

**PAULO ROBERTO PIROZZI**

**RELAÇÃO ENTRE CARACTERÍSTICAS  
CLÍNICAS, MORFOLÓGICAS E  
BIOMOLECULARES DO CARCINOMA DUCTAL  
INFILTRATIVO DE MAMA E O ESTADO DA  
PAPILA**

**Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação  
da Faculdade de Ciências Médicas da Santa  
Casa de São Paulo para obtenção do título de  
Doutor em Medicina**

**Área de concentração: Tocoginecologia**

**Orientador: Prof. Dr. Sebastião Piato**

**São Paulo  
2008**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**FICHA CATALOGRÁFICA**  
**Preparada pela Biblioteca Central da**  
**Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de**  
**São Paulo**

Pirozzi, Paulo Roberto

Relação entre características clínicas, morfológicas e biomoleculares do carcinoma ductal infiltrativo de mama e o estado da papila. / Paulo Roberto Pirozzi. São Paulo, 2008.

Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de pós-graduação em Medicina.

Área de Concentração: Tocoginecologia

Orientador: Sebastião Piato

1. Neoplasias da mama 2. Carcinoma ductal de mama
3. Mastectomia

BC-FCMSCSP/56-08

## **DEDICATÓRIA**

## **Este trabalho é dedicado**

À minha esposa, **Elisa** e meus filhos **Marcela**, **Rafael** e **Bruno**, razão do meu crescimento, pela compreensão das horas que foram subtraídas do nosso convívio.

Aos meus queridos pais **Nair** e **André** (*in memoriam*) que infelizmente não tiveram a oportunidade de me acompanhar.

Aos meus irmãos **Sonia** e **Luiz**, que sempre me apoiaram e confiaram em mim.

Ao **Prof. Dr. Sebastião Piato**, Professor Titular de Ginecologia e Obstetrícia da Santa Casa de São Paulo, profissional íntegro e capaz que me abriu as portas da faculdade e junto com sua esposa me recebeu de braços abertos em sua residência, onde me ensinou princípios que ficarão marcados em minha vida.

## **AGRADECIMENTOS**

**À Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e à Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo** pela recepção e acolhida generosa, as quais possibilitaram a elaboração deste trabalho.

A todos os **professores** da Pós-Graduação que tão gentilmente contribuíram para o aperfeiçoamento na elaboração deste trabalho.

**À CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior** órgão que contribuiu efetivamente com apoio financeiro para o desenvolvimento desta pesquisa.

À **Dra. Claudia Rossetti**, Médica Patologista da FMABC, responsável pela análise técnica do material, que com muita paciência e dedicação ajudou-me neste trabalho até sua conclusão, colaborando na minha formação profissional.

Ao **Prof Dr. Tsutomu Aoki**, Diretor do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Santa Casa de São Paulo, pelas oportunidades e respeito profissional.

Aos Professores **Dr. José Francisco Rinaldi e Dr. Vilmar Marques de Oliveira**, Mastologistas da Santa Casa de São Paulo, meu agradecimento especial pelo apoio, recepção, acolhida e principalmente pelo privilégio de tê-los como amigos.

Aos Professores **Dr. Cesar Cabello dos Santos, Dr. Ivo Carelli Filho, Dra. Maria Antonieta Longo Galvão da Silva e Dr. Carlos Alberto Ruiz**, pela minuciosa revisão deste trabalho e pelas valiosas contribuições sugeridas na minha qualificação.

Ao **Prof. Dr. Sergio Peixoto**, Professor Titular de Ginecologia e Obstetrícia da FMABC, que com sua chegada deu um novo rumo ao Departamento, engrandecendo ainda mais a nossa faculdade.

Ao **Prof Dr. Auro Del Giglio** Professor Titular da Disciplina de Hematologia e Oncologia da FMABC, que desde o Mestrado me introduziu no caminho da pesquisa.

Aos **Amigos da Cadeira de Oncologia da FMABC** pela amizade e parceria no atendimento das pacientes portadoras de câncer mamário.



Aos meus queridos amigos e irmãos do **Quarteto de Ouro, Drs. Airton Gomes, Elie Fiss, Ivo Carelli Filho e Mario Roberto Tridente** onde tudo começou.

À **Dra Angela Maria Alves Bessa Saragoça**, médica e amiga desde os tempos de faculdade, que sempre acreditou no meu trabalho, meus eternos agradecimentos.

Ao **Dr. Rubens Paulo Gonçalves**, grande amigo, que me iniciou como cirurgião e esteve ao meu lado, todos estes anos.

Aos meus **Colegas e Amigos do Departamento de Mastologia**, pelos anos compartilhados.

Aos **colegas, amigos e funcionários da Anatomia Patológica do Hospital Estadual Mario Covas**, de Santo André, pela contribuição na execução deste trabalho.

A todos os **colegas e amigos da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da FMABC**, pelo apoio e amizade demonstrados.

A todos os **colegas e amigos** que, embora não citados, contribuíram direta ou indiretamente pela elaboração deste trabalho.

A todas as **pacientes acometidas por câncer mamário**, objeto e razão deste estudo que participaram de modo anônimo, mas que certamente trouxeram colaboração inestimável a outras que se beneficiarão do mesmo.

## ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

**BAG:** Biópsia por agulha grossa

**CAP:** Complexo aréolo-papilar

**CAP 10:** Designação do grupo de cortes efetuados a 10mm da epiderme no complexo aréolo papilar

**CC:** Medida mamográfica na incidência crânio-caudal

**CDI:** Carcinoma ductal infiltrativo

**CDIS :** Carcinoma ductal *in situ*

**c-erbB-2:** Oncoproteína da família dos receptores de fator de crescimento epitelial

**DAB:** Diaminobenzidina

**FMABC:** Faculdade de Medicina do ABC

**HE:** Hematoxilina-eosina

**HER-2:** Human epidermal growth factor receptor-type 2

**ML:** Medida mamográfica na incidência médio-lateral

**NSM:** *Nipple sparing mastectomy*

**NOS:** Grupo de carcinomas ductais invasivos sem outras especificações  
(exclui subtipos especiais)

**OMS:** Organização Mundial de Saúde

**PBS:** *Peroxidase-streptavidin-biotin*

**RE:** Receptor de estrógeno

**RP:** Receptor de progesterona

**SBP:** Sociedade Brasileira de Patologia

**SSM:** *Skin sparing mastectomy*

**V. Máximo:** Valor máximo

**V. Mínimo:** Valor mínimo

**WHO:** *World Health Organization*

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução</b>	1
1.1- Preservação do CAP	5
1.2 Revisão da literatura	7
<b>2. Objetivo</b>	12
<b>3. Casuística e Método</b>	14
3.1. Casuística	15
3.2. Método	16
<b>4. Resultados</b>	28
<b>5. Discussão</b>	31
<b>6. Conclusões</b>	39
<b>7. Anexos</b>	40
<b>8. Referências Bibliográficas</b>	56
<b>Fontes consultadas</b>	62
<b>Resumo</b>	64
<b>Abstract</b>	66

## **1. INTRODUÇÃO**

Marco de grande importância no tratamento cirúrgico do câncer de mama foi a proposta para a prática da mastectomia radical por William Halsted, em 1894 (Donegan, 1995). Por acreditar que o câncer mamário tratava-se de doença loco-regional, este notável cirurgião propôs que seu tratamento poderia ser obtido por meio da retirada da mama, dos linfonodos axilares e dos músculos peitorais maior e menor. Durante quase um século esta estratégia foi a principal alternativa de tratamento cirúrgico para o câncer de mama.

Ainda que a cirurgia de Halsted tenha trazido avanço considerável, a mutilação decorrente da exérese da mama e dos músculos peitorais é responsável por significativo dano estético. (Digenis, 1999).

A partir de então surgiram propostas cirúrgicas menos mutilantes, sem prejudicar os princípios oncológicos. Em 1948, Patey preconizou a técnica de mastectomia radical modificada com preservação do músculo peitoral maior, como alternativa no sentido de minimizar a mutilação. Madden e Auchinchloss, em 1970, publicaram novas técnicas descrevendo a conservação dos músculos peitorais maior e menor.

Extraordinário avanço em relação a resultados estéticos foi alcançado da década de 1980, com a proposta da realização de cirurgias conservadoras no câncer inicial de mama (Fisher, 1979; Veronesi, 1980). Contudo, em parte

considerável dos casos de câncer inicial de mama existe a necessidade da prática de mastectomia, uma vez que algumas situações relacionadas com o tumor são impeditivas da realização de cirurgias conservadoras, tais como a presença de tumores multicêntricos, pacientes que psicologicamente se sentem mais seguras com a retirada da mama, gravidez associada no primeiro trimestre, dificuldade cirúrgica para obter margens livres, tumores *in situ* extensos e relação desfavorável entre o tamanho do tumor e o tamanho da mama (Christiansen et al, 2007).

A solução encontrada para minimizar a mutilação ocasionada pela mastectomia foi a introdução da reconstrução mamária, que trouxe grande desenvolvimento da cirurgia plástica reparadora. As reconstruções imediatas e tardias vêm ganhando espaço, principalmente na última década, para grande parte das pacientes portadoras de câncer de mama submetidas a mastectomia, seja por tumores em estágio inicial ou avançado (Bruckner, 1975; Webster et al, 1984;; Elliott et al, 1991; Digenis, 1999).

No sentido de avaliar a segurança da reconstrução tardia e imediata da mama, vários estudos foram realizados nos últimos anos. A maioria deles concluiu que a reconstrução não afeta a detecção e também não aumenta o risco de recorrência local ou sistêmica (Murphy et al, 2003; Solej et al, 2005; Buchanan et al, 2006).

A reconstrução mamária assume, portanto, importância cada vez maior, pois representa a principal vertente na reconquista da integridade corporal e psicológica das pacientes mastectomizadas, proporcionando-lhes melhor qualidade de vida (Digenis, 1999).

Atualmente, com a detecção de tumores cada vez menores e ou multicêntricos, tem aumentado a tendência para a realização de cirurgias com preservação cada vez maior de pele. Com isso houve notável avanço no que se refere à obtenção de resultados estéticos que consistiu na proposição de novas técnicas para a remoção da glândula mamária, como a mastectomia preservadora de pele, denominada pelos autores de língua inglesa *skin-sparing mastectomy (SSM)*. (Singletary, 1996)

A tática de ressecar a glândula mamária e preservar a pele, visando a manutenção do envelope cutâneo para preenchimento por implante de silicone ou retalho desepitelizado, tem sido motivo de diversas publicações. (Singletary, 1996; Slavin et al, 1998; Toth et al, 1999; Simmons et al, 1999 e 2001; Kurtz, 2000).

Outros estudos comprovaram a ocorrência de taxas muito baixas de recidivas locais em pacientes submetidas a mastectomia com preservação da pele seguidas por longos períodos de tempo (Solej et al, 2005; Buchanan et al, 2006; Meteroja et al, 2007; Fodor et al, 2008).

O grande desafio na época atual para o mastologista e para o cirurgião plástico, tanto na reconstrução mamária como na adenomastectomia, consiste na proposta de preservação do complexo aréolo-papilar (CAP), no sentido de se obter resultado estético o mais favorável possível (Missana et al, 2007).

## 1.1 Preservação do CAP

A tríade na qual se baseia a conservação do CAP ampara-se na segurança oncológica, na melhora estética e na preservação de sua função sensitiva. A atenção principal concentra-se no primeiro parâmetro, frente ao risco potencial de desenvolvimento de câncer nos ductos principais e tecidos mamários residuais. (Gerber et al, 2003; Crowe et al, 2004; Fersis et al, 2004).

