the next future. The modest but real improvement of the prognosis in operable breast cancer was exclusively obtained by means of clinical trials, and it is mandatory that participation in programs of clinical research become medically and socially the treatment of choice for patients and for their doctors.

Key-words: Adjuvant; breast cancer.

A última palavra em terapia adjuvante para câncer de mama

Estudos têm demonstrado que a terapia sistêmica adjuvante diminui os relapsos em mulheres submetidas a tratamento e melhora a sua sobrevida. Isto se verifica para todas as sub-populações estudadas. A quimioterapia com múltiplas drogas, com duração de 6 meses e adição de tamoxifeno para pacientes com tumores positivos para receptores de hormônios e para pacientes pré-menopausa, e de tamoxifeno ou quimioterapia de curto prazo com tamoxifeno a longo prazo para pacientes pós-menopausa representam os tratamentos de escolha para reduzir os riscos de relapso. Em geral, os pacientes devem ser tratados com programas de terapias adjuvantes mais individualizados do que o que está sendo feito na prática atual. A prática atual é largamente baseada em estimativas de efeitos médios de quimioterapia obtidos com pacientes com doenças heterogêneas e características de quadro de menopausa. Algumas das questões que precisam ser respondidas são: i) a definição das populações de risco para relapso justifica a terapia e ii) a maneira mais otimizada de utilizar as terapias disponíveis poderá ser encontrada nas pesquisas que estarão sendo desenvolvidas em um futuro próximo. A melhora modesta, mas real, no prognóstico de câncer operável foi obtida exclusivamente através de testes

¹ International Breast Cancer Study Group Coordinating Center. Correspondence: Effingerstrasse 40 CH-3008 Bern, Switzerland. Fone +41-31-389-91-91; fax +41-31-389-92-00; email: mcastiglione@sakk.ch

clínicos. É necessário, ainda, que a participação em programas de pesquisas clínicas seja o tratamento de escolha em termos médicos e sociais para pacientes e seus médicos.

Unitermos: Adjuvante; câncer de mama.

Revista HCPA 2001;21(2):168-179

Introduction

Breast cancer is the most common malignant disease in women; it occurs more frequently in industrialized countries, where its incidence is about 60/100,000 women. At diagnosis, 90% of patients appear to have an operable breast cancer, that is, disease confined to the breast and to the ipsilateral axilla. More than 50% of these patients, however, die of metastatic disease. In fact, once metastases become overt the disease is considered, with very few exceptions, incurable. Since the late forties randomized trials of adjuvant systemic therapy (either endocrine or cytotoxic) have been conducted in an effort to reduce the number of relapses and to prolong the survival of patients with operable disease (1). A recent meta-analysis summarizing the available results of all such trials indicated that the 10-year overall survival absolute benefit varies from 2% to 11%, depending upon age of patients and type of treatments.

Results from randomized clinical trials for women with operable breast cancer indicate that disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) may be significantly improved by systemic adjuvant therapy. The most important task today, in addition to procuring a more effective systemic treatment for this disease, is to define those prognostic variables that indicate a lower risk for relapse and thus allow selection of patients who can be cured by local means alone (2). For all others, treatment within clinical trials must become socially and medically acceptable in order to ascertain the best available adjuvant systemic therapy (table 1).

Several prognostic and/ or predictive factors have been identified. These have been classified into patient and tumor factors. The

patient characteristic that has been widely recognized as being relevant as a prognostic factor is age. The tumor characteristics widely accepted as prognostic and/or predictive factors are: the size of the tumor, histological tumor type and grade of differentiation, number of positive lymph nodes at presentation, the tumor estrogen and/or progesterone receptor expression and the mitotic rate (NIH Consensus). Of these, the single most important factor is number of involved axillary lymph nodes. Other prognostic factors which have been correlated with worsened outcome and are still under investigation are: overexpression of Her-2/neu, p53 status, vascular invasion and quantitative parameters of angiogenesis.

While in the past the majority of the patients had node positive disease at diagnosis, more sophisticated imaging technologies and the increased awareness of the importance of breast self-examination have significantly increased the proportion of those who present without axillary node involvement. Furthermore, in countries where breast cancer screening programs have been introduced, the percentage of patients with node-negative disease can rise to 80%.

The current hypothesis ascribes the failure to obtain freedom from disease to occult micrometastatic disease already present at the time of diagnosis and first surgery. This hypothesis has acquired indirect support from the results of clinical trials which show no additional advantage in terms of disease-free or overall survival for a more radical local therapy.

Long before the present hypothesis of disease spread (presence of micrometastases at diagnosis), adjuvant systemic therapy was applied in a form of hormonal ablative treatment

Table 1. Adjuvant systemic treatment for patients with operable breast cancer

Risk group	Treatment according to responsiveness to endocrine therapies			
	Endocrine responsive		Endocrine non-responsive	
	Premenopausal	Postmenopausal	Premenopausal	Postmenopausal
Node-negative, "Minimal/Low" Risk	Tamoxifen or none	Tamoxifen or none	Not applicable	Not applicable
Node-negative, "Average/High" Risk	Ovarian ablation (or GnRH analogue) + tamoxifen [± chemotherapy], OR Chemotherapy + tamoxifen [± ovarian ablation (or GnRH analogue)] OR Tamoxifen, OR Ovarian ablation (or GnRH analogue)	Tamoxifen, OR Chemotherapy + tamoxifen	Chemotherapy	Chemotherapy
Node-positive	Chemotherapy + tamoxifen [± ovarian ablation (or GnRH analogue)], OR Ovarian ablation (or GnRH analogue) + tamoxifen [± chemotherapy]	Chemotherapy + tamoxifen, OR Tamoxifen	Chemotherapy	Chemotherapy

GnRH = gonadotropin releasing hormone.
 Brackets [] indicate questions pending answers from ongoing clinical trials.

consisting of ovarian radiation. At that time, previous observations made of tumor regression after oophorectomy justified investigation of ablative therapy in patients with operable disease after completion of the local treatment.

Systemic adjuvant chemotherapy was based upon observations of substantial rates of response to cytotoxic agents of measurable metastatic disease. In addition, the first hypothesis concerning their value as adjuvant treatment was related to the attempt to kill cells

that detach during operation. The detached cells were at that time considered to be responsible for the subsequent development of overt metastases. This hypothesis of perioperative migration of cells with metastatic potential has been abandoned in favor of one that argues for the presence of micrometastatic disease at the time of primary diagnosis (3).

All the knowledge related to the benefits of adjuvant systemic treatment is derived from randomized trials. The trials designed to define treatment benefit in terms of disease-free

survival (DFS) or overall survival (OS) were focused upon the type of therapies that were believed likely to produce an improvement.

Adjuvant chemotherapy

Results from the latest published EBCTCG meta-analysis showed that there was a significant reduction in mortality in patients receiving chemotherapy as compared to patients who did not receive chemotherapy. This benefit was independent of nodal status (negative vs. positive), ER-status (ER-rich vs. ER-unknown or poor), and whether or not tamoxifen was administered. However, the absolute benefit varied according to the patient's age and nodal status. For women under 50 years of age at randomization, combination chemotherapy resulted in a 10-year overall survival absolute benefit of 7% (71% vs. 78%) for node negative and 11% (42% vs. 53%) for node positive. For women who were 50 years or older at randomization, combination chemotherapy resulted in a 10-year overall survival absolute benefit of 2% (67% vs. 69%) for node negative disease and 3% (46% vs. 49%) for node positive disease.

Results from large randomized individual trials are generally in agreement with the conclusions of the meta-analysis (4).

Mechanism of action

The current accepted hypothesis of the mechanism by which adjuvant chemotherapy improves DFS and reduces mortality is that chemotherapy will kill any sub-clinical metastatic disease already present at diagnosis. An additional hypothesis has been postulated to explain the beneficial effect of adjuvant chemotherapy in reducing relapse and mortality in premenopausal patients early during follow-up. The hypothesis is based on whether patients had achieved, or not, chemotherapy induced amenorrhea. Investigations aimed at correlating outcome with amenorrhea in a large population of premenopausal patients gave controversial results (5). While initial investigations on patients in the Milan and the NSABP trials with CMF (78 patients), L-PAM alone, or 5-fluorouracil (96 patients) showed no relationship between

amenorrhea and treatment effect, additional analyses, conducted for 1,839 patients from several trials, showed some association between cessation of menses and improved prognosis. The effects of amenorrhea were also seen almost exclusively in the subpopulation of patients with positive estrogen receptors. These observations have led to the speculation that adjuvant cytotoxic therapy is effective only because it causes a chemically-induced oophorectomy (6,7).

Timing

Studying the question of timing of adjuvant chemotherapy has entailed important practical and logistical challenges. Non-randomized presurgical chemotherapy has been studied under a variety of clinical conditions, but has not yielded convincing evidence of benefit greater than that achieved with the established mode of therapy, which is administered only after surgical removal of the primary and axillary nodes for histopathological staging. In a recent series, chemotherapy was given uniformly to patients with large tumors (>3 cm) to reduce tumor size and thus make breast conservation possible. More than 90% of the patients were enabled to have a less-than-mastectomy procedure.

An example of a trial comparing a short course of perioperative chemotherapy is Trial V of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG: formerly Ludwig Group) (8). Between 1981 and 1985, 1,275 patients with N- breast cancer received either a single course of cyclophosphamide (C), methotrexate (M) and 5-fluorouracil (F) or no adjuvant therapy. Although the initial benefit in OS and DFS after one perioperative cycle of chemotherapy, observed at 4 years follow-up, was not sustained at 15 years follow-up, there is significant improvement in DFS with PeCT for the postmenopausal patients with ER-negative tumors.

Pre-operative adjuvant chemotherapy

There have been at least six randomized trials investigating the role of neoadjuvant chemotherapy for patients with early

breast cancer.

In the NSABP, the B18 trial was the largest of all these trials. In this trial, patients with stage I and stage II breast cancer were randomized to receive either 4 cycles of anthracycline containing regimen preoperative or the same regimen during the postoperative period. There was a significant reduction in tumor size in about 80% of the patients and a downstaging to N0 in 73% of patients. More patients treated with preoperative surgery were able to have breast conserving surgery, as compared to those patients in the post-operative group (68% vs. 60%). There was, however, no statistically significant difference in DFS or OS in patients receiving pre-operative chemotherapy as compared to those receiving postoperative chemotherapy.

Preoperative chemotherapy may be beneficial in women who desire breast conserving procedures, but who would otherwise not be candidates due to the size of their tumors. However, there is yet no demonstrated clearly statistically significant advantage in DFS or OS for neoadjuvant therapy as compared with adjuvant therapy. In addition, neoadjuvant trials have not addressed the issue of identifying the patients that might require additional chemotherapy after surgery. The challenge remains to identify predictive factors and to identify specific subsets of patients at risk who would benefit from additional systemic therapy. Although neoadjuvant chemotherapy results in a small increase in the rate of breast conserving surgery with similar rates of local control, current neoadjuvant strategies should not replace standard adjuvant therapy.

Timing of initiation of chemotherapy

The question of whether early administration of chemotherapy (immediately after surgery) might improve outcome as compared to the usual delayed administration after removal of stitches and healing of the wound (4-6 weeks) has been asked in a single randomized trial (Trial V of the IBCSG). Trial V showed that no advantage is obtained by starting the adjuvant chemotherapy immediately after surgery compared with the usual delay,

provided that six or seven months of adjuvant therapy are administered (7).

Indirect evidence from a study of the Scandinavian Group (9) using a single course of cyclophosphamide alone for 6 days showed that, in all participating hospitals where the drug had been administered immediately after surgery, there was a benefit in favor of the treated patients. In the only hospital in which, due to referral patterns, the treatment started with a delay as short as 3 weeks, no advantage in terms of DFS or OS could be observed.

In addition, the EORTC conducted a meta-analysis that used updated individual patient data from all available randomized trials of perioperative chemotherapy, both published and unpublished. Data on 6,093 patients (1,124 deaths and 1,912 recurrences) from five clinical trials were available (median follow-up duration, 5.3 years; maximum, 11.3 years). No significant effect of PeCT on overall survival was observed. However, patients who received PeCT had a significantly longer disease-free survival (hazards ratio [HR], 0.89; 95% confidence interval [CI], 0.82 to 0.98; $P = .02$).

In conclusion, at present, there is no evidence that PeCT is able to prolong overall survival in patients with early-stage breast cancer; however, further follow-up evaluation is required (10).

The question of timing of chemotherapy has been the subject of interest of the International Breast Cancer Study group. A joint analysis of IBCSG V together with additional IBCSG trials has been performed in an attempt to answer the question of the optimal timing of chemotherapy. The subgroup of patients with estrogen receptor absent tumors who initiate chemotherapy shortly after surgery (within 21 days) have a better disease-free survival than that of patients with estrogen receptor absent tumors who have a delayed initiation of chemotherapy. This is the finding from an analysis of a hypothesis generated by an evaluation of the results from the randomized comparison of six versus seven cycles of chemotherapy among premenopausal women in Trial V, and confirmed by an evaluation of data from Trials I, II, and VI (6).

Duration

Two trials are typical of those that addressed the question of duration of adjuvant cytotoxic therapy. The first is the Milan study of 6 vs. 12 courses of CMF in which 459 N+ breast cancer patients were included. The 10-year results show an advantage in favor of the shorter treatment course (10-year DFS percentage: 46% for the 12 courses as compared to 53% for the six courses). Based upon this trial the proper duration of adjuvant cytotoxic therapy is considered to be six courses (11).

The second trial is related to the hypothesis that the first course, if given perioperatively (immediately after surgery) might yield results in terms of outcome similar to those of the therapies of longer duration. Trial V of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) showed in a population of 1,229 N+ patients that one course of chemotherapy is significantly inferior to the prolonged treatment of 6-7 months in terms of both DFS and overall survival. The search for an "optimal" duration, which, according to the available data, is more than one and perhaps less than 6 courses is ongoing (12).

The EBCTCG meta-analysis confirmed these data by analyzing data from 5 trials comparing duration of at least 6 month to longer duration (9-24months). No survival benefit was demonstrated for duration greater than 6 months.

CMFx3 months versus CMF x 6 months

For the premenopausal patients, a longer duration chemotherapy treatment might be essential to improve results for endocrine nonresponsive disease. Data from Trial VI was evaluated alongside data from another randomized study that was conducted by the German Breast Cancer Study Group (GBSG) to investigate the relative efficacy of 3 versus 6 cycles of CMF chemotherapy. While the initial analyses of Trial VI at five years of median follow-up suggested that three cycles provided insufficient disease control compared with longer duration treatment, the continuing follow-up of Trial VI indicates that the differences

between three and six cycles are not statistically significant. The joint analysis of these two trials provided some indirect evidence that 3 courses of CMF might not be enough for very young patients, but provided similar outcome compared with 6 courses for patients over 40 years of age .

Chemotherapy agents

Anthracycline based vs. CMF-based regimens

The EBCTCG meta-analysis analyzed trials comparing anthracycline-based regimens vs. CMF alone. In the latest published EBCTCG there was a small but significant improvement in both DFS and OS for the anthracycline containing regimens.

Several investigators have attempted to improve outcomes by combining anthracyclines and CMF-containing regimens. Results from these studies vary, some showing no advantage with the combination of both regimens and some showing improvement in DFS and OS in the combination arm. The results of these various studies comparing and combining CMF- and anthracycline-containing regimens suggest a slight advantage for the latter in both pre and postmenopausal women. However, it remains uncertain whether there is a benefit in combining both regimens. There is some suggestion that predictive factors could be used in the assessment of response of anthracycline-containing regimens. There is some retrospective data showing that tumors overexpressing Her2/neu would respond better to anthracycline containing regimens. However, because of the retrospective characteristic of these data and because, at present, the optimal method of measuring HER2/neu remains controversial, the use of Her2/neu overexpression as a predictive factor remains investigational.

Dose intensity and high-dose chemotherapy

Several trials have explored the use of high-dose chemotherapy. Neither escalating doses of cyclophosphamide (NSABP B-22 and B25), nor the escalation of doxorubicin (CALGB

9344) have shown any advantage over the standard dose treatments. Several clinical trials have tested high-dose chemotherapy with bone marrow transplant or stem cell support in women with 4 or more positive lymph nodes. Preliminary reports, published in abstract form only, from two clinical trials comparing conventional chemotherapy to high-dose chemotherapy with bone marrow transplant or stem cell support in high-risk patients in the adjuvant setting indicate no overall or event-free survival benefit from the high dose chemotherapy. One small trial, also published only as an abstract, showed a statistical survival benefit of high-dose chemotherapy when compared to conventional dose chemotherapy. It is now known that the results from this latter trial are based on fraudulent data. Rodenhuis et al. recently presented the preliminary results of a randomized trial comparing standard chemotherapy to standard chemotherapy followed by high dose chemotherapy with peripheral blood progenitor cell transplantation for patients with 4 or more positive nodes. Although the preliminary results showed a benefit for the high dose arm, longer follow-up of this study should be awaited.

IBCSG 15 was conceived with a slightly different schema in which high-dose patients were randomized to upfront 3 cycles of high-dose chemotherapy vs. conventional chemotherapy. The result of some of these studies and further follow-up on others will help clarify the role, if any, of high-dose chemotherapy in the adjuvant setting. Because, at present, there is no convincing evidence to demonstrate that high-dose chemotherapy with stem cell support results in improved outcomes compared to standard polychemotherapy regimens, this treatment strategy should not be offered outside clinical trials.

Other chemotherapy regimens

Recent trials are exploring the addition of taxanes in the adjuvant setting. The U.S. Intergroup Study compared AC with or without sequential paclitaxel in 3170 women with node-positive disease. An initial report of this study at 21 months follow-up showed a small but significant advantage in both DFS and OS in

the taxane treated cohort (reduction in risk of recurrence of 22% and in risk of death of 26%). At 30 months follow-up, these differences persisted and this served as the basis for the approval of paclitaxel for the adjuvant treatment of breast cancer patients by the FDA. A letter to Lancet at that time questioned whether there was enough evidence to support the use of paclitaxel after doxorubicin/cyclophosphamide in the adjuvant therapy of node-positive breast cancer (13). A subsequent report on this study at 52 months median follow-up showed results had significantly changed since the original report: the difference in overall survival observed initially favoring the paclitaxel arm is no longer statistically significant ($P = 0.0745$). The benefit in the risk of recurrence and death from the addition of paclitaxel to AC has decreased to 13% and 14% respectively. In addition, when subset analysis were performed, patients with ER-positive tumors and who received 5 years of tamoxifen experienced no benefit from the addition of taxol.

A second trial which looked at the same question was NSABP B-28 in which 3060 patients with node-positive breast cancer were also randomized to AC with or without sequential paclitaxel. At 34 months follow-up, there were no statistically significant differences in either DFS or OS between both treatment groups.

Major differences between these two similar trials that had preliminary dissimilar results were found in the number of positive nodes: in the NSABP trial 70% patients had 1-3 positive nodes, while in the Intergroup trial only 46% had 1-3 positive nodes.

Because of the lack of consistency among the results currently available, recently completed and ongoing trials of taxanes in the adjuvant setting will be needed to define the value of taxanes in the treatment of early breast cancer.

Endocrine therapy

Who should receive tamoxifen?

The most recently published ECBTCG meta-analysis included information on 37,000 women with stage I or II breast cancer in 55 trials of adjuvant tamoxifen. In this analysis, the

benefit of tamoxifen was found to be restricted to women with ER-positive or ER-unknown tumors (14). The 10-year reduction in recurrence and mortality after 5 years of tamoxifen were of 45% and 26% respectively. Additional data regarding tamoxifen use in women with ER-negative tumors will be available from the NSABP B-23 trial. The benefit of tamoxifen for patients with ER-positive tumors was independent of age, menopausal status, involvement of axillary lymph nodes, or tumor size. This meta-analysis confirmed the benefit of adjuvant tamoxifen for ER-positive premenopausal women to be similar to that for postmenopausal women. In addition, the proportional reductions in both recurrence and mortality associated with tamoxifen use were similar in women with either node-negative or node-positive breast cancer, but the absolute improvement in survival at 10 years was greater in the latter group (5.6% vs. 10.9%).

Adjuvant hormonal therapy should be recommended only to women whose breast tumors express hormone receptor protein regardless of age, menopausal status, involvement of axillary nodes, or tumor size (NIH consensus).

ER determination

Selection of appropriate adjuvant treatment for women with breast cancer requires information about the ER content of the primary tumor. The ER determination should be performed in a well-established, skilled laboratory. Immunohistochemical assays appear to be at least as reliable as standard ligand-binding assays in predicting response to adjuvant endocrine therapy (15).

Dose

The dosage of adjuvant tamoxifen has not been studied. Doses between 20 mg and 40 mg a day have been given in various trials. An excess of endometrial cancer in patients who received 40 mg a day for at least 2 years previously reported, could not be confirmed in an analysis of the Scottish trial in which 20 mg a day were given for 5 years. Assuming

equivalent antineoplastic effectiveness for these two doses of tamoxifen, the recommended dose is therefore 20 mg a day.

Duration of tamoxifen

The optimal duration of tamoxifen has been addressed by the EBCTCG meta-analysis and by several other large randomized trials. Results from the EBCTCG meta-analysis show a highly significant trend towards greater effect with longer treatment (1 year vs. 2 years vs. 5 years). The proportional mortality reductions were 12% for 1 year, 17% for 2 years and 26% for 5 years. The NSABP B-14 study, which compared 5 years to 10 years of adjuvant tamoxifen for women with early stage breast cancer, indicated no benefit for continuation of tamoxifen beyond 5 years in women with node-negative, ER-positive breast cancer. The Scottish Group conducted a similar trial but for women with both node-positive and node-negative disease, and found no benefit for 10 years of tamoxifen over 5 years of treatment. In both trials there was a trend towards a worse outcome associated with a longer duration of therapy. The ECOG trial randomized node-positive women who had already received 5 years of tamoxifen following chemotherapy to either continue treatment or observation. In the ER-positive subgroup, there was an increase in DFS associated with prolonged tamoxifen use, but no impact on overall survival.

The optimal duration of tamoxifen treatment for node-positive women is still controversial and is being studied in ongoing or recently closed clinical trials. Therefore, standard adjuvant treatment is currently 5 years of tamoxifen.

Ovarian ablation

The EBCTCG has performed a meta-analysis of 12 trials of ovarian ablation (by radiation or surgery) in women with early stage breast cancer. The meta-analysis included trials of ovarian ablation vs. no therapy and ovarian ablation plus chemotherapy vs. the same chemotherapy alone (16). There was a significant improvement in the overall 15 year survival in the ablation group among premenopausal women (6.3% absolute

reduction in mortality) but, as expected, not in the postmenopausal group. As with tamoxifen, the proportional benefit was similar in node-negative and node-positive patients, but the absolute survival benefit was larger for the latter group. The ER status was not known for the women who participated in the early trials of ovarian ablation alone. In trials comparing ablation plus chemotherapy vs. chemotherapy alone the benefit of ablation was seen only in the ER-positive subgroup.

There is recent data about trials using LHRH agonists and comparing this to other treatment modalities.

LHRH agonists alone

The preliminary results of the ZEBRA trial were recently presented. This was a large (1,640 patients) randomized, multicenter trial comparing the effect of goserelin vs. CMF in pre/perimenopausal patients younger than 50 years old with node positive early breast cancer. After a median follow-up of 6 years, goserelin was found to be equivalent to CMF in terms of DFS in ER-positive patients (HR=1.01). For ER-negative patients, there was a significant advantage in favor of CMF in terms of DFS (HR=1.75, 95%CI=1.27-2.44). Data on OS is not mature yet. Results from other ongoing or recently closed trials like IBCSG VIII comparing LHRH agonists to other treatment modalities will provide additional valuable information.

LHRH agonists plus tamoxifen

The Austrian Breast Cancer Study Group (ABCBSG) conducted a trial (AC05) comparing goserelin plus tamoxifen in 1045 premenopausal patients with ER/PgR-positive early breast cancer. At a median follow-up of 42 months, a significantly improved recurrence-free survival was observed with Zoladex and tamoxifen combination therapy compared with CMF therapy ($p < 0.02$). This trial has been criticized as the CMF arm did not receive tamoxifen, and thus it is unclear whether the benefit is achieved by LHRH agonist, tamoxifen, or the combination of both.

Another trial conducted by the Italian

Breast Cancer Adjuvant Study Group (GROCTA 02) was designed to answer the same question with a similar trial design. Pre/perimenopausal patients with ER-positive early breast cancer ($n=244$) were randomized to CMF chemotherapy versus ovarian suppression plus tamoxifen. Ovarian suppression could be achieved by radiation therapy, oophorectomy, or LHRH agonist. Results at a median follow-up of 76 months revealed that tamoxifen plus ovarian suppression achieved similar results in terms of DFS and OS to those of CMF, regardless of nodal status. Furthermore, there was no difference in clinical outcome of patients treated with oophorectomy or ovarian irradiation compared with those treated with LHRH agonist.

LHRH agonist in addition to standard therapy

A combined analysis of four trials recruiting 2,648 premenopausal patients collaborated to the ZIPP trial to investigate the effect of adding an LHRH agonist to standard therapy in premenopausal patients with early breast cancer, regardless of nodal or ER status. Patients were randomized to receive LHRH agonist, tamoxifen, LHRH agonist plus tamoxifen, or no further treatment after standard treatment (surgery and/or radiation therapy and/or cytotoxic chemotherapy and/or tamoxifen). The ZIPP trial results showed a significant improvement in recurrence-free survival for patients receiving LHRH agonist (RR=0.77, 95%CI 0.66-0.89; $p < 0.001$) compared to those not treated with the LHRH agonist.

LHRH agonist +/- tamoxifen following cytotoxic therapy

Three American groups (ECOG, SWOG and CALGB) joined forces in an intergroup trial (INT-0101) to compare CAF vs. CAF followed by LHRH agonist either alone or with tamoxifen in premenopausal patients with node positive, hormone receptor positive breast cancer. There was a significant improvement in 5-year DFS for the CAF/LHRHagonist/tamoxifen group (77%) compared with patients treated with CAF/

LHRHagonist (70%) with a trend towards improved 5-year DFS for CAF/LHRHagonist vs. CAF ($p = 0.06$).

LHRH agonist alone or in combination with cytotoxic chemotherapy

In IBCSG VIII premenopausal women ($n = 1,096$) with node-negative early breast cancer were initially randomized to CMF alone, CMF followed by LHRH agonist, LHRH agonist alone, or no further treatment. The no-treatment arm was subsequently dropped because evidence from other trials showed that adjuvant treatment improved outcome. An analysis of the effect of adjuvant treatment vs. no adjuvant treatment in this trial has confirmed that adjuvant treatment improves outcome in premenopausal patients with node-negative early breast cancer. Further results from this trial are awaited.

The results from the ZEBRA trial have shown that LHRH agonists is equally effective as CMF in premenopausal patients with ER-positive tumors. The AC05 and GROCTA 02 trials have demonstrated that LHRH agonist combined with tamoxifen is at least as effective as CMF again in premenopausal patients with hormone receptor-positive tumors. The ZIPP trial has demonstrated that the addition of LHRH agonist to standard therapy is beneficial. Also the INT-0101 trials has shown that the addition of LHRH agonist, alone or in combination with tamoxifen, to CAF is beneficial in patients with hormone receptor tumors. In summary, LHRH agonists alone or in combination with standard therapy provide another choice of treatment for premenopausal women with hormone-receptor positive tumors.

The question that still remains unanswered is what is the benefit of the addition of chemotherapy to combined hormonal treatment. IBCSG 11-93 was designed to randomize premenopausal women, with node positive, hormone responsive tumors to ovarian ablation and 5 years of tamoxifen with or without chemotherapy. After accruing only 174 patients, the study had to close early due to low accrual as investigators were reluctant to randomize this subset of patients to a non-chemotherapy arm. The question addressed in this study still remains unanswered and similar trials should be planned to answer this important question.

The question of whether ovarian ablation adds to the effect of chemotherapy in premenopausal women has also been examined by the EBCTCG meta-analysis. The benefit of ablation appeared to be less in the group of women who also received chemotherapy, although this subgroup was small. Preliminary results from a study of 1500 patients, indicated that LHRH agonist goserelin did not improve 5-year overall survival when added to adjuvant CAF (cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil), with or without tamoxifen.

Aromatase inhibitors

Third generation oral aromatase inhibitors have clearly been accepted as secondline hormonal treatment of metastatic hormone dependent breast-cancer, and most recently accepted as first line treatment in some other countries. Several studies are addressing the role of third generation aromatase inhibitors in the adjuvant setting. Two strategies of using aromatase after or combined with tamoxifen are being evaluated in postmenopausal patients with hormone responsive tumors. The MA.17 international intergroup trial is randomizing patients who are disease-free after 5 years of adjuvant tamoxifen to an additional 5 years of letrozole or placebo. In a similar design, the NSABP B-33 randomizes patients to 2 years of exemestane or placebo after a standard 5 years of adjuvant tamoxifen. The second approach to use aromatase inhibitors in combination with tamoxifen is the use of both agents in sequence within the first 5 postoperative years. The ICGG is comparing 2 years of exemestane after 3 years of tamoxifen to a standard 5-year course of tamoxifen. Similarly, the ARNO trial is comparing 5-years of tamoxifen vs. 2 years of tamoxifen followed by 3 years of anastrozole. In the four-arm BIG1-98 study, being coordinated by IBCSG, patients are randomized to one of the 4 following arms: 5-years of tamoxifen, 5-years of letrozole, 2 years of tamoxifen followed by 3 years of letrozole, or 2 years of letrozole followed by 3 years of tamoxifen. A slightly similar strategy exploring the combination of tamoxifen with aromatase inhibitor is explored in the ATAC trial. This trial, which has recently closed accrual, compared 5 years of tamoxifen

vs. 5 years of anastrozole vs. the combination of both. The results of this trial will also provide useful information in this area.

Chemoendocrine

Combined chemoendocrine therapies have been the subject of many trials, most of which are either too small to be conclusive or have too brief a follow-up. The rationale for combining the two modalities was the possibility of finding synergistic or additive effects on tumor cells. The two therapies have different spectrums of toxicity that facilitate their simultaneous use.

Many trials have been reported showing that adding chemotherapy to tamoxifen might be beneficial for postmenopausal patients with ER-positive tumors. The majority of these trials were conducted exclusively in patients with node-positive disease. In NSABP-B16, women of 50 to 59 years of age with node positive tumors and women 60 years of age and older, irrespective of ER and PgR status were randomized to tamoxifen alone vs. chemotherapy (doxorubicin and cyclophosphamide) and tamoxifen. Again, there was a significant improvement in DFS and OS for the combination arm (17).

Two large studies have asked the same question in the node negative population. In the NSABP B-20 patients with node-negative, ER-positive breast cancer were randomized to tamoxifen alone vs. chemotherapy (CMF or sequential methotrexate and 5-FU). plus concurrent tamoxifen. At 5-years of follow-up, there was a statistically significant advantage in both DFS and OS for the combined arm. However the benefit was greater in women younger than 50 years of age. IBCSG IX randomized node negative, postmenopausal women to tamoxifen alone vs. chemotherapy followed by tamoxifen. Initially the trial included ER- negative as well as ER-positive tumors. This study showed a significant advantage only in DFS for the combined arm. However, no significant advantage for the addition of chemotherapy for postmenopausal women was found in the ER-positive cohort (18,19).

