

ANA THEREZA DA CUNHA UCHÔA CAMACHO

**AVALIAÇÃO DOS FATORES PREDITIVOS DE  
INVASÃO NEOPLÁSICA DO COMPLEXO  
ARÉOLO-MAMILAR EM PACIENTES COM  
CÂNCER DE MAMA**



RECIFE

2008

# **Livros Grátis**

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

Milhares de livros grátis para download.

Universidade Federal de Pernambuco  
Pró-Reitoria para Assuntos de Pesquisa e Pós-Graduação – PROPESQ  
Centro de Ciências da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Patologia

ANA THEREZA DA CUNHA UCHÔA CAMACHO

**AVALIAÇÃO DOS FATORES PREDITIVOS DE INVASÃO  
NEOPLÁSICA DO COMPLEXO ARÉOLO-MAMILAR EM  
PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA**

Dissertação apresentada ao Programa  
de Pós-Graduação em Patologia,  
Centro de Ciências da Saúde,  
Universidade Federal de Pernambuco,  
como parte dos requisitos para  
obtenção do grau de Mestre em  
Patologia

Orientadora

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria do Carmo Abreu e Lima  
Departamento de Patologia/CCS/UFPE

Co-Orientador

Alexandre Rolim da Paz  
Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer  
Napoleão Laureano – João Pessoa – PB

RECIFE, 2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA  
VICE-DIRETOR  
PROF. DR. GILBERTO MENEZES DE SAUS  
ANA THERESA DA CUNHA UCHÔA CAMACHO  
PROFESSORA ASSOCIADA DE PATOLOGIA ANATOMICA E HISTOPATOLOGIA  
PROF. DR. JOÃO CARLOS DE SAUS  
RELACIONAMENTO DOS FATORES PREDITIVOS DE INVASÃO  
NEOPLÁSICA DO COMPLEXO ARÉOLO-MAMILAR EM  
PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA

C172a Camacho, Ana Thereza da Cunha Uchôa

Avaliação dos fatores preditivos de invasão neoplásica do complexo aréolo-mamilar em pacientes com câncer de mama/ Ana Thereza da Cunha Uchôa Camacho. – Recife-PE, 2008.

106 p:il.-

Orientadora: Maria do Carmo Abreu e Lima.

Dissertação (mestrado) UFPE.

1.carcinoma 2.mama 3.mamilos

UFPB/BC CDU: 616-006.6 (043)

RECIFE, 2008



Universidade Federal de Pernambuco  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

AUTOR: ANA THEREZA CUNHA UCHOA CAMACHO

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: PATOLOGIA GERAL

NOME DA TESE: "AVALIAÇÃO DOS FATORES PREDITIVOS DE INVASÃO  
NEOPLÁSICA DO COMPLEXO AREOLO-MAMILAR EM PACIENTES COM CÂNCER  
DE MAMA"

ORIENTADORA: MARIA DO CARMO CARVALHO DE ABREU E LIMA

TESE DEFENDIDA E APROVADA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM  
PATOLOGIA.