Quando se indica a preservação do CAP corre-se o risco de recorrência neoplásica nesta região, pela possível persistência de focos do tumor no mesmo, que possam estender-se e comprometer os ductos que desembocam na papila. Nesse tecido preservado pode ocorrer o desenvolvimento de recidiva (multifocal ou multicêntrica) bem como a ocorrência de novo carcinoma (Wellings, 1980; Jensen, 2002).

Estudos prospectivos acerca de pacientes submetidas a mastectomia com preservação do CAP, acompanhados por longos períodos de tempo, têm mostrado taxas de recidiva do câncer no mesmo entre 5,4% e 11% (Laronga et al, 1999; Jensen, 2002; Gerber et al, 2003; Crowe et al, 2004; Fersis et al, 2004; Caruso et al, 2006; Benediktsson, Perbeck, 2008).

Cense et al (2001) fizeram revisão de literatura de 13 estudos. Num deles, que envolveu 26 casos com tumores maiores de 2,5cm de diâmetro, observou-se envolvimento da papila de 0%, enquanto que em outro, com 33, casos a taxa de envolvimento foi de 58%. A discrepância nos resultados foi atribuída à diferença entre os protocolos. Enquanto alguns estudos incluíram todos os casos de câncer de mama, outros excluíram pacientes com envolvimento aparente de pele, doença



metastática, grandes tumores, ou história de tratamento neo-adjuvante ou câncer de mama anterior.

Silverstein et al (1991), realizaram estudo prospectivo de 96 pacientes acometidas por carcinoma mamário ductal *in situ* situado a 10 mm ou mais do CAP e que foram submetidas a adenomastectomia com preservação da pele e do CAP: *nipple-sparing mastectomy - NSM*. Após acompanhamento em média de 45 meses, verificaram que a taxa de recidiva na papila preservada foi de 11% no grupo de afetadas pela variedade comedo e em 2% naquelas não comedo. Os autores não observaram na recorrência, quanto ao subtipo histológico.

Crowe et al, em 2004, relataram sua experiência com 54 procedimentos cirúrgicos por *nipple-sparing mastectomy* em 44 pacientes. As indicações para o procedimento eram de carcinoma ductal invasivo (CDI), tamanho tumoral entre 0,1 e 3,5cm em 30 casos (56%), carcinoma ductal *in situ* (CDIS) em sete casos (13%), e como profilaxia em 17 casos (31%). A papila comprometida pela neoplasia foi encontrada, no exame de congelação intra-operatório em cinco de 30 casos (17%) no CDI, em um de sete casos (14%) do CDIS e em nenhum dos casos onde se realizou cirurgia profilática. Dos 48 procedimentos cirúrgicos onde houve preservação do CAP, 45 mantiveram viabilidade pós-operatória do mesmo e três casos (6%) tiveram a perda parcial por necrose. Não houve nenhum caso de recidiva em 20 meses de seguimento.

Em 2007, Regolo et al publicaram os resultados de 102 pacientes portadoras de câncer de mama, que foram submetidas a *NSM* para tumores T1 e T2 com menos de 4cm, multifocais e CDIS extenso, com seguimento médio de 16

meses. Todos os tumores estavam localizados a pelo menos 1 cm do CAP visualizado no exame de ultra-som mamário prévio ao ato cirúrgico. Igualmente não constatarem recidiva na papila em 16 meses de seguimento.

Benediktsson, Perberk, em 2008, publicaram estudo de 13 anos de seguimento de 216 pacientes com tumores nos estádios de I a III maiores que 3cm ou multifocais, todas com diagnóstico prévio de carcinoma ductal infiltrativo (CDI) e carcinoma ductal *in situ* (CDIS), das quais 142 foram submetidas a *nipple-sparing mastectomy*. Todas permaneceram no estudo pelo menos por 11 anos. Houve 39 pacientes com recorrência local no mesmo quadrante do tumor inicial, mas os pesquisadores não observaram recorrência local nas papilas preservadas.

## **1.2 Revisão da literatura**

Alguns estudos têm procurado correlacionar o estado da papila com características clínicas, anatomopatológicas e biomoleculares do carcinoma invasivo de mama.

Os estudos realizados com o objetivo de correlacionar diferentes características ligadas ao câncer de mama com o estado da papila utilizaram produtos de mastectomia, mas os métodos utilizados pelos patologistas variaram largamente: CAP avaliado em planos variáveis em relação a epiderme, bem como diferença no número de cortes por bloco examinado e amostragem pequena de casos.

Historicamente, a preocupação com envolvimento tumoral do CAP nas lesões malignas, teve início com Smith et al, em 1976. Avaliaram 541 espécimes cirúrgicos procedentes de mulheres submetidas a mastectomia por câncer de mama. Estudaram como variáveis: tipo histológico, tamanho e localização do tumor e estado dos linfonodos axilares. Definiu-se como papila comprometida por tumor invasivo aquela que apresentava células neoplásicas no corte horizontal a 5mm da epiderme. As variáveis não se associaram com taxas de comprometimento da papila.

Em 1999, Laronga et al realizaram estudo acerca da relação entre o estado da papila e as variáveis : localização e tamanho do tumor, tipo histológico, grau tumoral, estado linfonodal e receptores hormonais em 286 produtos de mastectomias, sendo que em 5,6% dos casos a papila encontrava-se comprometida (nove por CDI e sete por CDIS). Não observaram diferença significativa quanto ao tamanho do tumor. Os 11,1% de papilas comprometidas estavam associadas ao grau I nuclear. Em relação ao estado axilar observaram 28,1% de axila positiva nas pacientes com papila livre, contra 56,3% nas com papila comprometida; esta diferença entre os dois grupos mostrou-se significativa. Tanto no grupo de papilas livres quanto no de papilas comprometidas, os receptores não se associaram. A metodologia empregada para realização dos cortes histológicos não foi relatada.

Vlajcic et al (2005) publicaram estudo de 108 produtos de mastectomia provenientes de mulheres acometidas por câncer mamário, sendo que em 23,1% das mesmas as papilas apresentavam-se comprometidas. Os parâmetros avaliados foram distância tumor-papila, tamanho e localização do tumor, tipo histológico, grau tumoral, invasão vaso-linfática (IVL) e estado axilar. Quando o tamanho tumoral era menor ou igual a 2,5cm associou-se ao comprometimento papilar em 13,9%. Nos

casos em que a distância entre o tumor e a papila era maior do que 4 cm houve associação ao comprometimento de papila em 3,7. Quanto ao grau nuclear não encontraram diferenças entre os graus I, II e III entre os dois grupos: 23,6%, 23,2% e 23,6%, respectivamente, para o grupo com papila livre, contra 9,3%, 8,5%, 6,6% para o grupo com comprometida. Nos casos em que a axila apresentava-se negativa a taxa de papila livre foi de 44,4% e a de papila comprometida de 7,4%, com diferença significativa. Quando a axila encontrava-se comprometida as taxas foram de 32,4% e 17%, respectivamente, sem significância quanto à diferença. Nas peças em que não se observava IVL encontraram taxa de 63% para papila livre e de 13,9% para comprometida; naquelas com invasão vículo-linfática de 13,9% e 9,3%, respectivamente. A metodologia empregada para realização dos cortes histológicos não foi relatada.

Schechter et al, em 2006, em estudo que incluiu 31 produtos de mastectomias, sendo 26 do tipo CDI, 3 carcinomas lobulares invasivos e 2 do tipo misto, encontraram os seguintes resultados para o CDI: em relação à distância tumor-papila na mamografia encontraram em média 4,2cm no grupo com CAP livre (variando de 2 a 7,5cm) e 1,8cm no grupo com CAP comprometido pela doença (variação de 0 a 5cm) o que foi significativo estatisticamente. Nesta variável, 50% dos tumores distavam menos do que 2cm da papila, 10% entre 2 e 3cm e 40% mais do que 3cm. Em relação ao estadiamento, 12 pertenciam ao estágio I, 11 ao II e 3 ao III. Quanto ao tamanho do tumor observaram média de 1,5cm nas com papila livre (0,05 a 3,4cm) contra 2,9cm (de 1 a 9cm) nas com comprometida. No referente ao estado axilar encontraram 28% de CAP livre e 46% comprometido. Quanto ao grau nuclear, constataram que nos casos com papila livre 33% correspondiam ao grau II e 58,3% ao grau III; naqueles com papila comprometida, 16,6%

correspondiam ao grau I, 53,8% II e 16,6% ao III. O componente *in situ*, sem menção ao seu padrão histológico, estava presente em 83% das peças com CAP comprometido. O estado dos receptores de estrógeno e progesterona, não associaram-se ao comprometimento do CAP. Os parâmetros que se mostraram significantes foram: distância mamográfica, o estágio da doença e o tamanho do tumor.

Loewen et al (2008) estudaram 302 produtos de mastectomia, sendo que em 10% das mesmas a papila apresentava-se envolvida pelo tumor. O estudo teve como objetivo principal a distância mamográfica entre o tumor e a papila e como secundários o tamanho do tumor, estado axilar, receptores hormonais e c-erbB-2. Observaram que quando a distância tumor-papila foi menor do que 3cm, houve taxa de 18% de papila comprometida, contra 5,6% de livre quando as distâncias eram maiores que 3 cm; esta diferença mostrou-se significativa. Quando o tamanho do tumor foi maior do que 3 encontraram taxa de 21% de papila comprometida, contra 4,4% para tumores menores que este tamanho, o que resultou igualmente numa diferença significativa. Em relação ao estadiamento clínico encontraram taxa de 5% de comprometimento de papila nos estádios I e IIA, contra 21% nos estádios IIB; esta diferença mostrou-se significativa. No referente ao estado axilar, tanto o número de linfonodos positivos quanto o total de linfonodos dissecados foi semelhante nos dois grupos. Quanto aos RE, RP e HER-2 também observaram taxas semelhantes nos dois grupos, isto é, 75,8%, 65,8% e 33%, respectivamente, no grupo de papila livre, contra 77,3%, 77,3% e 40% no grupo com papila comprometida. Utilizou como metodologia cortes no plano vertical a cada 2 a 3 mm de espessura numa profundidade variando de 10 a 15mm.

Tendo em vista as discrepâncias observadas nos estudos anteriores acerca da correlação entre as características clínicas, anatomopatológicas e biomoleculares do carcinoma ductal infiltrativo de mama e o comprometimento da papila e a falta de trabalhos nacionais acerca do tema, nos decidimos pela realização do presente trabalho.

## **2. OBJETIVO**

Fazer associação entre o estado da papila e características clínicas, morfológicas e biomoleculares do carcinoma ductal infiltrativo de mama nos estádios I e II.



### **3. CASUÍSTICA E MÉTODO**



### **3.1. Casuística**

O material utilizado neste estudo prospectivo descritivo consistiu em 50 espécimes cirúrgicos de mulheres acometidas por carcinoma ductal infiltrativo de mama nos estádios clínicos I, IIA e IIB, submetidas a mastectomia radical modificada à Madden. A idade das pacientes variou entre 27 e 87 anos, com mediana de 59 anos. Em todas as peças cirúrgicas o tumor primário tinha medida igual ou menor que 5cm e a distância entre o tumor e a papila era igual ou maior que 2cm. Todas as pacientes foram assistidas no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Estadual Mário Covas, da Faculdade de Medicina do ABC, no período de julho de 2004 a dezembro de 2007.