The role of adding chemotherapy to tamoxifen for postmenopausal, ER-positive, node negative patients is still controversial.

Treatment of elderly patients

Breast cancer in the elderly is a considerable public health problem. About 45% of all newly diagnosed breast cancers are estimated to occur in women above the age of 65. In this age group the yearly incidence rate of breast cancer is estimated to exceed 320 per 100,000 population. Co-morbid conditions and compromised functional status are usually the basis for the tendency to exclude the elderly from randomized clinical trials. Proposals have been made to treat elderly patients with tamoxifen alone and no surgery. This approach has unacceptably high local failure rates and outside a clinical trial setting should be used only for patients who are not candidates for surgery or those who refuse it. Guidelines for treating elderly patients are usually extrapolated from results of trials conducted in a younger population. However, a recent survey showed that in terms of survival, elderly women do as well as younger patients for locally and regionally-confined disease stages, but far worse for distant metastatic disease. Data are available from three trials in which the elderly were specifically treated with an endocrine therapy. These data represent the basis for the treatment recommendation in this age group.

References

1. Goldhirsch A, Gelber RD, Mouridsen H. Adjuvant chemotherapy in premenopausal patients: a more complicated form of oophorectomy? In European School of Oncology Monographs: Endocrine Therapy of Breast Cancer II. Cavalli F, editor. Berlin: Ed. Springer Verlag; 1987. p. 11-19.
2. NIH Consensus, November 2000 can be found at <http://consensus.nih.gov>
3. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1998;16(8):2672-85.
4. The Ludwig Breast Cancer Study Group. Combination adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: inadequacy of a single perioperative cycle. *N Engl J Med* 1988;319(11):677-83.
5. Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M, Price KN, Rudenstam CM, Lindtner J, et al. For the International Breast Cancer Study Group:

- Present and future projects of the International Breast Cancer Study Group. *Cancer* 1994;3(Suppl):1139-49.
6. Castiglione-Gertsch M, Johnsen C, Goldhirsch A, Gelber RD, Rudenstam CM, Collins J, et al. For the International Breast Cancer Study Group. The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group Trials I-IV: 15 years follow-up. *Ann Oncol* 1994; 5:717-24.
 7. The International Breast Cancer Study Group: Duration and reintroduction of adjuvant chemotherapy for node-positive premenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1994;14:1885-94.
 8. Goldhirsch A, Castiglione M, Gelber RD for the International Breast Cancer Study Group: A single perioperative adjuvant chemotherapy course for node-negative breast cancer: five-year results of trial V. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;11:89-96.
 9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;352(9132):930-42.
 10. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al.: Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1998;90(21):1601-8.
 11. Moliterni A, Bonadonna G, Valagussa P, et al. Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil with and without doxorubicin in the adjuvant treatment of resectable breast cancer with one to three positive axillary nodes. *J Clin Oncol* 9 (7):1124-30.
 12. Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: eight-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996;14(7):1982-92.
 13. Goldhirsch A, Francis P, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Coates AS. The taxanes as adjuvant for breast cancer: "an update", "too early", or "don't confuse me with data"? *Lancet* 2000;356:507.
 14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 351 1998;(9114):1451-67.
 15. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, et al. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1474-81.
 16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomized trials. *Lancet* 1999;348(9036):1189-96.
 17. Fisher B, Redmond C, Legault-Poisson S, et al.: Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumors responsive to tamoxifen: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-16. *J Clin Oncol* 1990;8(6):1005-18.
 18. The International Breast Cancer Study Group: Effectiveness of adjuvant chemotherapy in combination with tamoxifen for node-positive postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1385-94.
 19. Castiglione-Gertsch M, Price KN, Nasi ML, Lindtner J, Erzen D, Crivellari D, et al. For the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Is the addition of adjuvant chemotherapy always necessary in node negative (N-) postmenopausal breast cancer patients (pts) who receive Tamoxifen (TAM)? First results of IBCSG Trial IX. *ASCO* 2000;281(Abstract).

Câncer de mama: de 1993 a 2001

Carlos H. Menke¹, Jorge V. Biazús¹, José A. Cavalheiro¹
Nilton L. Xavier¹, Eliane G. Rabin¹,
Ana C. Bittelbrunn¹, Rodrigo Cericatto¹

Em um artigo especial publicado em dezembro de 1993, sob o o título de Câncer de mama: depois de 2001, os autores fizeram uma projeção sobre o que ocorreria com a epidemiologia, o diagnóstico e o tratamento do câncer de mama no início do novo milênio. Oito anos depois retomam o assunto e estabelecem uma comparação entre as previsões efetuadas e a realidade dos fatos. Significativos progressos aconteceram: as curas aumentaram, a mortalidade diminuiu e a terapêutica se tornou mais humana, porém os avanços da medicina em doenças crônicas como o câncer se fazem lentamente e exigem grandes períodos de tempo para se tornarem mais evidentes.

Unitermos: Câncer de mama; futuro.

Breast cancer: from 1993 to 2001

In a special article published in December 1993, entitled "Breast Cancer after 2001", the authors presented a forecast concerning epidemiology, diagnosis, and treatment of breast cancer for the new millenium. Eight years later it is our objective to review and compare the forecasts and present facts. Significant progress has happened, the cure rates are higher, mortality has been reduced, and treatment is more humane. The advancements of Medicine in chronic diseases like cancer, however, are observably slow and demand long periods of time to be better understood.

Key-words: Breast cancer; future.

Revista HCPA 2001;21(2):180-184

Introdução

Em dezembro de 1993, os autores publicaram um artigo especial nesta revista (1), no qual fizeram uma prospecção sobre o que poderia vir a ser o câncer de mama no início deste milênio em seus aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos. Baseados na realidade vigente então, previram, uma passagem da "epidemiologia clínica" para a "epidemiologia molecular", com a identificação

genética das pacientes de risco, o emprego rotineiro de quimioprevenção, a substituição da mamografia convencional pela digital, a entrada dos marcadores tumorais e dos anticorpos monoclonais no diagnóstico e no tratamento, a diminuição da importância da cirurgia e da radioterapia em favor de novas drogas antitumorais e hormonais e a chegada da terapia genética. Agora, passados oito anos e chegados ao novo milênio, os autores retomam as suas previsões para verificar quais delas se

¹ Serviço de Mastologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência. Dr. Carlos Henrique Menke, Av. Arlindo Pasqualini 108, CEP 91760-140, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3248-5329, e-mail: menke@portoweb.com.br

tornaram reais e o que não passou de simples exercício de futurologia.

Epidemiologia

1993: A incidência deverá aumentar e calcula-se que, no ano 2000, duzentas mil mulheres contrairão câncer de mama nos Estados Unidos.

2001: A incidência não aumentou: nos EUA, foram registrados, em 2000, 186.877 casos novos. A mortalidade, pela primeira vez, sofreu um decréscimo de 30% na América do Norte e Europa (2).

1993: Na próxima década estará disponível a epidemiologia molecular, quando se poderá localizar a paciente de risco através do seu perfil genético (oncogenes, protooncogenes) e nela concentrar estratégias de prevenção.

2001: Em 1994, foi descoberto o BRCA1 e hoje os testes preditivos são uma realidade, embora não de uso corrente. O aconselhamento genético em câncer de mama é uma nova área da Mastologia (3).

Quimioprevenção

1993: Será rotina em 2001, através do emprego do tamoxifen e/ou retinóides.

2001: Os retinóides não tiveram a sua eficácia comprovada e o tamoxifen mostrou ser redutor de risco no estudo americano do *Breast Cancer Detection and Prevention* em 1998. O estudo italiano em mulheres hysterectomizadas e o estudo inglês (IBIS) não chegaram aos mesmos resultados. Devido aos para-efeitos do tamoxifen, a quimioprevenção ainda não se tornou de uso corrente (4). Novos agentes estão sendo testados em ensaios clínicos já em andamento: o STAR (*Study of Tamoxifen and Raloxifen*) e o IBIS II (anastrozole) (5).

Métodos diagnósticos

1993: A mamografia de alta definição comandará a imaginologia mamária nos próximos anos e será a responsável pela explosão de lesões impalpáveis na clínica. Em 2001 será substituída pela mamografia digital. A ressonância magnética mamária promete ser valioso auxiliar da mamografia em dias não

muito distantes. O grande desafio da ultrasonografia no ano 2001 será superar a sua principal desvantagem: não detectar microcalcificações agrupadas. A US com doppler poderá ser útil. As técnicas que transformam alterações metabólicas em imagens como a tomografia por emissão de positrons (PET) deverão ter papel de destaque. A citopunção consagrou-se definitivamente como método diagnóstico e deverá melhorar seus resultados, diminuindo o número de esfregaços insatisfatórios através de refinamentos técnicos.

2001: A mamografia convencional continua sendo o estado da arte imaginológica e só agora os primeiros equipamentos digitais estão sendo vendidos no Brasil. As lesões não palpáveis realmente explodiram e se converteram no dia-a-dia dos consultórios (6).

A previsão sobre a ressonância magnética se confirmou e ela se transformou em um complemento importante no estudo de mamas com prótese de silicone e, também, no planejamento e seguimento de casos de cirurgia conservadora de câncer de mama. A ecografia ainda não consegue identificar microcalcificações, mas tem importantíssimo lugar na propedêutica mamária. A dopplerfluxometria e a PET não ganharam relevância. A citopunção (PAAF) viu sua importância diminuída nos últimos anos em favor da biópsia percutânea (*core biopsy*).

Fatores prognósticos

1993: A grande tarefa para o próximo século é pôr um pouco de ordem no emaranhado experimental dos fatores prognósticos. Estão aprovados atualmente: *status* axilar, tamanho tumoral, invasão de linfáticos, grau nuclear e receptores hormonais. São promessas: citometria de fluxo, índice de timidina, Her2-neu, catepsina D.

2001: Os fatores prognósticos consagrados permanecem os mesmos de 1993. Os que se impuseram nesse período são o Her2-neu, o p53 e o Ki-67, que constituem um "painel de fatores prognósticos" que se incorporou à clínica e serve para orientar o tratamento sistêmico (7).

Estadiamento e seguimento

1993: O atual sistema TNM da UICC, reformulado em 1987, vem sofrendo críticas e deverá ser reexaminado em breve. Quanto aos métodos de estadiamento e seguimento, existe uma tendência de torná-los o mais simples possíveis, enfatizando apenas o exame clínico e a mamografia. Vários trabalhos propõem o abandono da cintilografia óssea e da US abdominal nos estágios iniciais, pela baixa relação custo-benefício. Os marcadores tumorais, CA 15-3, CEA, TPA e MCA não apresentam rendimento que justifiquem seu uso rotineiro. Na próxima década, os anticorpos monoclonais deverão ter papel de destaque.

2001: O sistema TNM continua em vigor e não foi revisto. A tendência de simplificação dos exames de estadiamento e seguimento continua forte e recebeu recomendações de consenso da ASCO, porém ainda não foi totalmente assimilada, principalmente por parte dos oncologistas (8). O primeiro anticorpo monoclonal com aplicação terapêutica - o trastuzumab - foi desenvolvido em 1998, causando uma revolução conceitual no tratamento sistêmico do câncer de mama (9).

Tratamento

Cirurgia

1993: A grande preocupação até 2001 será melhorar o resultado estético do tratamento conservador com o crescente emprego de técnicas de cirurgia plástica. Os casos em que a mastectomia é necessária serão quase sempre acompanhados de reconstrução imediata. O esvaziamento axilar total continuará predominando, mas a tendência é de que, em poucos anos, será desativado.

2001: A preocupação com o resultado cosmético cresceu muito e, cada vez com maior frequência, se utiliza abordagem plástica (10). A mastectomia continua sendo a técnica mais usada no mundo inteiro e a cirurgia reconstrutiva evoluiu consideravelmente para ajudar a minimizar o trauma. Surgiu o conceito de mastectomia poupadora de pele e a "terapêutica de substituição glandular", que veio melhorar o resultado estético e até dar mais sustentação à cirurgia radical (11).

A linfadenectomia axilar total não foi abandonada, mas a recente introdução da biópsia do linfonodo sentinela representa notável avanço (12).

Radioterapia

1993: É bem provável que, nos anos vindouros, subgrupos de mulheres de bom prognóstico (idosas, por exemplo) sejam poupadas da radioterapia complementar à cirurgia conservadora.

2001: Não existem estudos suficientes que dêem embasamento para o abandono da irradiação pós-cirurgia conservadora em pacientes idosas (13).

Hormonioterapia

1993: Em 2001, já teremos a resposta de um estudo recém iniciado, comparando o análogo LH-RH (goserelina) e o CMF tradicional como adjuvante em pré-menopáusicas com receptor positivo. A castração paliativa persiste como primeira escolha nas pré-menopáusicas RE positivas, mas cremos que não resistirá até o fim do século e será substituída por agonistas LH-RH ou por outras formas de endocrinoterapia. O tamoxifem será ainda, por vários anos, a droga de primeira linha, ficando o acetato de megestrol como segunda opção. A aminoglutatimida permanece como fármaco de terceira linha, porém deverá ser substituída por novos inibidores da aromatase, já em experimentação.

2001: O tamoxifem continua absoluto na primeira linha, mas os inibidores de aromatase (anastrozole, letrozole e exemestane) vêm revolucionando a hormonioterapia do câncer de mama nos dois últimos anos. Ocuparam a segunda linha, desbancando o acetato de megestrol e já estão sendo testados na adjuvância (14). Constituem, também, uma alternativa comprovada na neo-adjuvância de pós-menopáusicas RE + . A castração não só não foi abandonada como ganhou novo impulso, principalmente na área adjuvante (15).

Os resultados do estudo zebra (Zoladex x CMF adjuvante em pré-menopáusicas RE +) foram há pouco divulgados, mostrando eficácia similar sem os efeitos indesejáveis da quimioterapia (16).

Quimioterapia

1993: A quimioterapia neo-adjuvante será cada vez mais usada para se obter a redução tumoral e propiciar a cirurgia conservadora, faltando a padronização do número de ciclos e o regime mais adequado. Na adjuvante, é consenso atual administrá-la em pré-menopáusicas com axila positiva, ficando em aberto as que não têm envolvimento ganglionar. Está havendo uma tendência em prescrevê-la a todas as pacientes com tumores > 2 cm ou que reúnam 2 ou mais fatores de mau prognóstico. Na paliativa, os protocolos FAC e CMF têm sido os mais utilizados, figurando como alternativas menos tóxicas a mitoxantrona e a epirrubicina. Nesse sentido, a quimioterapia recebeu poderosos adjuvantes para minorar os seus para-efeitos: o ondasetron, potente anti-emético, e o granulokine, estimulante da medula óssea. As principais pesquisas em andamento: 1. novas drogas (taxol, menogaril); 2. intensificação de doses e transplante de medula óssea; 3. combinação da quimioterapia com terapias endócrinas.

2001: A quimioterapia neo-adjuvante hoje se tornou padrão de tratamento no câncer de mama, utilizando 3 a 4 ciclos de protocolos, contendo preferentemente uma antraciclina (17). Já há inclusive linhas de pesquisa no sentido de administrar toda a quimioterapia antes da cirurgia. A indicação da quimioterapia adjuvante se ampliou no final do século; atualmente, só não fazem esse tratamento mulheres com tumores menores do que 1 cm e fatores de bom prognóstico, independente do estado da axila. No setor paliativo, os regimes com antraciclina continuam na primeira linha, havendo agora a importante opção dos taxóis. A grande inovação foi o desenvolvimento do anticorpo monoclonal trastuzumab (Herceptine) para tratamento dos tumores que sobre-expressam o Her2-neu, o qual pode ser usado isoladamente ou em combinação com a quimioterapia. Outro avanço foi o lançamento de um agente antilástico ativo por via oral, a capecitabina, derivada do fluoruracilo. A maior decepção da década corre por conta da quimioterapia com intensificação de doses e transplante de medula óssea, um modismo que consumiu muito dinheiro e muitas esperanças.

Conclusões

1. *Natura non facit saltus*. Dificilmente, a Natureza e o progresso científico fazem saltos dramáticos, isolados, mas tendem a seguir um espectro contínuo de pequenos avanços entrelaçados.

2. A Natureza e o progresso científico não obedecem ao determinismo do calendário humano nem ao simbolismo da mudança de século ou milênio.

3. Devido à longa história natural do câncer de mama e à sua heterogeneidade, os avanços terapêuticos também se dão de maneira lenta.

4. O exercício da futurologia científica, não sendo feito por alguém de gênio, sempre está sujeito a falhas.

5. Sim, avançamos muito.

Referências

1. Menke CH, Biazús JV, Cavalheiro JA, Becker Jr E, Rabin EG. Câncer de Mama: depois de 2001. Revista HCPA 1993;13:154-8.
2. Petto R. 2nd European Breast Cancer Conference, Brussels, October 2000.
3. Menke CH, Bittelbrun AC, Biazús JV, Cavalheiro JA, Xavier NL, Rabin EG, et al. Aconselhamento Genético em Câncer de Mama. Rev Bras Mast 2001.
4. Fischer B, Constantino JP, Wickerham L. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the NSABP - P1 Study. J Natl Cancer Inst 1998;90(18):1371-88.
5. Cuzick J. Continuation of the International Breast Cancer Intervention Study - IBIS. Eur J Cancer 1998;34 (11):1647-8.
6. Menke CH, Biazús JV, Cavalheiro JA, Xavier NL, Rabin EG, Bittelbrun AC, et al. Conduta nas lesões não palpáveis. In: Menke CH, editor. Rotinas em Mastologia. 1st ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 2000. p. 55-62.
7. Piccart MJ, Awada A, Hamilton A. Integration of new therapies into management of metastatic breast cancer: A focus on chemotherapy, treatment selection through use of molecular markers, and newly developed biologic therapies in late clinical development. ASCO Educational Book 1999:526-39.
8. The GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality

- of life in breast cancer patients: multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1996;271(20):1587-92.
9. Piccart MJ, Di Leo A, Hamilton A. HER 2, a predictive factor ready to use in the daily management of breast cancer patients? *Eur J Cancer* 2000;36(14):1755-61.
 10. Biazús JV. Rotinas em Cirurgia Conservadora. Porto Alegre: Artes Médicas; 2000.
 11. Silverstein M J. Carcinoma Ductal In Situ: Aspectos Controvertidos. In: Câncer de Mama. Biologia, diagnóstico y tratamiento. Faustino R. Pérez-López, editor. 1st ed. Zaragoza (España): SEISGE; 2000.
 12. Hsueh EC, Hansen N, Giuliano AE. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node dissection in breast cancer. *CA Cancer J Clin* 2000;50:279-91.
 13. Costa A, Tinterri C, Regolo L, Gatzemeier W, Andreoli C. Randomised Clinical Trial comparing Conservative Surgery with or without Radiotherapy in Breast Cancer patients aged between 55 and 75 years. Preferred paper. 7th International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. St Gallen, February 2001.
 14. Mouridsen H, Gershanovich, Monnier A. Letrozole is superior to tamoxifen as first-line hormonal treatment of post-menopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2000;11(Suppl 4):Abstract 709.
 15. Goldhirsch A. International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. Meeting highlights. St Gallen. Adjuvant Breast Cancer Treatment Conference. February 2001.
 16. Kaufmann M. Zoladex (Goserelin) vs. CMF as adjuvant therapy in pre-/perimenopausal, node positive, early breast cancer. Preliminary efficacy results from the Zebra study. Meeting Highlights. 7th International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. St. Gallen, February 2001.
 17. Abrams JS. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement. Adjuvant Therapy for Breast Cancer. Draft Statement, 3 November 2000.

Mastectomia profilática: o sentimento e a razão

Jorge V. Biazús¹, Carlos H. Menke¹, José A. Cavalheiro¹,
Nilton L. Xavier¹, Rodrigo Cericatto¹,
Ana C. Bittelbrunn¹, Eliane G. Rabin¹

É realizada uma revisão, baseada no artigo pioneiro de Hartmann et al. (1), que lançou um novo enfoque sobre o controverso tema da mastectomia profilática na prevenção do câncer de mama, mostrando uma dramática redução de 90% no risco relativo de desenvolver a doença. O assunto é revisado, observando aspectos da exposição e determinação do risco de desenvolver câncer de mama, bem como a forma de interpretar os resultados publicados de modo a compreender a magnitude do risco e o potencial de benefício associado à intervenção proposta para sua redução.

Unitermos: Câncer de mama; mastectomia profilática; terapia de substituição glandular, prevenção de câncer.

Prophylactic mastectomy

We carried out a review based on the study by Hartmann et al. (1), which showed new aspects on the controversial matter of Prophylactic Mastectomy for breast cancer prevention. The results of the study indicated a dramatic 90% reduction on the relative risk for developing breast cancer. We reviewed the subject observing the matters of exposure and risk for developing breast cancer. We also assessed the results published in the literature in order to understand the magnitude of the risk and the potential benefits related to the procedure.

Key-words: breast cancer; prophylactic mastectomy; replacement therapy; cancer prevention.

Revista HCPA 2001;21(2):185-190

Introdução

Após anos de opiniões desencontradas e conclusões lastreadas em impressões pessoais, sobrevivendo à margem da Ciência e não em evidências provenientes de dados submetidos à análise estatística, foi divulgada em janeiro de 1999 no conceituado *New England Journal of Medicine* uma análise informativa, onde Hartmann et al. (1) demonstram uma redução dramática da incidência de câncer de mama em mulheres submetidas à mastectomia profilática.

Com os resultados deste estudo, a mastectomia profilática surge para a prática

clínica como o único procedimento capaz de reduzir drasticamente a ocorrência de câncer de mama. Além disto, a pesquisa evidenciou pela primeira vez uma redução de mortalidade na ordem de 90%. Apesar do método ter sido aplicado em pacientes com risco presumido segundo o *Gail Model*, antecedendo o conhecimento do envolvimento dos genes BRCA1 e BRCA2 como fator preditivo de suscetibilidade ao câncer de mama (o que poderia selecionar melhor as candidatas à mastectomia profilática), mesmo assim proporcionou uma redução de 90% na incidência e na mortalidade por câncer de mama.

¹ Serviço de Mastologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Dr. Jorge Villanova Biazús, Rua Ramiro Barcelos 2350/Sala 600 C, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone +55-51-3316 8232, e-mail: biazus@portoweb.com.br

Pode-se analisar a mastectomia profilática – ou, preferentemente, a terapia de substituição glandular, uma denominação mais apropriada e menos agressiva – como uma medida eficiente de prevenção do câncer de mama, apesar do grande número de pareceres desfavoráveis a sua inclusão ao rol das opções terapêuticas para mulheres em risco.

Estas opiniões contrárias ao procedimento cirúrgico parecem considerar apenas a contabilidade final do número de mamas removidas pelo número de mortes evitadas, porém deveriam estimar também o número de cânceres evitados.

Hartmann et al. (1), ao publicarem os resultados da mastectomia profilática como uma redução no risco relativo (RRR), relataram uma redução da incidência de câncer de mama de aproximadamente 90% entre mulheres com risco moderado ou com alto risco.

Questiona-se se seria esta a melhor forma de expressar este dado? O risco relativo permite ao leitor julgar a magnitude da associação, porém não expressa as implicações clínicas destes achados, pois não fornece a estimativa de quantas mulheres precisariam ser tratadas para evitar um desfecho ruim. Esta distinção pode fazer diferença no manejo destes casos, visto que a forma de relatar os resultados, se em redução de risco relativo (RRR) ou em número de tratamentos necessários (NNT) tem diferentes pesos nas decisões terapêuticas. O NNT torna clara a proporção de casos tratados desnecessariamente e magnifica as diferenças entre os grupos de risco moderado e alto risco, conforme demonstram as tabelas 1 e 2.

Observando estes dados, constata-se que seria necessário realizar 6 mastectomias profiláticas em pacientes de alto risco para evitar um caso de câncer, mas no grupo de risco moderado seriam necessárias 13 cirurgias para prevenir um caso. Os resultados mostram também que para evitar uma morte por câncer de mama é necessário um grande número de mastectomias profiláticas pois poderia ser prevenida uma morte a cada 25 procedimentos, ou seja, 96% das cirurgias seriam desnecessárias quando considera-se a mortalidade como desfecho principal.

Mas será correto analisar esta questão

apenas observando a mortalidade como desfecho principal? Como avaliar o impacto do diagnóstico e tratamento do câncer de mama na qualidade de vida da mulher de risco elevado?

A relevância, nestes casos, de se considerar o câncer de mama como a causa, ou não, da morte destas pacientes, parece diminuída frente ao enfrentamento de um diagnóstico de câncer e seu tratamento que, mesmo em casos de bom prognóstico, agrega morbidade muito maior do que a cirurgia de substituição glandular que, teoricamente, é um procedimento simples e seguro.

A mama é ícone da identidade feminina e representa na esfera afetiva elementos ligados à projeção da imagem e à auto-estima; portanto, todo ato que deliberadamente agride o órgão tem reflexos que transcendem primariamente a cirurgia.

É bem estabelecida a íntima relação entre forma e função, e sempre que é quebrada a harmonia dos elementos, pode-se prever conseqüências na resposta afetiva agregada aos valores estéticos e funcionais.

Assim, todo ato médico invasivo sobre as mamas deve ser precedido pela compreensão de pelo menos 2 conceitos fundamentais: a patologia cirúrgica da mama com as técnicas de tratamento e o valor simbólico conferido ao órgão da mama. Sendo um órgão de múltiplas funções (quadro 1) é imperativo que no planejamento de uma intervenção cirúrgica seja considerado como cada função poderá ser afetada e como minimizar o dano estético, sensorial e funcional.

Levando em conta esta multiplicidade funcional, muitas são as possibilidades de imputar perda funcional de maior ou menor grau; sendo assim, torna-se mais saliente o planejamento pré-operatório das intervenções de substituição glandular. A mastectomia profilática, embora um procedimento de concepção simples, apresenta dificuldades técnicas que requerem soluções bastante elaboradas, visando alcançar os objetivos da cirurgia: remover todo o tecido mamário e reparar o volume e forma da mama através do emprego de próteses ou retalho miocutâneo. É um procedimento eletivo, de caráter terapêutico e estético associados, que requer

planejamento minucioso para que os objetivos propostos sejam atingidos.

As funções básicas da mama estão associadas ao processo reprodutivo da nossa espécie através da amamentação – nutrir a sua prole – e da composição da imagem feminina – como ícone da identificação e expressão da sexualidade. Quando a cirurgia de substituição glandular é realizada após a constituição da família, quando a função de nutrir não é mais desejada, pode então ter a capacidade de preservar e até melhorar aspectos ligados à imagem.

Retirar da mulher com alto risco a ansiedade da incerteza e exorcizar o fantasma do câncer poderá melhorar significativamente a qualidade de vida de quem conviveu, sentiu e sofreu o drama do câncer de mama na família.

Quem seriam as potenciais candidatas à cirurgia de substituição glandular?

Primeiramente, pode-se analisar o risco associado à história familiar do câncer de mama: observa-se que, considerando somente

Quadro 1. Funções atribuídas à mama

- Nutrição
- área de estímulo erógeno
- compor a imagem feminina

o perfil do risco familiar, identificamos faixas do risco crescente atingindo até 50% de risco absoluto (tabela 3). Como tranquilizar aquela mulher, filha de portadora de câncer antes dos 55 anos? Como será viver com uma situação de 1/2 ou 50% de risco absoluto do vir a ter câncer de mama? Como racionalizar e conviver com chances de um evento que representa um desfecho com potencial de produzir dor, sofrimento o morte? O destino decidido ao acaso, a vida e a morte embaralhadas, como em uma roleta russa. E quando se analisa que mesmo as faixas do risco mais baixo, 20% de risco absoluto na estatística do cotidiano, correspondem à mesma chance de colocar uma bala em um revólver de 5 tiros, girar o tambor e disparar. A matemática parece simples: em 80% das vezes, nada vai acontecer; porém se testemunhássemos tal atitude, certamente ficaríamos horrorizados com tamanha irresponsabilidade, com tanta falta de respeito com a própria vida. Compreende-se então a dificuldade que as mulheres de alto risco têm para assumir a responsabilidade do auto exame. Na prática clínica, isto é constatado quando se observa que os achados referidos pelas pacientes têm alta taxa de falso-positivos. Infelizmente, a quantificação da taxa de falso-negativos é bem mais difícil. Que sensação estas mulheres vivenciam a cada mamografia? Que papel imaginam que tenha a quimioprevenção? Qual o custo da espera? E quando da constatação da condição de portadora de um gene mutante,

Tabela 1. Redução de risco relativo (RRR) e número de tratamentos necessários (NNT) para os desfechos de câncer de mama e morte no grupo de alto risco submetido à mastectomia profilática^a

Risco e desfecho	Desfecho sem mastectomia	Desfecho com mastectomia	Redução absoluta de risco (RAR) ^b	Redução de risco relativo(RRR) ^c	Número necessário de tratamentos (NNT) ^d
CA mama	0.175	0.014	0.161	0.920	6
Morte	0.049	0.009	0.040	0.816	25

^a Adaptado de Hartman et al. (1); ^b a RAR é obtida pelo cálculo dos desfechos sem tratamento menos os desfechos com tratamento; ^c a RRR é calculada como a RAR dividida pelos desfechos sem tratamento; ^d o NNT é obtido dividindo 1 pela redução absoluta de risco.

Tabela 2. Redução do risco relativo (RRR) e número de tratamentos necessários (NTN) para os desfechos de câncer de mama e morte no grupo de risco moderado submetidos à mastectomia profilática ^a

Risco e desfecho	Desfecho sem mastectomia	Desfecho com mastectomia	Redução absoluta de risco (RAR) ^b	Redução de risco relativo (RRR) ^c	Número necessário de tratamentos (NNT) ^d
CA mama	0.088	0.009	0.079	0.898	13
Morte	0.024	0.000	0.040	1.000	42

^a Adaptado de Hartman et al. (1); ^b a RAR é obtida pelo cálculo dos desfechos sem tratamento menos os desfechos com tratamento; ^c a RRR é calculada como a RAR dividida pelos desfechos sem tratamento; ^d o NNT é obtido dividindo 1 pela redução absoluta de risco.

Tabela 3. Riscos associados com história familiar de câncer de mama

	Risco durante a vida	Risco absoluto (%)	Risco relativo
População em geral	1:12	8	1
Um parente em primeiro grau afetado (mãe, irmã ou filha) após os 55 anos	1:8	12	1.6
Um parente em primeiro grau afetado (mãe, irmã ou filha) entre 45-55 anos	1:6	18	2.3
Um parente em primeiro grau afetado (mãe, irmã ou filha) antes dos 55 anos	1:3	30	3.8
Um parente em primeiro grau afetado câncer de mama bilateral	1:2	50	6.4

que define uma suscetibilidade genética que, por sua vez, pode apontar um risco de 85%? O que oferecer diante de tantas indagações? Informação, medicação ou cirurgia? São tantas as questões sem resposta única. Não existem dados que apontem para uma opção ideal de consenso que responda a questões tão subjetivas e que focam situações específicas, onde as regras gerais não se aplicam.