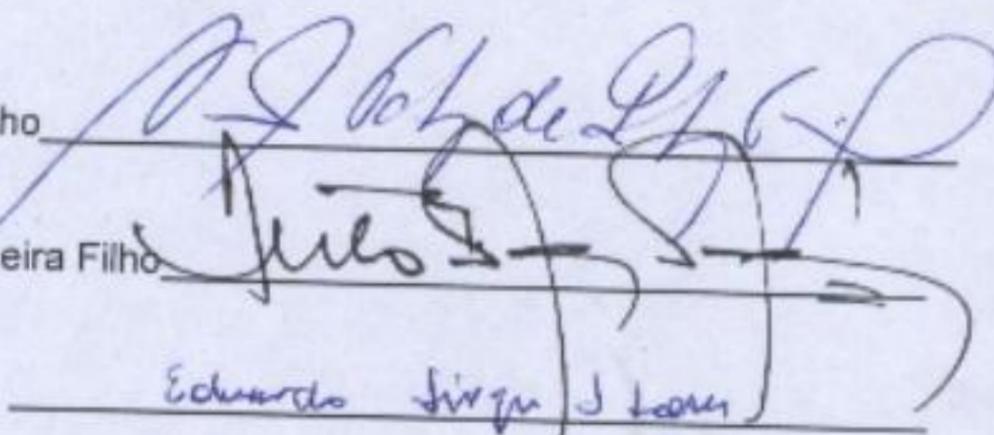
DATA: 11 DE ABRIL DE 2008

BANCA EXAMINADORA:

Prof<sup>o</sup> Nicodemos Teles de Pontes Filho

Prof<sup>o</sup> Antonio Simão dos Santos Figueira Filho

Prof<sup>o</sup> Eduardo Sergio Soares Sousa

  
\_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Moacir e  
Rosilda, que sempre me  
ensinaram quão valioso é o  
aprendizado.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, fonte incontestada de sabedoria.

Às minhas filhas, Maria Clara e Ana Júlia, pelos momentos de ausência no lar em prol do desenvolvimento desta dissertação

Aos meus irmãos, Roseanne e Moacir, pela companhia valiosa nos momentos de descanso.

A minha mãe Rosilda, pela dedicação às minhas filhas, durante as idas a Recife.

A Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria do Carmo Abreu e Lima, por proporcionar o estudo de um tema de relevância para a Mastologia.

Ao Dr João Simões, pela permissão para desenvolvimento desta pesquisa no Hospital do Câncer Napoleão Laureano.

Ao Dr Hálamo, pela permissão para desenvolvimento desta pesquisa no Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital do Câncer Napoleão Laureano.

À Luciana, Fabielle, Paula, Nemisa e todos os funcionários do Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital do Câncer Napoleão Laureano, pela presteza e disponibilidade sempre.

## EPÍGRAFE

*Vós, investigadores, não deveis confiar em autores que, apenas pelo emprego da imaginação, se fazem intérpretes entre a natureza e o homem, mas somente naqueles que exercitaram seu intelecto com os resultados de experimentos.*

*Leonardo da Vinci*

## RESUMO

Com o objetivo de identificar os fatores preditivos de invasão neoplásica do complexo aréolo-mamilar (CAM) foi realizado estudo retrospectivo, a partir do exame clínico-patológico de 48 pacientes portadoras de carcinoma da mama, atendidas no Hospital de Câncer da Paraíba – Fundação Napoleão Laureano, durante o período de Abril de 2007 a Janeiro de 2008, com idade média de  $52,69 \pm 10,72$  variando entre 34 e 75 anos. Realizou-se exame anatomopatológico das peças de mastectomia, de acordo com o roteiro proposto pela Sociedade Brasileira de Patologia (2005), com modificação apenas no exame do CAM, que foi feito de forma mais detalhada que o proposto para a rotina de patologia cirúrgica. O CAM foi seccionado separadamente e incluiu todo o tecido glandular mamário retroareolar, até a base da mama, com margens lateral, medial, superior e inferior equivalentes a toda a circunferência da aréola até uma distância de 0,5 cm a partir do seu contorno. O estudo do CAM foi realizado mediante cortes perpendiculares e paralelos a partir da papila e estendendo-se a 2 cm de profundidade do tecido retroareolar, com o intuito de incluir os ductos coletores, seios lactíferos e ductos segmentares. A seguir, os cortes passaram a ser transversais até a base da mama. O intervalo entre as secções foi de cerca de 2 milímetros. Identificou-se freqüência de envolvimento neoplásico do complexo aréolo-mamilar em 14,58% dos casos. As variáveis correlacionadas com a invasão neoplásica do complexo aréolo-papilar foram: idade; lateralidade; localização do tumor; tamanho do tumor; tipo histológico; grau histológico; tamanho da aréola; tamanho da papila; peso da mama; distância do tumor à papila e à aréola; *status* dos linfonodos axilares; número de linfonodos axilares metastáticos; presença de infiltrado inflamatório peritumoral; presença de invasão neoplásica perineural e angiolímfática; e estadiamento pós-cirúrgico (pTNM). Pacientes jovens (média  $42,3 \pm 4,7$  anos); distância do tumor ao mamilo/aréola ( $\leq 2$  cm); tamanho da aréola ( $\leq 3$  cm); tipo histológico (carcinoma ductal invasivo associado a carcinoma intraductal padrão comedônico); *status* dos linfonodos axilares, sobretudo com metástases em 10 ou mais linfonodos; presença de invasão neoplásica angiolímfática; presença de invasão neoplásica perineural; presença de infiltrado inflamatório do estroma intra e peritumoral foram associados com maior risco de envolvimento do CAM. O menor tamanho da aréola associou-se significativamente ( $p < 0,0016$ ) ao menor peso da mama, mostrando que o tamanho da mama teve maior impacto no encontro de invasão do CAM que o tamanho tumoral. Na análise multivariada e regressão logística, as variáveis mais importantes foram o número de linfonodos axilares comprometidos pela neoplasia e a presença de componente de carcinoma ductal *in situ* comedônico. Os resultados da presente pesquisa permitiram identificar fatores associados a maior risco de invasão neoplásica aréolo-papilar contribuindo para seleção de pacientes com câncer de mama que poderão ser potenciais candidatas a preservação do CAM.