Os 50 espécimes cirúrgicos foram divididos em dois grupos, consoante o estado da papila. No Grupo 1 (G1) foram incluídos 38 espécimes (76%) com papila livre e no Grupo 2 (G2) 12 (24%) com papila comprometida. A média etária das pacientes do primeiro grupo foi de  $58,8 \pm 13,46$  anos e a daquelas do Grupo 2 foi de  $55,7 \pm 12,4$  anos. Os dados gerais das pacientes de ambos os grupos são expostos nos Anexos 1 e 2.

Todas as pacientes selecionadas assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 3) e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) (Anexo 4).

A seleção da casuística foi feita entre 128 espécimes de mastectomia de pacientes acometidas por carcinoma ductal infiltrativo nos estádios clínicos acima referidos. Os critérios de exclusão utilizados para a seleção foram:

- Uso de quimioterapia ou hormonioterapia neoadjuvantes.
- Presença de retração e/ou comprometimento da papila mamária ao exame físico.

- Tumores de localização central
- Doença de Paget

## **3.2 Método**

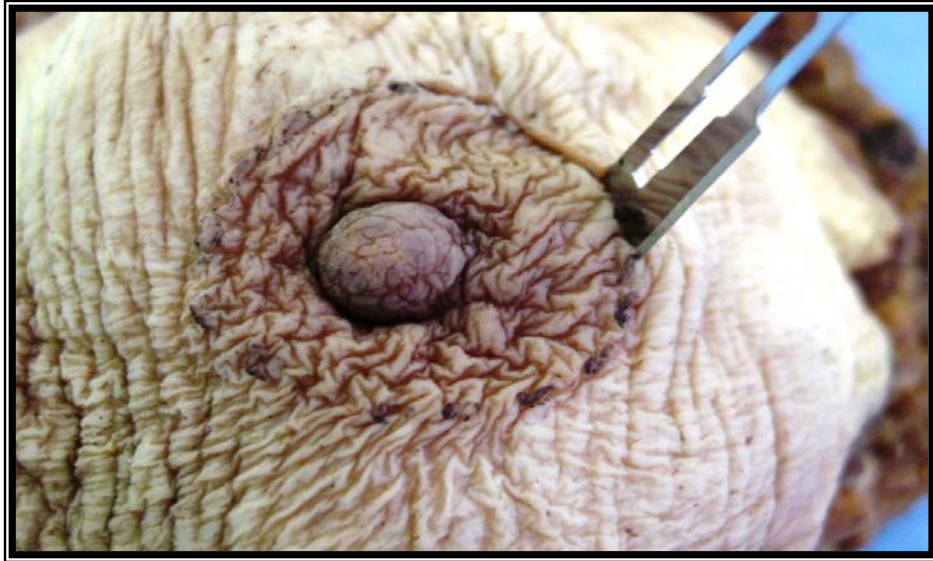
### **3.2.1 Confirmação histopatológica**

Nas 50 peças confirmou-se que o tipo histológico do carcinoma era ductal; no exame histopatológico (Anexo 5) utilizou-se o critério proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS 2003) (Anexo 6).

### **3.2.2 Avaliação do estado da papila**

A verificação anatomopatológica da presença ou não de comprometimento neoplásico nas papilas foi efetuada no Departamento de Patologia do Hospital Mário Covas, da FMABC, após fixação das peças cirúrgicas em solução de formalina a 10% por período mínimo de 24 horas. Todos os exames foram realizados pelo mesmo patologista.

Procedeu-se inicialmente excisão do CAP nos limites entre a aréola e o restante da pele, com profundidade de 1cm (Fig. 1)



**FIGURA 1.** Secção do CAP nos limites areolares, com profundidade de 1 cm.

Uma vez extirpado o CAP, seus limites laterais e o profundo foram demarcados por tinta nanquim preta (Fig. 2).



**FIGURA 2.** Demarcação das margens laterais e da profunda do CAP com tinta nanquim preta.

Seguiu-se então a excisão de margem profunda do espécime, no plano horizontal, com espessura de 3mm, a qual foi totalmente submetida a processamento histológico (Figs. 3 e 4).



**FIGURA 3.** Secção de uma margem profunda do CAP, no plano horizontal, com 3mm de espessura.



**FIGURA 4.** Corte no plano horizontal do CAP (margem profunda).

No restante deste espécime foram realizados cortes seriados no plano vertical, com espessura de 4mm, sendo os mesmos enviados para processamento histológico (Fig. 5).



**FIGURA 5.** Cortes seriados do CAP no plano vertical com 4mm de espessura.

Foram realizados cortes em micrótomo calibrado, com espessura de 5 micra. Os mesmos foram posteriormente corados pela hematoxilina-eosina (HE) (Fig. 6) e submetidas a exame histopatológico com microscópio óptico comum Olympus CBA.



**Figura 6.** Cortes histológicos das lâminas do CAP.

Nas lâminas obtidas do CAP foram avaliados e listados, separadamente, os cortes horizontais (margem profunda) e cortes verticais (inclusão do CAP no todo com avaliação de margens laterais, equivalentes a superfície de 7mm). Foram considerados os seguintes aspectos: presença de componente *in situ* ou invasivo e embolização vascular venosa e linfática. Sempre que observado o comprometimento do CAP por componente *in situ*, o mesmo foi classificado de acordo com seu padrão histológico, grau nuclear e presença ou não de comedonecrose.

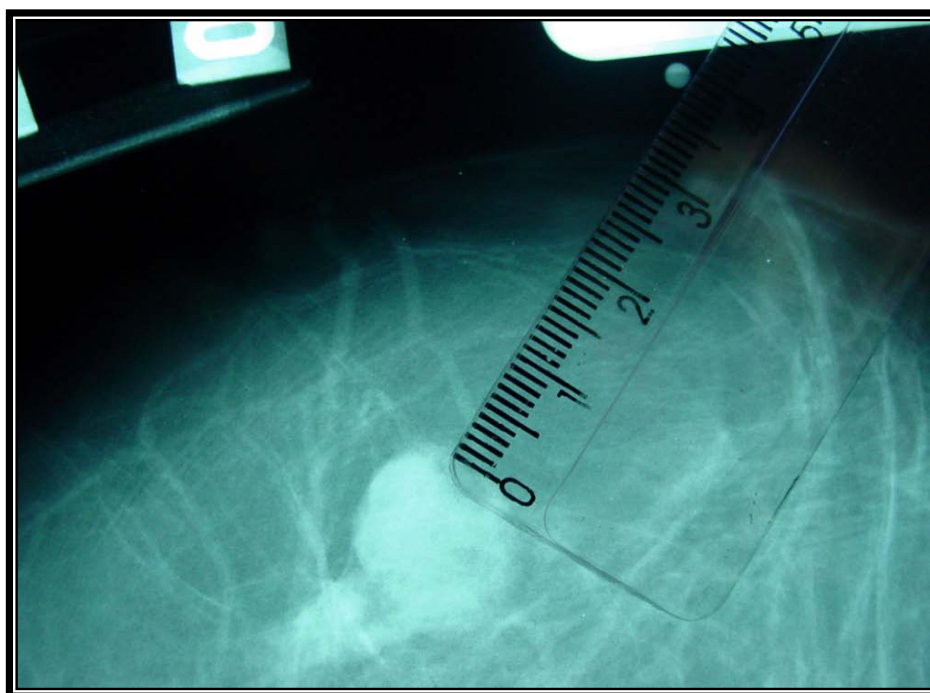
Os cortes verticais foram avaliados na superfície de corte como um todo, cuja profundidade correspondia a 7mm, procurando-se avaliar a presença de comprometimento neoplásico, quer seja *in situ* ou invasivo, embolização de linfáticos

na derme ou mesmo a presença de possíveis células neoplásicas infiltrando a epiderme (doença de Paget (Anexo 7).

### 3.2.3 Avaliação das características do tumor

#### 3.2.3.1 Distância entre o tumor e a papila

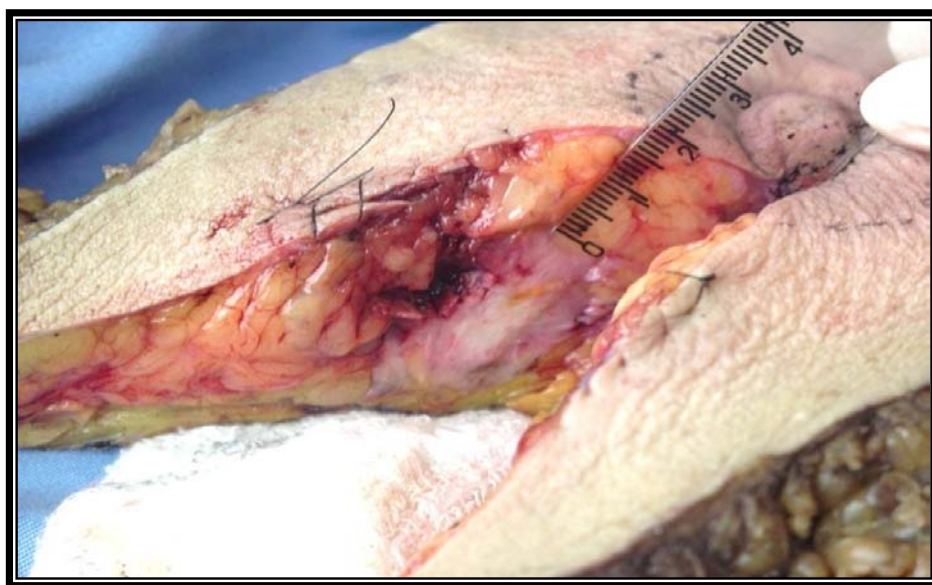
Esta distância foi estabelecida por meio da reavaliação das mamografias, mensurando-se a distância entre a borda da lesão e a papila em duas incidências: crânio-caudal (CC) e médio-lateral (Fig. 7). Nos casos em que existiam microcalcificações além da borda tumoral a mensuração foi feita a partir daquelas que se encontrava mais próxima da papila.



**FIGURA 7.** Mensuração mamográfica da distância entre a borda externa da lesão à papila.



No sentido de confirmar a distância entre o tumor e a papila foi realizada mensuração macroscópica na peça cirúrgica. Adotou-se como ponto inicial a borda externa da lesão mais próxima à superfície cutânea externa da papila (Fig. 8).



**FIGURA 8.** Mensuração macroscópica entre a lesão e a papila.

A associação encontrada entre as medianas das duas distâncias, macroscópica e mamográfica resultou estatisticamente significativa.

### 3.2.3.2 Características anatomopatológicas

Foram avaliados o tamanho da lesão, o grau histológico, o grau nuclear e a eventual presença de componente *in situ* associado e de comedonecrose.

A graduação histológica foi estabelecida segundo o sistema proposto por Elston e Ellis (1991), em Nottingham. Este sistema baseia-se na quantidade de formação de túbulos, no pleomorfismo nuclear e na quantidade de mitoses (Anexo

8). A contagem mitótica nas lâminas foi realizada sempre na periferia do tumor, área de maior atividade mitótica, em aumentos de 40X em 10 campos; a avaliação do grau nuclear foi realizada na área de maior pleomorfismo, considerando-se a heterogeneidade dos tumores.

Os componentes ductais *in situ* foram classificados de acordo com a presença ou ausência de comedonecrose, padrão histológico (sólido, cribriforme, micropapilar e papilar) e grau nuclear, sendo a graduação nuclear realizada de acordo com os critérios propostos por Dabbs (1993) (Anexo 9).