O medo do câncer de mama que habita o universo do inconsciente coletivo das mulheres não é percebido de forma racional e estruturada. Assim, a capacidade de enfrentar as situações reais pode resultar em atitudes aparentemente aberrantes, como a negação, freqüentemente presente. Será que para estas mulheres a terapia de substituição glandular poderia representar o alívio da ansiedade e do estresse associado à condição de risco? Conforme estudo recente de Frost et al. (2),

vários são os desfechos positivos após a cirurgia profilática. A diminuição da preocupação emocional sobre o possível desenvolvimento de um câncer e a melhora em vários indicadores de bem estar psicológico e social, como estabilidade emocional, diminuição dos níveis de estresse, aumento da auto-estima, melhora nas relações sexuais e percepção da feminilidade.

Outra situação igualmente complexa é a daquela mulher sem risco familiar porém com diagnóstico de lesão proliferativa com atipia e que concentra o risco de toda uma existência em apenas 15 anos (tabela 4). O questionamento segue linha semelhante: é possível neutralizar o risco? Para a paciente, no entanto, a questão derradeira é: risco é doença ou é apenas uma abstração estatística que estima uma probabilidade? A estatística nos mostra a magnitude matemática do risco, que

passa a ser extremamente importante na adoção de estratégias de prevenção, pedra angular da medicina moderna.

Embora a mastectomia profilática possa ser apropriada em mulheres de alto risco de desenvolver câncer de mama, estas se mostraram menos propensas a realizá-la do que as pacientes de risco moderado. Um estudo realizado por Meiser et al. (3) mostrou uma forte correlação entre a inclinação a submeter-se à mastectomia profilática, altos níveis de ansiedade relacionados ao risco do câncer de mama e superestimativa dos riscos de câncer de mama, e não encontrou associação entre o desejo manifesto de submeter-se à mastectomia profilática e o risco objetivo de câncer de mama. Daí, depreende-se que as mulheres de risco moderado devem beneficiar-se de intervenções dirigidas para tentar diminuir a ansiedade relacionada ao medo do câncer de mama e a conseqüente superestimativa do risco de vir a desenvolver câncer de mama.

Parece pertinente avaliar o risco de câncer de mama dentro do contexto dos riscos que competem para a morte por outras causas. A morte entre mulheres de qualquer faixa etária é mais provável ser causada por outro motivo que não o câncer de mama.

A mortalidade por câncer de mama representa sempre uma curva ascendente em relação à idade, embora, proporcionalmente, vá diminuindo com o tempo. Assim, na meia idade a proporção de mortes por câncer de mama é maior, embora a incidência continue a aumentar com a idade. Este paradoxo pode ser explicado pela ascensão de outras causas de morte especialmente de origem cardiovascular que crescem exponencialmente. Os dados disponíveis demonstram que a maioria das mulheres que têm diagnóstico de câncer de mama não morrem da doença.

Compreende-se, com o então exposto, por que ainda não se tem critérios estabelecidos para a indicação de mastectomia profilática. Por um lado temos as deduções obtidas através da epidemiologia clínica, nas quais se observa um NNT de 1/6 neste grupo selecionado de mulheres com risco familiar (que representa a necessidade de realizar 6 MP para evitar um câncer de mama) e que, portanto, 86% das mulheres de alto risco submetidas à mastectomia profilática não se beneficiariam do procedimento pois nunca desenvolveriam a doença. Esta porém é uma visão crítica com foco no desfecho "doença ou não doença" e, por outro lado, não considera todas as

Tabela 4. Risco de câncer de mama relacionada à característica histopatológica da lesão

Não-proliferativas (RR = 1,0)	Proliferativas (RR = 1,9)
Adenose	Hiperplasia moderada ou florida
Macro ou microcisto	Papiloma com centro fibrovascular
Ectasia ductal	
Fibroadenoma	Hiperplasia atípica ductal ou lobular (RR = 4,4)
Mataplasia apócrina ou escamosa	Hiperplasia leve

Obs.: hiperplasia atípica sem história familiar // Risco absoluto = 8% em 15 anos; hiperplasia atípica com história familiar RR x 11 // Risco absoluto = 20% em 15 anos.

implicações psicossociais relacionadas ou desencadeadas pelo medo do câncer que precisam necessariamente ser contempladas. Parece mais sensato, no atual estágio do conhecimento em que se encontra a pesquisa científica relacionada às opções de tratamento e prevenção para o câncer de mama, que cada caso seja avaliado em bases individuais, observando características de risco pessoal e o grau de comprometimento psicológico associados às vivências prévias, à projeção de expectativas (fantasiosas ou não) e à dificuldade de aceitar o manejo do risco com outras medidas (alterações de hábitos de vida, quimioprevenção e seguimento programado) – para que se possa definir a indicação ou não de um procedimento cirúrgico como a mastectomia profilática.

Referências

1. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340:77-84.
2. Frost MH, et al. Long term satisfaction on psychological social function following bilateral prophylactic mastectomy. *JAMA* 2000;284(19):319-24.
3. Meiser B, Butow P, Friedlanoer M, et al. Intention to undergo prophylactic bilateral mastectomy. *J Clin Oncol* 2000;18:2250-7.

Genética e câncer de mama

Sandra L. Segal¹, Ana C. Bittelbrunn², Jorge V. Biazús²,
Carlos H. Menke², José A. Cavalheiro², Nilton L. Xavier²,
Eliane G. Rabin², Rodrigo Cericatto²

É sabido que o câncer de mama, assim como a maioria dos cânceres, faz parte de um grupo de doenças conhecidas como multifatoriais, nas quais fatores etiológicos múltiplos – genéticos e ambientais – interagem, de formas variadas e ainda não totalmente conhecidas, para produzi-las. O principal fator genético envolvido na carcinogênese mamária é a alteração de genes supressores de tumor (BRCA1, BRCA2 e p53). Mesmo que o número de pacientes que apresentam uma predisposição hereditária ao câncer seja pequeno, existe um potencial tanto para detecção precoce quanto para terapia que justifica o investimento nesta área da medicina. A identificação de famílias, bem como uma triagem cuidadosa para mutações genéticas conhecidas, deverá permitir o aconselhamento genético de indivíduos afetados e a definição do alvo de testes de triagem adequados. Os testes para a detecção de mutações em genes de suscetibilidade genética trouxeram consigo inúmeras implicações médicas, sociais e éticas, e a definição da realização ou não de um teste genético preditivo deve contemplar a preparação de todos os envolvidos (indivíduo, família e equipe médica) para todas as repercussões de um resultado positivo, negativo ou mesmo não conclusivo.

Unitermos: Câncer de mama; BRCA1; BRCA2; testes preditivos; aconselhamento genético.

Genetics and breast cancer

It is known that breast cancer, as most other types of cancer, is part of a group of multifactorial diseases in which multiple etiologic factors - genetic and environmental - interact in various ways that are not entirely understood. The main genetic factor involved in carcinogenesis is the alteration of tumor suppressor genes (BRCA1, BRCA2, and p53). Even if the number of patients presenting hereditary predisposition to cancer is small, there is a potential either for early detection or for therapy that justifies the investment in this area of medicine. The identification of families and a careful screening for known genetic mutations should allow for genetic counseling of affected individuals and definition of adequate screening tests. Tests used for detection of mutations in susceptibility genes carry various medical, social, and ethical implications. The decision of whether or not to carry out a genetic test should contemplate the preparation of all individuals involved (patient, family, medical staff) for all consequences of positive, negative, or even inconclusive results.

Key-words: Breast cancer; BRCA1; BRCA2; predictive tests; genetic counseling.

Revista HCPA 2001;21(2):191-197

¹ Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
² Serviço de Mastologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Correspondência: Dra. Ana Cristina Costa Bittelbrunn, Rua Gonçalo de Carvalho 409/22, CEP 90035-170, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3311-2298; e-mail: dgo@famed.ufrgs.br

Introdução

Nos últimos anos, a medicina tem se desenvolvido de maneira a incorporar tecnologias de ponta, como o uso da biologia molecular, para estudar diretamente o DNA de forma a buscar o diagnóstico mais precoce e mais preciso de inúmeras doenças, auxiliar no entendimento de sua patogênese e trazer novas perspectivas para um tratamento ou prevenção mais eficazes. Hoje em dia, além de inúmeras "doenças genéticas", pacientes de vários tipos de câncer têm se beneficiado desta tecnologia. Através de um melhor entendimento da fisiologia celular, bem como das etapas do desenvolvimento da carcinogênese e progressão das neoplasias, é possível proporcionar aos pacientes e familiares exames de última geração, além de novas estratégias de tratamento, que irão melhorar sua qualidade e expectativa de vida.

Os avanços no campo da biologia molecular permitiram o emprego de métodos mais sensíveis e rápidos na identificação de uma predisposição ao câncer de mama. Desta forma, a detecção direta de seqüências de DNA específicas encontradas em indivíduos com história familiar e/ou pessoal de câncer de mama, via técnicas moleculares, é de grande valia no diagnóstico clínico e, principalmente, no aconselhamento destas famílias. Aqui cabe destacar a importância da técnica da reação em cadeia da polimerase (*Polymerase Chain Reaction-PCR*) que, com o uso de *primers* específicos, tem o potencial valor de amplificar o DNA ainda no material clínico e com isso permitir o diagnóstico e, futuramente, obter dados para uma avaliação prognóstica.

O número de pacientes que apresentam predisposição hereditária ao câncer é pequeno. Entretanto, existe um potencial tanto para detecção precoce quanto para terapia que justifica o investimento nesta área da medicina. A identificação de famílias, bem como uma triagem cuidadosa para mutações genéticas conhecidas, deverá permitir o aconselhamento genético de indivíduos afetados e a definição do alvo de testes de triagem intervencionais para

populações apropriadas. A substituição de genes mutados ou perdidos através da utilização de técnicas de terapia gênica será possível em um futuro próximo.

O porquê da realização de testes moleculares no câncer hereditário

A justificativa de se utilizar ferramentas de análise molecular para doenças como o câncer de mama pode ser ilustrada através das seguintes afirmativas:

1. Identificar as diversas lesões gênicas presentes nos pacientes que apresentam uma história familiar, pessoal ou tendência ao câncer, através da análise e identificação dos genes envolvidos (BRCA1, BRCA2 e p53);
2. definir uma estratégia, baseada em testes moleculares, para o diagnóstico precoce preciso dos pacientes afetados, para a detecção de portadores, para seguimento e para o planejamento terapêutico;
3. correlacionar as alterações encontradas com os aspectos histológicos e com a evolução da doença dos pacientes (correlação genótipo-fenótipo), contribuindo para uma previsão do prognóstico e para uma melhor definição da estratégia do tratamento em cada caso;
4. correlacionar as alterações encontradas nos tecidos afetados com aquelas presentes nas células germinativas para cada paciente, com vistas a diagnosticar aqueles com um "background genético" e um risco maior de vir a desenvolver câncer;
5. analisar populações específicas quanto à existência de um "efeito fundador" que possa propiciar um maior risco ao desenvolvimento do câncer no indivíduo de determinada comunidade e familiares.

Os genes envolvidos na carcinogênese mamária

É sabido que o câncer de mama, assim como a maioria dos cânceres, faz parte de um grupo de doenças conhecidas como multifatoriais, nas quais fatores etiológicos múltiplos – genéticos e ambientais – interagem, de formas variadas e ainda não totalmente

Tabela 1. Genes de supressão tumoral envolvidos na carcinogênese mamária

Gene	História / localização	Ação
BRCA1	1990 - localizado em 17q12-21 1994 - isolado e seqüenciado	- 100 kb // 24 exons - 100 kb // 24 exons - (ptn codificada) 1863 aa - função da ptn é ainda desconhecida - gene de supressão tumoral - mais de 600 mutações já identificadas - 185-delAG (exon 2) e 5382insC (exon 20) - comuns em judeus Ashkenazi - 85% risco de câncer de mama - 20-40% de risco de câncer de ovário
BRCA2	1994 - localizado em 13q12-13 1995 - seqüenciado	- 70 kb // 27 exons - (ptn codificada) 3418 aa - função da ptn é ainda desconhecida - gene de supressão tumoral - + de 500 mutações já identificadas - 6174delT (comum em judeus Ashkenazi) - 85% risco de câncer de mama em mulheres e 6% em homens - 20% de risco de câncer de ovário
p53	localizado em 17p13.1	Codifica a síntese da fosfoproteína p53, envolvida no processo de divisão e reparo celular normais, mutações neste gene foram verificadas em cerca da metade dos carcinomas invasores da mama.

conhecidas, para produzi-las.

O principal fator genético envolvido na carcinogênese mamária é a alteração de genes supressores de tumor (BRCA1, BRCA2 e p53), cujas características são descritas na tabela 1.

Tipos de mutações freqüentemente encontradas em tumores e/ou lesões pré-malignas

Uma mutação é simplesmente uma mudança na estrutura primária do DNA que consiste de uma seqüência linear de pares de nucleotídeos, representando a informação química armazenada.

As mutações podem ser germinativas ou somáticas. A primeira mutação ocorre em células germinais, que são aquelas destinadas

a se tornarem ovo ou esperma. Estas mutações não afetam as pessoas nas quais ocorrem mas podem ser transmitidas e causar danos em futuras gerações. As mutações somáticas, por outro lado, ocorrem em células do corpo (fígado, pulmão, intestino, etc.) e podem afetar o fenótipo do seu portador, mas não são transmitidas para os seus descendentes.

Knudson, em 1971 (1), propôs a "teoria dos dois eventos" para o processo de carcinogênese, onde haveria a necessidade da ocorrência de duas mutações recessivas para o início do processo. Assim, nas formas hereditárias de câncer, a primeira mutação ocorre na linhagem germinativa (o indivíduo já nasce com ela), e na forma esporádica, ambas as mutações são somáticas.

Métodos disponíveis para análise molecular de genes ligados ao câncer

As estratégias a serem empregadas para a detecção e caracterização das alterações de DNA em genes envolvidos nos processos de controle do ciclo celular, tais como os genes supressores de tumor BRCA1 e TP53, contam com o desenvolvimento de protocolos para triagem de mutações conhecidas, já relacionadas com o aparecimento ou suscetibilidade ao desenvolvimento do câncer e de novas mutações ainda não descritas na literatura.

Pesquisas recentes em famílias com mutações no BRCA1 demonstram que já foram identificadas pelo menos 600 diferentes mutações neste gene. Estas praticamente não se repetem nas várias famílias estudadas (2), fazendo com que poucos indivíduos da população sejam portadores de uma mesma mutação. Isso, junto com o fato de que o gene BRCA1 é muito extenso, impede que o diagnóstico destas mutações seja realizado de maneira sistemática e rotineira na prática clínico-laboratorial com a atual tecnologia disponível.

A observação epidemiológica de que mulheres judias podem ser mais vulneráveis ao câncer de mama está sendo agora comprovada e parcialmente explicada pela análise do DNA dos genes BRCA1 e BRCA2.

Dentre as diferentes mutações identificadas nestes genes, até o momento, foi observado que mulheres judias de origem Ashkenazi possuem mutações específicas denominadas 185delAG e 5382insC no gene BRCA1 e 6174delT no gene BRCA2, presentes em uma frequência maior nesta população (1, 0,13 e 1,52% respectivamente). Uma em cada 100 mulheres judias da população geral Ashkenazi e aproximadamente 20% das mulheres Ashkenazi com câncer de mama, diagnosticado abaixo dos 42 anos, são portadoras da mutação 185delAG (3,4). Isto significa, em termos práticos, que para este subgrupo de mulheres, o *screening* para predisposição ao câncer de mama por análise de DNA é viável.

Pode-se utilizar como exemplo a mutação 185delAG, que consiste numa

deleção (perda) de dois pares de bases nitrogenadas no códon 23 do éxon 2 do gene BRCA1, desviando o quadro de leitura do código genético e provocando uma terminação em nível do códon 39 (3-6).

A implicação da tecnologia molecular para a prática clínica envolvendo estratégias para prognóstico, diagnóstico precoce e tratamento tem se deparado com inúmeras dificuldades. Neoplasias quase sempre acumulam uma série de mutações genéticas durante o processo de carcinogênese e, durante a transformação, vários subclones de células tumorais se desenvolvem, sendo que algumas podem ter um *make-up* genético muito diferente. Anormalidades genéticas individuais são muitas vezes importantes apenas em etapas específicas durante a evolução do tumor, sugerindo que a substituição da função gênica como uma estratégia terapêutica deve ter apenas uma janela terapêutica bastante estreita.

Baseado nisto e na informação científica hoje disponível – de que as respostas específicas a medicamentos variam de indivíduo para indivíduo de acordo com a "constituição genética" do tumor (farmacogenética) – fica salientada a importância da criação de bancos de DNA de pacientes-índice, onde a identificação da mutação específica poderá primeiramente auxiliar no tratamento do indivíduo, além, é claro, de possibilitar a identificação da possível mutação específica daquele grupo familiar.

Aconselhamento genético em testes preditivos para câncer de mama

A informação de que existe uma predisposição genética para o desenvolvimento do câncer de mama tem aumentado o medo entre pacientes e familiares, levando-os a buscar alternativas para conhecer e minimizar seus riscos.

A percepção de que o risco genético é um processo complexo envolve a necessidade de compreensão do valor numérico desse risco. Ou seja, a percepção de uma percentagem está sujeita à infra-estrutura individual e à situação na qual a pessoa está inserida quando entra em contato com esse

Tabela 2. Implicações de um resultado negativo em um teste de predisposição genética ao câncer

Possíveis implicações	Resultado negativo	Resultado negativo
	Mutação familiar conhecida	Mutação familiar desconhecida
Genéticas	<ol style="list-style-type: none"> 1. O indivíduo não tem as alterações observadas nos familiares afetados, isto não exclui outras alterações genéticas. 2. Este indivíduo não será transmissor desta mutação. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. A pessoa pode ainda estar em risco para uma mutação diferente. 2. O risco para a prole permanece aumentado.
Médicas	<ol style="list-style-type: none"> 1. O risco de câncer retorna ao risco de base populacional, a menos que existam outros fatores de risco. 2. Vigilância médica semelhante à recomendada para a população em geral. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. O risco de câncer permanece aumentado. 2. Continua em grupo de alto risco para controle clínico-laboratorial.
Psicológicas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pode haver alívio do estresse desencadeado pela iminência da doença. 2. Pode haver sentimentos de culpa por ter sido poupado, enquanto outros familiares permanecem em risco elevado. 3. Pode haver descrença no resultado após ter passado a vida "em risco". 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Permanecem as incertezas sobre o risco genético da doença. 2. Permanece não habilitado para tirar conclusões. 3. Pode começar a se desiludir com a testagem depois de repetidos resultados negativos frente a um óbvio aumento de risco.
Sócio-econômicas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pode se criar uma divisão (afastamento) entre indivíduos portadores e não portadores da mutação dentro da família. 2. A condição de segurado frente aos planos de saúde e vínculos empregatícios pode melhorar. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. O relacionamento familiar pode ser afetado. 2. Permanece a condição de vulnerabilidade frente aos planos de saúde e vínculo empregatícios.

Adaptado e modificado de Peters (8).

número (percentagem de risco).

Os testes para a detecção de mutações em genes de suscetibilidade genética trouxeram consigo inúmeras implicações médicas, sociais e éticas, e a definição da realização ou não de um teste genético preditivo deve contemplar a preparação de todos os envolvidos (indivíduo, família e equipe médica)

para todas as repercussões de um resultado positivo, negativo, ou mesmo não conclusivo (tabelas 2 e 3).

Offit (7) destaca que ações preventivas, sem as implicações de uma exposição psicossocial tão significativa quanto às impostas pela realização dos testes preditivos, podem se basear em outras ferramentas

Tabela 3. Implicações, riscos e benefícios de um resultado positivo em um teste de predisposição genética ao câncer

Possíveis implicações	Implicações	Riscos	Benefícios
Genéticas	<ol style="list-style-type: none"> 1. A mutação pode ser transmitida para a prole. 2. Notificação de outros parentes em risco. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Transmissão incorreta das informações referentes aos riscos, devido à: <ul style="list-style-type: none"> - aplicação de cálculos de risco inapropriados; - desconsideração das interações gene-gene e gene-ambiente e das variações de penetrância e expressividade. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Melhor entendimento das bases biológicas do câncer. 2. Análise de risco mais acurada para outros familiares.
Médicas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Explicações para o câncer no indivíduo e/ou parentes. 2. Aumento do risco de um ou mais cânceres durante a vida. 3. Vigilância especializada e orientações preventivas. 4. Risco para mais de um órgão. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. A estimativa de risco de câncer durante a vida é incerta e depende de fatores intervenientes como a idade e exposição a estímulos ambientais. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Modificação nas estratégias de prevenção e detecção.
Psicológicas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dificuldades psicológicas comuns durante a adaptação. 2. Processo de luto antecipatório. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alterações no senso de identidade pessoal, na auto-estima, no humor e na função psicossocial. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Resolução da ambigüidade sobre sua condição de risco. 2. Explicação para o câncer. 3. Aumento da motivação para cuidados com a saúde. 4. Oportunidade de estratégias ativas de enfrentamento.
Sócio-econômicas	<ol style="list-style-type: none"> 1. O relacionamento conjugal e/ou familiar pode tornar-se tenso ou alterado. 2. Discriminação no emprego e por planos de saúde. 3. Possibilidade de se tornar um estigma. 	<p>Alteração das relações conjugais e/ou familiares.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ameaça a confidencialidade e privacidade. 2. Vulnerabilidade frente aos planos de saúde e vínculos empregatícios. 3. Custos financeiros de um controle médico mais rigoroso. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estímulo a hábitos de saúde preventivos. 2. Motivação para planejar o futuro.

Adaptado e modificado de Peters (8).

disponíveis para o cálculo de risco individual para câncer de mama.

As implicações, como se pode observar nas tabelas 2 e 3, diferem na dependência de diversos fatores. Portanto, é necessário que se tenha presente as opções terapêuticas e as possíveis repercussões sócio-psicológicas de cada situação em particular, quando cogitamos a indicação de um teste genético preditivo para câncer de mama.

Referências

1. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68:820-3.
2. Friedman LS, Szabo CI, Ostermeyer EA, Dowd P, Butler L, Park T, et al. Novel inherited mutations and variable expressivity of BRCA1 alleles, including the founder mutation 185delAG in Ashkenazi Jewish families. *Am J Hum Genet* 1995;57(6):1284-97.
3. Struwing JP, Brody LC, Erdos MR, Kase RG, Giambraresi TR, Smith SA, et al. Detection of eight BRCA1 mutations in 10 breast-ovarian cancer families, including 1 family with male breast cancer. *Am J H Genet* 1995;57:1-7.
4. Muto MG, Cramer DW, Tangir J, Berkowitz R, Mok S. Frequency of the BRCA1 185delAG Mutation among Jewish women with ovarian cancer and matched population controls. *Cancer Res* 1996;56(6):1250-2.
5. Tonin P. Linkage analysis of 26 Canadian breast and breast-ovarian cancer families. *Hum Genet* 1995;95:545-50.
6. Shattuck-Eidens D, McClure M, Simard J, et al. A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene: implications for presymptomatic testing and screening. *JAMA* 1995;273:535-41.
7. Offit K. *Clinical Cancer Genetics: Risk counseling and management*. New York: Wiley-Liss Publication; 1998.
8. Peters J. Genetic counselling. In Foulkes W, Hodgson S, editors. *Inherited susceptibility to cancer*. Cambridge: Cambridge University Press; 1998.

Significado da recidiva local no tratamento conservador do câncer de mama

Jorge V. Biazús¹, Carlos H. Menke¹, José A. Cavalheiro¹,
Nilton L. Xavier¹, Rodrigo Cericatto¹, Ana C. Bittelbrun¹,
Eliane G. Rabin¹

A cirurgia conservadora associada à radioterapia tem demonstrado sobrevida semelhante à cirurgia radical, porém com grande variação nas taxas de recidiva local, conforme o tipo de cirurgia: a redução das margens cirúrgicas e a ausência de radioterapia apresentaram influência significativa na taxa de recidiva local. Nesta revisão, são estudados os fatores relacionados – de forma positiva ou negativa – na ocorrência da recidiva local, bem como as formas de diagnóstico, tratamento e seu significado em termos de prognóstico. Atualmente, o melhor fator preditivo do desfecho da paciente que apresenta recidiva local é a extensão da doença no momento do tratamento primário; e embora a recidiva local após a mastectomia seja habitualmente um prenúncio de doença sistêmica, a paciente com recorrência após TC aparentemente tem um melhor prognóstico.

Unitermos: Câncer de mama; recidiva local; mastectomia; cirurgia conservadora; fatores prognósticos.

The meaning of local recurrence in conservative treatment of breast cancer

Conservative surgery associated with radiotherapy has shown overall survival rates similar to those of radical mastectomy, despite a great deal of variation in the rate of local recurrence according to different surgical approach. The free margins and absence of radiotherapy have a significant impact on local recurrence. In this review, factors associated with positive or negative outcomes are reviewed, as well diagnosis and treatment difficulties. At the moment, the best predictive factor for outcome of local recurrence is disease extension at initial diagnosis and treatment. Despite the fact that local recurrence after mastectomy is associated with systemic disease, patients with recurrence after BCT seem to have a more positive prognosis.

Key-words: Breast cancer; local recurrence; mastectomy; conservative surgery; prognostic factors.

Revista HCPA 2001;21(2):198-206

Introdução

Ensaios clínicos têm demonstrado que a cirurgia conservadora associada à radioterapia complementar, realizada

adequadamente, apresenta resultados semelhantes às cirurgias radicais, em termos de sobrevida, mesmo fora do contexto experimental.

Existe uma concordância geral de que

¹ Serviço de Mastologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Dr. Jorge V. Biazús, Rua Ramiro Barcelos 2350/sala 600 C, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3316-8232, e-mail: biazus@portoweb.com.br

a cirurgia conservadora carrega o risco maior da recidiva intramamária, cujo significado e impacto no prognóstico é assunto controverso.

O tratamento conservador inadequado, i.e., ressecção inadequada, falta de radioterapia, com certeza aumentam a taxa de falhas. Entretanto, a análise da literatura permite supor que a recidiva local e a metástase à distância são eventos parcialmente independentes; em outras palavras, existem fatores que são preditivos de recidiva local e não de metástase à distância, e vice-versa, e fatores que afetam ambos os riscos.

A incerteza sobre o significado influencia as atitudes terapêuticas, não somente no que diz respeito à escolha entre a mastectomia e reexcisão, quando possível, mas também na identificação dos casos com indicação de tratamento sistêmico. Ainda não existem diretrizes sólidas para orientar o manejo das recidivas locais.

As séries com grande casuística relataram uma taxa de incidência cumulativa de recidivas locais de 7% aos 5, 14% aos 10, 18 aos 15 e 20% aos 20 anos de seguimento; a grosso modo, isso representa uma taxa de 1% ao ano pós tratamento (1-3).

A análise comparativa de 4 ensaios clínicos randomizados do grupo de Milão, observando recidiva local e sobrevida, demonstrou que a sobrevida era semelhante em todos os braços de tratamento cirúrgico, porém com grande variação nas taxas de recidiva local, conforme o tipo de cirurgia; a redução das margens cirúrgicas e a ausência de radioterapia tiveram influência significativa na taxa de recidiva local (4).

Este dados, baseados em evidências observacionais, indicam a necessidade de protocolos com diretrizes claras e bem estruturadas no planejamento e execução do tratamento conservador do câncer de mama.

Os critérios para ressecção tumoral ampla devem ser definidos em protocolo rígido e histologicamente confirmado para a radioterapia atingir o objetivo de reduzir a recidiva local. A radioterapia não pode resgatar uma cirurgia inadequada (5).

Significado da recidiva local

Embora a recidiva local após a mastectomia seja habitualmente um prenúncio de doença sistêmica, a paciente com recorrência após TC aparentemente tem um melhor prognóstico.

O recrudescimento do tumor após a cirurgia conservadora pode representar tanto tumor residual como um novo tumor primário. O prognóstico é dependente das características biológicas do tumor original e do tumor recidivado.

No momento, o melhor fator preditivo do desfecho da paciente que apresenta recidiva local é a extensão da doença no momento do tratamento primário.

Estudos iniciais de seguimento coortes de pacientes tratadas conservadoramente não identificaram aumento de risco para doença sistêmica e mortalidade após a ocorrência de recidiva local. Porém, frente às evidências atuais, é bastante claro que a recidiva local é um indicador de risco para doença sistêmica. Embora a recidiva local não pareça afetar a sobrevida, existe com certeza morbidade associada e significativo trauma emocional (5).

Biazús et al. relatam (6) o surgimento de metástases à distância em 8 (24,2%) pacientes de sua série. A média do tempo entre a primeira cirurgia e a metástase à distância foi de 53,9 meses (4,4 anos), e a média do tempo entre a primeira recidiva e a metástase à distância foi de 14,6 meses.

Pacientes que desenvolvem recidiva local como primeiro evento têm um risco maior de desenvolver metástase à distância, variando o risco relativo de 2.5 a 5.3 de risco relativo; além de um risco relativo aumentado para mortalidade de 3.6 em 10 anos (5,7-9).

Um estudo recente de Fortin et al. (9) analisou a distribuição de metástases à distância para pacientes com controle local e com recidiva local, constatando que as pacientes com falha local apresentam dois picos na taxa de metástases à distância: inicialmente, um pico aos 2 anos (também apresentado pelas pacientes com controle local); e um segundo pico aos 5 anos, que só pode ser explicado por um segundo evento, a recidiva local (este segundo pico não é

observado em pacientes com controle local). Considerando estes resultados, pode-se concluir que a recidiva local não é somente um marcador de metástases ocultas à distância mas também uma fonte de novas metástases e aumento de mortalidade.

Fatores preditivos de recidiva local

Tem sido uma preocupação constante a identificação dos fatores que poderiam identificar com clareza as condições preditivas de risco para a recorrência local, permitindo desenvolver estratégias para intervir com mais eficiência para a prevenção do evento, uma vez que é incerta sua evolução e desfecho.

Fatores relacionados à paciente

A idade parece ser um fator de risco independente tanto para recidiva local como para recorrência sistêmica. Pacientes jovens apresentam risco aumentado de recidiva local (9), e no grupo das pré-menopáusicas o risco de recorrência para àquelas com menos de 35 anos foi significativamente maior do que para pré-menopáusicas acima de 45 anos (RR = 2,9)(10), o que claramente demonstra a importância da idade como fator preditivo de risco para recidiva local. A literatura é farta em mostrar que a condição de pré-menopausa isoladamente é um evento relevante e que deve orientar um seguimento sistemático e metucioso após o tratamento conservador do câncer de mama (11-14).

A análise Kini et al. demonstra em análise univariada que as pacientes com idade = 35 anos (25% vs. 7%, P = 0,004) estavam associadas com risco aumentado de recidiva local aos 10 anos (15).