Palavras-chave: Mama. Carcinoma. Mamilo.

## ABSTRACT

A retrospective study was carried out in order to identify the predictive factors involved in the neoplastic invasion of the nipple-areolar complex (NAC), in patients with breast cancer. The clinico-pathologic characteristics of 48 patients with a diagnosis of breast carcinoma seen at Hospital de Câncer da Paraíba – Fundação Napoleão Laureano, from April 2007 to January 2008, were evaluated. The mean age was  $52.69 \pm 10.72$ , varying from 34 to 74 years old. The pathologic examination of mastectomy specimens was performed according to the model proposed by the Brazilian Pathology Society (2005), in addition to a more detailed examination of the NAC. The NAC was sectioned separately, including the entire retro-areolar glandular tissue, from the nipple to the deep/fascial margin. The lateral, medial, superior and inferior NAC “margins” corresponded to the entire circumference of the areola with an additional 0.5 cm of tissue measured from the areolar contour. A series of perpendicular cuts was performed from the nipple extending 2.0 cm deep (to include collecting ducts, lactiferous sinuses and segmentary ducts), followed by transverse cuts down to the level of the deep margin. The distance between the sections was approximately 2.0 mm. The frequency of involvement of the NAC by invasive carcinoma was 14.58%. The following variables were evaluated: age, side, location of the tumor, tumor size, histologic type, histologic grade, size of the areola, size of the nipple, breast weight, distance from tumor to areola and nipple, axillary lymph node status, number of positive nodes, presence of peritumoral inflammatory infiltrate, presence of lymphovascular and perineural invasion, and TNM stage. Younger patients (mean  $42.3 \pm 4.7$  years), distance between tumor and areola/nipple  $\leq 2.0$  cm, size of the areola  $\leq 3.0$  cm, ductal type in association with comedo ductal carcinoma in situ (DCIS), metastases to axillary lymph nodes (especially to 10 or more), presence of lymphovascular and perineural invasion, and intra and peritumoral inflammatory infiltrate were associated with an increased risk for NAC involvement ( $p < 0.05$ ). Smaller areolas correlated with decreased breast weights ( $p < 0,0016$ ), which indicated that the size of the breast had a greater impact on the involvement of the NAC, than did size of the tumor. Multivariate analysis and logistic regression showed that the most important parameters were number of positive axillary nodes and the presence of comedo type DCIS. This study helped identify factors associated with an increased risk for NAC involvement by invasive breast carcinoma, contributing to the selection of patients who may be potential candidates for surgical preservation of the NAC.