### 3.2.3.3 Receptores de estrógeno, progesterona e HER-2

A investigação da presença ou não destes receptores foi realizada por técnica de imunistoquímica. Para a determinação dos RE, RP e HER-2 utilizou-se a técnica de imunoperoxidase e o método da estreptavidina-biotina-peroxidase. Os passos da técnica são expostos no Anexo 10.

Foram selecionados blocos do tumor em cada um dos casos, tendo-se em vista a escolha de material não autolisado ou que apresentasse áreas de necrose. Sempre que possível tal avaliação foi realizada em espécimes provenientes de biópsia por agulha grossa, tratando-se de material mais preservado e menos suscetível a autólise por fixação inadequada, evitando-se assim interferências na técnica imunistoquímica.

### 3.2.4 Avaliação do estado dos linfonodos axilares

Em cada espécime cirúrgico foram dissecados os linfonodos axilares e listados quanto à positividade ou não dos mesmos para células neoplásicas, correlacionando-se o número de linfonodos positivos ao total de linfonodos dissecados (Anexo 11)

Em casos onde se realizou estudo de linfonodo sentinela, o mesmo foi seccionado em cortes perpendiculares, efetuando-se *imprints* de cada uma das faces das secções e feita coloração por HE no ato intra-operatório.

Posteriormente, tais fatias foram submetidas a processamento histológico e realizados cortes seriados nos blocos de parafina, com intervalos de 50 micra, sendo seguidamente avaliada a positividade ou não dos cortes.

### 3.3 Análise estatística

Em ambos os grupos foram estudadas variáveis contínuas como idade, distâncias mamografia nas duas incidências crânio-caudal e médio-lateral (CC e ML), distância macroscópica da borda do tumor ao CAP, tamanho da área tumoral, número de linfonodos positivos, número de linfonodos dissecados e variáveis nominais que estão identificadas por letras, invasão linfática etc.

As variáveis que apresentaram distribuição normal (Kolmogorov-Smirnov) foram comparadas através de suas médias (teste *t*) e aquelas com distribuição não normal através de suas medianas (teste Mann-Whitney).

### 3.3.1 Análise das variáveis nominais

Foram consideradas variáveis nominais aquelas divididas por categorias e que, na realidade, não são medidas, mas apenas contadas e apresentadas na forma de frequências.

A associação entre cada uma destas variáveis e a variável grupo foi investigada adotando-se o teste de Fisher (uma variante do Qui-quadrado mais indicada para pequenas amostragens). Em todos os cálculos foi adotado um nível de significância de 5% ( $p=0,05$ ).

As análises estatísticas foram feitas usando-se o software estatístico SPSS versão 13.0 (Statistical Package for the Social Sciences).

## **4. RESULTADOS**

Na tabela 1 são expostos os resultados acerca da associação entre as características clínicas, anatomopatológicas e biomoleculares do carcinoma e o estado da papila.

**TABELA 1.** Associação entre as características do carcinoma e o estado da papila (Hospital Estadual Mário Covas, Santo André – 2007).

<b>Características do carcinoma</b>	<b>Papila livre</b>	<b>Papila comprometida</b>	<b>Valor do p</b>
<b>Distância tumor-papila</b>			
≥ 2 e < 3cm	11 (28,9%)	9 (75%)	0,982
≥ 3cm	27 (54%)	3 (6%)	0,007*
<b>Estádio clínico</b>			
Estádio I	3 (6%)	0	0,386
Estádio IIA	20 (40%)	5 (10%)	0,277
Estádio IIB	15 (30%)	7 (14%)	0,180
<b>Tamanho do tumor</b>			
< 3cm	8 (21,0%)	3 (25,0%)	1,000
3 a 5cm	30 (79,0%)	9 (75,0%)	1,000
<b>Grau histológico</b>			
Grau I	2 (5,8%)	0 (0,0%)	não avaliável
Grau II	30 (79,0%)	10 (84,0%)	1,000
Grau III	6 (15,2%)	2 (16,0%)	1,000
<b>Grau nuclear</b>			
Grau I	3 ( 6,0%)	0 (0,0%)	não avaliável
Grau II	18 (51,0%)	10 (84,0%)	0,087
Grau III	17 (43,0%)	2 (16,0%)	0,094
<b>Invasão vasculo-linfática (IVL)</b>	14 (36,8%)	1 (8,4%)	0,079
<b>Linfonodos axilares acometidos</b>	17 (44,7%)	6 (50,0%)	1,000

Cont.

**TABELA 1.** Associação entre as características do carcinoma e o estado da papila (Hospital Estadual Mário Covas, Santo André – 2007).

<b>Componente <i>in situ</i></b>			
Sólido	20 (52,6%)	8 (66,7%)	0,512
Cribriforme	15 (39,5%)	6 (50,0%)	0,738
Micropapilar	5 (13,2%)	5 (41,7%)	0,046*
Papilífero	2 (5,3%)	3 (25,0%)	0,082
Extensão a lóbulos	0 (0,0%)	2 (16,7%)	0,054
Comedonecrose	11 (28,9%)	6 (50,0%)	0,294
Extenso (>25%)	5 (13,2%)	5 (41,7%)	0,046*
Grau I nuclear	11 (28,9%)	6 (50,0%)	0,294
Grau II nuclear	3 (7,9%)	6 (50,0%)	0,003*
Grau III nuclear	0 (0,0%)	1 (8,3%)	0,240
<b>Receptores hormonais</b>			
RE	24 (63,2%)	8 (66,7%)	1,000
RP	25 (65,8%)	7 (58,3%)	0,735
<b>Receptor do HER-2</b>	<b>4 (10,5%)</b>	<b>3 (25,0%)</b>	<b>0,337</b>

Fonte: Departamento de Anatomia Patológica do Hospital Estadual Mário Covas, Santo André da FMABC.

\* Associações estatisticamente significantes

Como se nota na análise da tabela 1, observamos associação estatisticamente significativa entre a distância tumor papila acima de 3cm e componente *in situ* do padrão micropapilar grau nuclear II e/ou extenso. Em relação às demais características do carcinoma não encontramos esta forma de associação.

## **5. DISCUSSÃO**



Nas últimas décadas tem-se observado grande empenho dos mastologistas no sentido de estabelecer critérios que possibilitem a prática de tratamentos cirúrgicos para o câncer de mama cada vez menos agressivos, sem comprometimento dos princípios oncológicos. Exemplo disso foi o estudo do linfonodo sentinela, que tem proporcionado a preservação da axila em considerável parcela de pacientes acometidas por câncer mamário inicial (Veronesi, Zurrída, 1996).

Tratamentos menos mutilantes vêm sendo propostos desde a descrição das cirurgias radicais modificadas por Patey e Madden; das cirurgias conservadoras descritas por Veronesi propiciando assim caminhar no sentido estético mais favorável através de estudos randomizados e observacionais durante longos períodos direcionando a cirurgias preservadoras de pele que mantêm o envelope cutâneo. Mas, o desafio atual no que se refere a resultado estético favorável, tanto na reconstrução mamária quanto na mastectomia preservadora de pele consiste na preservação do complexo aréolo-papilar (CAP).

No que se refere ao estabelecimento de critérios a fim de se poder predizer o estado da papila, com vista à sua preservação, tem-se encontrado dificuldades significativas, uma vez que existem muitas variantes envolvidas na propagação do tumor em direção aos ductos lactíferos (Faverly et al, 1994).

Segundo Andersen (1979) o mecanismo patogênico pelo qual pode ocorrer infiltração tumoral da papila dá-se basicamente por três formas: 1) extensão direta do tumor, tanto por via intraductal como pela estromal; 2) disseminação direta pelos ductos; e 3) mudanças no aspecto de malignidade, independentemente das características iniciais do tumor.

O mesmo foi observado em estudos recentes por Garcia-Etienne et al (2006) e Stoller, Wang (2007), em trabalhos sobre o comprometimento dos ductos terminais da papila, ou seja, nos seios lactíferos.

Quando se indica a preservação do CAP corre-se o risco de recorrência neoplásica nesta região, por se preservar quantidade de tecido mamário sub-areolar suficiente para manter a vitalidade do mesmo, que, eventualmente pode encontrar-se infiltrado pela neoplasia (Petit et al, 2008).

Fator de risco de especial importância para invasão da papila em pacientes acometidas por carcinoma infiltrativo de mama é o componente *in situ*. Investigações de Kissin, Kark (1987) e Andersen, Pallesen (1979) demonstraram taxas variando entre 3% e 27% de comprometimento da papila ao avaliarem este aspecto.

Existem vários estudos publicados na tentativa de definir um subconjunto de pacientes que são potenciais candidatas à preservação do CAP (Banerjee et al, 2008). Os aspectos até o momento mais estudados são idade, estágio clínico, tamanho tumoral, tipo histológico, grau nuclear e histológico, localização do tumor, distância mamográfica tumor-papila, estado linfonodal axilar, invasão vasculo-linfática e receptores de estrógeno e progesterona.

Os estudos que investigam a correlação entre características do carcinoma de mama e infiltração tumoral da papila são de difícil interpretação devido à grande variedade de técnicas utilizadas, à variação de metodologia empregada, à variedade de critérios quanto ao tamanho máximo do tumor, a distância entre a borda do tumor e a papila e à comum inclusão de diferentes tipos histológicos, como carcinomas lobulares, medulares e colóides, cujas características mamográficas e macroscópicas e padrões de invasão são peculiares aos mesmos.

Visando a eliminação de tais vieses, capazes de prejudicar os resultados, selecionamos espécimes cirúrgicos exclusivamente do tipo histológico ductal infiltrativo e empregamos metodologia rigorosa em relação à análise das características clínicas, anatomopatológicas e biomoleculares do tumor. Conforme assinalado, a seleção de nossa casuística foi feita entre 128 peças cirúrgicas. Foram atendidos rigorosamente, por nós e pela patologista que nos assessorou, todos os critérios de inclusão e exclusão.

No que se relaciona com a avaliação do estado da papila utilizamos metodologia de cortes histológicos seriados até então não descritos em outros estudos. Por meio da mesma procurou-se aprimorar a sensibilidade na detecção de comprometimento neoplásico dos ductos.

Estabelecemos como critério rígido de inclusão o tamanho máximo de 5 cm de diâmetro para o tumor. Quanto à distância mínima entre a borda do tumor adotamos o critério de Kissin, Kark (1987), isto é, 2cm que além de ser a menor distância relatada nos estudos acreditamos ser a menor distância segura para se manter o CAP viável com margem segura. Cabe assinalar ainda que outros autores

adotaram diferentes distâncias como Vyas et al (1998), de 2,5cm, por Bishop et al (1990) , de 3cm e por Vlajcic et al (2005) de 4 cm.

Em nosso estudo constatamos ainda que quando incluímos todas as 50 peças e as dividimos em dois grupos sendo o primeiro relativo a CAP livre e o segundo a CAP comprometido, encontramos associação estatisticamente significantes entre as distâncias mamográficas e macroscópicas.

Observamos também que, quando adotamos como distância de corte a medida de 3cm do tumor ao CAP, foi encontrada taxa de 6% de CAP comprometido; tal fato é estatisticamente significativo, mas nesta medida não encontramos associação significativa entre as distâncias macroscópicas e mamográficas. Resultado este concordante encontrado por Loewen et al (2007).