O tratamento conservador da mama é significativamente mais difícil na mulher jovem, a despeito da habilidade do cirurgião e disposição da paciente. Ao considerar o tratamento conservador, médicos e pacientes devem estar cientes do potencial de dificuldade em obter controle local adequado e da possibilidade de cirurgias adicionais (16).

Fatores relacionados ao tratamento

Os critérios de avaliação de efetividade do tratamento conservador focalizam basicamente dois aspectos: a taxa de recidiva local e a qualidade estética da mama tratada por cirurgia conservadora.

As evidências acumuladas demonstram que a melhora da cosmese está associada a ressecções tumorais com menores margens de segurança, que por sua vez acarretam um incremento significativo na taxa de recidivas locais.

Tomando a média apresentada na literatura, a probabilidade de estar livre de RL em 5 e 10 anos foi de 94% e 87% respectivamente.

O controle para os que realizaram reexcisão, quando as margens foram inadequadas, foi de 97%, contra 84% sem reexcisão.

A reexcisão confere benefício de controle local para aqueles pacientes com margens próximas, indeterminadas ou positivas. O estado final da margem foi o fator mais significativo na análise univariada da taxa de recidiva local.

A obtenção de margens livres, primariamente ou no momento da reexcisão, é o fator preditivo mais importante para recidiva local no tratamento conservador (10); resultado semelhante foi obtido na análise de 41 casos de recidiva local ocorridos no Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde as margens classificadas como de alto risco (MAR), comprometidas, duvidosas e menores que 0,5 mm, apresentaram uma taxa de recidiva local de 18,7%, enquanto as classificadas como baixo risco (MBR) tiveram taxa de recorrência de 7,1%. Nas pacientes submetidas à ampliação de margem, a taxa baixou para 10,7%, enquanto àquelas não submetidas à ampliação apresentaram 20,2% de recidiva (6).

Uma das maiores séries homogêneas relatadas na literatura com seguimento longo refere que a qualidade da ressecção influencia a taxa de sobrevida livre de recorrência (17).

A avaliação microscópica das margens da ressecção do tumor é a única maneira de definir a extensão do tumor e a adequação da ressecção. Em 28% dos casos de margem

livre a olho nu, tumor foi detectado ao exame microscópico. O emprego de protocolos para detectar tumor residual nas margens de ressecção é recomendado como controle de qualidade na cirurgia conservadora da mama (18).

A avaliação das margens após fixação é o método padrão para garantir a excisão completa do tumor. Se a margem for positiva, a reexcisão é necessária para reduzir a chance de recidiva local.

O envolvimento microscópico das margens foi um importante indicador de risco para recorrência difusa e recorrência de pele da mama, especialmente na presença de invasão vascular (RR = 25) (19).

Solin revisou vários estudos que demonstraram a persistência de tumor em espécimes de reexcisão (32 - 63%). Em seu estudo, revisando 192 reexcisões, observou ausência de tumor em 105 (54,7%); 46 (23,9%) com tumor residual mínimo; 23 (12%) com doença microscópica extensa; e 18 (9,4%) com doença residual grosseira.

As características significativamente associadas com a quantidade de tumor residual foram o tamanho (T clínico), o tamanho patológico (T patológico) e o estado das margens na excisão primária. A maioria (62,1%) das peças de reexcisão contendo carcinoma residual tinham um componente invasor.

Conclui-se que a reexcisão gera um número importante de pacientes com carcinoma residual e que as características de ambos, tumor primário e a excisão primária, predizem significativamente a quantidade de tumor residual na peça da reexcisão. Isso reforça a orientação de reexcisar todas as margens inadequadas ou indeterminadas na excisão primária (20).

Papel da radioterapia

Os resultados da literatura internacional são consistentes em demonstrar o papel fundamental da radioterapia pós-operatória como fator essencial na prevenção da recidiva local; no momento atual, não se identifica um grupo de pacientes que possa dispensar a radioterapia, sendo que esta deve continuar como parte do tratamento padrão para o

carcinoma invasor da mama. A radioterapia completar proporciona uma redução de risco relativo de recorrência na ordem de 84% (21).

A análise de estudos clínicos, comparando tumorectomia com ou sem radioterapia indicam claramente um incremento na sobrevida para os pacientes irradiados, bem como um aumento no controle local. Pode-se concluir que a combinação da diminuição dos efeitos psicológicos e custos associados à recorrência da doença torna obrigatória a radioterapia pós-operatória, ainda que alguma evidência tenha sido relatada na literatura que em pacientes com tumores pequenos e com mais de 55 anos de idade o risco de recidiva local sem radioterapia é baixo (22,23).

Recentemente, durante a segunda Conferência Européia de Câncer de Mama (*European Breast Cancer Conference*), realizada em Bruxelas, em setembro de 2000, foram divulgados resultados preliminares de um grande ensaio clínico da EORTC, que produziu a primeira evidência incontestável de que a administração de uma dose extra de radioterapia reduz de maneira significativa a taxa de recidiva local. Os resultados foram tão expressivos que se sugere que esta prática seja incorporada imediatamente, especialmente para as pacientes jovens.

Neste estudo, todas as pacientes receberam 50 Gy em toda a mama e após foram randomizadas para receber um reforço de 16 Gy ou nada, dirigido ao leito tumoral; como resultado, observou-se que aos 5 anos de seguimento ocorreu uma redução da taxa de recidiva local de aproximadamente 50%. O maior benefício concentrou-se nas mulheres abaixo dos 40 anos, onde as chances de recorrência foram reduzidas em 54%.

Em relação ao início da radioterapia, observou-se que o retardo na radioterapia complementar após a cirurgia conservadora em até 3 meses não aumenta a taxa de recorrência local no câncer de mama (24).

Fatores associados ao tumor

Os fatores preditivos de risco de recorrência ligados ao tumor são de grande interesse, pois a caracterização e identificação deste potencial específico poderia levar ao desenvolvimento de medidas adequadas para

evitar a recidiva local.

A avaliação anatomopatológica com a caracterização objetiva dos achados e descrição das dimensões do tumor, tipo histológico, grau histológico, grau nuclear, invasão linfo-vascular, presença de componente intraductal extenso e o estado da axila são bastante acessíveis, não exigindo tecnologia de alto custo e apresentando alto grau de confiabilidade em relação ao prognóstico. Observa-se que o registro da frequência de tumores pequenos com axila negativa está aumentando devido aos programas de rastreamento. Observou-se que o risco de recorrências próximo ao leito tumoral aumentou significativamente para pacientes com um CIE de alto grau adjacente ao tumor primário (RR = 4,1). A análise de outros fatores tem revelado que o alto grau nuclear e invasão linfática foram fatores preditivos independentes para recidiva local (19,25-28).

Certos fatores prognósticos (do paciente ou características próprias do tumor) podem estar associadas com alto ou baixo risco de recidiva local. Pacientes com estas características poderiam ser menos ou mais candidatas para terapia adjuvante ou cirurgia para controle loco-regional. As variáveis a considerar são idade, estado da axila, receptores hormonais, grau histológico, grau nuclear, quantidade de componente intraductal e a presença de êmbolos tumorais. A análise multivariada, considerando todos os subgrupos de fatores, aponta para a importância do estado da axila na predição da recidiva local (29).

Embora o grau histológico tenha sido previamente descrito como um fator preditivo de metástase à distância, é incerto se o grau histológico deveria ser usado para decidir quais pacientes precisam ter dissecação axilar e se o grau deveria ser um fator para terapia conservadora da mama. Este estudo concluiu que o grau histológico foi preditivo para recorrência à distância, mas não para metástase axilar ou recidiva local; e sugere que não deva ser usado para tomada de decisão com relação à cirurgia conservadora (30).

O tamanho tumoral isoladamente pode identificar grupos de risco para recidiva local; as pacientes submetidas a TC com tumores T2 tem RR = 2 para o desenvolvimento de RL

em relação a tumores T1 (6,28).

Exames empregando técnicas de imunohistoquímica e PCR podem contribuir para identificação de características relacionadas ao tumor, que refletem propriedades intrínsecas das células neoplásicas; o mais antigo e incorporado à prática clínica é o dos receptores hormonais de estrógenos e progesterona. Mais recentemente, as pesquisas do C-erb B2, Ki-67, p x 53 buscaram identificar elementos que possam ser empregados como fatores de prognóstico e preditivos no tratamento do câncer de mama; nenhum destes, no entanto, têm significado relevante como fator preditivo de recorrência local no carcinoma invasor da mama.

Diagnóstico da recidiva local

As mamas tratadas por cirurgia conservadora e irradiadas apresentam seqüelas do tratamento. Estas precisam ser entendidas e consideradas na propeidêutica do seguimento das pacientes.

A presença de microcalcificações na mamografia pré-operatória (22% vs. 6%, $P = 0,0016$) estava associada com aumento de risco de recidiva local. A presença de calcificações, no entanto, não afetou as taxas de sobrevida global e o intervalo livre de doença (28).

As recidivas locais detectadas por mamografia isolada foram menores que as detectadas por exame físico ($P = 0,04$). Envolvimento da pele, extensão da recorrência (= 10 mm vs. >10 mm), o estado patológico da axila e o grau histológico da doença primária foram fortes indicadores de risco de doença sistêmica em pacientes com recidiva invasora. Pacientes com RL maior de 10 mm estão em risco elevado para doença sistêmica.

A melhor sobrevida livre de doença sistêmica para RL menores ou iguais a 1 cm indica que o diagnóstico precoce pode melhorar o desfecho do tratamento. RL com envolvimento de pele deve ser considerada como doença sistêmica (31).

A média de tempo até a recidiva foi de 41 meses (6 - 16). Vinte e seis (31%) detectadas exclusivamente por mamografia, 10 (12%) pelo exame clínico exclusivamente e 35 (41%) pelos dois métodos. A taxa atuarial de sobrevida de 5

anos após a mastectomia de salvação foi de 61%.

Considerando a alta porcentagem de recidivas detectadas por mamografia e a possibilidade de detecção em curto intervalo de tempo, achamos que o rastreamento bianual com mamografia é apropriado para os primeiros anos após o tratamento conservador (32).

Em estudo realizado no Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em uma série de 33 pacientes que apresentaram recidiva local, verifica-se que a mediana do tempo até a recidiva local após a cirurgia foi de 3 anos e 5 meses. Das trinta e três pacientes que apresentaram recidiva, 25 (75,8%) eram casos de recidiva local e 8 (24,2%) eram casos de recidiva loco-regional (axila e mama). Entre estas, 27 (81,8%) eram nodulares e 6 (18,2%) eram difusas.

A suspeita de recidiva local foi clínica em 27 (81,8%) pacientes e mamográfica em 6 (18,2%).

É importante entender as alterações provocadas pelo tratamento conservador. A formação de cicatriz, alterações na pele, aumento na densidade da mama, calcificações grosseiras são achados normais após tratamento conservador. Microcalcificações e novas massas podem indicar tumor recorrente. A necrose gordurosa e fibrose podem produzir alterações idênticas ao câncer recorrente. O seguimento mamográfico pode ajudar no diagnóstico precoce da recidiva.

Houve associação estatisticamente significativa entre o método de detecção com mamografia isoladamente e T mais baixo, e uma associação sem atingir significado estatístico em relação a achados *in situ*. Embora a tendência não atinja significância estatística, a detecção com mamografia isoladamente tem aparentemente um impacto clínico no intervalo livre de recidiva e sobrevida global.

No estudo de 33 pacientes do HCPA, o tamanho da recidiva através de critério clínico ou mamográfico foi < 0,5 cm em 2 (6,1%) casos; de 0,5 - 1,0 cm em 4 (12,1%); de 1,0 - 2,0 cm em 7 (21,2%); de 2,0 - 3,0 cm em 8 (24,2%); maior que 3,0 cm em 8 (24,2%), e não determinado em 4 (12,1%), de onde constatamos que é difícil realizar o diagnóstico

precoce da recidiva mesmo em pacientes com seguimento adequado.

Prognóstico após a recidiva

A relação temporal entre o surgimento da recidiva e prognóstico tem sido apresentada como determinante da probabilidade de desfecho clínico, ao associar a recidiva precoce < 5 anos com evolução de mau prognóstico e a recidiva com > 5 anos com bom prognóstico (33).

Comparando as recorrências que ocorreram antes e depois de 60 meses, os autores observaram que as recidivas após 60 meses foram menos freqüentemente não operáveis e tiveram um prognóstico melhor, com uma sobrevida de 84% versus 61% para recidiva tardia em relação à recidiva precoce. As RL precoces têm RR = 12 de serem recidivas inoperáveis. A sobrevida livre de metástase após a recidiva tardia depende principalmente da extensão anatômica da recorrência (87% para recidivas confinadas à mama contra 34% com recidivas envolvendo a axila). O prognóstico após a recidiva tardia parece não ser afetado pela localização da recidiva dentro da mama e pelo tipo de cirurgia de salvação que é executado (mastectomia ou ressecção ampla). O controle loco-regional após a cirurgia de salvação é satisfatório (89% aos 5 anos).

Enquanto a recidiva precoce afeta marcadamente a sobrevida após o diagnóstico inicial, as pacientes com recidiva tardia apresentam taxa de sobrevida de 15 anos idênticas a outras pacientes com 5 anos de SLD que não recidivaram localmente. As recidivas tardias foram mais freqüentes em pacientes com menos de 40 anos no tratamento inicial e em pacientes com radioterapia inadequada (34).

A sobrevida global 5 anos após tratamento da recidiva local foi de 63%; entretanto, a falha loco-regional avançada (comprometimento de pele ou gradeado costal e tumor > de 5 cm) apresentou sobrevida média de 37 meses.

A presença de doença nas margens de ressecção, um componente intraductal extenso, invasão de linfáticos, o grau e o tamanho do tumor são os melhores fatores

prognósticos de risco de recorrência. A recidiva precoce é devido à doença residual e está associada à diminuição da SLD e OS; parece refletir características biológicas agressivas do tumor primário (35).

A idade média das pacientes no momento da recidiva foi de 51 anos; 56% das recorrências localizavam-se próximo ao sítio do tumor primário, 17% em outros setores da mama, 18% apresentaram um comprometimento difuso da mama e 9% apresentaram comprometimento exclusivamente cutâneo; 11% das recorrências eram não invasoras. Após o tratamento, a sobrevida global atuarial de 5 anos foi sobrevida livre de recidiva à distância e taxa de intervalo livre de doença foram respectivamente, 60%, 43% e 31%; controle local foi definido como sobrevida sem outra recidiva local e sem progressão local da doença foi de 57% em 5 anos. Conclui-se que as taxas de intervalo livre de metástase e intervalo livre de doença foram baixos em pacientes de tratamento conservador. A alta proporção de uma segunda recorrência e progressão local neste estudo demonstra a dificuldade de conseguir controle local no tratamento da recidiva local (42).

Em contraste com outras formas de recidiva intramamária, a recidiva em pele após o tratamento conservador, embora menos freqüente, está associada com taxas significativamente mais elevadas de metástases à distância e doença local incontrolável bem como taxas de sobrevida mais baixas (36).

O tratamento da recidiva local

O tratamento da recidiva local vem adquirindo grande importância no contexto do tratamento conservador do câncer de mama, pois na medida que a abordagem conservadora é empregada com maior freqüência, aumenta o número de pacientes com risco de apresentar no futuro uma recorrência intramamária.

A recidiva local após a terapia conservadora é referida como dependente de vários fatores clínicos, patológicos e cirúrgicos. Atualmente, as evidências sugerem que a recidiva intramamária é mais do que a falha do controle local, pois um grande número de dados

aponta para o aumento de risco de doença sistêmica e diminuição de sobrevida global após o evento da recidiva local.

Para um grupo selecionado de pacientes, um segundo curso de radioterapia é bem tolerado e pode resultar em controle local a longo prazo (38).

A indicação do tipo de procedimento cirúrgico adequado para resgatar o controle local após a falha primária do tratamento conservador depende de vários fatores, incluindo o método de diagnóstico, o tamanho da recorrência, a extensão do comprometimento mamário na recorrência, o intervalo livre de recidiva desde o tratamento primário, o envolvimento da axila no momento do diagnóstico e na recorrência e a histopatologia do tumor recorrente (39).

A opção entre uma mastectomia total e uma reexcisão depende de fatores relacionados às dimensões da lesão, à relação tumor / mama e às condições da mama previamente irradiada. Uma nova cirurgia conservadora só tem sentido se mantiver as mesmas expectativas do tratamento primário de controle local e resultado estético

A cirurgia da recidiva local está evoluindo e embora a reexcisão possa oferecer bom controle local em pacientes selecionados, a mastectomia total é o tratamento padrão (36).

Nas recidivas pequenas, detectadas por métodos de imagem sem tumor palpável em mamas com pouca seqüela da cirurgia e radioterapia prévia, nas quais a ressecção ampla da lesão possibilita um bom resultado estético e com condições seguras de seguimento clínico e imagenológico, a reexcisão pode ser cogitada, embora a possibilidade de uma nova recidiva seja de aproximadamente 20% em 5 anos (39).

A ressecção ampla pode ser uma alternativa adequada à mastectomia no tratamento de salvação de recidiva isolada intramamária, móvel e com diâmetro menor de 2 cm e sem sinais de crescimento rápido (40).

A mastectomia associada à reconstrução mamária com retalho miocutâneo é uma boa opção quando a recidiva é volumosa ou a mama tratada previamente apresenta seqüelas importantes da radioterapia, como fibrose, contração glandular, teleangiectasias,

consistência endurecida; a associação da cirurgia reparadora imediata possibilita ressecção ampla da mama comprometida com bom resultado estético. O emprego de retalho miocutâneo não prejudica o diagnóstico de nova recidiva local, que ocorre em aproximadamente 5% dos casos.

Referências

1. Salvadori B. Local recurrences after breast-conserving treatment: an open problem. *Semin Surg Oncol* 1996;12(1):46-52.
2. Veronesi U, Zurrada S. [Surgery of the breast: 100 years after Halsted]. *Chir Ital* 1995;47(4):1-4.
3. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Spitalier JM. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. *Helv Chir Acta* 1989;55(6):837-42.
4. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, del Vecchio M, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 1995;31A(10):1567-9.
5. Renton SC, Gazet JC, Ford HT, Corbishley C, Sutcliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1996;22(1):17-22.
6. Biazus JV, et al. *Revista Brasileira de Mastologia* 2000;10(2):55-62.
7. Francis M, Cakir B, Ung O, Gebiski V, Boyages J. Prognosis after breast recurrence following conservative surgery and radiotherapy in patients with node-negative breast cancer. *Br J Surg* 1999;86(12):1556-62.
8. Cowen D, Jacquemier J, Houvenaeghel G, Viens P, Puig B, Bardou VJ, et al. Local and distant recurrence after conservative management of "very low-risk" breast cancer are dependent events: a 10-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(4):801-7.
9. Fortin A, Larochele M, Laverdiere J, Lavertu S, Tremblay D. Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:101-9.
10. Smitt MC, Nowels KW, Zdeblick MJ, Jeffrey S, Carlson RW, Stockdale FE, et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation. *Cancer* 1995;76(2):259-67.
11. Voogd AC, Peterse JL, Crommelin MA, Rutgers EJ, Botke G, Elkhuizen PH, et al. Histological determinants for different types of local recurrence after breast-conserving therapy of invasive breast cancer. Dutch Study Group on local Recurrence after Breast Conservation (BORST) *Eur J Cancer* 1999;35(13):1828-37.
12. Neff PT, Bear HD, Pierce CV, Grimes MM, Fleming MD, Neifeld JP, et al. Long-term results of breast conservation therapy for breast cancer. *Ann Surg* 1996;223(6):709-16;discussion 716-7.
13. Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(22):1659-64.
14. Dewar JA, Arriagada R, Benhamou S, Benhamou E, Bretel JJ, Pellae Cosset B, et al. Local relapse and contralateral tumor rates in patients with breast cancer treated with conservative surgery and radiotherapy (Institut Gustave Roussy 1970-1982). IGR Breast Cancer Group. *Cancer* 1995;76(11):2260-5.
15. Kini VR, Vicini FA, Frazier R, Victor SJ, Wimbish K, Martinez AA. Mammographic, pathologic, and treatment-related factors associated with local recurrence in patients with early-stage breast cancer treated with breast conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(2):341-6.
16. Guenther JM, Kirgan DM, Giuliano AE. Joyce Eisenberg Keefer Breast Center, John Wayne Cancer Institute, Saint John's Hospital and Health Center, Santa Monica, Calif, USA.
17. Laffer U, Harder F, Almendral AC, Dieterich H, Hohl MK, Dupont Lampert V, et al. [Breast preserving therapy of breast carcinoma: analysis of over 1,300 patients treated in the Basel region]. *Zentralbl Chir* 1997;122(2):79-85.
18. Decker T, Ruhnke M, Schneider W. Standardized pathologic examination of breast excision specimen. Relevance within an interdisciplinary practice protocol for quality management of breast saving therapy. *Pathologie* 1997;18(1):53-9.
19. Voogd AC, Peterse JL, Crommelin MA, Rutgers EJ, Botke G, et al. Histological determinants for different types of local recurrence after breast-conserving therapy of invasive breast cancer. Dutch Study Group on local Recurrence after Breast Conservation (BORST). Histological determinants for different types of local recurrence after breast-conserving therapy of invasive breast cancer. Dutch Study Group on

- local Recurrence after Breast Conservation (BORST). *Eur J Cancer* 1999;35(13):1828-37.
20. Gwin JL, Eisenberg BL, Hoffman JP, Ottery FD, Boraas M, Solin LJ. Incidence of gross and microscopic carcinoma in specimens from patients with breast cancer after re-excision lumpectomy. *Ann Surg* 1993;218(6):729-34.
 21. Morrow M, Harris JR, Schnitt SJ. Local control following breast-conserving surgery for invasive cancer: results of clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(22):1669-73.
 22. Levitt SH, Aeppli DM, Nierengarten ME. The importance of local control in the conservative treatment of breast cancer. *Acta Oncol* 1995;34(6):839-44.
 23. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993;328(22):1587-91.
 24. Leonard CE, Wood ME, Zhen B, Rankin J, Waitz DA, Norton L, et al. Does administration of chemotherapy before radiotherapy in breast cancer patients treated with conservative surgery negatively impact local control? *J Clin Oncol* 1995;13(12):2906-15.
 25. Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy: results from a randomised trial. *Radiother Oncol* 1996;39(3):223-7.
 26. Sibbering DM, Galea MH, Morgan DA, Elston CW, Ellis IO, Robertson JFRW. Safe selection criteria for breast conservation without radical excision in primary operable invasive breast cancer. *Eur J Cancer* 1995;31A(13-14):2191.
 27. Leitner SP, Swern AS, Weinberger D, Duncan LJ, Hutter RV. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b N0 M0). *Cancer* 1995;76(11):2266-74.
 28. Van Dongen JA, Bartelink zH, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer* 1992;28A(4-5):801-5.
 29. Kurtz JM, Spitalier JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J, et al. The prognostic significance of late local recurrence after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18(1):87-93.
 30. Nixon AJ, Schnitt SJ, Gelman R, Gage I, Bornstein B, Hetelekidis S, et al. Relationship of tumor grade to other pathologic features and to treatment outcome of patients with early stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996;78(7):1426-31.
 31. Voogd AC, van Tienhoven G, Peterse HL, Crommelin MA, Rutgers EJ, van de Velde CJ, et al. Local recurrence after breast conservation therapy for early stage breast carcinoma: detection, treatment, and outcome in 266 patients. Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST). *Cancer* 1999;85(2):437-46.
 32. Grosse A, Schreer I, Frischbier HJ, Maass H, Loening T, Bahnsen J. Results of breast conserving therapy for early breast cancer and the role of mammographic follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(4):761-7.
 33. Chapman JW, Hanna W, Kahn HJ, Lickley HL, Wall J, Fish EB, et al. Alternative multivariate modelling for time to local recurrence for breast cancer patients receiving a lumpectomy alone. *Surg Oncol* 1996;5(5-6):265-71.
 34. Stotter AT, McNeese MD, Ames FC, Oswald MJ, Ellerbroek NA. Predicting the rate and extent of locoregional failure after breast conservation therapy for early breast cancer. *Cancer* 1989;64(11):2217-25.
 35. Gage I, Schnitt SJ, Recht A, Abner A, Come S, Shulman LN, et al. Skin recurrences after breast-conserving therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(2):480-6.
 36. Bethke KP. Breast conservation: predictors and treatment of local recurrence. *Semin Surg Oncol* 1996;12(5):332-8.
 37. Mullen EE, Deutsch M, Bloomer WD. Salvage radiotherapy for local failures of lumpectomy and breast irradiation. *Radiother Oncol* 1997;42(1):25-9.
 38. Osteen RT. Risk factors and management of local recurrence following breast conservation surgery. *World J Surg* 1994;18(1):76-80.
 39. Salvadori B, Marubini E, Miceli R, Conti AR, Cusumano F, Andreola S, et al. Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery. *Br J Surg* 1999;86(1):84-7.
 40. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Spitalier JM. Contralateral breast cancer and other second malignancies in patients treated by breast-conserving therapy with radiation. *Cancer* 1988;61(10):1969-72.

Tratamento sistêmico adjuvante em câncer de mama

José A. Cavalheiro¹, Carlos H. Menke¹, Jorge V. Biazús¹,
Nilton L. Xavier¹, Eliane G. Rabin¹, Rodrigo Cericatto¹,
Ana C. Bittelbrunn¹

Um significativo progresso no conhecimento e compreensão da biologia do câncer de mama, dos métodos diagnósticos e da determinação dos fatores de risco ocorreu desde os anos 70, acompanhado de avanços na eficácia dos tratamentos. Hoje, muitas pacientes recebem tratamentos anteriormente reservados para casos metastáticos. Os ensaios clínicos multicêntricos desenvolvidos por diferentes grupos permitem uma contínua reavaliação das bases de conhecimento e indicações de tratamento adjuvante. O câncer de mama deixou de ser considerado loco-regional e é reconhecido como sistêmico desde o seu início, o que sustenta o uso de terapia sistêmica em casos iniciais.

Unitermos: Quimioterapia; hormonioterapia; terapia sistêmica; fatores prognósticos.

Adjuvant systemic therapy for breast cancer

Since the 1970s, substantial progress has been made in the understanding of the biology of breast cancer, on diagnostic approaches, and in determination of risk factors. This progress has been associated with advancements in the efficacy of treatments. Currently, many patients are receiving treatments that used to be reserved for cases with metastases. Clinical, multi-centered trials carried out by different authors have allowed for a continuous reevaluation of the basis of knowledge and recommendations of adjuvant therapy. Breast cancer, in this sense, is now understood as a systemic disease, which corroborates the use of systemic therapy in early breast cancer.

Key-words: Chemotherapy; hormone therapy; systemic therapy; prognostic factors.

Revista HCPA 2001;21(2):207-216

Introdução

O câncer de mama (CM) vem apresentando uma incidência crescente e preocupante, chegando a ser classificado como problema de saúde pública. No Rio Grande do Sul, considerando-se dados referentes a Porto Alegre, temos uma estimativa para 2001 de 570 casos novos, com previsão de 230 óbitos (1).

Nos últimos 30 anos, o avanço no conhecimento da biologia celular do CM gerou

um grande impacto nas intervenções terapêuticas. Passamos de um período onde o CM era considerado uma doença loco-regional (década de 50), avançando para uma fase em que a pesquisa clínica permitiu evidenciar ganhos em sobrevida (ST) e intervalo livre de doença (ILD) após as intervenções sistêmicas (2-4) (figura 1).

Esta nova era, iniciada em meados dos anos 70 com os ensaios clínicos controlados, tem sido incrementada com significativos avanços baseados na melhor compreensão da

¹ Serviço de Mastologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Dr. José Antonio Cavalheiro, Rua Ramiro Barcelos 2350 sala 600 C/6º andar, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

biologia tumoral, dos métodos diagnósticos, caracterização dos fatores prognósticos e de risco e identificação de anormalidades moleculares genéticas capazes de interferir no seu potencial metastático e resposta ao tratamento (5).

A classificação TNM de 1989, aprovada pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) (6) (tabela 1) serve de base para a

identificação de quais pacientes serão encaminhados para tratamento sistêmico adjuvante.

Define-se tratamento sistêmico adjuvante o uso de quimioterapia e/ou hormonioterapia em pacientes que tenham sido submetidas ao tratamento cirúrgico do CM, sem doença residual ou à distância, ou seja, sem evidência de doença ativa.

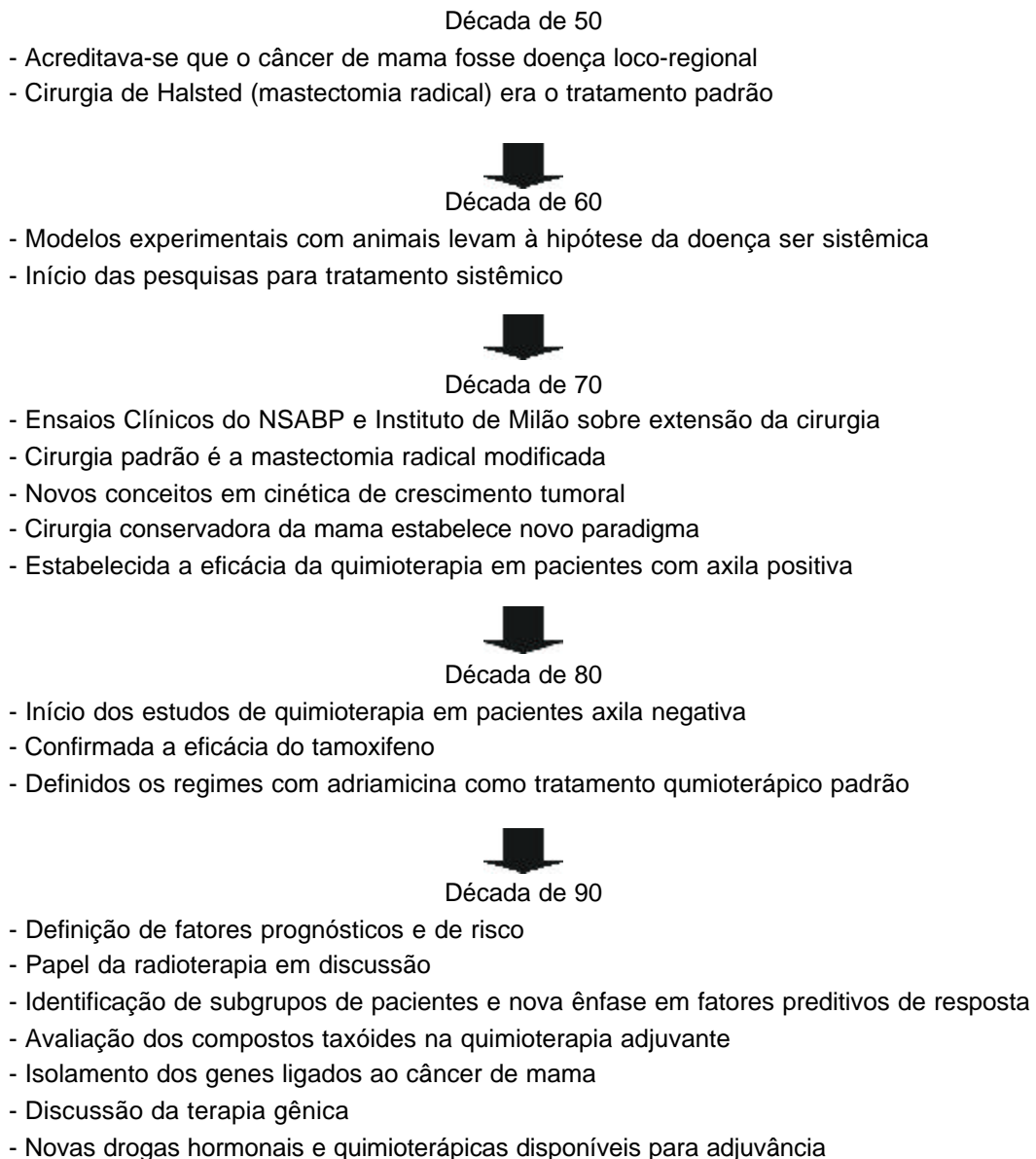


Figura 1. Progressos na compreensão do câncer de mama e terapia adjuvante.