Keywords: Breast. Carcinoma. Nipple.

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.- Distribuição da lateralidade dos casos de câncer de mama com invasão neoplásica do CAM, diagnosticados nas 48 amostras estudadas - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008....62
- Tabela 2 - Distribuição das 48 amostras estudadas quanto à topografia mamária e a sua associação com invasão neoplásica do CAM - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008.....63
- Tabela 3 - Distribuição do tamanho do tumor das 48 amostras estudadas e sua associação com envolvimento neoplásico do CAM - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008.....67
- Tabela 4. Distribuição das 48 amostras estudadas (n) relacionadas aos casos diagnosticados de envolvimento neoplásico do CAM ( $n_1$ ) e classificados quanto ao número de linfonodos axilares metastáticos, conforme estadiamento pTNM da AJCC Cancer Staging Manual (2002) - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008.....67
- Tabela 5. Distribuição das 48 amostras estudadas segundo o estadiamento pTNM da AJCC Cancer Staging Manual (2002) – Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008.....68
- Tabela 6. Distribuição das 48 amostras estudadas (n) relacionados aos casos com envolvimento neoplásico do CAM ( $n_1$ ) e classificados quanto a distância do tumor à aréola/mamilo - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008.....69
- Tabela 7. Distribuição das 48 amostras estudadas (n) relacionadas aos casos com envolvimento neoplásico do CAM ( $n_1$ ) e classificados quanto ao tamanho da aréola/mamilo - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008.....69
- Tabela 8. Média e desvio-padrão (DP) das variáveis analisadas através do teste t de Student - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008.....72

Tabela 9. Mediana das variáveis analisadas através do teste Mann-Whitney - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008.....	72
Tabela 10. Resultados dos testes odds ratio aplicados às variáveis dicotômicas - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008.....	75
Tabela 11. Mediana das variáveis peso da mama e tamanho da aréola analisadas através do teste Mann-Whitney - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008.....	75
Tabela 12. Relação entre a distância do tumor ao mamilo (DTM), em cm, e o EN do CAM, em %, nas séries apresentadas por vários autores, comparadas à série do presente estudo.....	85

## LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1. Percentual das 48 amostras estudadas com presença (CAM positivo) e ausência (CAM negativo) de invasão neoplásica do CAM - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008.....59
- Gráfico 2. Média, erro e desvio padrão das idades das 48 pacientes estudadas com presença (com CAM) e ausência (sem CAM) de invasão neoplásica do CAM - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008.....61
- Gráfico 3. Distribuição dos tipos histológicos de câncer de mama diagnosticados das 48 amostras estudadas e sua associação com a presença (CAM positivo) ou ausência (CAM negativo) de invasão neoplásica do CAM- Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008.....64
- Gráfico 4. Percentual do número de amostras com envolvimento neoplásico do CAM dentre o total de amostras estudadas, divididos por grau histológico do tumor - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008.....66
- Gráfico 5. Percentual do número de amostras com envolvimento neoplásico do CAM e a presença ou não de invasão angiolinfática (IAL) - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008.....70
- Gráfico 6. Percentual do número de amostras com envolvimento neoplásico do CAM e a presença ou não de infiltrado inflamatório peritumoral (IIP) - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008.....70
- Gráfico 7. Percentual do número de amostras com envolvimento neoplásico do CAM e a presença ou não de invasão perineural (IPN) - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008.....71
- Gráfico 8. Análise multivariada de discriminantes das variáveis quantitativas estatisticamente significantes. (Grupo 1 - com envolvimento neoplásico do CAM; Grupo 2 - sem invasão do CAM).....74

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Sistema de graduação histológica para câncer de mama invasivo de Scarff-Bloom e Richardson modificado por Elston e Ellis.....	39
---	----