Em 40% de nossa amostragem a distância entre o tumor e a papila era menores que 3cm. Este dado possivelmente tenha corroborado para a elevada taxa de 24% de comprometimento da papila. O mesmo foi encontrado por Schechter et al (2006), onde em sua amostragem, 50% dos tumores distavam menos que 2 cm e observou 42% das papilas comprometidas.

Enquanto Lambert et al (2000), Schechter et al (2006) e Loewen et al (2007) encontraram associação entre o estágio clínico do carcinoma e o comprometimento da papila, em nosso estudo o resultado não evidenciou associação significativa quanto a esta variante. Possivelmente, esta discrepância entre o nosso resultado e os dos referidos autores se deva ao numero relativamente e pequeno de casos por nós estudados, principalmente no estágio I.

Em relação ao tamanho tumoral nosso estudo não se mostrou concordante com os de Vlajcic et al (2005), Schechter et al (2006) e Loewen et al (2007). Contrariamente a estes autores não observamos associação estatisticamente significativa entre o grupo de casos com papila livre e comprometida, mesmo dividindo em grupos de tamanhos tumorais com cortes em 2cm, em 2,5cm e 3cm.

Quanto ao grau nuclear e histológico não observamos associação significativa entre os grupos de papila livre e comprometida, o que difere do descrito por Lambert et al (2000) que em seu estudo observou um risco dez vezes maior quando os tumores tinham alto grau nuclear. Em nosso estudo, na maioria dos casos tratava-se de graus intermediário e alto. Esta classificação foi feita e revisada pelo mesmo patologista após 6 meses, o que contribuiu na exatidão dos resultados aferidos.

Em relação à invasão vaso-linfática, apesar de ser fator indicativo de maior agressividade tumoral, na nossa amostragem dos 50 casos, em 15 existia a presença da mesma, sendo 14 no grupo com papilas livres e um no grupo de papilas comprometidas, não encontramos associação estatisticamente significativa. Nosso resultado é discordante daqueles relatados por Vyas et al (1998) e Vlajcic et al (2005), provavelmente pela pequeno número de casos do nosso estudo.

Em relação ao estado linfonodal axilar, contrariamente ao observado por Kissin, Kark (1987), Laronga et al (1999) e Vlajcic et al (2005), também não observamos associação estatisticamente significativa entre o número de linfonodos acometidos e o estado da papila, apesar de termos em nossa amostragem mais de 50% de casos com axila livre de comprometimento.

Quanto ao estudo dos receptores de estrógeno, progesterona e HER-2, não encontramos em nosso estudo associação estatisticamente significativa. Os nossos resultados estão de acordo com aqueles relatados por Laronga et al (1999) e Lambert et al (2000).

Em relação ao componente *in situ* extenso observamos no presente estudo associação significativa quanto ao comprometimento da papila. Nosso resultado é concordante com aquele relatado por Dzierzanowski (2005), que observou em seu estudo 38% de positividade de margem cirúrgica comprometida pela neoplasia, demonstrando a importância da presença de componente *in situ* extenso na determinação de algumas condutas.

Os resultados obtidos pelo presente estudo, assim como os de outros relatos da literatura evidenciam que a presença de certas características clínicas e anatomopatológicas, tais como distância entre o tumor e a papila e características do componente *in situ* como grau e extensão, constituem-se em sinais de alerta para a possível existência de comprometimento da papila.

No que se relaciona ao componente *in situ* de padrão micropapilar, observamos em nosso estudo que ocorreu associação estatisticamente significativa no que se relaciona com o comprometimento da papila. O fato de não encontrarmos relatos na literatura acerca desta característica anatomopatológica referente ao componente *ductal in situ* em relação ao estado da papila e do resultado evidenciar significância, nos parece constituir relevante contribuição no planejamento da preservação da papila.

Observamos ainda em nosso estudo que com a avaliação da papila a 3mm da epiderme, houve somente 3 casos comprometidos (6%), e todos eles com tamanho tumorais maiores do que 3cm e com distância tumor-CAP menores do que 3cm. A utilização do CAP como enxerto no ato cirúrgico da reconstrução imediata pode-se constituir como uma alternativa.

Baseados nos resultados obtidos no presente estudo acreditamos que são pacientes elegíveis para a preservação do CAP aquelas portadoras de tumores que distam 3cm ou mais da papila e que não apresentem componente *in situ* extenso ou padrão micropapilar grau II nuclear.

Somos de opinião de que novas investigações, que incluam números maiores de casos de câncer invasivo de mama, possam validar os dados por nós observados acerca da correlação entre características tumorais e o estado da papila, especialmente no que se refere ao componente *in situ*.

## **6. CONCLUSÕES**



O presente estudo possibilitou-nos chegar às seguintes conclusões:

1. Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre as variáveis: média etária, estadiamento, tamanho e área do tumor, distância menor que 3cm entre o tumor e a papila, estado linfonodal axilar, invasão vaso-linfática e expressão dos receptores de estrógeno, progesterona e c-erbB-2.

2. Foi encontrada associação estatisticamente significativa entre as variáveis: distância tumor-CAP igual ou maior que 3cm, componente *in situ* extenso e CDIS padrão micropapilar grau nuclear II.

## **7. ANEXOS**

ANEXO 1 – DADOS DAS 38 PACIENTES COM PAPILAS LIVRES

Pac N°	N° do Exame	Idade	Estadia mento	Tumor compri mento (cm)	Grau Histo lógico	Grau Nuclear	Distância na mamografia (CC)	Distância na mamografia (ML)	Distância macro do tumor ao CAP (cm)
1	B04 9099	65	2b	5,0	2	3	2	2	3
2	B04 9100	87	2b	2	2	2	2	4	1,7
3	B04 11507	82	2a	1,5	2	2	4	5	1,7
4	B04 11868	56	2a	4	3	3	4	4	1
5	B04 12233	60	2b	5	3	3	2	3	1,5
6	B04 15561	69	2a	4	2	3	3	3	4,5
7	B05 6079	56	2b	3	2	2	5	4	1
8	B05 7379	69	2b	3,5	2	2	2	3	1,6
9	B05 8530	51	2a	5	2	2	2	2	1,5
10	B05 8531	31	2a	4	3	3	2	2	1,4
11	B05 9205	61	2b	2,7	2	2	3	2	3,5
12	B05 10406	51	2a	3,8	3	3	3	4	3
13	B05 10822	68	1	1,4	2	3	2	3	2,5
14	B05 13957	44	2b	3,9	2	2	3	3	2,5
15	B05 15049	72	2b	1	2	2	5	4	6
16	B05 18264	50	2a	3,5	2	3	6	7	5,5
17	B05 18428	50	2a	4,5	2	2	2	2	3
18	B06 4424	66	2a	2,5	1	1	2	2	2
19	B06 4425	71	2a	3	2	2	3	3	2,5
20	B06 4971	62	1	2	2	2	4	4	5
21	B06 7587	53	2b	5	3	3	5	5	3,5
22	B06 12637	71	2a	3	3	3	3	3	2,5
23	B06 13561	59	2b	3	2	3	4	5	2
24	B06 19692	27	2b	5	3	3	3	4	4
25	B06 20851	50	2a	3	2	1	5	5	4
26	B07 2447	53	2a	4	3	3	2	2	2,4
27	B07 2448	48	2b	5	2	3	4	6	4
28	B07 2449	58	2a	3	2	3	4	2	2
29	B07 2698	78	2b	5	2	2	4	6	3,7
29	B07 2698	78	2b	5	2	2	4	6	3,7
30	B07 6654	59	2b	4	2	2	6	4	3,2
31	B07 8911	57	2a	4	2	2	2	3	2
32	B07 10354	72	2b	3	3	3	3	3	2
33	B07 11642	59	2a	5	2	2	6	8	8
34	B07 12963	76	1	1,5	2	2	2	2	2,7
35	B07 15355	66	2a	2	3	3	3	3	2
36	B07 17236	28	2a	3,0	2	2	3	3	3
37	B07 18140	51	2a	5	2	2	4	4	3
38	B07 19012	52	2a	3	1	1	5	5	4,5

## ANEXO 2

### DADOS GERAIS DAS 12 PACIENTES COM PAPILAS COMPROMETIDAS

Pac N°	N° do Exame	Idade	Estadiao mento	Tumor compri mento (cm)	Grau Histo lógico	Grau Nuclear	Distância na mamografia (CC)	Distância na mamografia (ML)	Distância macro do tumor ao CAP (cm)
1	B04 9556	43	2b	3	2	2	4	3	1
2	B04 12612	69	2b	2,8	2	2	2	3	1
3	B04 14069	41	2b	5	2	2	2	3	1
4	B05 13141	53	2a	2,4	2	2	4	3	2
5	B05 13540	64	2a	4,5	3	3	2	2	2,5
6	B05 15563	42	2b	3	3	3	2	2	4
7	B05 16967	67	2b	3	2	2	5	2	3,2
8	B05 18426	78	2a	2,2	2	2	4	3	1,8
9	B06 664	46	2a	4,2	2	2	5	3	2,8
10	B06 1058	49	2b	4	2	2	2	3	3
11	B06 11246	66	2a	3	2	2	3	3	2,3
12	B06 17655	51	2b	3	2	2	4	3	2

CC= crânio-caudal ML=médio-lateral CAP=complexo aréolo-papilar

## ANEXO 3

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO DE PESQUISA:

**RELAÇÃO ENTRE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, MORFOLÓGICAS E BIOMOLECULARES DO CARCINOMA DUCTAL INFILTRATIVO DE MAMA E O ESTADO DA PAPILA**

PESQUISADOR: PÓS-GRADUANDO PAULO ROBERTO PIROZZI

ORIENTADOR – PROF.DR. SEBASTIÃO PIATO

INSTITUIÇÃO : FACULDADE DE MEDICINA DA FUNDAÇÃO DO ABC

O objetivo do nosso estudo em questão é analisar as características clínicas, radiológicas e laboratoriais das pacientes elegíveis em nosso ambulatório de mastologia do Hospital Mario Covas.

Todas as mamografias serão analisadas nos dias de consultas pré agendadas sem interferência no seu tratamento.

Autorizo ainda a pesquisa no prontuário bem como no material do laboratório de anatomia patológica, ocultando e protegendo minha identidade.

Ao concordar em participar deste estudo ,você terá que comparecer em nosso serviço somente nos dias em que esteja marcado a sua consulta não trazendo em nenhum momento ônus a paciente.

Você tem todo o direito e nosso estímulo para a qualquer momento, discutir com o pesquisador responsável ou com qualquer outro membro da equipe, dúvidas que você tenha e também de recusar-se a participar do nosso estudo sem o prejuízo de seu tratamento em nossa instituição.

Reforço ainda que a participação espontânea deste protocolo não lhe trará nenhum custo adicional.

Após ter lido o termo de consentimento acima e tê-lo discutido exaustivamente com meu médico, afirmo que estou ciente da pesquisa clínica descrita acima, esclareci todas as minhas dúvidas e concordo em participar deste estudo.

\_\_\_\_\_  
assinatura do paciente

\_\_\_\_\_  
nome por extenso

\_\_\_\_\_  
assinatura do pesquisador

\_\_\_\_\_  
nome por extenso

ANEXO 4 - Comitê de Ética e Pesquisa



**Comitê de Ética em Pesquisa**

**Faculdade de Medicina do ABC**

Mantida pela Fundação do ABC

Santo André, 29 de Março de 2006.