Tabela 1. Classificação TNM para câncer de mama

Tumor primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> , Paget sem tumor
T1	Tumor < 2cm no maior diâmetro
	T1mic Micro-invasão < 0,1 cm
T1a	Tumor > 0,1 cm e < 0,5 cm
T1b	Tumor > 0,5 cm e < 1,0 cm
T1c	Tumor > 1,0 cm e < 2,0 cm
T2	Tumor > 2,0 cm e < 5,0 cm
T3	Tumor > 5,0 cm
T4	Tumor de qualquer tamanho com extensão ao tórax e/ou pele
T4a	Extensão à parede torácica
T4b	Extensão à pele (edema, úlcera ou nódulo satélite confinado à mesma mama)
T4c	Ambos (T4a e T4b)
T4d	Carcinoma Inflamatório
Linfonodos regionais (N)	
Nx	Linfonodos (LN) não podem ser avaliados
N0	LN sem metástases
N1	Metástases para LN axilares ipsilaterais móveis
N2	Metástases para LN axilares ipsilaterais fixos
N3	Metástases para LN da mama interna
Metástases à distância (M)	
Mx	Não pode ser avaliado
M0	Sem metástases à distância
M1	Metástases distante, incluindo LN supraclaviculares

UICC, 1989.

Definição de risco

A presença de linfonodos axilares comprometidos permanece como o fator de risco mais importante, isoladamente, para a ocorrência de metástases à distância e recidivas loco-regionais (7). Pacientes com linfonodos axilares positivos (LN +) sempre receberão tratamento sistêmico adjuvante. As portadoras de linfonodos negativos (LN -) serão avaliadas conforme outros fatores de risco para definir o benefício do tratamento sistêmico adjuvante: tamanho tumoral, grau histológico e nuclear, avaliação de receptores hormonais, invasão vascular e/ou linfática, marcadores de quantidade de DNA (ploidia) e

proliferação celular (fração de fase S), e idade (5,7,8) (tabela 2).

A determinação dos receptores hormonais (receptores estrogênicos e de progesterona) servem como balizadores da atividade hormonal no crescimento do tumor, ou seja, a dependência do tumor aos hormônios.

Os benefícios do tratamento sistêmico adjuvante identificados em cerca de 400 ensaios clínicos randomizados, envolvendo mais de 220 mil pacientes com CM estão sumarizados em meta-análises pelo EBCTCG (*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*), também conhecidos como *Oxford's Overviews* (9-12)(tabela 3).

Tabela 2. Categorias de risco para pacientes com câncer de mama e axila negativa^a

Fator ^b	Mínimo/baixo risco	Risco intermediário	Alto risco
	(todos fatores listados)		(pelo menos 1 fator)
Tamanho do Tumor (T) ^c	≤ 1 cm	1 a 2 cm	> 2 cm
Receptor Hormonal	Positivo	Positivo	Negativo
Grau Nuclear e/ou Histológico	Grau 1	Grau 1-2	Grau 2-3
Idade (anos) ^d	(incerto para T ≤ 1 cm) ≥ 35		< 35

^aAdaptado de Carlson et al. (8); ^b invasão linfática e/ou vascular também representa alto risco; ^c tamanho em peça de patologia. É o principal fator a definir risco de recidiva; ^d pacientes mais jovens são de maior risco. A idade correta para o corte não está definida.

Tipos de tratamento

Os tratamentos sistêmicos adjuvantes consagrados são a quimioterapia e a hormonioterapia.

Resultados das meta-análises nos mostram que os benefícios da quimioterapia e/ou hormonioterapia adjuvantes persistem por mais de 15 anos. O risco de morte diminui em cerca de 20% quando usamos poliquimioterapia em vez de droga única (5). Em mulheres abaixo de 50 anos, a poliquimioterapia promove uma diminuição de 35% na recorrência e 27% no

risco de morte. Da mesma forma, o uso da hormonioterapia (que nas pacientes ainda em menacme ou perimenopausa pode ser a ooforectomia cirúrgica, química ou ablação radioterápica) também nos traz diminuição da recorrência e do risco de morte, independente do estado axilar.

Nas pacientes com mais de 50 anos, os resultados da quimioterapia são mais modestos, diminuindo em 20% a chance de recorrência e 11% o risco de morte. Entretanto, a hormonioterapia é mais efetiva, sendo uma indicação precisa.

Tabela 3. Principais conclusões do tratamento sistêmico adjuvante^a

Quimioterapia e hormonioterapia adjuvantes diminuem o risco de recorrência e morte em mulheres de todos subgrupos (definido pelo envolvimento linfonodal)

Combinação de drogas em quimioterapia é mais efetiva que monoterapia

Regimes contendo antraciclina são mais efetivos que regimes de CMF

Regimes de 4 a 6 ciclos de quimioterapia são equivalentes aos mais longos em eficácia

Hormonioterapia é efetiva em todos grupos de mulheres com receptores positivos

^aAdaptado de Early Breast Center Trialist's Collaborative Group (10-12); CMF = ciclofosfamida/metotrexate/5-fluorouracil.

Nas pacientes com mais de 70 anos, o uso de tratamento sistêmico adjuvante não está suficientemente claro, sendo contra-indicado no momento. Estas pacientes devem, inclusive, ter seu tratamento embasado em condições de co-morbidade (5,10,12,13).

Como citado anteriormente, as pacientes portadoras de doença nos linfonodos axilares e aquelas de risco intermediário ou alto, com axila negativa, receberão tratamento adjuvante sistêmico.

A escolha deste tratamento, baseado na idade, risco e receptores hormonais está listado na tabela 4.

Os regimes de quimioterapia usados em terapia adjuvante são o CMF (ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluorouracil), o FAC/CAF (5-fluorouracil, adriamicina e ciclofosfamida), o AC (adriamicina e ciclofosfamida), CEF/FEC (5-fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida), o A-CMF (adriamicina seguida de CMF) e, mais recentemente, os protocolos contendo taxanos (paclitaxel e docetaxel).

O CMF está indicado para pacientes com axila negativa e de baixo risco, assim como para pacientes com até 3 linfonodos comprometidos na axila, embora nestes casos, o uso de compostos com antracíclicos (adriamicina e epirrubicina) pareça ter melhor resultado.

Em pacientes com mais de 4 linfonodos

comprometidos e com axila negativa e alto risco, o uso do FAC, FEC ou AC consiste em primeira escolha. Também são usados estes protocolos nos casos descritos para o CMF.

Quando a paciente tem envolvimento maciço da axila, na pré-menopausa, a escolha deve cair sobre o A-CMF (5,14-17).

Os regimes quimioterápicos devem ter duração entre 3 e 6 ciclos, com exceção do A-CMF, que consiste de 4 ciclos de adriamicina seguido de 8 ciclos de CMF (18).

A dose de quimioterapia também foi estudada quanto à intensidade, mas nenhum estudo foi capaz de mostrar uma superioridade incontestada em relação às doses convencionais (19,20).

A hormonioterapia é conhecida como efetiva no CM desde 1896 com a publicação de Beatson (21). Na adjuvância, a ooforectomia em pacientes com atividade hormonal é uma opção, pois leva ao término a produção hormonal. Isto pode ser conseguido através de procedimento cirúrgico, castração actínica através da radioterapia, ou quimicamente, com o uso dos antiestrogênicos (tamoxifeno), dos inibidores da aromatase (anastrozole, letrozole, formestano, exemestano) ou análogos GnRH (goserelina, leuprolida). Existem, ainda, outras apresentações hormonais com atividade contra o CM, embora com mecanismos

Tabela 4. Escolha do tratamento sistêmico adjuvante considerando características da paciente e do tumor ^a

Idade (anos)	Receptor hormonal	Nível de risco	Tratamento sistêmico adjuvante
< 50	Negativo	Qualquer	QT
	Positivo	Baixo	HT ou QT ou HT+QT
	Positivo	Moderado ou alto	QT+HT ou terapias experimentais
	Desconhecido	Qualquer	QT+HT
> 50	Negativo	Qualquer	QT
	Positivo	Baixo	Tamoxifeno ou QT+HT
	Positivo	Moderado ou alto	QT+HT ou terapias experimentais
	Desconhecido	Qualquer	QT+HT

^a Adaptado de Hortobagyi (5); QT - quimioterapia; HT - hormonioterapia; quimioterapia consiste de ciclofosfamida, adriamicina, 5-fluorouracil (FAC); ou adriamicina, ciclofosfamida (AC); ou ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluorouracil (CMF); hormonioterapia consiste de tamoxifeno ou ablação ovariana.

desconhecidos, como o megestrol, por exemplo (22).

O tratamento hormonal adjuvante deve ter duração de 5 anos (11,23) e as opções de primeira linha são tamoxifeno e inibidores da aromatase (22).

Os análogos gonadotróficos acima descritos têm a finalidade de promover um estado menopáusicos através de bloqueio central (hipotalâmico). Embora estudados há praticamente uma década, seu uso clínico em pacientes pré-menopausa ainda é restrito a protocolos de pesquisa em adjuvância (24).

Seqüência de tratamento

Muitas vezes, as pacientes portadoras de CM em tratamento adjuvante sistêmico terão a opção do uso de quimio e hormonioterapia, assim como a aplicação de radioterapia loco-regional.

A ordem correta da utilização destes métodos é ainda confusa, carecendo de resultados reprodutíveis em regime multicêntrico.

Quando comparamos o uso de quimio e hormonioterapia, observamos que pode haver interferência na atividade da quimioterapia em pacientes que utilizam tamoxifeno associado (25), assim como maior ocorrência de fenômenos trombóticos (26).

Em relação à radioterapia adjuvante, drogas como ciclofosfamida, metotrexate e adriamicina são conhecidas como potencializadoras dos efeitos radiativos. No caso das terapias serem concomitantes, ajustes nas doses destas drogas podem ser necessários. Alguns autores preferem utilizar esquema tipo "sanduíche", fazendo 3 ciclos de quimio, radioterapia e, posteriormente, os 3 ciclos restantes. Outros preferem retardar a radioterapia.

O painel de consenso internacional de 1995 sobre tratamento adjuvante de CM concluiu que não há impeditivo para o adiamento da radioterapia até a conclusão da quimioterapia (27).

No Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre optamos pela seqüência quimioterapia, hormonioterapia + radioterapia.

Rotina do serviço de mastologia

Em nosso serviço, utilizamos como referencial de tratamento o Guia de Atualização do *National Comprehensive Cancer Network*, de 1999, homologado pela Associação Americana de Oncologia Clínica (ASCO) (28), conforme tabela 5, figura 2 e figura 3.

As atuais recomendações sobre o uso de quimioterapia e hormonioterapia adjuvante nos dão segurança e dados para que se ignore a diferenciação das pacientes pela idade como critério de tratamento, considerando que os efeitos são benéficos para todas mulheres abaixo de 70 anos (6-8). A idade será considerada como fator de risco, ou seja, quanto mais jovem, pior o prognóstico da doença.

A opção entre os regimes quimioterápicos, a hormonioterapia ou ambos se dará de acordo com a mensuração do risco de cada paciente, levando-se em conta, além da idade, o estadiamento clínico, a intervenção cirúrgica, os achados anatomopatológicos e o perfil imuno-histoquímico. Este último, anteriormente caracterizado por fornecer somente os receptores hormonais, nos fornece um verdadeiro detalhamento das características do tumor.

Atualmente, temos disponível no Hospital de Clínicas de Porto Alegre os seguintes fatores prognósticos:

- No laudo anatomopatológico - número de linfonodos envolvidos, tamanho do tumor, grau nuclear e grau histológico, invasão vascular, perineural e linfática peritumoral;
- Complementares: determinação dos receptores hormonais para estrógeno e progesterona, p53 (proteína envolvida na regulação transcricional das células) e pesquisa de angiogênese (capacidade do tumor em criar vasos para seu interior, facilitando a sua nutrição).

Recentemente, algumas observações retrospectivas baseadas em estudos clínicos demonstraram que regimes quimioterápicos com antraciclina foram superiores aos que não continham adriamicina no tratamento de tumores com super-expressão do receptor transmembrana HER-2/neu (ou c-erbB-2) (29,30). Este fator prognóstico ainda não está

Tabela 5. Estadiamento clínico do câncer de mama por gruposa

0	Tis	N0	M0
I	T1 ^a	N0	M0
II A	T0	N1	M0
	T1 ^a	N1	M0
	T2	N0	M0
II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
III A	T0	N2	M0
III B	T1 ^a	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	qq N	M0
IV	qq T	N3	M0
	qq T	qq N	M1

^a Ver Tabela 1 para definição do Sistema TNM; qq T - qualquer T; qq N - qualquer N;

UICC, 1989.

disponível no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, assim como a identificação da melhor técnica para sua determinação também é discutível.

O uso dos taxóides como tratamento adjuvante do CM foi recentemente aprovado pela *Federal Drug Administration* (FDA), mas ainda não faz parte da rotina do nosso Serviço. Exceção aqueles casos em que foi usado regime neo-adjuvante com adriamicina e a

paciente tenha apresentado um pobre resultado ou esgotado os ciclos pré-operatórios de adriamicina e tenha doença maciça na axila. Nestes casos, usamos o paclitaxel, que é padronizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

O tratamento adjuvante seqüencial com taxóides tem demonstrado eficácia no aumento do intervalo livre de doença em pacientes com CM axila positiva (17).

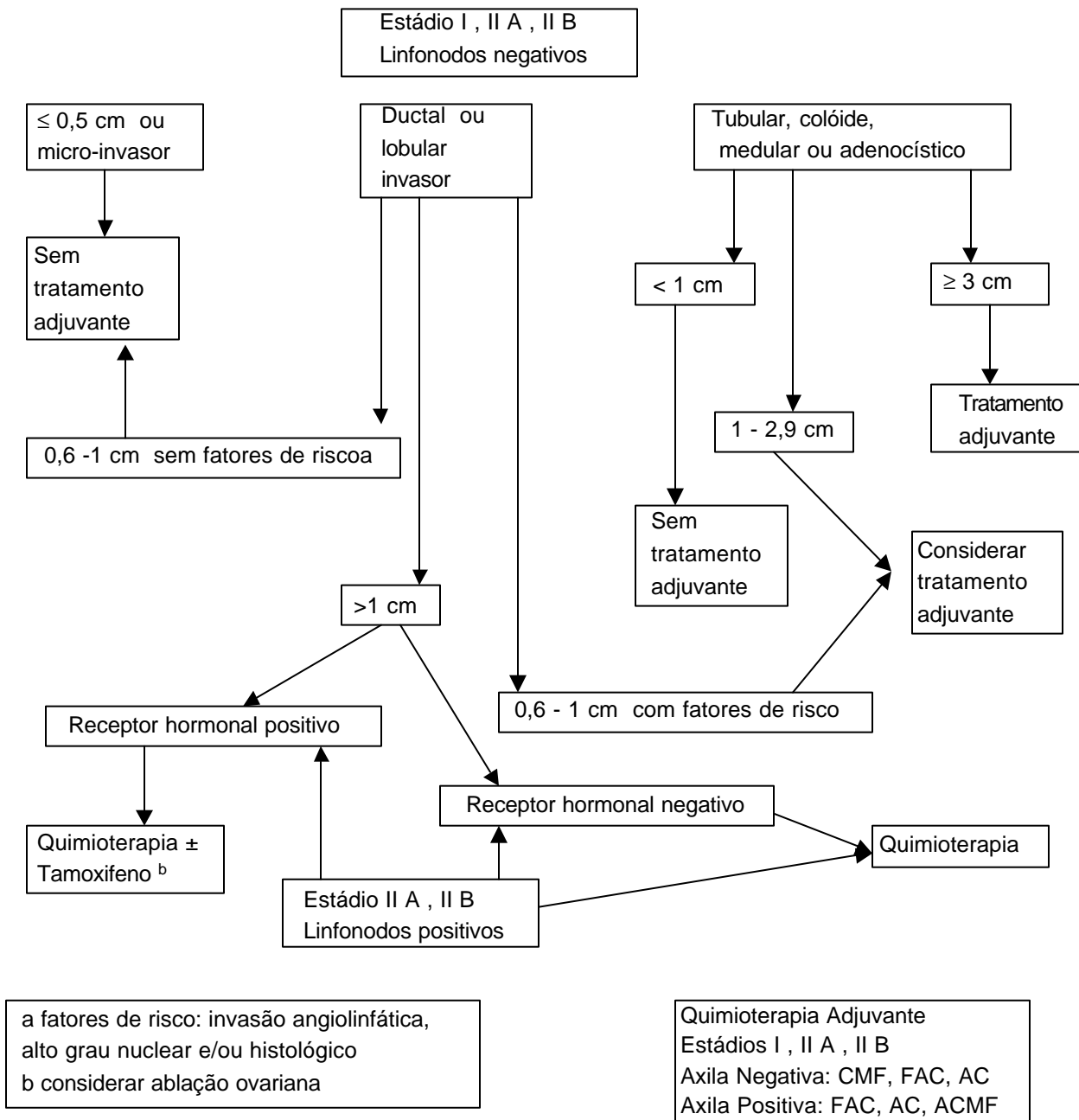


Figura 2. Tratamento sistêmico adjuvante para estádios iniciais do câncer de mama.

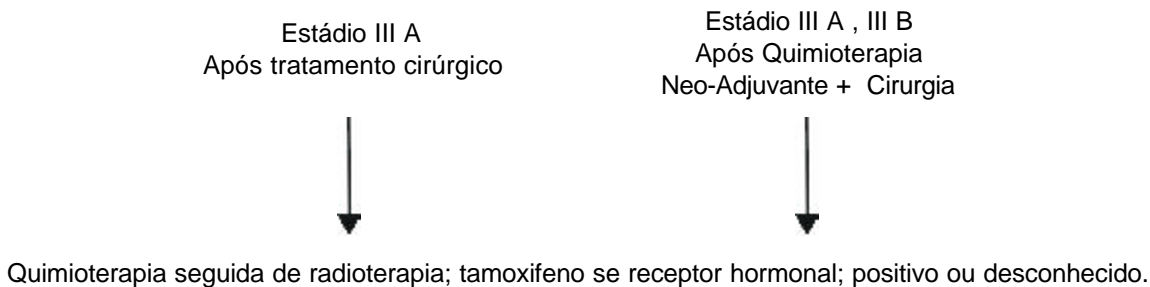


Figura 3. Tratamento adjuvante do câncer de mama localmente avançado.

Referências

1. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil em 2001. INCA - Ministério da Saúde. Disponível de URL: <http://www.inca.org.br>
2. Fischer B. The evolution of paradigms for the management of breast cancer: a personal perspective. *Cancer Res* 1992;52:2371-83.
3. Mamounas EP. Personal communication. In: Hortobagyi GN, Hudis CA, Mamounas EP, Perez EA, Sledge Jr GW, Winer EP, editors. Significant advances in adjuvant therapy for breast cancer. Bristol-Myers Squibb Company; 1999.
4. Mamounas EP. Historical perspective. Importance of systemic therapy. In: Hortobagyi GN, Hudis CA, Mamounas EP, Perez EA, Sledge Jr GW, Winer EP, Editores Significant advances in adjuvant therapy for breast cancer. Bristol-Myers Squibb Company; 1999.
5. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339:974-84.
6. Fleming ID, Cooper JS, Hensos DE, et al, editors. AJCC staging manual, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 1997.
7. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1601-8.
8. Carlson RW, Goldstein LJ, Gradishar WL, et al. Update of the NCCN guidelines for treatment of breast cancer. *Oncology* 1997;11(11A):199-220.
9. Hortobagyi GN, Hudis C, Winer E, Perez E, Sledge G. Personal Communication. March 1999. In: Hortobagyi GN, Hudis CA, Mamounas EP, Perez EA, Sledge Jr GW, Winer EP. Significant advances in adjuvant therapy for breast cancer. Bristol-Myers Squibb Company; 1999.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;352:930-42.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 women. *Lancet* 1992;339:1-15,71-85.
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomized trials. *Lancet* 1996;348:1189-96.
14. Buzzoni R, Bonadonna G, Valagussa P, Zambetti M. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin plus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in the treatment of resectable breast cancer with more than three positive axillary nodes. *J Clin Oncol* 1991;9:2134-40.
15. Fischer B, Dignam J, Mamounas EP, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond C, et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: eight year results from National Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B - 13 and first report of findings from NSABP B - 19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996;14:1982-92.
16. NSABP B - 23 . Estudo em andamento. <http://www.nsabp.pitt.edu>
17. Henderson IC, Berry D, Demetri G, Cirincione C, Goldstein L, Martino S, et al. Improved disease free (DFS) and overall survival (OS) from the addition of sequential paclitaxel (T) but not from the escalation of doxorubicin (a) dose level in the adjuvant chemotherapy of patients (pts) with node-positive primary breast cancer (BC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:101a.
18. Fischer B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the NSABP B - 15. *J Clin Oncol* 1990;8:1483-96.
19. Fischer B, Anderson S, Wickerham DL, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from NSABP B - 22. *J Clin Oncol* 1997;15:1858-69.
20. Wolmark N, Fischer B, Anderson S. The effect of increasing dose intensity and cumulative dose of adjuvant cyclophosphamide in node positive breast cancer: results of NSABP B-25. *Breast Cancer Res Treat* 1997;46(Suppl 26);Abstract 16.

21. Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, Hellman S, editors. Diseases of the breast. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996.
22. Menke CH, Biazús JA, Xavier NL, Cavalheiro JA, et al, editors. Rotinas em Mastologia. Porto Alegre: Artes Médicas Sul; 2000.
23. Fischer B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1529-42.
24. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Saint Gallen's International Consensus Panel. Switzerland, Feb,2001.
25. Kennedy MJ. Systemic therapy for breast cancer. *Curr Opin Oncol* 1997;9(6):532-9.
26. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, Zee B, Fine S, Pater J. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol* 1996;14:2731-7.
27. Gage I, Harris J. Radiation therapy and breast cancer. *Curr Opin Oncol* 1997;9(6):527-31.
28. American Society of Clinical Oncology: Recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1997;15:2149-56.
29. Thor AD, Berry DA, Budman DR, et al. erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1346-60.
30. Paik S, Bryant J, Park C, et al. erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1361-70.

Reabilitação em câncer de mama

Eliane G. Rabin¹

A reabilitação é um processo dinâmico que atua em diferentes momentos da vida da mulher com câncer de mama e de sua família, promovendo a melhor qualidade de vida, abordando todas as necessidades básicas da paciente e estimulando o retorno às atividades habituais o mais breve possível.

Este processo é desenvolvido através de objetivos diferentes em cada situação e compartilhado com a equipe multidisciplinar que cuida destas pacientes, minimizando as conseqüências físicas e psicológicas causadas pela doença. A reabilitação deve iniciar no momento do diagnóstico e terminar com o desfecho de morte.

Unitermos: Reabilitação; qualidade de vida; recidiva.

Rehabilitation and breast cancer

Rehabilitation is a dynamic process that involves different periods of the life of women with breast cancer and of their family. It allows for improved quality of life with an approach on all basic needs of patients and stimulation towards resuming habitual activities as soon as possible. The process of rehabilitation is carried out with different objectives for different situations; it is shared by a multidisciplinary team of professionals that is responsible for the patients in order to minimize physical and psychological consequences of the disease. Rehabilitation should start at the moment of diagnosis and end only in cases of death.

Key-words: rehabilitation, quality of life, recurrence.

Revista HCPA 2001;21(2):217-218

Introdução

A reabilitação é um processo dinâmico que acontece em diferentes momentos da vida da mulher com câncer de mama e de sua família, promovendo a melhor qualidade de vida, abordando todas as necessidades básicas da paciente e estimulando o retorno às atividades habituais o mais breve possível (1).

Este processo é desenvolvido através de objetivos diferentes em cada situação e compartilhado com a equipe multidisciplinar que cuida destas pacientes, minimizando as conseqüências físicas e psicológicas causadas

pela doença (2). A reabilitação deve iniciar no momento do diagnóstico e terminar com o desfecho de morte. O câncer de mama causa um grande impacto e se manifesta através de sentimentos de medo, ansiedade, depressão, confusão, confronto, raiva e perda da confiança, vividos não só pela paciente como também pela equipe que a assiste (3). Por equipe entende-se um grupo de profissionais da saúde que trabalham de maneira horizontal, somando conhecimentos, respeitando os limites de cada um, entendendo o ser humano com um ser dinâmico e integral que não pode ser dicotomizado, buscando construir juntos

¹ Serviço de Mastologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

uma identidade que tenha como fator comum o respeito à vida tanto do paciente quanto de sua família.

Em nossa cultura, o câncer está intrinsecamente relacionado à morte e sofrimento e é percebido como uma punição por algo desonroso. Nesse momento, cabe trabalhar o diagnóstico como algo real, ajudando a paciente a tolerar o estresse e a angústia, otimizando a independência, estimulando a adesão ao tratamento através da informação, educação, suporte e solução de problemas (4).

Durante os tratamentos se faz necessário trabalhar os conceitos de cura, como obtenção da saúde e remoção da doença, e de cuidado, no sentido de que a equipe se importa com a recuperação precoce das suas pacientes, percebendo-as como seres únicos em seu próprio contexto. É fundamental estar atento às mudanças corporais, incapacidade funcional, problemas emocionais que se estabelecem nas suas relações pessoais, estimulando uma comunicação clara e precisa com a equipe, promovendo o melhor cuidado possível com a menor interrupção da vida diária. Após a cirurgia, a paciente é estimulada para fazer movimentos supinos com o membro superior do lado operado, encerrados quando o braço alcança seu total movimento. Também é orientada sobre os cuidados de prevenção do linfedema. Quando este se instala, o tratamento envolve, além da terapia medicamentosa, cuidados com a pele afetada, drenagem linfática manual ou com aparelho, compressão com luva elástica e exercícios próprios para este problema. O seguimento destes casos é trimestral, observando-se as medidas do braço, antebraço e punho comparando-as com o membro superior contralateral (5).

Neste momento, o trabalho de recuperação está voltado para o resgate do estado saudável da paciente, fazendo-a recordar quem ela é e qual o seu significado na comunidade.

Durante a remissão, existe uma necessidade de confiança no próprio corpo por medo da recorrência, para não sentir-se traído e então hipervigilante sobre a sua saúde, necessidade de voltar ao normal por medo de abandono e para ajudar outras pessoas com o mesmo problema, redefinindo papéis e estabelecendo objetivos e aspirações (4,5).

Na recidiva, se estabelece a perda da confiança na equipe e de esperança na própria vida, provocando sentimentos de alienação, de perda de controle e a busca de um significado para o acontecimento. Os objetivos aqui são preparar o paciente para novos tratamentos, auxiliando-o no ajuste de uma dependência progressiva, integrando-o à família nesta nova realidade, trabalhando as dificuldades com base no conceito de Esperança, que é uma expectativa maior que zero para atingir um objetivo (4,5).

Já na terminalidade, existe o real confronto com a morte e com isto o medo do abandono, podendo provocar no paciente um afastamento de seus familiares através de um comportamento auto-destrutivo ou a necessidade de falar sobre as suas fantasias em relação a sua morte, dor e sofrimento, perdas e por fim a aceitação de seu estado. Trabalha-se, aqui, estimulando as relações interpessoais, possibilitando o acesso às opções de tratamento e cuidado possíveis, estimulando a consciência do valor da pessoa e oferecendo suporte para o luto da família (6).

O programa de reabilitação é desenvolvido tanto em nível individual quanto em grupo. No grupo, o enfoque é desenvolver a auto-estima abalada com a doença, fortalecendo a vontade de viver, buscando objetivos para continuar vivo, ensinar a lidar com a emoção e com o corpo e estimular a co-responsabilidade pelo tratamento e recuperação. Este grupo é para mulheres com câncer de mama e é desenvolvido em oito encontros de uma hora (5).

O sucesso deste trabalho depende da continuidade do cuidado que se estabelece na equipe e para a equipe, para o paciente e sua família.

Referências

1. Denton S, editor. Breast Cancer Nursing. London: Chapman & Hall; 1996.
2. Rabin EG, Funghetto SN. Câncer de mama: tratamentos e cuidados. Porto Alegre, 1998.
3. Deitos F, et al. Estresse, câncer e imunidade. Santa Maria: Kaza do Zé; 1997.
4. Holland JC, editor. Psycho-oncology. New York: Oxford University Press; 1998.
5. Freitas F, et al. Rotinas em ginecologia. 3rd ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997.
6. Walsh F, McGoldrick M. Morte na família: sobrevivendo às perdas. Porto Alegre: Artes Médicas; 1998.

Carcinoma *in situ*: revisão

Jorge V. Biazús¹, Fernando Schuh²

O carcinoma ductal in situ (CDIS) compreende um grupo de lesões biologicamente e morfológicamente heterogêneo. A sua incidência vem crescendo principalmente devido aos programas de rastreamento por mamografia, o que contribuiu para o aumento do seu diagnóstico entre pacientes assintomáticas. O achado mais freqüente é de microcalcificações. Quando adequadamente tratados, o prognóstico é excelente. O tratamento do CDIS, entretanto, permanece controverso. O objetivo do tratamento é o controle local e a prevenção da progressão para carcinoma invasor. A mastectomia provavelmente representa um tratamento agressivo especialmente para lesões pequenas e detectadas unicamente por mamografia. Há evidências que a cirurgia conservadora da mama é efetiva para o tratamento de pacientes com CDIS. A radioterapia complementar à tumorectomia diminui significativamente o risco de recorrência local. Há a necessidade de esclarecimento quanto à incidência da recidiva local e suas implicações sempre que a paciente e seu médico decidirem por tratamento conservador. Somado a isso, é essencial salientar o excelente prognóstico independente da abordagem cirúrgica realizada.

Unitermos: Carcinoma ductal in situ; fatores prognósticos; tratamento.

Carcinoma in situ: a review

Ductal carcinoma in situ (DCIS) is a biologically and morphologically heterogeneous disease. The incidence of DCIS is increasing mainly due to programs of screening mammography, which result in increased diagnosis of the disease in asymptomatic patients. The most common finding is of calcifications on mammography. When treated appropriately, the prognosis of DCIS is excellent. Optimal treatment for DCIS, however, remains controversial. The objective of the treatment of patients with DCIS is to control the local disease and prevent subsequent development of invasive cancer. Mastectomy probably represents an aggressive approach in a substantial number of patients, especially those with small, mammographically detected lesions. There is evidence that breast conservation therapy is an effective alternative in the handling of patients with DCIS. The use of radiotherapy after lumpectomy significantly decreases the risk for local recurrence. If the patient and her surgeon are in agreement about using breast conservation therapy, it is necessary to understand incidence and implications of local recurrence. Moreover, it is also important to underscore the excellent prognosis independently of the surgical approach used.

Key-words: Ductal carcinoma in situ; prognostic factors; treatment.

Revista HCPA 2001;21(2):219-224

¹ Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Mastologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

² Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Rua Riachuelo 860/601, CEP 90010-272, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3227-7217; e-mail: fernandoschuh@hotmail.com

Introdução

Carcinoma *in situ* constitui um conjunto de lesões da mama caracterizado pela proliferação de células neoplásicas limitadas pela membrana basal, isto é, ausência de invasão do estroma (1,2). São divididos em 2 grandes grupos por terem apresentação clínica e morfológica distintas: o carcinoma ductal *in situ* e o carcinoma lobular *in situ*.

O carcinoma lobular *in situ* foi descrito por Foote & Stewart em 1941, mas a terminologia é considerada imprópria, devido ao caráter de risco desta lesão. É reconhecido como um indicador biológico de aumento de risco para o desenvolvimento de um tumor invasor; é caracterizado por multicentricidade e bilateralidade. Geralmente, seu diagnóstico se faz por um achado ocasional de biópsia ou peça de mamoplastia (1,2). Não tem expressão ao exame clínico, nem pode ser identificada à macroscopia de peça cirúrgica (1). O acompanhamento das pacientes é considerado fundamental, tendo em vista que em 25% dos casos poderá haver associação com carcinoma invasivo da mesma mama ou da mama contralateral, mesmo que tardiamente. Esta revisão se deterá principalmente ao carcinoma ductal *in situ* em razão de ser a lesão de maior impacto clínico entre os carcinomas não-invasores de mama.

O carcinoma ductal *in situ* ou intraductal (CDIS) corresponde a um grupo heterogêneo de lesões com variado potencial de malignidade. Em razão disto, permanece ainda grande controvérsia quanto à classificação e ao tratamento (2).

A incidência de CDIS aumentou nos últimos anos. Na década de 80, correspondia a 2% dos novos casos de câncer de mama (3); atualmente, corresponde a 25 - 30% nos países desenvolvidos. O aumento também se explica pelo aprimoramento das técnicas mamográficas e pela introdução de programas de rastreamento por mamografia para detecção de lesões precoces, não palpáveis em mulheres após 40 anos de idade (1,2).

Patologia

O CDIS é caracterizado pela proliferação de células epiteliais malignas no interior do sistema ducto-lobular, sem evidência, no entanto, de invasão do estroma circunjacente (1,2,4).

Dentre as possibilidades de classificação, é aceito para fins práticos subdividi-lo em 2 subgrupos: o tipo comedo – crescimento sólido intra-epitelial e presença de necrose central –, e tipo não-comedo – com padrão arquitetural cribiforme, micropapilar, papilar e sólido (4). A preferência por esta classificação é baseada na observação de que o tipo comedo mostra-se mais maligno citologicamente, é mais associado com microinvasão e mais freqüentemente exhibe marcadores biológicos indicativos de alto grau de malignidade que os demais tipos não-comedo (5). Lesões comedonianas freqüentemente são receptores estrogênio negativos, apresentam alto índice proliferativo, exibem aneuploidia, superexpressão do oncogene HER-2/ neu (c-erbB2), mutação do gene supressor p53 e angiogênese no estroma adjacente (5). Outra diferença entre os 2 subgrupos refere-se à extensão da lesão quando avaliada sob ponto de vista mamográfico (microcalcificações) e histopatológico. A extensão mamográfica das calcificações nas lesões não-comedonianas pode subestimar aquela da avaliação do espécime cirúrgico quando o estudo mamográfico não for complementado por magnificação (6,7). Apesar desses achados, esta classificação é limitada e representa uma simplificação da questão, pois a coexistência destas lesões e diferenças em comportamento biológico dentro dos subgrupos ocorre com certa freqüência (1).

O diagnóstico diferencial entre CDIS e hiperplasia ductal atípica pode ser uma tarefa árdua para o patologista, principalmente com lesões não-comedonianas. A distinção de CDIS com lesões francamente invasoras também pode não ser percebida. O carcinoma lobular *in situ*, em raras ocasiões, pode não ser facilmente diferenciado do CDIS, assim como pode coexistir na mesma mama ou unidade ducto-lobular (1).

Apresentação clínica

A apresentação clínica mais comum do CDIS é através de achados anormais em mamografias, expressos como lesões não palpáveis (8). Apenas 10% dos pacientes apresentam-se com massas palpáveis. Mais de 80% dos casos manifestam-se como microcalcificações com ou sem distorção dos tecidos circunjacentes (7). No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, foi observado que 85,7% dos CDIS diagnosticados a partir de agulhamentos de lesões impalpáveis de mama, no período de março de 1996 a setembro de 2000, apresentavam-se unicamente com microcalcificações (9). Multicentricidade é rara, e quando verdadeiramente presente ocorre nas lesões micropapilares (7,10). Aproximadamente 50% dos casos mostram um padrão de crescimento contínuo no interior dos ductos. A descontinuidade (*gap*) tem menos de 5 mm de extensão em 82% dos casos e depende das características de diferenciação celular. Das lesões indiferenciadas, 90% crescem em um padrão contínuo sem *gaps*, enquanto 30% daquelas bem diferenciadas mostram o mesmo comportamento (1).

Em 1/3 dos comedos e em 25% das lesões com 2,5 cm ou mais de extensão ocorre invasão oculta (1). Os linfonodos axilares podem estar comprometidos em até 1% dos casos, o que expressa possivelmente aqueles em que houve invasão oculta ou amostragem incompleta da lesão (2,11,12). Os casos de CDIS diagnosticados a partir de lesões impalpáveis em uma série de 189 casos não demonstrou metástases na dissecação axilar (1).

Tratamento

O estreito entendimento entre o médico e a paciente, a consciência do risco, o tipo histológico e as condições de seguimento são fatores a considerar na tomada da decisão e norteiam a indicação terapêutica (1). O tratamento envolve desde excisão isolada, excisão seguida por radioterapia até a mastectomia (1,2). Mastectomia simples é um tratamento curativo em 98% das pacientes com CDIS, diagnosticado através de lesões palpáveis ou mamografia (1). Apesar de ser

altamente efetiva, a mastectomia simples é uma abordagem agressiva para lesões que podem não progredir a carcinoma invasor. Associado a isso, parece um contra-senso que pacientes com carcinoma invasor em estágios iniciais possam submeter-se à cirurgia com preservação da sua mama enquanto pacientes com CDIS devam ir à mastectomia. A tendência atual é encontrar uma alternativa dentro do tratamento conservador com manejo menos agressivo localmente e, em especial, não mutilante (1). Em razão disso, a cirurgia conservadora vem se tornando o tratamento mais utilizado no manejo do CDIS (11,12).

São indicações para uma terapêutica mais agressiva: contra-indicação à radioterapia, tumores multicêntricos, microcalcificações difusas, impossibilidade ou incerteza de obter margens livres na cirurgia, indisponibilidade de tratamento radioterápico complementar e desejo da paciente (2). O tratamento conservador tem sua indicação nos casos de resultado estético aceitável, margens livres e adequadas (idealmente 10 mm), acesso à radioterapia complementar, padrão mamário favorável a seguimento clínico e mamográfico e consciência do risco por parte da paciente e do médico (2).

O tratamento mais aceito é a cirurgia conservadora seguida de radioterapia (11-15).

Fischer et al. em 1993, através dos resultados do protocolo NSABP B17, mostraram que a adição de radioterapia complementar associou-se com redução significativa na recidiva local global (84,4% x 73,8%, $P = 0,001$), bem como reduziu significativamente o número de recorrência na forma de carcinoma invasor (10,5% x 2,9%, $P < 0,001$). Neste estudo, incluíram-se 818 mulheres com diagnóstico de CDIS, alocadas randomicamente para tratamento com tumorectomia isolada ou tumorectomia e radioterapia complementar (50Gy) acompanhadas por um período de seguimento de 5 anos (11).

Uma análise subsequente, realizada por Fischer em 1998 e 1999, com atualização dos dados para o período de 8 anos de seguimento, confirmou os resultados anteriores, além de definir como fator preditivo para recorrência o grau de lesão tipo comedo presente no

Tabela 1. Índice prognóstico de Van Nuys

	Escore 1	Escore 2	Escore 3
Tamanho do tumor (mm)	< ou = 15	16 - 40	> ou = 41
Margem (MM)	> ou = 10	1 - 9	< ou = 1
Classificação	Grau 1 - 2	Grau 1 - 2	Grau 3
	Sem comedonecrose	Com comedonecrose	Com comedonecrose

espécime cirúrgico (16).

O uso de tamoxifeno, conforme estudo realizado por Fischer em 1999, reduz a taxa de recorrência ipsilateral, bem como a ocorrência de novo tumor contralateral e, ainda, reduz a recidiva na forma de carcinoma invasor (17). A recomendação é, portanto, o emprego de tamoxifeno por 5 anos como tratamento complementar (2).

A linfadenectomia axilar é desnecessária visto que não tem papel terapêutico nem adiciona informação relevante no manejo do CDIS (2,18).

A recorrência locorregional em paciente com CDIS tratados com tumorectomia e radioterapia é similar a daqueles pacientes com carcinoma invasor em estágio inicial tratados com cirurgia conservadora, porém o tempo para recorrência locorregional é significativamente mais longo em pacientes com CDIS (15). Pacientes com CDIS tratados com tumorectomia e radioterapia necessitam de acompanhamento clínico e radiológico rigoroso mantidos por toda a vida em razão da recidiva local ser a maior ameaça a essas pacientes, especialmente na forma de doença invasora (50% dos casos de recorrência) (19,20).

Vários autores (21-29) têm relatado que o grau nuclear, a presença ou não de comedonecrose, o tamanho do tumor e o limite das margens são importantes fatores preditivos para recorrência após manejo primário conservador.

Na tentativa de padronizar condutas foram adotado os parâmetros do Índice Prognóstico de Van Nuys (IPVN) propostos por Silverstein et al. em 1996 (30) (tabela 1).

Este índice divide as categorias em relação ao baixo risco (3-4), grau intermediário (5-7) e ao alto risco (8-9) de recorrência após tratamento conservador. É um importante instrumento para avaliação no tratamento do CDIS e deve ser utilizado para melhorar os índices de sucesso cirúrgico bem como a sobrevida das pacientes (2,30).

Silverstein et al. (30) verificaram em 1996 que quando o IPVN era de valor 3 ou 4, a taxa de recorrência local não diferiu se a retirada do tumor foi complementada ou não por radioterapia. Pacientes com escore 5, 6 ou 7 tiveram nítido benefício com acréscimo de radioterapia complementar à tumorectomia, e pacientes com escore de 8 ou 9 apresentaram altas taxas de recorrência, indicando assim mastectomia como melhor opção terapêutica. O IPVN, por incluir margem cirúrgica de segurança entre seus parâmetros, permite que o tratamento cirúrgico influencie decisivamente na redução do escore. É possível, assim, reduzir o escore através da reexcisão ou ampliação de margens nos casos de margens pontuadas com 2 ou 3 no IPVN. Dessa forma, um paciente com escore 8 ou 9 poderia mudar de faixa de risco, realizando assim um tratamento conservador com baixo risco de recidiva local (2).

A associação da idade com o risco de recorrência local após cirurgia conservadora vem sendo demonstrada em vários estudos (31-32). Em razão disto, recentemente vem sendo proposto uma modificação do IPVN, acrescentando-se a idade como um dos parâmetros de pontuação. Pacientes jovens receberiam escore maior em relação a pacientes com idade mais avançada por apresentarem maior recorrência local.

Quanto ao manejo do carcinoma lobular *in situ*, está definido que não é preciso realizar abordagem cirúrgica, e não estão indicadas radioterapia nem quimioterapia. Pacientes portadoras destas lesões apresentam redução significativa na taxa de câncer com o uso de tamoxifeno. Após o diagnóstico, deve-se realizar controle clínico semestral e mamografias anuais (2).

Conclusão

O CDIS está entre as lesões de mama mais estudadas na atualidade, frente ao aumento de incidência de seu diagnóstico às custas dos programas de detecção precoce do câncer de mama através da mamografia de rotina após os 40 anos.

O seu tratamento visa o controle local e prevenção da evolução a carcinoma invasor. Sempre que possível, o tratamento conservador é indicado, e deve ser complementado com radioterapia. Quando indicado mastectomia, procura-se considerar sempre a possibilidade de realizar a reconstrução mamária imediata. Toda paciente deve ser orientada para o uso de tamoxifeno adjuvante com o objetivo de diminuir a recorrência local e recidiva na forma de câncer invasor.

O IPVN vem como uma proposta para selecionar grupos de paciente com maior ou menor risco de recorrência e dessa forma estabelecer uma padronização de conduta.

Apesar do CDIS apresentar um excelente prognóstico independente da abordagem terapêutica, a maior ameaça desta lesão é a possibilidade de recidiva local, principalmente se na forma de doença invasora. O sucesso do tratamento é assegurado através da avaliação clínica e mamográfica periódica, assim como do adequado entendimento da paciente sobre a incidência de recidiva local e suas implicações

Referências

1. Morrow M, Schnitt SJ, Harris JR. In situ carcinoma. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, editors. Diseases of the breast. New York: Lippincott-Raven; 1996. p. 355-73.
2. Menke CH, Biazús JV, Xavier NL, Cavalheiro JA, et al. Carcinoma ductal in situ e lesões de alto risco. In: Menke CH, Biazús JV, Xavier NL, Cavalheiro JA, et al, editors. Rotinas em Mastologia. Porto Alegre: Artes Médicas; 2000. p. 87-93.
3. Rosner D, Bedwanii RN, Vana J, et al. Noninvasive breast carcinoma results of a national survey by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1980;192:139-47.
4. Rosen PP, Oberman H. Tumors of the mammary gland. Washington (DC): Armed Forces Institute of Pathology; 1993.
5. Silverstein MJ, Waisman JR, Gamagami P, Gierson ED, Colburn WJ, Rosser RJ, et al. Intraductal carcinoma of the breast (208 cases): clinical factors influencing treatment choice. *Cancer* 1990;66:102-8.
6. Holland R, Hendricks J, Verbeek AL, Mravunac M, Schuurmans Stekhoven JH. Extent, distribution, and mammographic/histological correlation of the breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1990;335:519-22.
7. Holland R, Hendricks J. Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: mamographic-pathologic correlation. *Semin Diagn Pathol* 1994;11:181-92.
8. Silverstein M, Gamagani P, Colburn WJ, Gierson ED, Rosser RJ, Handel N, et al. Non-palpable breast lesions: diagnosis with slightly over-penetrated screen-film mamography and wire-directed biopsy in 1014 cases. *Radiology* 1989;171:633-8.
9. Cericatto R, Bittelbrum F, et al. Lesões mamárias impalpáveis: correlação mamográfica e diagnóstico histo-patológico em 226 casos de agulhamento dos Serviços de Mastologia e Radiologia no HCPA-RS. 2001.
10. Lagios MD, Westdahl PR, Margolin FR, Rose MR. Duct carcinoma in situ: relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short term treatment failures. *Cancer* 1982;50:1309-14.
11. Fischer B, Constantino J, Redmond C, Fischer E, Margolese R, Dimitrov N, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy in the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993;328(22):1581-6.
12. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson N, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with

- localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993;328(22):1587-91.
13. Hepp R, Baeza MR. Conservative treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Rev Med Chil* 1999;127(11):1345-50.
 14. Winchester DP, Jeske JM, Goldschmidt RA. The diagnosis and management of ductal carcinoma in situ of the breast. *CA Cancer J Clin* 2000;50(3):184-200.
 15. Mirza NQ, Vlastos G, Meric F, Sahin AA, et al. Ductal carcinoma in situ: long-term results of breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2000;7(9):656-64.
 16. Fischer B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Constantino J, Poller W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from the National surgical adjuvant breast and bowel project B-17. *J Clin Oncol* 1998;16(2):441-52.
 17. Fischer B. Tamoxifen in the treatment of intraductal breast cancer: National surgical adjuvant breast and bowel project B-24 randomized controlled trial. *Lancet* 1999;353:1993-2000.
 18. Silverstein MJ, Gierson ED, Colburn WJ, Rosser RJ, Waisman JR, Gamagami P. Axillary lymphadenectomy for intraductal carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172(3):211-4.
 19. Amichetti M, Caffo O, Ricchetti A, Zini G, Rigon A, Antonello M, et al. Ten-year results of treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast conservative surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 1997;33(10):1559-65.
 20. Warnberg F, Bergh J, Holmberg L. Prognosis in women with a carcinoma in situ of the breast: population-based study in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8(9):769-74.
 21. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, Silver B, Recht A, Troyan SL, et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996;78(9):1921-8.
 22. Hetelekidis S, Collins L, Silver B, Manola J, Gelman R, Cooper A, et al. Predictors of local recurrence following excision alone for ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1999;85(2): 427-31.
 23. Fischer ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Constantino J, Fischer B, Paik S, et al. Pathologic findings from the National surgical adjuvant breast and bowel project (NSABP): eight-year update of protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer* 1999;86(3):429-38.
 24. Warnberg F, Yuen J, Holmberg L. Risk of subsequent invasive breast cancer after breast carcinoma in situ. *Lancet* 2000;355(9205):724-5.
 25. Weng EY, Jullard GJ, Parker RG, Chang HR, Gornbein JA. Outcomes and factors impacting local recurrence of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 2000;88(7):1643-9.
 26. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast: evolving perspectives. *Cancer Treat Rev* 2000;26(2):103-25.
 27. Wang H, Jepsen PW, Karesen R, Thoresen SO. Ductal carcinoma in situ of the breast: a review of diagnosis, treatment and outcome in a hospital-based Norwegian series. *Acta Oncol* 2000;39(2):131-4.
 28. Goldstein NS, Kestin L, Vicini F. Intraductal carcinoma of the breast: pathologic features associate with local recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Am J Surg Pathol* 2000;24(8):1058-67.
 29. Ringberg A, Idvall I, Ferno M, Anderson H, Anagnostaki L, Boiesen P, et al. Ipsilateral local recurrence in relation to therapy and morphologic characteristics in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2000;26(5): 444-51.
 30. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996;77(11):2267-74.
 31. Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS, Chen PY, Pettinga J, Frazier RC, et al. Impact of young age on outcome in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2000;18(2):296-306.
 32. Goldstein NS, Vicini FA, Kestin LL, Thomas M. Differences in the pathologic features of ductal carcinoma in situ of the breast based on patient age. *Cancer* 2000;88(11):2553-60.

Manejo da mastalgia

**Carlos H. Menke¹, Simone Ruaro², Luciana Miele², Jorge V. Biazús²,
José A. Cavalheiro², Nilton L. Xavier², Eliane G. Rabin²,
Ana C. Bittelbrunn², Rodrigo Cericatto²**

Mastalgia ou dor mamária é um sintoma comum tanto em clínicas especializadas quanto na atenção primária. Na maioria dos casos é condição auto-limitada que não requer outro tratamento senão esclarecimento e tranquilização. Em poucos casos, no entanto, mastalgia severa, prolongada, cíclica ou não, pode levar a distúrbios social, sexual e profissional sérios para a paciente. Primeiramente, o clínico deve estabelecer se a patologia é de fato de origem mamária, ou extramamária, para após quantificar tal queixa e estabelecer tratamento farmacológico, ou não. Em média, apenas 3% das pacientes com mastalgia requerem tratamento medicamentoso. Neste estudo, fez-se revisão das principais causas de dor mamária e dos tratamentos farmacológicos mais importantes disponíveis no momento.

Unitermos: Mastalgia, dor mamária.

Treatment of breast pain

Breast pain is a common problem in the setting of both primary care and specialized breast treatment clinics. For the majority of women, breast pain is a self-limiting condition that requires no treatment other than reassurance. Nevertheless, in a few cases, severe, prolonged cyclical or noncyclical breast pain may affect social, sexual, and work aspects of the patient's life. Firstly, when confronted with patients complaining of breast pain, physicians must determine whether it is of mammary or extramammary source. If the problem originates from the breast itself, further management depends on its nature, severity, and duration. In average, only 3 per cent of patients complaining from breast pain require pharmacological treatment. In this study, we reviewed the main aspects of breast pain, its etiology, and its pharmacological treatment.

Key-words: Mastalgia, breast pain.

Revista HCPA 2001;21(2):225-228

Introdução

Mastalgia ou dor mamária é um sintoma comum, afetando mais de 70% da população feminina em alguma época de sua vida (1). A mastalgia pode ocorrer regularmente por anos,

até a menopausa, podendo interferir nas atividades usuais. Permanece pobremente caracterizada e subdescrita, mas está entre as mais frequentes razões de consulta mastológica na prática geral. Isto também se

¹ Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Mastologia. CEP , Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3316-8232 / 3316-8569;Correio eletrônico: menke@portoweb.com.br

² Serviço de Mastologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

deve ao aumento da incidência de câncer de mama e à possibilidade de que a mastalgia seja indicador da doença na cultura popular.

Avaliação da dor mamária

Os itens mais importantes na avaliação e tratamento da dor mamária são: história completa, exame físico e avaliação radiológica.

A anamnese deve iniciar através da história, que inclui hábitos dietéticos, uso recente de novas medicações e relato de estresse. Perguntar sobre o tipo de dor, relação com a menstruação, localização da dor e presença de outros problemas médicos.

O exame físico compreende a inspeção estática e dinâmica, palpação de todos os quadrantes da mama, das axilas e fossas supra-claviculares.

Os exames complementares como a mamografia, ultra-sonografia e citopunção serão realizados conforme indicação médica.

Depois da exclusão de câncer de mama e aconselhamento, 85% das pacientes podem ser liberadas do consultório sem tratamento específico. Em somente 15% das pacientes a dor é tão severa que afeta o estilo de vida e exige medicamentos (1).

Classificação

A mastalgia pode ser classificada em: cíclica, não cíclica e de causas não mamárias.

1. Cíclica: mais freqüente na terceira década de vida, usualmente bilateral, em ardência, mas podendo ser unilateral e aguda, com irradiação para axila e braço. Inicia 7 a 10 dias antes e vai se acentuando até o início da menstruação, quando alivia. É uma condição crônica que alivia na menopausa. Aproximadamente 10-15% das mulheres têm esse sintoma de forma severa, interferindo em sua vida normal (2);

2. Não cíclica: a partir da quarta década de vida, com duração mais curta e resolução espontânea em 50% das pacientes. Normalmente é unilateral, ocorre nos quadrantes superiores da mama e é associada com nodularidade. Sem relação com o ciclo

menstrual. Causas: ectasia ductal, necrose gordurosa, adenose esclerosante e câncer;

3. Não mamárias: costochondrites, síndrome de Tietze, radiculopatia cervical, angina, colelitíase, trauma.

Etiologia: Ainda não estabelecida. Alguns fatores são associados:

1. Fatores dietéticos: a mastalgia é menos freqüente em lugares com dieta pobre em gordura. Uma relação elevada entre ácidos graxos saturados e insaturados leva a um estado de hipersensibilidade, porque há um aumento da afinidade do receptor da mama. Isto leva à hipótese de que uma deficiência nos ácidos graxos essenciais pode afetar o funcionamento dos receptores hormonais da mama, causando dor.

2. Papel dos Hormônios: desequilíbrios hormonais propostos incluem excesso de estrógenos, deficiência de progesterona, mudanças na razão E/P, diferenças na sensibilidade dos receptores, secreção de FSH e LH, diminuição dos níveis de andrógenos e altos níveis de prolactina.

Tratamento

O manejo da mulher com dor mamária deve iniciar excluindo-se a presença de alguma patologia de base e o esclarecimento à paciente. Para pacientes com mastalgia há menos de 6 meses, há grande probabilidade de melhora da dor após esclarecimento. Se esta não ceder com manejo conservador, deve-se iniciar o tratamento farmacológico com óleo de prímula. Se a dor persistir por mais de 6 meses, pode-se iniciar o tratamento com tamoxifen. Para os casos que não respondem ao tamoxifen, há a possibilidade de mudar o tratamento para danazol ou bromocriptina. Devido aos altos índices de remissão espontânea, a dor deve estar presente por, no mínimo, 6 meses antes de se iniciar tratamento farmacológico.

O manejo conservador da mastalgia pode começar através de mudanças nos hábitos alimentares, como por exemplo, retirando da

alimentação as metilxantinas, apesar de não haver evidências científicas que comprovem benefício terapêutico na restrição de cafeína e chocolate para melhorar a mastalgia. Ao contrário, a restrição de gorduras mostra melhora significativa da dor mamária (3).

1. Óleo de prímula (ácido gama-linoleico): produz poucos efeitos colaterais, melhora significativa da dor e nodularidade. É um ácido graxo essencial que leva à redução gradual na proporção dos ácidos graxos saturados. Indicado como tratamento de primeira linha para mastalgia cíclica. Resultados semelhantes ao da bromocriptina, mas sem os efeitos colaterais. Posologia: 1 a 3g/dia por 4 meses.

2. Tamoxifên (citrato de tamoxifên): é um agente antiestrogênico que bloqueia a ação dos mesmos na glândula mamária. É a substância mais efetiva e menos tóxica disponível para o tratamento da mastalgia severa e crônica (4). A via de administração é oral, a concentração sérica máxima do fármaco se dá 4 a 7 horas após a ingestão. O metabolismo é hepático e a excreção, fecal. As reações adversas mais freqüentes são fogachos, náuseas e vômitos, que podem ocorrer em 25% das pacientes, mas raramente são tão graves que exijam a suspensão do tratamento. Com menos freqüência, ocorrem irregularidades menstruais, sangramento e corrimento vaginais, prurido vulvar e dermatite. Posologia: 10mg/dia, via oral, por 3 meses. Nos casos de redução importante da dor, a dose pode ser administrada em dias intercalados. Nas pacientes que não respondem, uma dose de 20mg por dia pode ser prescrita. Dois estudos, comparando tamoxifên 10 mg e 20 mg, demonstraram índices de respostas similares, mas efeitos colaterais reduzidos com a menor dosagem (21% versus 64%) (5,6).

3. Danazol: age inibindo os receptores de estrógeno e progesterona na mama, hipotálamo e hipófise, assim como a esteroideogênese ovariana. Há significativa melhora da dor em 93% dos casos. Efeitos adversos: náuseas, depressão, irregularidade menstrual e cefaléia, que ocorrem em 2/3 dos casos e, às vezes, pode levar à descontinuação do tratamento. Posologia: 100 mg 2x/dia por 2 meses. Se não melhorar, duplica-se a dose; se não adiantar, outra droga deve ser testada. Tempo de

tratamento: 6 meses. Estudo realizado por Powle et al., comparando a eficácia do danazol com o tamoxifên demonstrou resposta similar entre os dois fármacos mas com efeitos colaterais mais importantes com o danazol (90% versus 50%) (7). Em estudo duplo-cego conduzido por Hinton et al., 47 mulheres com mastalgia severa foram tratadas com danazol, bromocriptina ou placebo. Aquelas que receberam bromocriptina e danazol tiveram significativa melhora da dor em relação ao placebo, mas o grupo tratado com danazol demonstrou melhor resposta após medida pela escala análogo- visual de dor (8).

4. Bromocriptina: é um alcalóide do ergot derivado do ácido lisérgico. Indicado para mastalgia cíclica (menos efetiva que o danazol). A bromocriptina é apenas parcialmente absorvida pelo trato gastrointestinal (30%). Concentrações plasmáticas máximas são encontradas 1,5 a 3 horas após a administração via oral, sendo a meia-vida plasmática de 3 horas. Os efeitos colaterais estão geralmente relacionados à sua atividade como agonista dopaminérgico e incluem náuseas, vômitos e hipotensão postural. Posologia: 2,5 mg 2x/dia.

5. Gestrinona: semelhante ao danazol mas com menos para-efeitos e menor dosagem. Posologia: 2,5 mg 2x/sem por 3 meses.

6. Análogos do GnRH: é mais uma opção de tratamento, principalmente da mastalgia severa e crônica, devido aos seus paraefeitos e custo elevado. Atuam sobre a secreção das gonadotrofinas, induzindo a um estado de hipogonadismo hipogonadotrófico. Conseqüente a este estado, os ovários têm sua função suprimida. Após uma fase agonista inicial, segue-se uma dessensibilização dos receptores do GnRH, por *down-regulation*, com subsequente supressão do FSH, LH e esteróides sexuais. A via de administração pode ser subcutânea (acetato de goserelina, 3,6mg/mês), intramuscular (acetato de leuprolida, 3,75 mg/mês) ou *spray* intranasal (acetato de nafarelina, 200 mg – um *spray* – pela manhã, e outro à noite). Efeitos colaterais são os mesmos do hipoestrogenismo, além de perda óssea que é uma preocupação no uso prolongado (tempo máximo de uso de 6 meses).

7. Suspensão das medicações: verificar início

recente de drogas como hormônios (em alguns casos está indicado modificar ou até mesmo parar a anticoncepção via oral ou a adaptar a terapia de reposição hormonal) ou fenotiazidas.

8. Tratamento psiquiátrico: é improvável que doenças psiquiátricas se manifestem com mastalgia; entretanto, a mastalgia severa ou resistente pode produzir morbidade psiquiátrica.

9. Vitaminas: novos estudos têm falhado em mostrar um efeito terapêutico da vitamina E no alívio da mastalgia (9) .

10. Outros: também são citados na literatura o hormônio tireoidiano, a progesterona, analgésicos e diuréticos, mas sem nenhum benefício estabelecido.

O tratamento para dor mamária não cíclica é feito de acordo com a patologia de base. Se nenhum substrato estiver presente, o tratamento é o mesmo realizado para mastalgia cíclica, mas a resposta é menos eficaz.