**PROTOCOLO CEP/FMABC, REGISTRADO SOB O Nº.068/2006.**

Ilmo(a). Sr(a).

**PAULO ROBERTO PIROZZI**

Prezado (a) Senhor (a):

Projeto intitulado: **AVALIAÇÃO DO COMPROMETIMENTO TUMORAL DO CAP(COMPLEXO ARÉOLO-PAPILAR) EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA SUBMETIDAS A MASTECTOMIA.**

Vimos por meio desta, informar que em reunião do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina do ABC, realizada em **29/03/2006**, foi **aprovado** o protocolo de pesquisa acima mencionado.

O Comitê de Ética em Pesquisa da FMABC, em obediência à Resolução 196/96, deverá encaminhar a CONEP/MS, relatórios anuais dos projetos de pesquisa que encontram-se em andamento. Solicitamos informar sobre o andamento do seu projeto anualmente isto é, se já foi concluído, suspenso ou se ainda está em andamento: neste último caso comunicar qual o tempo previsto para a conclusão do mesmo, e encaminhar breve resumo dos resultados obtidos no estudo.

Sem mais para o momento, subscrevemo-nos com os protestos de estima e consideração.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Elie Fiss  
Coordenador do Comitê de Ética  
em Pesquisa da FMABC

## **ANEXO 5**

### **MÉTODOS DIAGNÓSTICOS UTILIZADOS PRÉ E PER-OPERATÓRIO**

NÚMERO	EXAME	BIÓPSIA POR AGULHA GROSSA	EXAME PER OPERAT ÓRIO POR CONGEL AÇÃO
1	B04 9099	X	
2	B04 9100	X	
3	B04 9556		X
4	B04 11507		X
5	B04 11868		X
6	B04 12233		X
7	B04 12612		X
8	B04 14069	X	
9	B04 15561	X	
10	B05 6079		X
11	B05 7379		X
12	B05 8530		X

NÚMERO	EXAME	BIÓPSIA POR AGULHA GROSSA	EXAME PER OPERAT ÓRIO POR CONGEL AÇÃO
13	B05 8531	X	
14	B05 9205	X	
15	B05 10406		X
16	B05 10822	X	
17	B05 13141		X
18	B05 13540	X	
19	B05 13957	X	
20	B05 15049		X
21	B05 15563	X	
22	B05 16967	X	
23	B05 18264	X	
24	B05 18426	X	



ANEXO 5 - continuação

NÚMERO	EXAME	BIÓPSIA POR AGULHA GROSSA	EXAME PER OPERAT ÓRIO POR CONGEL AÇÃO
25	B05 18428	X	
26	B06 664	X	
27	B06 1058	X	
28	B06 4424	X	
29	B06 4425		X
30	B06 4971	X	
31	B06 7587		X
32	B06 11246	X	
33	B06 12637	X	
34	B06 13561		X
35	B06 17655		X
36	B06 19692	X	
37	B06 20851	X	

NÚMERO	EXAME	BIÓPSIA POR AGULHA GROSSA	EXAME PER OPERAT ÓRIO POR CONGEL AÇÃO
38	B07 2447		X
39	B07 2448	X	
40	B07 2449		X
41	B07 2698		X
42	B07 6654	X	
43	B07 8911		X
44	B07 10354	X	
45	B07 10354		X
46	B07 11642	X	
47	B07 15355		X
48	B07 17236	X	
49	B07 18140		X
50	B07 19012		X

## ANEXO 6

### Classificação histológica dos tumores de mama segundo a Organização Mundial de Saúde -2003 (WHO)-OMS

#### Tumores epiteliais:

Carcinoma ductal invasivo sem outras especificações (NOS)

    Carcinoma tipo misto

    Carcinoma pleomórfico

    Carcinoma com células gigantes osteoclásticas

    Carcinoma com aspectos coriocarcinomatosos

    Carcinomas com aspectos melanóticos

Carcinoma lobular invasivo

Carcinoma tubular

Carcinoma cribriforme invasivo

Carcinoma medular

Carcinoma mucinoso ou outros tumores com abundante mucina

Cistadenocarcinoma e carcinoma mucinoso de células colunares

Carcinoma de células em anel de sinete

Tumores neuroendócrinos

    Carcinoma neuroendócrino sólido

    Tumor carcinóide atípico

    Carcinoma de pequenas células

    Carcinoma neuroendócrino de grandes células

Carcinoma papilar invasivo

Carcinoma micropapilar invasivo

Carcinoma apócrino

Carcinomas metaplásicos

    Carcinoma metaplásico epitelial puro

        Carcinoma de células escamosas

        Adenocarcinoma com metaplasia de células alongadas

        Carcinoma adenoescamoso

        Carcinoma mucoepidermóide

    Carcinomas metaplásicos mistos epiteliais/mesenquimais

Carcinoma rico em lipídios

Carcinoma secretório

Carcinoma oncocítico

Carcinoma adenóide cístico

Carcinoma de células acinares

Carcinoma de células claras rico em glicogênio

Carcinoma sebáceo

Carcinoma inflamatório

## ANEXO 7

**Positividade consoante a profundidade dos cortes dos casos em que a papila apresentou-se comprometida**

Pac Nº	Nº do Exame		CAP corte a 10mm (H)	CAP corte de 4 a 7mm (V)	CAP corte a 3mm (H)
1	B04	9556	P	P	P
2	B04	12612	P	P	P
3	B04	14069	P	P	N
4	B05	13141	P	P	N
5	B05	13540	P	P	N
6	B05	15563	P	P	P
7	B05	16967	P	P	N
8	B05	18426	P	P	N
9	B06	664	P	P	N
10	B06	1058	P	P	N
11	B06	11246	P	P	N
12	B06	17655	P	P	N

H=horizontal V=vertical P=positivo N=negativo

## **ANEXO 8**

### **SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DE SCARFF-BLOOM-RICHARDISON, SEGUNDO A MODIFICAÇÃO EM NOTTINGHAM POR ELSTON & ELLIS, 1991**

Os carcinomas ductais invasivos (CDIs) foram classificados de acordo com a graduação histológica proposta por Elston e Ellis (1991), em Nottingham, os quais atribuíram escores de um a três a cada uma das características estudadas: arranjo tubular, pleomorfismo nuclear e contagem de figuras de mitoses, como demonstrado abaixo:

#### **FORMAÇÃO DE TÚBULOS**

- 1 ponto : Formação de túbulos em maior que 75% do tumor
- 2 pontos: Formação de túbulos em 10 a 75% do tumor
- 3 pontos: Formação de túbulos em menor que 10% do tumor

#### **PLEOMORFISMO NUCLEAR**

- 1 ponto : Núcleos pequenos, com contornos regulares e uniformidade da cromatina
- 2 pontos: Núcleos maiores, aspecto vesiculoso, nucléolos visíveis, com moderada variação no tamanho e forma
- 3 pontos: Núcleos com acentuada variação no tamanho e forma, núcleos volumosos e bizarros, vesiculosos, com nucléolos proeminentes e múltiplos.

#### **ÍNDICE MITÓTICO**

- 1 ponto : 0 a 5 mitoses por 10 campos de grande aumento
- 2 pontos : 6 a 10 mitoses por 10 campos de grande aumento
- 3 pontos : > 11 mitoses por 10 campos de grande aumento

Realiza-se então a somatória dos pontos obtidos em cada uma das modalidades, obtendo-se um escore final:

#### **ESCORE FINAL**

- 3 a 5 pontos : Grau I (Bem diferenciado)
- 6 e 7 pontos : Grau II (Moderadamente diferenciado)
- 8 e 9 pontos : Grau III ( Pouco diferenciado)

## ANEXO 9

### CLASSIFICAÇÃO DOS CDIS SEGUNDO Dabbs

Os CDISs foram classificados de acordo com a presença ou ausência de comedonecrose, em comedocarcinomas e não-comedocarcinomas, sendo ainda, avaliados os graus nucleares dos mesmos, de acordo com os critérios propostos por Dabbs (1993), os quais seguem abaixo:

#### CRITÉRIOS PROPOSTOS POR DABBS EM 1993 PARA AVALIAÇÃO DO GRAU NUCLEAR NAS LESÕES *IN SITU* :

Grau nuclear	Critérios Avaliados
Grau I	Núcleos discretamente hiper cromáticos, com diâmetro menor que 1,5 hemácia
Grau II	Formas intermediárias
Grau III	Nucléolos volumosos, maiores que três hemácias, pleomórficos, vesiculosos, com macronúcléolo eosinofílico de contornos irregulares

## ANEXO 10

### TÉCNICA IMUNOISTOQUÍMICA E MÉTODO DE AVALIAÇÃO

Para investigação dos RE, RP e c-erbB-2 utilizou-se a técnica de imunoperoxidase e o método da estreptavidina-biotina-peroxidase , com os seguintes anticorpos primários:

1 Anticorpo monoclonal de camundongo que reage anti proteína receptora de estrógeno localizada no núcleo de células epiteliais da mama (RE)

Clone :1D5

Código: M 7047

Diluição : 1:30

Tempo de incubação: 18 horas

2 Anticorpo monoclonal de camundongo que reage anti proteína receptora de progesterona (RP)

Clone : Pg R 636 <sup>1</sup>

Código: M 3569

Diluição : 1:100

Tempo de incubação ;18 horas

3 Anticorpo policlonal de coelhos anti oncoproteína receptora de transmembrana (c –erbB-2)

Clone : policlonal

Código: A0485

Diluição : 1:300

Tempo de incubação: 18 horas

Dos blocos de parafina selecionados, foram realizados cortes de 3 micras, acondicionados em lâminas previamente sinalizadas , sendo submetidas as seguintes etapas :

\* Desparafinação das lâminas em estufa a 57 graus centígrados , e manutenção dos mesmos a temperatura ambiente.

\* Desparafinação dos cortes com xilol a 60 graus centígrados, durante 30 minutos, seguida por mais dois banhos em xilol à temperatura ambiente, com duração de quinze minutos cada.

\* Hidratação dos cortes por imersão em:

- Álcool absoluto (por três vezes)
- Álcool 95% (por uma vez)
- Álcool 80% (por uma vez)

\* Lavagem em água corrente e finalização com passagem em água destilada.

\* Adição de 1600ml do tampão citrato de sódio 0,1M (pH 6,0) aos cortes, com exposição ao vapor durante 30 minutos, com a finalidade de recuperação do epítipo antigênico, restituindo-se assim a antigenicidade à proteína afetada pela fixação dos tecidos em formalina. Manutenção das lâminas em vapor, por 30 minutos. Após este tempo, as mesmas são conservadas em solução tamponada à temperatura ambiente, durante 20 minutos.

\* Reação de inibição da peroxidase endógena, através de lavagem das lâminas em peróxido de hidrogênio a 3%, por quatro vezes, por dez minutos cada, e lavagem em água parada, durante 20 minutos.

\* Lavagem das lâminas em tampão salino PBS (pH 7,4), por duas vezes, por 15 minutos.

\* Incubação dos anticorpos primários citados anteriormente, nas diluições especificadas pelo fabricante (RE: 1 : 30 ; RP: 1 : 100 ; c-erbB-2: 1 : 300), em geladeira, por 18 horas.

\* Lavagem das lâminas, por duas vezes, em tampão PBS (pH 7,4), por dez minutos.

\* Incubação dos cortes teciduais com anticorpos secundários (anticorpos de ligação), por 30 minutos em estufa a 37 graus centígrados. No estudo utilizou-se o anticorpo



secundário biotilato universal [Kit DAKO LSAB Systems, Peroxidase (DakoCorp., Carpinteria, CA,USA)].