Referências

- Holland PA, Gateley CA. Drug therapy of mastalgia. What are the options? *Drugs* 1994;48(5):709-16.
- Menke CH, et al. *Rotinas em Mastologia*. 1a ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul; 2000. p. 73.
- Boyd NF, McGuire V, Shannon P, Cousins M, Kriukov V, Mahoney L, et al. Effect of a low fat high-carbohydrate diet on symptoms of cyclical mastopathy. *Lancet* 1988;2:128-32.
- Faiz O, Fentiman IS. Management of breast pain. *Int J Clin Pract* 2000;54(4):228-32.
- Fentiman IS, Caleffi M, Hamed H, Chaudary MA. Dosage and duration of tamoxifen treatment for mastalgia: a controlled trial. *Br J Surg* 1988;75:845-6.
- GEMB (Grupo de Estudio de Mastopatias benignas). Tamoxifen therapy for cyclical mastalgia: dose randomised trial. *Breast* 1997;5:212.
- Powles TJ, Ford HT, Gazet J-C. A randomised trial to compare tamoxifen with danazol for treatment of benign mammary dysplasia. *Breast Dis* 1987;2:1.
- Hinton CP, Bishop HM, Holliday Hw, Doyle PJ, Blamey RW. A double-blind controlled trial of danazol and bromocriptine in the management of severe cyclical breast pain. *Br J Clin Pract* 1986;40:326-30.
- Ernster VL, Goodson WH 3rd, Hunt TK, Petrakis NL, Sickles EA, Miike R. Vitamin E and benign breast "disease": a double-blind randomized trial. *Surgery* 1985;97(4):490-4.
- Fentiman IS. Management of breast pain. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editors. *Diseases of the breast*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000.

Manejo das lesões mamárias impalpáveis

Rodrigo Cericatto¹, Carlos H. Menke, Jorge V. Biazús¹, Nilton L. Xavier¹,
José A. Cavalheiro¹, Ana C. Bittelbrunn¹, Eliane G. Rabin¹

Neste artigo são abordadas as lesões mamárias impalpáveis, que correspondem aos achados mamográficos anormais, sem tradução ao exame clínico. Representam atualmente importante parcela das consultas às clínicas mastológicas. Podemos destacar os nódulos, microcalcificações, distorções arquiteturais do parênquima e as densidades assimétricas como as principais lesões mamárias impalpáveis. São descritas suas características e relação com as categorias da classificação de BIRADS, bem como as opções de manejo, que incluem o acompanhamento clínico, punções citológicas (PAAF) e punções biópsia (core biopsy) guiadas por ecografia ou estereotaxia, a mastotomia, e as biópsias cirúrgicas guiadas por fio-metálico (agulhamento).

Unitermos: Mama; mamografia; lesões impalpáveis; lesões sub-clínicas; câncer da mama.

Impalpable breast lesions

Impalpable breast lesions are subclinical findings discovered by mammography screening. These lesions are quite common, representing an important reason for appointments in mastology clinics. Nodules, microcalcifications, distortion of the mammary parenchymal architecture and asymmetrical densities are the main palpable breast lesions. We describe their characteristics and relation with BIRADS classification as an alternative treatment. The treatment includes clinical follow up, cytological and histopathological evaluation (core biopsy) – both guided by ultrasonography or stereotaxy –, mastotomy, and wire-directed localization biopsy.

Key-words: breast, mammography, palpable lesions, subclinical lesions, breast cancer.

Revista HCPA 2001;21(2):229-237

Introdução

Com o incremento do número de mulheres que se submetem ao rastreio mamográfico, único método validado para a detecção precoce de tumores mamários, uma nova queixa tem se tornado muito comum nos ambulatórios de mastologia: o achado mamográfico anormal (1). Conceitualmente corresponde a lesões impalpáveis ao exame

clínico minucioso, identificadas somente pela mamografia. Entre os motivos para consulta, a mamografia anormal tem correspondido ao terceiro posto em frequência nas clínicas de mastologia, antecedida pela mastalgia e nódulo, e já superando o derrame papilar (2).

São 4 os tipos de lesões impalpáveis que merecem destaque:

1. nódulo; 2. microcalcificações; 3. distorção da arquitetura do parênquima

¹ Serviço de Mastologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Correspondência: Rua Ramiro Barcelos, 2350/6º andar, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fones: +55-51-3333-3527/+55-51-3316-8103; e-mail: cericatto@terra.com.br

mamário; e 4. densidades assimétricas.

Para poder ser caracterizada como lesão ao estudo mamográfico, a alteração deve estar presente nas duas incidências mamográficas (médio-lateral de 45° e crânio-caudal), o que permite a sua delimitação tridimensional. As principais características das lesões mamárias impalpáveis mais freqüentes estão descritas abaixo:

1. Nódulo: é o tipo de achado mamográfico anormal mais comum. Dentro da avaliação mamográfica deve ser descrito a sua forma, a característica das margens, e a sua densidade em relação ao tecido fibroglandular (tabela 1);

2. Microcalcificações: correspondem a calcificações com diâmetro menor que 0,5 mm. De acordo com sua forma, distribuição, tamanho e densidade podem ser classificadas em benignas ou suspeitas para malignidade (tabela 2);

3. Distorção arquitetural do parênquima: a arquitetura da mama está distorcida, mas não há definição de uma lesão identificável, como a de um nódulo, por exemplo. Espiculações radiadas e retrações focais são incluídas nesta categoria.

4. Densidade assimétrica: corresponde, em comparação com a mama contralateral, à existência de distribuição assimétrica do tecido mamário. Pode ser secundário à presença de tecido fibroglandular em maior proporção, maior densidade do tecido ou ductos proeminentes. Não há formação nodular, hiperdensidade central, distorção do parênquima ou calcificações associadas. Geralmente traduz uma variação da normalidade. Quando palpável, merece investigação criteriosa.

O Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR), juntamente com a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) e a Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), realizou em 1998 a I Reunião de Consenso sobre a Padronização de Laudos Mamográficos, com o objetivo de uniformizar sua terminologia e estruturação (3). Dentre as recomendações, destaca-se que após a descrição do achado anormal, o mesmo deve ser enquadrado dentre as categorias de

BIRADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) criadas pelo Colégio Americano de Radiologia. As categorias da classificação de BIRADS correspondem as abaixo relacionadas: Categoria 1: mamografia normal; categoria 2: achados mamográficos benignos; categoria 3: achados mamográficos provavelmente benignos; categoria 4: achados mamográficos suspeitos; e categoria 5: achados mamográficos altamente suspeitos para malignidade.

O objetivo desta classificação de BIRADS é associar os achados mamográficos anormais com a probabilidade de malignidade e assim direcionar a conduta a ser tomada (figuras 1, 2 e 3).

As categorias 1 e 2 incluem a mamografia sem alterações e os achados mamográficos benignos (linfonodos intramamários ou axilares, calcificações grosseiras de esteatonecrose, calcificações arteriais, fibroadenomas calcificados, entre outros) e o seguimento recomendado para estes casos é o habitual: anual ou bianual, conforme a faixa etária e a avaliação do risco para câncer de mama. A categoria 3, que corresponde aos achados provavelmente benignos, é associada a um risco de malignidade de até 2% (1). Outros autores relatam índices menores de 1% (4). O acompanhamento mamográfico em menor espaço de tempo (6 meses) ou a avaliação citohistológica por estereotaxia ou ecografia podem ser opções para estes casos. As lesões incluídas nesta categoria correspondem na sua maioria a nódulos com bordas bem delimitadas (tabela 1). Já as categorias 4 e 5 possuem taxas de probabilidade de malignidade de 30-40%, a mais de 80%, respectivamente. Nestes casos, a investigação histológica é essencial, sendo que a biópsia excisional guiada por fio metálico – também chamada biópsia por agulhamento – é considerada técnica padrão na sua elucidação diagnóstica. Recente estudo, avaliando a correlação das categorias de BIRADS com os achados histopatológicos resultantes de biópsias excisionais realizadas em 492 lesões não palpáveis, mostrou um valor preditivo positivo para malignidade de 34% para a categoria 4 (120 carcinomas em 355 lesões biopsiadas) e de 81% para a categoria 5 (105 de 129 lesões biopsiadas). Houve 8 biópsias em casos incluídos na categoria 3, que

Tabela 1. Características dos nódulos mamários no estudo mamográfico e correlação com a classificação de BIRADS

BIRADS	Característica do nódulo
Mamografia normal Achados benignos	<ul style="list-style-type: none"> · Nenhum nódulo é identificado · Nódulos contendo gordura: <ul style="list-style-type: none"> linfonodo intramamário; hamartoma cisto oleoso; galactocele · Fibroadenoma calcificado · Cistos simples (únicos ou múltiplos, após confirmação ecográfica)
Achados provavelmente benignos	<ul style="list-style-type: none"> · Nódulo sólido, circunscrito, não calcificado, com forma redonda, oval ou macrolobulada
Achado suspeito para malignidade	<ul style="list-style-type: none"> · Nódulo sólido, redondo, oval ou macrolobulado com calcificações associadas algumas irregularidades das margens, microlobulação e/ou mais de 25% das margens obscurecidas · Nódulos intracísticos ou cistos com septações espessas.
Achado altamente suspeito para malignidade	<ul style="list-style-type: none"> · Nódulos irregulares, com espiculações, com ou sem calcificações

Bauab (14).

corresponderam a lesões benignas. Dentre as lesões com maior risco para carcinoma destacaram-se as com margens espiculadas, formato irregular, calcificações com formato linear, e distribuídas de maneira linear ou segmentar (5).

Salienta-se que antes da indicação de cirurgia para a lesão impalpável relatada faz-se necessário a utilização de todos os métodos diagnósticos possíveis, para uma correta avaliação e definição do grau de suspeição para malignidade, associado a tal estrutura. Assim, mamografias com compressões seletivas, ampliações ou com projeções especiais, além da ecografia, útil na diferenciação de nódulos e cistos, podem e devem ser requisitadas quando necessário. "Falsas lesões mamográficas" podem ser criadas pela superposição de estruturas normais do parênquima mamário.

Descrição das técnicas de biópsia de lesões impalpáveis

Há várias técnicas de abordagem de lesões impalpáveis. Algumas menos invasivas, como punções citológicas com agulha fina, orientadas por estereotaxia (mamografia) ou ecografia, e punções biópsias (*core-biopsy*), também orientadas por estereotaxia ou ecografia. A vantagem nestes casos reside no fato de evitar uma biópsia cirúrgica, em nível hospitalar, reduzindo os custos e a complexidade do tratamento. Outro procedimento, também classificado como menos invasivo, é a mamotomia, ou biópsia percutânea minimamente invasiva, assistida a vácuo. Corresponde a um aperfeiçoamento da *core-biopsy* que permite, quando acoplado a uma mesa de estereotaxia ou ultra-sonografia, a retirada de uma maior quantidade de tecido ou até mesmo de toda lesão com apenas uma

introdução da sonda de biópsia. Nos casos em que se obtém um resultado positivo para malignidade, a biópsia cirúrgica para ampliação de margens se faz necessária, uma vez que é a mamotomia e *core-biopsy* fragmentam a lesão e não permitem a avaliação das suas margens. A identificação do leito tumoral será possível se forem deixados cliques metálicos no leito da biópsia. Outra forma de detecção do leito de ressecção pós-mamotomia é através da ecografia que, após o diagnóstico anatomopatológico, pode detectar alterações no parênquima, secundárias ao procedimento e assim guiar a marcação com fio metálico da

área previamente biopsiada. Alguns autores (6) defendem a aplicação da *core-biopsy* e da mamotomia, tanto por estereotaxia quanto por ecografia, em todos os casos em que se deseja esclarecer a natureza de uma lesão, mesmo nos casos com alta suspeita de malignidade (BIRADS 4 e 5). Tais lesões eram previamente abordadas quase que exclusivamente pela técnica dos agulhamentos. O procedimento se justifica uma vez que, além de confirmar malignidade, pode revelar se a lesão é invasiva e facilitar o plano e escolha do tratamento cirúrgico em nível ambulatorial, não dependendo de exame histopatológico de

Tabela 2. Características das microcalcificações mamárias no estudo mamográfico e correlação com a classificação de BIRADS^a

BIRADS	Característica das microcalcificações
Mamografia normal Achados benignos	<ul style="list-style-type: none"> · Nenhuma calcificação identificável · Calcificações anelares e arteriais · Calcificações "em pipoca" · Calcificações em "leite de cálcio" em microcistos · Calcificações cutâneas · Calcificações em fios de sutura
Achados provavelmente benignos	<ul style="list-style-type: none"> · Microcalcificações redondas ou ovais, do mesmo tamanho, difusamente distribuídas · Microcalcificações agrupadas, em um ou mais focos, redondas ou ovais, todas com a mesma morfologia, assim definidas após cuidadosa análise
Achado suspeito para malignidade:	<ul style="list-style-type: none"> · Microcalcificações, mesmo com morfologia uniforme, com distribuição regional, segmentar, linear ou focal · Microcalcificações agrupadas, onde alguma(s) apresenta(m) morfologia diferente das demais · Microcalcificações puntiformes, de tamanhos variados, agrupadas · Microcalcificações agrupadas, ausentes em exame prévio, sem características tipicamente
Achado altamente suspeito para malignidade	<ul style="list-style-type: none"> · Microcalcificações lineares e vermiformes desenhando trajeto de ductos; · Microcalcificações pleomórficas ou heterogêneas.

Bauab (14); ^a Calcificações: diâmetro maior que 0,5 mm; microcalcificações: diâmetro menor que 0,5 mm; agrupadas: múltiplas microcalcificações ocupando uma área menor que 2 cm³.

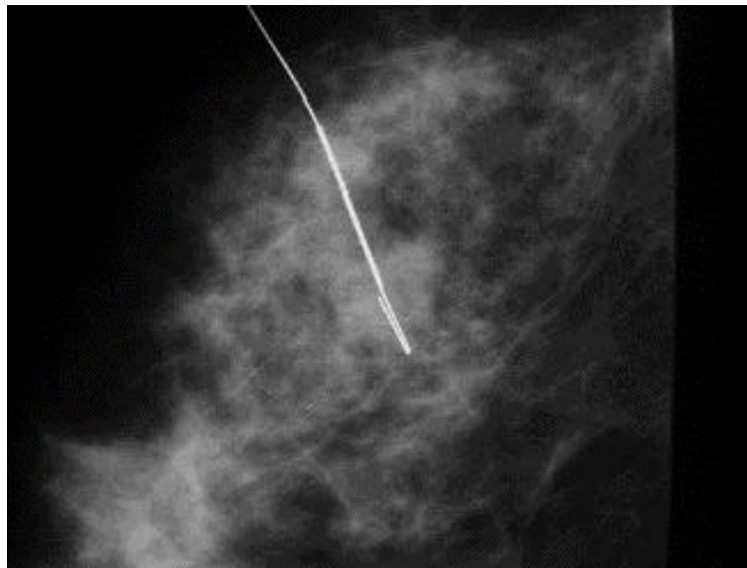


Figura 1. Agulhamento de nódulo com limites quase totalmente definidos, com algumas lobulações, BIRADS 3: AP = fibroadenoma.

congelação. Salienta-se que embora correspondam à melhor alternativa de manejo das lesões impalpáveis da mama estão disponíveis em poucos centros de tratamento e de custo elevado. Nos casos em que os métodos menos invasivos não podem ser utilizados como primeira abordagem, e nos que não se elucidou o diagnóstico da lesão, parte-se para a biópsia cirúrgica guiada por marcador metálico (agulhamento). Quando há uma equipe bem treinada e habituada a manejar lesões mamárias impalpáveis, na maioria dos casos a biópsia excisional, guiada por fio metálico, possibilita a exérese completa da lesão, já com margem de segurança. Quando do diagnóstico de neoplasia mamária invasora, será necessária nova cirurgia para abordagem dos linfonodos axilares. Nos casos de carcinoma ductal *in situ*, ressecado com margens adequadas, e de patologia benigna não há necessidade de complementação cirúrgica (2,7).

Quando se fala em equipe experiente no manejo das lesões não-palpáveis de mama, inclui-se, além do mastologista, o radiologista e o patologista. A troca de informações e a discussão freqüente dos casos é essencial para uma melhor integração, tanto na fase de avaliação diagnóstica quanto em relação ao acompanhamento proposto para determinada

alteração mamográfica.

Técnica de biópsia cirúrgica por agulhamento ou orientada por fio metálico

Após classificação do achado mamográfico anormal entre as categorias de maior risco para malignidade, procede-se uma avaliação pré-operatória de rotina, conforme a idade e história mórbida da paciente, e programa-se a marcação da lesão impalpável.

A marcação da lesão com guia metálico por estereotaxia ou ecografia corresponde ao método mais empregado na avaliação das lesões mamárias impalpáveis. Outras técnicas de marcação incluem a utilização de corantes como o azul vital, partículas de carvão estéril, ou mesmo de uma associação de água com contraste radiográfico e azul vital (*Patent Blue Dye*) (8-10). Agulhas rígidas colocadas através da região periareolar também podem ser uma alternativa aos fios metálicos na forma de gancho (11). Outro tipo de marcação, somente útil nas lesões muito superficiais, corresponde à utilização de reparo metálico radiopaco na pele, colocado na topografia da lesão (12). Independente da técnica utilizada para marcação da lesão, o importante é que o cirurgião esteja habituado com a metodologia empregada, proporcionando a correta

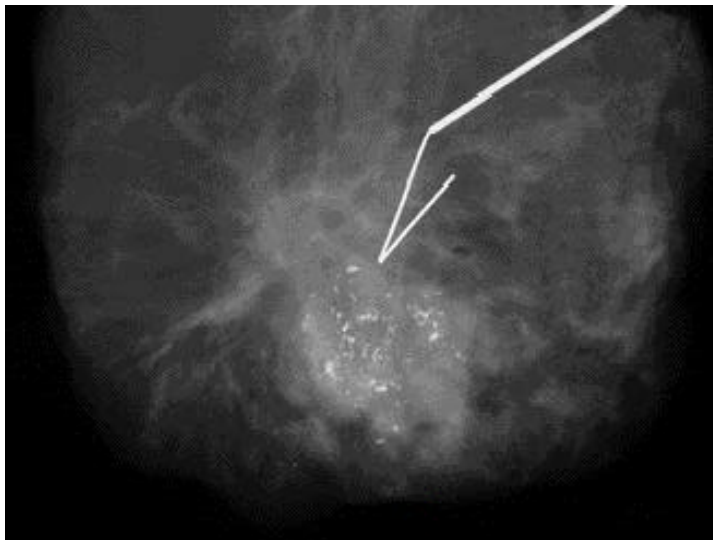


Figura 2. Agulhamento de microcalcificações agrupadas e pleomórficas, BIRADS 5: AP = carcinoma ductal in situ.

identificação da lesão com a menor retirada possível de tecido mamário normal, favorecendo um melhor resultado estético.

Há vários tipos de fios metálicos disponíveis para marcação, a maioria com ganchos na sua extremidade. Alguns podem ser graduados, ou com o segmento médio mais espesso que as extremidades, o que facilita a localização radiológica e a exérese cirúrgica. Muitos cirurgiões consideram as biópsias por agulhamento um procedimento de maior complexidade que as cirurgias mamárias mais radicais, em função das variáveis envolvidas na sua realização. A distância do reparo

metálico em relação à lesão é um dos fatores fundamentais, sendo considerado como ideal quando o fio metálico transfixa a área desejada e/ou não a ultrapasse em mais de 5 mm (11). Há correlação entre a proximidade do fio metálico com a lesão e o sucesso terapêutico alcançado pelo procedimento (13). A avaliação tridimensional da lesão, em função de sua posição nos quadrantes mamários, e o conhecimento de que em posição supina, na mesa cirúrgica, pode ocorrer modificação substancial de sua localização em relação às imagens obtidas na marcação – em geral com a paciente sentada –, são outras variáveis



Figura 3. Agulhamento de nódulo de limites indefinidos e com espículas, BIRADS 5: AP = carcinoma ductal infiltrante.

Tabela 3. Agulhamentos realizados pelo serviço de mastologia e de radiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre^a

Diagnóstico ^b	n	%
Ca invasor	27	19,56%
Ca in situ	16	11,60%
AFBM	71	51,45%
Fibroadenoma	17	12,32%
Hiperplasia Típica	3	2,18%
Hiperplasia Atípica	1	0,72%
Cicatriz radial	2	1,45%
Linfonodo	1	0,72%
Total ^c	138	100,00%

Fonte: Menke et al. (2); ^a durante o período de 03/96 a 03/99; ^b distribuição dos casos conforme o diagnóstico; ^c total de casos de diagnóstico de carcinoma (invasor + in situ) = 43/138 (31,16%).

relevantes no planejamento cirúrgico. Obrigatoriamente após a marcação de lesão, seja por estereotaxia ou por ecografia, dois clichês mamográficos (crânio-caudal e médio-lateral 45°) devem ser realizados e encaminhados ao bloco cirúrgico. Um laudo do radiologista, estimando a distância em centímetros da entrada do fio na pele e a lesão, além de um diagrama com a sua relação com o mamilo também muito contribuem na abordagem cirúrgica.

Em relação ao tipo de biópsia, recomenda-se sempre a excisional com pelo menos 1 cm de margem de segurança, em função do potencial de malignidade da lesão. Ressecções na forma de cilindros ou retângulos são recomendadas, sempre destacando-se que as margens devem ser identificadas conforme a rotina da equipe – mastologista e patologista, para facilitar o estudo da peça. As incisões preferidas são as arciformes, paralelas ao bordo da aréola, seguindo as linhas de Langer da mama. Deve-se posicionar a incisão de maneira que se for necessário uma mastectomia ou setorectomia complementar, a mesma possa ser incluída e

ressecada. As incisões periareolares somente devem ser utilizadas quando a lesão está junto ou próxima da borda areolar. Após incisão da pele com bisturi lâmina 15 e dissecação do tecido subcutâneo, deve-se proceder à dissecação em direção ao fio guia a fim de incluir sua extremidade distal dentro do campo operatório e melhor identificar o seu trajeto. Realiza-se principalmente movimentos de dissecação, evitando-se a secção do parênquima sem a correta noção do trajeto do fio guia, a fim de não cortá-lo inadvertidamente. Salientamos novamente que é de muita importância o posicionamento do fio-guia para o sucesso terapêutico do procedimento. Idealmente o fio metálico deve percorrer a menor distância possível dentro do parênquima mamário, independente do quadrante de localização da lesão. Por vezes, em função da pouca experiência ou por ser de mais fácil execução, alguns radiologistas rotineiramente inserem o fio-guia na pele a partir dos quadrantes superiores, em um sentido paralelo ao tórax. Assim, nos casos de lesões nos quadrantes inferiores, o fio-guia percorrerá um longo trajeto na mama até a lesão. Ao planejar o posicionamento da incisão para se realizar a biópsia cirúrgica, quando se

Tabela 4. Distribuição dos diagnósticos conforme os achados mamográficos anormais nos 138 casos de biópsias de lesões impalpáveis orientadas por agulhamento

Achado Diagn.	Microcalcificações	Nódulo	Densidade assimétrica	Distorção parênquima	Nódulo+ parênquima	Densidade assimétr + microcalcif	Total
Ca invasor	10	12	2	1	2		27
Ca in situ	13	3					16
AFBM	42	21	4	1	1	2	71
Fibroadenoma		17					17
Hiperplasia típica	1	1				1	3
Hiperplasia atípica	1						1
Cicatriz radial	1	1					2
Linfonodo		1					1
Total	68	56	6	2	3	3	138
% de CA	33,82	26,8	33,33	50	66,66	0	

Fonte: Menke et al. (2).

recebe um caso agulhado desta maneira, não se justifica a colocação da incisão próxima da sua entrada na mama, em função da grande distância até a lesão, o que dificultará a identificação correta da área a ser ressecada, além de proporcionar maior trauma (tunelização), e com grande freqüência estar associada a ressecções com um volume de parênquima mamário excessivo. Desta forma, quando a lesão está nos quadrantes inferiores, coloca-se a incisão no quadrante correspondente e procede-se a dissecação até se identificar o trajeto do fio.

O estudo anatomopatológico de congelação só se justifica nas lesões nodulares, de dimensões maiores que 5 mm, não sendo útil nas cirurgias indicadas por microcalcificações. Para estas, o que é essencial após sua exérese e marcação das margens é a realização de radiografia, com compressão, para confirmar a presença das microcalcificações na peça e observar sua relação com as margens. No caso de estar muito próxima de uma das margens, pode-se no mesmo tempo cirúrgico realizar a ampliação da margem previamente identificada. Uma outra possibilidade para melhor orientação, além da marcação das margens, em especial quando se trata de microcalcificações, é a utilização de grades alfanuméricas para fazer-

se a radiografia da peça cirúrgica e assim delimitar através do cruzamento das coordenadas a área que deve ser estudada pelo patologista, bem como a distância da lesão em relação às margens. O clichê radiológico da peça cirúrgica com microcalcificações deve sempre ser enviado ao laboratório de patologia para facilitar sua avaliação.

Os Serviços de Mastologia e de Radiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) realizaram em 1999 um levantamento de 138 casos de agulhamentos realizados na instituição, no período de março de 1996 a março de 1999 (2). O estudo destes casos, de acordo com os dados presentes nas tabelas 3 e 4, demonstrou uma positividade para neoplasia (carcinoma invasor e *in situ*) de 31,16% (43/138 casos). O diagnóstico anatomopatológico mais freqüente foi o das alterações funcionais benignas da mama (AFBM), em mais da metade dos casos (71/138 casos). As microcalcificações, seguidas pelos nódulos impalpáveis foram os principais achados mamográficos responsáveis pela indicação do procedimento. Destaca-se que a principal forma de apresentação mamográfica dos carcinomas *in situ* correspondeu às microcalcificações (13/16 casos). Em função dos poucos casos que apresentavam, na sua avaliação, a classificação de BIRADS, não foi

possível correlacionar tal classificação com o diagnóstico patológico. Com a utilização mais judiciosa de outros métodos diagnósticos disponíveis e menos invasivos, como a *core-biopsy* estereotáxica e a mamotomia, será possível diminuir o número de biópsias cirúrgicas em função de achados benignos.

Referências

1. Biazús JV, Cericatto R. Abordagem cirúrgica das lesões não-palpáveis da mama. In: Biazús JV, editor. Rotinas em cirurgia conservadora da mama. 1st. ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 2000. p. 57-65.
2. Menke CH, Biazús JV, Xavier NL, et al. Conduta nas lesões não-palpáveis. In: Menke CH, editor. Rotinas em mastologia. 1st. ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 2000. p. 55-62.
3. I Reunião de Consenso sobre a Padronização dos Laudos Mamográficos. *Femina* 1998;26(7):625-26.
4. Ciatto S, Cataliotti L, Distante V. Non-palpable lesions detected with mammography: review of 512 consecutive cases. *Radiology* 1987;165:99-102.
5. Liberman L, Abramson AF, Squires FB, Glassman JR, Morris EA, Dershaw DD. The breast imaging reporting and data system: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories. *Am J Roentgenol* 1998;171(1):35-40.
6. Oliveira C, Almeida L, Luna M. Lesões impalpáveis das mamas - qual a melhor abordagem? *Femina* 1998;26(3):205-17.
7. Dixon JM, Ravisekar O, Cunningham M, et al. Factors affecting outcome of patients with impalpable breast cancer detected by breast screening. *Br J Surg* 1996;83(7):997-1001.
8. Canavese G, Cattichi A, Vecchio C, et al. Pre-operative localization of non-palpable lesions in breast cancer by charcoal suspension. *Eur J Surg Oncol* 1995;21:47-9.
9. Winchester DP, Cox JD. Standards for diagnosis and management of invasive breast. American College of Radiology. American College of Surgeons. College of American Pathologists. Society of Surgical Oncology. *CA Cancer J Clin* 1998;48(2):83-107.
10. Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT. Operations. In: Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT, editors. *Benign disorders and diseases of the breast*. London: WB Saunders; 1989. p. 187-205.
11. Kopans DB, Smith BL. Preoperative imaging-guided needle localization and biopsy of nonpalpable breast lesions. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, editors. *Disease of the breast*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999. p. 165-74.
12. Frasson A, Koch H, Freund L. Manejo das lesões mamárias não-palpáveis. In: Basegio DL, editor. *Câncer de mama - abordagem multidisciplinar*. Rio de Janeiro: Revinter; 1999. p.123-44.
13. Chadwick DR, Shorthouse AJ. Wire-directed localization biopsy of the breast: an audit of results and analysis of factors influencing therapeutic value in the treatment of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997;23(2):128-33.
14. Bauab S. Classificação imagenológica das Lesões Mamárias. VII Curso Radimagem de Diagnóstico por Imagem da Mulher. 23-25 março de 2001, Porto Alegre - RS.

Doença de Mondor secundária a herpes zoster torácico

Carlos H. Menke¹, Rodrigo Cericatto², Luciana Miele², Simone Ruaro²,
Ângela E. Zucatto¹, Jorge V. Biazús², José A. Cavalheiro²,
Nilton L. Xavier², Eliane G. Rabin², Ana C. Bittelbrunn²

A doença de Mondor, ou flebite da veia toracoepigástrica, é auto-limitada e manifesta-se clinicamente por dor local acompanhada por um cordão subcutâneo de temperatura elevada. Pode ser achado isolado ou estar associada a trauma local, intervenções cirúrgicas, processos inflamatórios ou mesmo a um carcinoma. Pacientes com esse diagnóstico e idade igual ou superior a 35 anos têm indicação de complementar sua avaliação radio e/ou ecograficamente para excluir carcinoma de mama impalpável, pois a doença de Mondor pode estar associada à neoplasia maligna subjacente em até 25% das vezes.

Relatamos aqui um caso de doença de Mondor secundária a herpes Zoster em região infra-mamária. A doença de Mondor é entidade rara na prática médica e necessita de profissionais experientes para que se firme o diagnóstico, que é exclusivamente clínico. Vale salientar que, neste caso, o curioso e surpreendente é a doença estar associada a lesões herpéticas.

Unitermos: Doença de Mondor; herpes zoster; câncer de mama; tromboflebite da veia toracoepigástrica.

The Mondor's disease, or phlebitis of the thoracoepigastric vein, is self-restricted and clinically manifested by local pain associated with a tender, palpable, subcutaneous cord. It can be secondary to a local trauma, surgery, inflammatory processes or even to a breast cancer. Mammography and/or ultrasound should be carried out in women with this diagnosis who are age 35 or older to exclude the possibility of a nonpalpable breast cancer. Even though the disease not necessarily has to be associated to another event, twenty-five percent are associated with a subjacent neoplasia.

We reported here a case of Mondor's disease secondary to an infra-mammary Herpes Zoster. The disease is rare on clinical practice and the physician must be aware of this rare diagnosis. In this case, the finding associated to herpetic lesions made it even more curious and special.

Key-words: Mondor's disease; herpes zoster; breast cancer; thoracoepigastric vein phlebitis.

Revista HCPA 2001;21(2):238-240

Introdução

A doença de Mondor corresponde à tromboflebite superficial da veia torácica lateral ou de suas tributárias. Manifesta-se

cl clinicamente por dor local acompanhada por um cordão subcutâneo de temperatura elevada, facilmente palpável (1). A alteração é auto-limitada e um curso de antiinflamatórios costuma ser útil no manejo da dor. Pode ser

¹ Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3316-8232 / 3316-8569; e-mail: menke@portoweb.com.br

² Serviço de Mastologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

achado isolado ou estar associado a trauma local, intervenções cirúrgicas, processos inflamatórios ou mesmo a um carcinoma, o que denota a importância de procedermos a uma investigação adicional por imagem em pacientes que apresentam doença de Mondor (2).

A dor aguda e a forma como se apresenta podem causar confusão diagnóstica. Há sempre a necessidade de informar e esclarecer o diagnóstico e ótimo prognóstico desta patologia às pacientes, que, geralmente, cursa com benignidade e resolução espontânea em poucas semanas.