\* Lavagem das lâminas em tampão PBS, duas vezes, por dez minutos.

\* Incubação das lâminas em anticorpo terciário, estreptavidina-biotina-peroxidase 9Kit DAKO SLAB Systems, Peroxidase-universal) , em câmara úmida , por 30 minutos , em estufa a 37 graus centígrados.

\* Lavagem das lâminas em solução tampão, duas vezes, por dez minutos.

\* Coloração das lâminas para reação cromógena em 3,3, 5,5 tetrahidroclorato de diaminobenzidina (DAB) , por três a cinco minutos, ocorrendo a reação que resulta no aparecimento da cor sépia , característica do anticorpo fixado à proteína.

\* Lavagem em água corrente, duas vezes, por dez minutos.

\* Contra-coloração rotineira com hematoxilina de Mayer, por três minutos, em temperatura ambiente, para obtenção azulada do citoplasma e do núcleo.

\* Desidratação dos cortes com série de etanol (50 – 70 – 100 ° . GL) e xilol.

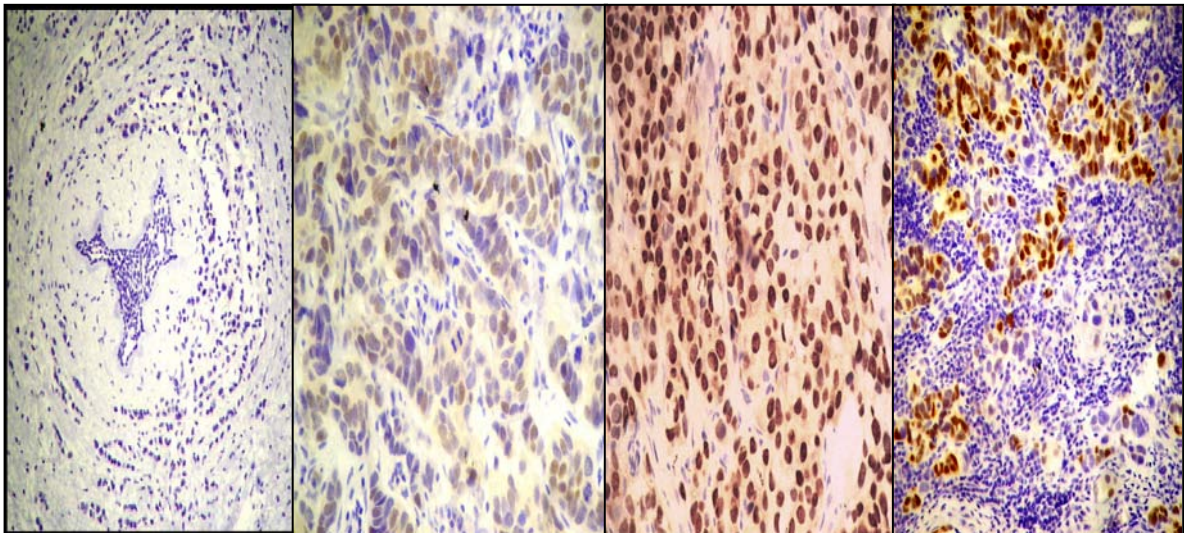
\*Montagem das lâminas através de sua fixação sobre Entellan Merck, a fim de que a preparação passe a ter conservação permanente.

Para os controles positivos e negativos, avaliou-se o controle interno da lâmina, representado por tecido mamário normal peritumoral, com positividade inequívoca para RE, RP e negatividade para c-erb B2.

#### 4.4 - Avaliação imunoistoquímica

As lâminas foram observadas em microscópio óptico em aumento médio (200X) e grande aumento (400X).

Foi considerado como resultado positivo, a coloração castanha inequívoca nuclear para RE e RP, sendo avaliados quanto a intensidade da coloração em fraca, moderada e forte, e quanto ao percentual de núcleos marcados, frente ao total de células neoplásicas de cada amostra, de forma semi-quantitativa (Figs 9 - A ,B,C e D), sendo porém, referidas somente como positivo ou negativas.



**A**

**B**

**C**

**D**

Figuras 9 : A , B, C, D

A: coloração negativa para RE (-)

B: coloração positiva com fraca intensidade para RE(+)

C: coloração positiva com moderada intensidade para RE (+)

D: coloração positiva com forte intensidade para RE (+)

O marcador c-erbB-2 foi avaliado quanto a sua superexpressão protéica também por imunohistoquímica, sendo considerada positiva a marcação castanha inequívoca de padrão membrana , sendo classificada como :

-Negativa 0/+++ :ausência de coloração (-)

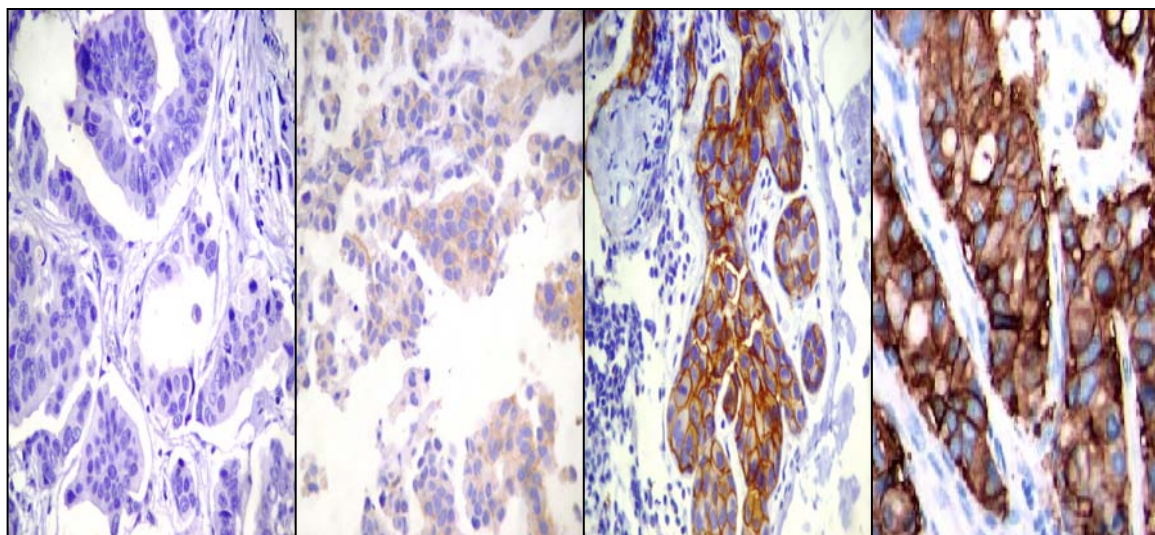
-Negativa +/-+++ : coloração fraca padrão de membrana , com falhas na demarcação dos limites citoplasmáticos (-)

-Duvidosa ++/+++ : coloração fraca padrão de membrana, com limites citoplasmáticos nítidos, sem falhas em cerca de 30% das células neoplásicas.(+)

-Positiva +++/+++ : coloração forte padrão membrana e , com limites citoplasmáticos nítidos , sem falhas em cerca de 30% das células neoplásicas.(+)

(Figs 10- A, B ,C ,D)

O controle interno negativo adotado foi o tecido mamário peritumoral , sabidamente negativo para c-erbB-2



**A**

**B**

**C**

**D**

Figuras 10 : A , B, C , D

A : c-erbB-2 negativo 0/+++

B : c-erbB-2 negativo +/-+++

C : c-erbB-2 duvidoso ++/+++

D : c-erbB-2 positivo +++/+++

**ANEXO 11**

**LISTAGEM DO NÚMERO DE LINFONODOS POSITIVOS E NÚMERO DE LINFONODOS DISSECADOS EM CADA CASO**

CASO NUMERO	NUMERO LINFONODOS POSITIVOS	NUMERO LINFONODOS DISSECADOS
1	12	26
2	16	23
3	7	14
4	14	28
5	0	27
6	4	31
7	4	18
8	0	17
9	1	10
10	0	14
11	4	17
12	0	11
13	0	10
14	3	17
15	0	32
16	0	10
17	0	1
18	0	3
19	3	25
20	10	21
21	5	15
22	6	10
23	1	21
24	0	8
25	2	21

CASO NUMERO	NUMERO LINFONODOS POSITIVOS	NUMERO LINFONODOS DISSECADOS
26	0	9
27	3	12
28	0	4
29	0	16
30	0	20
31	0	15
32	0	6
33	1	9
34	0	18
35	4	15
36	0	1
37	0	10
38	0	3
39	1	25
40	6	24
41	1	14
42	12	14
43	0	1
44	16	25
45	0	9
46	0	14
47	0	1
48	0	3
49	0	10
50	0	5

## **8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Andersen JA, Pallesen RM. Spread to the nipple and areola in carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1979;189:367–372.

Auchoncloos H. Modified radical mastectomy: why not? *Am J Surg* 1970 May;119(5):506-9.

Banerjee A, Gutta S, Bhattacharya N. Preservation of nipple-areola complex in breast cancer - a clinicopathological assessment. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008 Oct;61(10):1195-8.

Benediktsson KP, Perbeck L. Survival in breast cancer after nipple-sparing subcutaneous mastectomy and immediate reconstruction with implants: a prospective trial with 13 years median follow-up in 216 patients. : *Eur J Surg Oncol*. 2008 Feb;34(2):143-8.

Bishop CC, Singh S, Nash AG. Mastectomy and breast reconstruction preserving the nipple. *Ann R Coll Surg Engl*. 1990 Mar;72(2):87-9.

Brückner H. Reconstruction of the breast following mammary extirpation. *Zentralbl Chir*. 1975;100(14):852-5.

Buchanan CL, Dorn PL, Fey J, Giron G, Naik A, Mendez J, Murphy C, Sclafani LM. Locoregional recurrence after mastectomy: incidence and outcomes. *J Am Coll Surg*. 2006 Oct;203(4):469-74.

Caruso F, Ferrara M, Castiglione G, Trombetta G, De Meo L, Catanuto G, Carillio G. Nipple sparing subcutaneous mastectomy: sixty-six months follow-up. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Nov;32(9):937-40.

Cense HA, Rutgers EJ, Lopez Cardozo M, Van Lanschot JJ. Nipple-sparing mastectomy in breast cancer: a viable option? *Eur J Surg Oncol* 2001;27:521–526.

Christiansen P, Kroman N, Elberg JJ, Hoffmann J. Surgical treatment of breast cancer. *Ugeskr Laeger*. 2007 Sep 3;169(36):2988-90.

Crowe JP JR, Kim JA, Yetman R, Banbury J, Patrick RJ, Baynes D. Nipple-sparing mastectomy: technique and results of 54 procedures. *Arch Surg* 2004;139:148–150.

Dabbs DJ. Ductal carcinoma of breast: nuclear grade as a predictor of S-phase fraction. *Hum Pathol*. 1993 Jun;24(6):652-6.

Digenis AG. Breast reconstruction after mastectomy. *J Ky Med Assoc*. 1999 Sep;97(9):412-21

Donegan WL. Follow-up after treatment for breast cancer: how much is too much? *J Surg Oncol.* 1995 Aug;59(4):211-4.

Dzierzanowski M, MELVILLE KA, Barnes PJ, Macintosh RF, Caines JS, Porter GA. Ductal carcinoma in situ in core biopsies containing invasive breast cancer: correlation with extensive intraductal component and lumpectomy margins. *J Surg Oncol.* 2005 May 1;90(2):71-6.

Elliott LF, Beegle PH JR, Hartrampf CR JR, Bennett GK. Breast reconstruction following mastectomy: an update. *J Med Assoc Ga.* 1991 Nov;80(11):607-15.

Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *C. W. Elston & I. O. Ellis. Histopathology* 1991; 19; 403-410.

Faverly DR, Burgers L, Bult P, Holland R. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol.* 1994 Aug;11(3):193-8.

Fersis N, Hoenig A, Relakis K, Pinis S, Wallwlener D. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: incidence of recurrence in patients with invasive breast cancer. *Breast.* 2004 Dec;13(6):488-93.

Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, Redmond C, Vellios F, Sommers SC. The pathology of invasive breast cancer. *Cancer* 1975; 36:1-85.A

Fisher B. Sounding board. Breast-cancer management: alternatives to radical mastectomy. *N Engl J Med.* 1979 Aug 9;301(6):326-8.

Fodor J, Major T, Polg C, Orosz Z, Sulyok Z, Kásler M. Prognosis of patients with local recurrence after mastectomy or conservative surgery for early-stage invasive breast cancer. *Breast.* 2008 Jun;17(3):302-8.

Garcia-Etienne CA, Borgen PI. Update on the indications for nipple-sparing mastectomy. *J Support Oncol.* 2006 May;4(5):225-30.

Gerber B, Krause A, Reimer T, ET AL. Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure?. *Ann Surg* 2003;238:120-127.

Halsted WS. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg.* 1894 Nov;20(5):497-555.

Jensen JA. When can the nipple-areola complex safely be spared during mastectomy? *Plast Reconstr Surg.* 2002;109:805-807.

Kissin MW, Kark AE. Nipple preservation during mastectomy. *Br J Surg.* 1987 Jan;74(1):58-61.

Kurtz JM, Kinkel K. Breast conservation in the 21 st century. *Eur J Cancer* 2000; 36:1919-24.

Lambert PA, Kolm P, Perry RR. Parameters that predict nipple involvement in breast cancer. *J Am Coll Surg.* 2000 Oct;191(4):354-9.

Laronga C, Kemp B, Johnston D, Robb GL, Singletary SE. The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving a skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol* 1999;6:609–613.

Loewen MJ, Jennings JÁ, Sherman SR, Slaikeu J, Ebrom PA, Davis AT, Fitzgerald TL. Mammographic distance as a predictor of nipple-areola complex involvement in breast cancer. *The American Journal of Surgery* 195 (2008) 391–395.

Madden JL, Kandalaf S, Bourque RA. Modified radical mastectomy.: *Prensa Med Argent.* 1970 Sep 18;57(29):1421-3.

Meretoja TJ, VON Smitten KA, Leidenius MH, Svarvar C, Heikkilä PS, Jahkola TA. Local recurrence of stage 1 and 2 breast cancer after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction in a 15-year series. *Eur J Surg Oncol.* 2007 Dec;33(10):1142-5.

Missana MC, Germain MA, Spielman M, Mathieu MC, Rose M, Dunant A, Barreau L. Nipple areola complex conservation in immediate breast reconstruction: prospective study of 66 cases. *J Chir (Paris).* 2007 Nov-Dec;144(6):516-21.

Murphy JR RX, Wahhab S, Rovito PF, Harper G, Kimmel SR, Kleinman FC, et al. Impact of immediate reconstruction on the local recurrence of breast cancer after mastectomy. *Ann Plast Surg.* 2003;50(4):333-38.

Patey DH. The treatment of malignant disease; surgery. *Middx Hosp J.* 1948 Dec;48(5):111-5.

Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, ET AL. The nipple-sparing mastectomy: early results of a feasibility study of a new application of perioperative radiotherapy (ELIOT) in the treatment of breast cancer when mastectomy is indicated. *Tumori* 2003;89:288–291.

Petit JY, Veronesi U, Rey P, Rotmensz N, Botteri E, Rietjens M, Garusi C, De Lorenzi F, Martella S, Bosco R, Manconi A, Luini A, Galimberti V, Veronesi P, Ivaldi GB, Orecchia R. Nipple-sparing mastectomy: risk of nipple-areolar recurrences in a series of 579 cases. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Mar 22.



Regolo L, Ballardini B, Gallarotti E, Scoccia E, Zanini V. Nipple sparing mastectomy: An innovative skin incision for an alternative approach. : Breast. 2007 Sep 14

Schechter AK, Fremman MB, Giri D, Sabo E, Weinzweig J. Applicability of the nipple-areola complex-sparing mastectomy: a prediction model using mammography to estimate risk of nipple-areola complex involvement in breast cancer patients. Ann Plast Surg. 2006 May;56(5):498-504.

Silverstein MJ, Murphy GP, Bostilck J, Byrd BF JR, Snyderman RK, Weber WE. Breast reconstruction. State-of-the-art for the 1990s. Cancer. 1991 Sep 1;68(5 Suppl):1180-1

Simmons RM, Fish SK, Gayle L, ET AL. Local and distant recurrence rates in skin-sparing mastectomies compared with non-skin-sparing mastectomies. Ann Surg Oncol 1999; 6:676-81.

Simmons RM, Brennan MB, Christos P, Sckolnick M, Osborne M. Recurrence rates in patients with central or retroareolar breast cancers treated with mastectomy or lumpectomy. Am J Surg. 2001 Oct;182(4):325-9.

Singletary SE. Skin-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction: the M. D. Anderson Cancer Center experience. Ann Surg Oncol. 1996;3:411-416.

Slavin SA, Schnitt SJ, Duda RB, ET AL. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: oncologic risks and aesthetic results in patients with early-stage breast cancer. Plast Reconstr Surg 1998; 102:49-62.

Smith J, Paynes WS, Carney JA. Involvement of the nipple and areola in carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet 1976;143: 546-8.

Solej M, Ferronato M, Nano M. Locally advanced breast cancer in the elderly: curettage mastectomy. Tumori. 2005 Jul-Aug;91(4):321-4.

Stolier AJ, WANG J. Terminal duct lobular units are scarce in the nipple: implications for prophylactic nipple-sparing mastectomy: terminal duct lobular units in the nipple. Ann Surg Oncol. 2008 Feb;15(2):438-42.

Toth BA, Forley BG, Calábria R. Restrospective study of the skin-sparing mastectomy in breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 1999; 104:77-84.

Veronesi U, Zurrada S. Optimal Surgical Treatment of Breast Cancer. Oncologist. 1996;1(6):340-346.

Veronesi U. The role of surgery in the therapeutic management of breast carcinoma. *Minerva Med.* 1980 Feb 18;71(5):323-8.

Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, ET AL. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305:6-11.

Vyas JJ, Chinoy RF, Vaidya JS. Prediction of nipple and areola involvement in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:15–16.

Vlajcic Z, Zic R, Stanec S, Lambasa S, Petroveckii M, Stanec Z. Nipple-areola complex preservation: predictive factors of neoplastic nipple-areola complex invasion. *Ann Plast Surg.* 2005 Sep;55(3):240-4.

Webster D, Manse R, Hughes L. Immediate reconstruction of the breast after mastectomy: is it safe? *Cancer* 1984;53:1416.

Wellings SR. A hypothesis of the origin of human breast cancer from the terminal ductal lobular unit. *Pathol Res Pract.* 1980;166(4):515-35.

**FONTES CONSULTADAS**

Donegan, W. L., 1995. Introduction to the history of breast cancer. In: *Cancer of the Breast* (W. L. Donegan & J. S. Spratt, ed.), pp. 1-15, Philadelphia: W. B. Saunders Company.

Houaiss A. Dicionário Eletrônico Houaiss da Língua Portuguesa [ CD ROM ]. Rio de Janeiro, 2001.

Internet < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/PubMed>.

National Library of Medicine Index Medicus. List of journals indexed in Index.

Normatização para apresentação de dissertações e teses em estudos experimentais e observacionais. São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Pós-Graduação; 2004, 26p.

Bacchi CE, Almeida PCC, Franco M; Manual de Padronização de Laudos Histopatológicos da Sociedade Brasileira de Patologia 3 edição 2005

Catálogo de Produtos e Serviços Dako 2007( Dako North América Inc. 6392 Via Real, Carpinteria, CA 93013, USA

**RESUMO**

**Objetivo:** Este estudo teve como objetivo correlacionar parâmetros clínicos, anatomopatológicos e biomoleculares do carcinoma ductal infiltrativo de mama nos estádios I e II com o estado da papila. **Casuística:** Foram utilizadas 50 peças cirúrgicas de pacientes acometidas por carcinoma ductal infiltrativo de mama, com até 5cm de diâmetro e distante pelo menos 2cm da papila, que foram submetidas a mastectomia. Em 12 espécimes (24%) existia envolvimento neoplásico da papila e nos demais 76% a mesma encontrava-se livre. **Método:** A verificação da presença ou ausência de envolvimento da papila foi feita por meio de cortes histológicos seriados. Para a avaliação da distância entre a papila e a margem tumoral utilizou-se mamografia e mensuração macroscópica. Por meio de exame microscópico foram avaliados os graus histológico e nuclear, o padrão de componente *in situ*, a invasão vâsculo-linfática e o estado linfonodal axilar. Com o emprego de técnica de imunohistoquímica foram pesquisados os receptores de estrógeno e de progesterona e a expressão do c-erbB-2. **Resultados e Conclusões:** No referente a: distância tumor-papila, tamanho do tumor, estágio clínico, graus histológico e nuclear, invasão vâsculo-linfática, estado dos linfonodos da axila, receptores hormonais e expressão do c-erbB-2 não se observou correlação estatisticamente significativa. Constatamos correlação positiva quanto a distância macroscópica do tumor ao CAP quando efetuamos corte a 3 cm; também encontramos associação significativa entre componente *in situ* extenso e padrão micropapilar de grau II nuclear com o estado da papila.

**ABSTRACT**

**Objective:** This study aimed at correlating clinical, anatomical-pathologic and bio-molecular parameters of the invasive ductal breast carcinoma at stages I and II and the nipple-areolar complex (NAC).

**Group study:** 50 samples of patients who, with invasive ductal carcinoma (IDC) measuring up to 5 cm in diameter and, at least 2 cm from the papilla, underwent mastectomy. Twelve samples (24%) showed neoplasia in the papilla and the rest (76%) presented no involvement.

**Method:** The evaluation of the presence or absence of the neoplasia in the papilla was done by a serial of histological cuts. In order to evaluate the distance between the papilla and the tumor marker, mammography and macroscopic measurement were utilized. The microscopic tests determined the histological and nuclear degrees, the pattern of the *in situ* component, the vascular-lymphatic invasion, and the axillary lymphatic nodes status. The research on estrogen and progesterone receptors (ER and PR) and the expression of HER-2 was made by the utilization of the immunohistochemical (IHC) technique.

**Results and Conclusions:** As for the tumor-papilla distance, the clinical status, the histological and nuclear degrees, the vascular lymphatic invasion, the axillary lymphatic nodes status and the hormonal receptors and expression of HER-2, it was not observed a statistical significant correlation. There has been positive correlation when the macroscopic distance of the tumor to the NAC when we performed cuts at 3 cm. We also found a significant association between the extensive component *in situ* and the grade II nuclear micropapillary component.

**Key Words:** mastectomy, nipple-areolar complex(NAC), breast cancer.



# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)