No entanto, em uma série de 63 casos de doença de Mondor (3), nenhuma patologia subjacente foi identificada em 31 deles. Dos 32 restantes, trauma local ou intervenção cirúrgica foram responsáveis por 47%, processos inflamatórios por 19%, e carcinoma por 25%. Em vista deste último achado, a mamografia deve ser sempre realizada em pacientes com esse diagnóstico, e idade igual ou superior a 35 anos para excluir carcinoma de mama impalpável. Estresse e flogose mamária também podem ser causas, mas alguns autores ainda consideram a doença de Mondor como marcador sincrônico de carcinoma de mama (2).

Ao exame físico, apresenta-se como uma leve retração da pele, com padrão muitas vezes característico de retração superior do mamilo, atravessando a linha média em direção a outro quadrante. Palpa-se um cordão fibrótico, doloroso muitas vezes, que corresponde ao trajeto venoso superficial do vaso acometido.

Hou et al. (4), entre 1991 e 1996, avaliaram a incidência de Mondor em 9.657 pacientes atendidas em ambulatório na Universidade de Kaohsiung, China, com o objetivo de estabelecer relação entre esta e trauma cirúrgico, tipo de incisão e localização da lesão primária excisada. Oitenta e quatro casos de doença de Mondor foram diagnosticados nessa população, sendo que a incidência não foi diferente da população em geral. Vinte e três casos permaneceram sem etiologia definida, porém, entre os 61 restantes, 23 tiveram relação com procedimento cirúrgico mamário, 2 casos associados a carcinoma de mama e outros 16, a causas benignas. Apesar da incidência entre causas cirúrgicas e não

cirúrgicas não ter sido estatisticamente significativa, alguns achados merecem atenção: maior incidência em incisões periareolares com tunelização para efeito estético, em relação às incisões diretas sobre o objeto da biópsia; maior incidência em cirurgia conservadora de câncer de mama em relação à mastectomia; maior incidência quando a distância entre a lesão e o bordo periareolar era superior a 3 cm, em relação as que dele distavam 1 cm ou menos ($P < 0,005$).

Relato do caso

ZTSS, 72 anos, branca, viúva, natural de Bagé, procedente de Porto Alegre, aposentada, chegou ao hospital apresentando múltiplas lesões vesiculares com base eritematosa coalescentes na região infra-mamária direita ao longo do metâmero de T5, que tinham surgido há 3 dias. Eram acompanhadas de dor intensa, que aliviava com opióides fracos. Negava episódios prévios semelhantes, febre, perda ponderal ou quaisquer outros sintomas. Negava etilismo ou tabagismo. Apresentava hipertensão arterial sistêmica há cerca de 20 anos e vinha em tratamento com hidroclorotiazida e verapamil. Ao exame físico, além das lesões cutâneas previamente descritas, não havia nada digno de nota. Frente ao diagnóstico de herpes zoster, a paciente foi internada para curso de aciclovir endovenoso e investigação de algum sítio neoplásico que justificasse a imunodepressão evidenciada clínica e laboratorialmente. Foi solicitada avaliação da equipe de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre em consultoria. Ao exame das mamas, evidenciava-se quadro clínico de doença de Mondor secundária a herpes zoster, caracterizada por 2 áreas de hiperemia e leve retração onde se palpavam cordões fibrosos em quadrante inferior externo da mama direita. Havia adenomegalias de características inflamatórias em axila direita. A paciente realizou mamografia em que se identificaram 2 imagens nodulares na mama direita: uma no QSE e outra, no QIE de limites parcialmente definidos, medindo 0,8 cm, que na ecografia demonstravam ser nódulos sólidos hipoecogênicos com área central ecogênica e diâmetro látero-lateral maior que ântero-

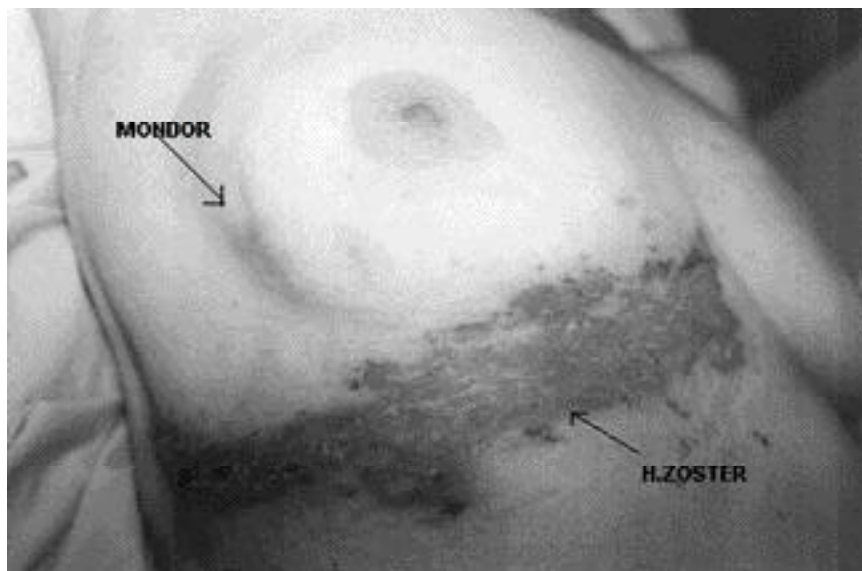


Figura 1. Doença de Mondor secundária a herpes zoster torácico.

posterior, compatíveis com linfonodos intramamários. A paciente recebeu alta hospitalar com as lesões herpéticas em resolução, sem ter sido encontrada justificativa para a imunodepressão (figura 1).

Comentários

Relatamos aqui um caso de doença de Mondor secundária a herpes zoster em região infra-mamária. A doença de Mondor é entidade rara na prática médica e necessita de profissionais experientes para que se firme o diagnóstico, que é exclusivamente clínico. Vale salientar que, neste caso, é curioso e surpreendente o achado associado às lesões herpéticas. Por fim, fica a lembrança de que sempre devemos complementar a avaliação de qualquer paciente com tromboflebite superficial das veias torácica lateral e suas tributárias rádio

e/ou ecograficamente, pois pode estar associada a uma neoplasia maligna subjacente em até 25% das vezes.

Referências

1. Mondor H. Tronculite sous-cutane subaigue de la paroi thoracique antéro-latérale. Mem Acad Chir Paris 1939;65:1299.
2. Fentiman IS. Management of breast pain. In: Diseases of the breast. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editors. 2nd. ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000.
3. Catania S, Zurrida S, Veronesi P, Galimberti V, Bono A, Pluchinotta A. Mondor's disease and breast cancer. Cancer 1992;69:2267-70.
4. Hou MF, Huang CJ, Huang YS, Hsieh JS, Chan HM, Wang JY, et al. Mondor's disease in the breast. Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi 1999;15(11):632-9.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre ganha moderno Centro de Pesquisas

O Centro de Pesquisas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foi inaugurado em maio deste ano, com a presença do Ministro da Educação, prof. Paulo Renato de Souza. Os objetivos do novo centro congregam a realização de pesquisas clínico-cirúrgicas por meio de experimentação animal e em laboratórios específicos; o desenvolvimento e aprimoramento de recursos humanos para pesquisa; e a otimização do nível de assistência quaternária do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), por meio da incorporação de novas tecnologias.

As equipes de pesquisa serão coordenadas por professores da Faculdade de Medicina vinculados ao HCPA. Os laboratórios em atividade no Centro, em caráter permanente, são de Patologia, Patologia Clínica, Experimentação Animal, Biotecnologia (Engenharia Biomédica) e Radiologia Animal. Haverá ainda atividade de pesquisa feita por laboratórios temáticos, de duração limitada e auto-sustentáveis, selecionados por convite.

O Centro de Pesquisas, chefiado pelo prof. Luiz Lavinsky, é ligado ao Grupo de Pesquisa e Pós-graduação (GPPG) do HCPA. Além da sua chefia específica, está vinculado às vice-presidências Médica e Administrativa do Hospital. Conta com um Conselho Consultivo, que tem representação da Faculdade de Medicina, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e pesquisadores.

Na vanguarda da medicina gaúcha¹

Sérgio Eduardo Pinto Machado²

Hoje aqui reunidos participamos de mais um ato inaugural no âmbito do nosso Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Ao longo de 30 anos, fatos desta natureza têm se repetido com razoável frequência, constituindo-se numa situação quase natural em uma instituição em crescimento constante, como temos sido. Ainda que certa habitualidade seja real, esta não diminui a importância de cada novo ato. Ao contrário. Momentos como o que estamos vivendo hoje são, sempre, muito especiais. O caso da presente solenidade, na qual muitos fatores contribuem para que estejamos felizes e orgulhosos. A começar pelo objeto desta cerimônia. De forma política, estamos inaugurando um novo prédio, construído através de uma parceria entre nosso Hospital e a CAPES. São cinco pavimentos, em 4 mil metros quadrados, destinados a abrigar o Centro de Pesquisas do Hospital de Clínicas, e dois serviços da Instituição, o de Endocrinologia e o de Genética Médica.

¹ Discurso proferido no ato de inauguração do Centro de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

² Presidente, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

O Centro de Pesquisas representa um marco histórico, um salto quantitativo na nossa já qualificada produção científica. Ele ocupará três pavimentos do novo prédio, totalizando 2.700 metros quadrados dedicados exclusivamente à realização de pesquisas que deverão representar importantes avanços na assistência.

Os dois serviços mencionados - ambos tradicionais núcleos de excelência em investigação - instalaram-se recentemente no prédio hoje inaugurado, cada um ocupando um pavimento inteiro. Em modernas instalações físicas e bem-equipados laboratórios, passam a desenvolver, com qualidade ainda maior, as atividades assistenciais, de ensino e pesquisa que, ao longo dos anos, os fizeram merecedores de reconhecimento nacional e internacional. Para aumentar a importância e o brilho desta cerimônia, agrega-se outro fator. Esta solenidade também marca o início das comemorações, junto à comunidade, dos 30 anos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Não bastasse isto, ainda o fazemos diante da presença sempre bem-vinda e estimada do Excelentíssimo Senhor Ministro da Educação, Professor Paulo Renato Souza. O comparecimento do Senhor Ministro a esta solenidade nos honra e serve para, uma vez mais, sublinhar nossa condição de hospital universitário da rede do Ministério da Educação - rede essa que, além de cumprir de maneira indubitável seu papel principal, o de formação de recursos humanos e desenvolvimento de pesquisa, transformou-se no grande sustentáculo da assistência qualificada ao cidadão brasileiro.

Nosso Hospital faz, portanto, 30 anos. Em 1971, após décadas de esforços, sonhos, avanços e recuos, finalmente - e por lei específica do Congresso Nacional - surgia a empresa pública Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Inovador desde sua origem, vocacionado e comprometido com a excelência, tem cumprido à risca seu destino de vanguarda da medicina gaúcha.

Assim tem sido. Somos uma Instituição vencedora, um patrimônio público reconhecido e prestigiado, e instigado sempre por nossa comunidade - são públicos e múltiplos os fatos que demonstram isso.

Como referi antes, ao longo do tempo aqui tem se sucedido inaugurações, muitas representando acréscimos, aquisições valiosas, suprimento de deficiências, preenchimento de lacunas; outras, como a que hoje testemunhamos, são marcos, portais que se abrem, desafiadores, constituindo novos patamares, propondo novos horizontes, implicando desafios de natureza variada, instigantes, preocupantes, que exigem atitudes novas, visões novas, inter-relações especiais, coragem, criatividade, energia, confiança e esperança renovadas.

Resultado a um tempo final e inicial.

Final de um longo processo cumulativo de múltiplas iniciativas, do esforço de muitos, vicissitudes do meio e das circunstâncias. Inicial por ser nascimento, novo; é a dinâmica da vida. Assim ocorre aqui, neste mesmo lugar, há 30 anos, culminando décadas de expectativas e trabalho de muitos, especialmente de gerações de professores e alunos da nossa Faculdade de Medicina. Entre as pessoas que hoje aqui se encontram, várias são as que têm sua parcela nesta construção, que são agentes dessa história.

Pois hoje, sem medo de errar, afirmo que estamos também em um destes *pontos de virada, que, se é de chegada, igualmente é de partida, para a*

pesquisa em nosso meio. Esta também tem uma longa história na Faculdade de Medicina e no Hospital. Ano após ano, nossa academia foi evoluindo, criando condições de visibilidade, reconhecimento e confiança dos responsáveis por seu fomento. E esse prestígio - certamente essencial para a concretização do presente ato - é a garantia do sucesso futuro. No nível institucional, a mesma garantia decorre da sintonia entre o Hospital e a Faculdade de Medicina, sob a égide de nossa Universidade.

A visão institucional de sermos referencial público de alta confiabilidade em saúde se reforça e se renova na data de hoje. Nossa alegria é muito grande, mas certamente não é maior do que o sentimento de responsabilidade e gratidão a todos os que tornaram esse momento possível.

Tampouco é de menor grandeza a confiança em um futuro de progresso e sucesso.

Centro de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre¹

Themis Reverbel da Silveira²

Em recente artigo publicado na Folha de São Paulo, Carlos H. B. Cruz, presidente da FAPESP e diretor do Instituto de Física da UNICAMP, assinalou que no Brasil há 2,3 milhões de estudantes matriculados em cursos superiores. Esta cifra corresponde a 12% da população de 18 a 24 anos, sendo que 2/3 destas matrículas se concentram em universidades privadas. A expansão, cada vez maior, do ensino superior do Brasil em escolas com fins lucrativos poderá ter repercussões nos investimentos destinados a projetos de pesquisa de ponta. E todos sabemos que para competir em um mundo globalizado com crescente desenvolvimento tecnológico e científico precisamos identificar pesquisas de ponta de boa qualidade.

Agora, em 2001, o Hospital de Clínicas, fiel a sua Missão Institucional de possibilitar assistência qualificada e, ao mesmo tempo, gerar conhecimentos e formar recursos humanos de excelência na área da saúde, abre o seu Centro de Pesquisa. É mais uma clara manifestação de que as atividades de pesquisa, nesta Instituição, são reconhecidas e valorizadas. Pode-se mesmo dizer que a história do Centro de Pesquisa-HCPA é muito anterior à data da sua inauguração. Desde 1974, o nosso Hospital conta com Comissão Científica para análise dos aspectos metodológicos das pesquisas aqui desenvolvidas. O crescimento da atividade foi tão significativo que, em 1989, foi criada a estrutura do Grupo de Pesquisa e Pós-graduação (GPPG) com a finalidade de proporcionar efetivo apoio aos pesquisadores. Cerca de 3 mil projetos já foram apresentados para avaliação das nossas Comissões Científica e de Ética em Pesquisa. No ano passado, foram 428 as propostas analisadas e agora, meados de 2001, já temos mais de 200 novos projetos cadastrados no GPPG.

Para o importante cargo de Chefe do Centro de Pesquisa-HCPA foi escolhido o Prof. Luiz Lavinsky. As suas reconhecidas qualidades pessoais e científicas assegurarão uma gestão inteligente e moderna do nosso Centro. De uma maneira harmônica e integrada com os propósitos da Faculdade de Medicina/UFRGS, compartilhando estratégias e ideais, haverá uma efetiva cooperação entre as atividades de Graduação, de Pós-graduação e a Pesquisa clínico-cirúrgica que se desenvolve no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Tenho a convicção que o nosso Centro será um marco na história da Pesquisa em Saúde no Estado do Rio Grande do Sul.

¹ Discurso proferido no ato de inauguração do Centro de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

² Coordenadora, Grupo de Pesquisa de Pós-graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

REVISTA HCPA¹

¹A versão completa deste documento é publicada anualmente no primeiro número da Revista HCPA. Além disto, as normas para publicação estão disponíveis na Internet, em www.hcpa.ufrgs.br/revista/index, ou no Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

www.hcpa.ufrgs.br/revista/index

Publicação quadrimestral do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, desde 1981.

Normas para publicação

Tipos de Colaboração

Editoriais. Esta seção inclui o editorial de apresentação da Revista, assinado pelo Editor, além de editoriais especiais, que compreendem colaborações solicitadas sobre temas atuais ou artigos publicados na Revista.

Artigos originais. São contribuições novas ao campo de conhecimento, apresentadas de forma a possibilitar a avaliação crítica e global e a replicação por outros investigadores. Os artigos originais podem descrever trabalhos observacionais ou experimentais, prospectivos ou retrospectivos, descritivos ou analíticos. Os artigos submetidos nesta categoria não devem exceder 20 laudas.

Comunicações. Descrevem trabalhos observacionais ou experimentais em andamento, ou seja, os dados apresentados não são conclusivos. As comunicações não devem exceder 15 laudas.

Artigos especiais. Esses artigos serão solicitados pelo Conselho

Editorial e versarão sobre temas atuais ou de interesse permanente, abrangendo políticas de saúde, ensino, pesquisa, extensão universitária e exercício profissional. Também serão considerados nesta categoria artigos clínicos que expressem experiência de grupos ou opinião pessoal de relevância e profundidade, além de artigos de atualização sobre as mais variadas áreas abrangidas pela linha de divulgação científica e tecnológica da *Revista*. Os artigos especiais não devem ter mais de 25 laudas.

Relatos de casos. Os relatos de casos devem descrever achados novos ou pouco usuais, ou oferecer novas percepções sobre um problema estabelecido. O conteúdo deve se limitar a fatos pertinentes aos casos. Relatos de um caso único não devem exceder três laudas, conter até duas ilustrações e ter menos de 15 referências bem selecionadas, já que o objetivo dos relatos não é apresentar uma revisão bibliográfica.

Sessões Anátomo-Clínicas.

Esta seção publicará uma seleção de assuntos relevantes de sessões anátomo-clínicas previamente apresentadas no HCPA.

Cartas ao Editor. Corresponde à correspondência dirigida ao Editor sobre artigos previamente publicados ou sobre temas de interesse relacionados à linha editorial da *Revista*. Não devem exceder duas laudas.

Submissão de trabalhos

A Revista HCPA adota o estilo Vancouver para publicação de artigos. Os artigos submetidos devem ser formatados nesse estilo (conforme *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7). As instruções relativas ao estilo Vancouver também estão disponíveis no Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Os autores deverão submeter quatro cópias da colaboração, juntamente com uma carta de apresentação do

artigo dirigida ao Editor e uma cópia preenchida da Lista de Itens para Conferência da Revista HCPA, que pode ser encontrada ao final das Instruções para os Autores. Só serão considerados para publicação artigos experimentais que documentarem a aprovação pelo Comitê de Ética da instituição na qual o estudo foi desenvolvido. Os artigos deverão ser submetidos em laudas de tamanho A4 (21 x 29,7 cm), com margens de no mínimo 2,5 cm. O texto deverá ser datilografado em espaço duplo, na fonte Arial 11. Todas as páginas devem ser numeradas, começando pela página de rosto.

A Revista aceitará para avaliação artigos em português, inglês ou espanhol. Disquetes serão solicitados em caso de aceitação dos artigos. Colaborações deverão ser enviadas para o seguinte endereço:

Revista HCPA

Grupo de Pesquisa e Pós
Graduação Hospital de Clínicas
de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350

Largo Eduardo Zaccaro Faraco

CEP 90035-003

Porto Alegre, RS, Brasil

Todos os artigos serão
avaliados por pelo menos dois

revisores. Quando os revisores sugerirem modificações, os artigos serão reavaliados pelo Conselho Editorial depois da inclusão das modificações sugeridas.

Página de rosto

As colaborações submetidas à *Revista HCPA* devem incluir uma página de rosto contendo as seguintes informações:

- Título da colaboração, em português e inglês;
- Nome completo dos autores, seguidos de credenciais e instituição a qual pertencem;
- Até cinco unitermos com tradução para o inglês. Sempre que possível, os autores devem utilizar como termos os tópicos listados pelo Index Medicus (*MeSH - Medical Subject Headings*).
- Endereço completo, telefone e correio eletrônico (se disponível) do autor responsável pela correspondência.

Resumo

Os artigos originais e as comunicações devem conter, obrigatoriamente, um resumo estruturado, com tradução para o inglês. Portanto, o resumo deve explicitar os objetivos, métodos, resultados e conclusões e deve dar ao leitor uma descrição exata do conteúdo do artigo. Os artigos

de revisão e outras colaborações deverão apresentar resumos descritivos de até 200 palavras, com tradução para o inglês.

Corpo do artigo

Os artigos originais e comunicações devem seguir o formato "IMRAD", ou seja, Introdução, Materiais e Métodos, Resultados e Discussão (e, opcionalmente, Conclusões).

Referências

As referências devem ser listadas de acordo com a ordem de citação no texto. Dentro do texto, as citações deverão ser indicadas entre parênteses: "Vários autores (1, 4, 7) observaram...". As referências que aparecem pela primeira vez em tabelas e figuras devem ser numeradas na seqüência das referências citadas na parte do texto onde a tabela ou a figura aparece pela primeira vez.

Tabelas

As tabelas devem ser numeradas consecutivamente com números arábicos (Tabela 1, Tabela 2, etc.). Todas as tabelas e quadros devem ser referidos no texto. Abreviaturas devem ser explicadas em notas, no final das tabelas. As notas devem ser indicadas com letras sobrescritas.

Figuras e gráficos

Devem ser apresentados em

desenho a nanquim, impressão a laser de computador, ou em fotografias que permitam boa reprodução gráfica. As figuras e gráficos devem ser referidos no texto e numerados consecutivamente com números arábicos (Figura 1, Figura 2, etc.).

Abreviaturas

O uso de abreviaturas deve ser mínimo; porém, sempre que utilizadas, as abreviaturas devem ser introduzidas imediatamente depois do termo a ser abreviado quando este aparecer pela primeira vez no texto. Em tabelas e figuras, todas as abreviaturas

devem ser definidas na legenda. O título e o resumo não devem conter abreviaturas.

Experiências com seres humanos e animais:

Trabalhos submetidos para avaliação pelo Conselho Editorial da *Revista HCPA* devem seguir os princípios relativos a experimentos com seres humanos e animais delineados nos seguintes documentos: *Declaration of Helsinki*, e *Guiding Principles in the Care and Use of Animals* (DHEW Publication, NIH, 80-23). Além destes documentos internacionais, deverão ser

seguidas as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde) e as resoluções normativas sobre pesquisa do HCPA. Os editores poderão recusar artigos que contrariem claramente os princípios delineados nestes documentos.

A compilação destas normas foi baseada em: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7.

REVISTA HCPA¹

¹The full version of this document is published once a year in the first issue of Revista HCPA. Information regarding manuscript submission and copies of the complete guidelines can also be obtained from the Internet at www.hcpa.ufrgs.br/revista/index or at Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

www.hcpa.ufrgs.br/revista/index

A quarterly journal published by Hospital de Clínicas de Porto Alegre since 1981.

Guidelines for manuscript submission

Contents of the Journal

Editorial. This section includes the Editor's comments regarding the contents of each issue, as well as the opinion of invited contributors regarding current topics or articles published in Revista.

Original articles. These are reports of original research presented so as to allow critical evaluation and duplication by other researchers. Articles submitted to this section can be observational, experimental, prospective or retrospective, descriptive or analytic. Manuscripts should not be longer than 20 pages.

Communications. Reports of preliminary results derived from ongoing observational or experimental research can be submitted to this section. Manuscripts should not be longer than 15 pages.

Special articles. These will be requested by the Editorial Board from invited contributors. Special

articles cover current topics or topics of permanent interest, including health policies, teaching, research, extra-curricular activities, and professional issues; also, clinical papers that express the experience of a group of professionals or the personal opinion of recognized professionals; and state-of-the-art reports on various fields. Special articles are not to exceed 25 pages.

Case studies. These describe new or unusual findings, or new insights regarding specific problems. Case studies must be succinct and are limited to a description of the facts observed. These contributions should not be longer than three pages, with a maximum of two illustrations and 15 references. Case studies are not a review of literature.

Grand Rounds. This section will bring a selection of relevant topics previously presented in Grand Rounds at Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Letters to the Editor. Letters regarding previously published papers or topics of interest. Not to exceed two pages.

Manuscript submission

Manuscripts submitted to *Revista HCPA* should be formatted following the Vancouver style (see *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7). The Vancouver Group uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals can also be obtained from Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação at Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Authors will submit four copies of the manuscript along with a covering letter addressed to the Editor and a completed checklist. A copy of the checklist can be found after these instructions. Experimental papers will only be considered if authors include a copy of the written approval by the Ethics Committee

of the institution in which the study was carried out. Manuscripts should be typed double-spaced, with 2.5 cm margins, on A4 (21 x 29.7 cm) paper. All pages must be numbered, beginning with the face page. If possible, authors should use Arial size 11 font.

Articles can be submitted in Portuguese, English, or Spanish. Diskettes will only be requested from authors whose articles are accepted for publication. Collaborations should be mailed to:

Revista HCPA Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350

Largo Eduardo Zaccaro Faraco

CEP 90035-003

Porto Alegre, RS, Brazil

All articles will be reviewed by two referees. Articles sent back to the authors for additions will be re-evaluated by the Editorial Board prior to acceptance.

Face page

Manuscripts submitted to *Revista HCPA* must include a face page with the following information:

· Title;

· Full name of all authors with credentials and institution of affiliation;

· Up to five key words; the medical subject headings (MeSH) list of *Index Medicus* should be used. If suitable MeSH headings are not yet available for recently introduced terms, present terms may be used.

· Complete address, telephone number, and email (if available) of the corresponding author.

Abstract

Original articles and communications must include a structured abstract, i.e., the abstract should describe objectives, methods, results, and conclusions, thus enabling readers to determine the relevance of the content of the article. Special articles and other collaborations must include descriptive abstracts of up to 200 words.

Body of the article

Original articles and communications must be organized according to the "IMRAD" format: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion (or Discussion and Conclusions).

References

References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Inside the text, references will appear in parentheses: "As several authors (1, 4, 7) have noted..." References which appear for the first time in tables or figures must be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the text of the particular table or figure.

Tables

Tables should be numbered consecutively using Arabic numerals (Table 1, Table 2, etc.). All tables must be mentioned in the text. Abbreviations should be explained in footnotes at the end of the table. For footnotes, use superscript letters.

Figures

Figures should be professionally drawn or printed on a laser printer. Good quality photographs can also be used. All figures must be cited in the text and numbered consecutively using Arabic numerals (Figure 1, Figure 2, etc.).

Abbreviations

Abbreviations should be avoided. However, if used, they should be introduced in parentheses immediately after the

term they stand for, when it appears in the text for the first time. The title and the abstract should not contain abbreviations. In tables and figures, all abbreviations should be defined in footnotes or in the legend.

Human and animal experiments

Authors should follow the Declaration of Helsinki and the Guiding Principles in the Care and Use of Animals (DHEW Publication, NIH, 80-23). The editors have the right not to accept papers if the principles described in these documents are not respected. In the case of experimental papers, the authors

should keep a copy of the written approval by the Ethics Committee of the institution in which the study was carried out.

Compilation of these guidelines was based on: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7.

REVISTA HCPA

LISTA DE ITENS PARA CONFERÊNCIA

Leia com cuidado as Normas para Publicação antes de completar a lista. Esta lista deve ser anexada ao artigo original e à versão revisada.

Nome do autor que recebe correspondência:

Data:

Telefone:

Fax/email:

PÁGINA DE ROSTO

- Título da colaboração;
- Nome completo dos autores, seguidos de credenciais e instituição a que pertencem;
- Até cinco unitermos;
- Endereço completo, telefone e correio eletrônico do autor que recebe as correspondências.

CORPO DO ARTIGO

- Tabelas numeradas com números arábicos. Todas as abreviaturas foram explicadas em notas no final das tabelas e indicadas por letras sobrescritas.
- Figuras numeradas com números arábicos.
- O texto inclui todos as divisões principais: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados

e Discussão (e, opcionalmente, Conclusões).

- Nenhuma abreviatura está sendo utilizada no título ou no resumo.
- No texto, termos abreviados são escritos por extenso na primeira vez em que aparecem, seguidos da abreviatura entre parênteses. As mesmas abreviaturas são usadas consistentemente em todo o texto, tabelas e figuras.

- Pacientes são identificados por números, não por iniciais.

REFERÊNCIAS

- A lista de referências começa em uma página separada. Todas as citações são indicadas no texto em números arábicos, na ordem em que aparecem, entre parênteses.
- As referências foram

conferidas e formatadas cuidadosamente. Os títulos de periódicos foram abreviados conforme o Index Medicus.

- O nome de todos os autores foi listado em cada uma das referências. Quando há mais de seis autores, os seis primeiros nomes foram citados, seguidos de *et al.*

FORMATO GERAL

- O manuscrito está datilografado em espaço duplo, em folhas de tamanho A4 (21 x 29,7 cm), com margens de no mínimo 2,5 cm.
- Quatro cópias do texto, tabelas e figuras estão sendo enviadas à *Revista HCPA*.
- Esta lista foi preenchida, assinada por todos os autores e será enviada juntamente com as quatro cópias do texto e uma carta de apresentação dirigida ao Editor.

DIREITOS AUTORAIS

Ao assinar este formulário, os autores estarão cedendo os direitos autorais do artigo para a Revista HCPA. A publicação resumida deste artigo é permitida desde que a Revista seja citada, em nota de rodapé, como fonte original de publicação. No espaço abaixo, o nome de todos os autores deve constar de forma legível. Cada autor deverá assinar e datar este formulário.

REVISTA HCPA

CHECKLIST

Please read the guidelines for manuscript submission before completing this list. Attach the completed list to the original manuscript and to the revised version.

Corresponding author:

Date:

Telephone:

Fax/email:

FACE PAGE

- Title of the article;
- Full names of all authors, with credentials and institutional affiliation
- Up to five key-words;
- Full address, telephone and email of corresponding author.

BODY OF THE ARTICLE

- Tables are numbered with Arabic numerals. All abbreviations have been explained in notes at the end on the table and indicated with superscript letters.
- Figures are numbered with Arabic numerals.
- The text is organized according to the IMRAD style.

- There are no abbreviations in the title or summary.
- In the text, terms to be abbreviated are written out the first time they appear, followed by abbreviation in parentheses. The same abbreviations are used consistently throughout the article, and in the tables and figures.
- Patients are identified by numbers, not by initials.

REFERENCES

- The reference list starts on a separate page. All citations are indicated in the text with Arabic numerals, in order of appearance.
- References were checked and carefully formatted. Titles of

journals were abbreviated according to the Index Medicus.

- The names of all authors were listed in each reference. When there are more than six authors, the six first names have been listed, followed by et al.

GENERAL FORMAT

- The manuscript is typed double-spaced on A4 (21 x 29.7 cm) pages with 2.5 cm margins.
- Four copies of the text, tables and figures are being sent to Revista HCPA.
- This list was completed and signed by all authors, and will be included with the copies of the manuscript and a covering letter addressed to the Editor.

COPYRIGHT

When signing this form authors will be transferring copyrights to Revista HCPA. Authors are allowed to submit a condensed version of this same article to other publications, provided that a footnote on the title page of the secondary version acknowledges that the paper has been published previously and states the primary reference. Below, please write the names of all authors. Each author must sign and date this form.