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1 - Músculo esfíncter da papila.....	23
Ilustração 2– Pele do CAM. Abertura de ductos de glândulas sebáceas grandes (glândulas de Montgomery) com lúmen ocupado por <i>plug</i> queratótico....	24
Ilustração 3 – Região retro-papilar. (A) Ductos segmentares (lactíferos) em corte longitudinal (B) Ductos segmentares (lactíferos) em corte transversal.....	25
Ilustração 4. – Região retro-papilar. (A) Porção distal do ducto coletor, revestida por epitélio escamoso. (B) Porção mais profunda do ducto revestida por dupla camada de células, epitelial e mioepitelial.....	26
Ilustração 5 - Figura 2 – Epiderme da CAM. (A) Notar células escamosas de aspecto claro na espessura da epiderme (células Toker) que não devem ser confundidas com células neoplásicas da doença de Paget.....	27
Ilustração 6. Desenho esquemático demonstrando os cortes longitudinais do CAM.....	49
Ilustração 7. Desenho esquemático demonstrando os cortes transversais do CAM.....	49
Ilustração 8. Infiltração do derma mamilar por carcinoma ductal invasivo.....	59
Ilustração 9. Infiltração da aréola à direita estendendo-se em direção a papila .....	60
Ilustração 10. Infiltração do músculo esfíncter da papila por carcinoma ductal invasivo em dois casos distintos.....	60
Ilustração 11. (A) Ducto segmentar (lactífero) com estroma infiltrado por carcinoma ductal invasivo.....	60
Ilustração 12. Representação esquemática da distribuição das amostras de câncer de mama, segundo a lateralidade - . Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008.....	62
Ilustração 13. Representação esquemática da topografia mamária do tumor - . Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008.....	63
Ilustração 14. Diagrama representativo das amostras com invasão neoplásica do CAM e sua associação com o tipo histológico - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008.....	65

Ilustração 15. (A) Carcinoma ductal invasivo associado a carcinoma ductal in situ de tipo comedônico comprometendo o CAM.....	65
Ilustração 16. (A) Carcinoma ductal in situ extenso comprometendo unidades ducto-lobulares terminais.....	66

## LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

CAM	Complexo aréolo-mamilar
QSE	Quadrante superior externo
cm	Centímetros
mm	Milímetros
CIE	Componente intraductal extenso
LT	Localização do tumor
INM	Invasão neoplásica do mamilo
DTM	Distância entre o tumor e o mamilo
EN	Envolvimento neoplásico
MMG	Mamografia
USG	Ultra-sonografia
EF	Exame físico
RxT	Radioterapia
MS	Mastectomia subcutânea
MT	Mastectomia total
RL	Recorrência local
RA	Retroareolar
UDLT	Unidade ducto-lobular terminal
QSI	Quadrante superior interno
QII	Quadrante inferior interno
QIE	Quadrante inferior externo
JQS	Junção dos quadrantes superiores
JQE	Junção dos quadrantes externos
JQInt	Junção dos quadrantes internos
JQInf	Junção dos quadrantes inferiores
BIRADS	<i>Breast imaging reporting and data system</i>
v	veia
vv	veias
a	artéria
aa	artérias
CDIS	Carcinoma ductal <i>in situ</i>

CCI	Carcinoma cribriforme invasivo
CM	Carcinoma metaplásico
CLI	Carcinoma lobular infiltrante
CDI	Carcinoma ductal linfiltrante
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
LA	Linfonodo (s) axilar (es)
IIP	Infiltrado inflamatório peritumoral
IPN	Infiltração perineural
IAL	Infiltração angiolinfática
RH	Receptor hormonal
SG	Sobrevida global
SLD	Sobrevida livre de doença
RNM	Ressonância nuclear magnética
EC	Estadiamento clínico
NK	<i>Natural killer</i>
g	gramas
<	menor que
>	maior que
≤	menor ou igual a
≥	maior ou igual a

## SUMÁRIO

RESUMO.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
LISTA DE TABELAS.....	IX
LISTA DE GRÁFICOS.....	XI
LISTA DE QUADROS.....	XII
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	XIII
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XV
1.INTRODUÇÃO.....	19
2.OBJETIVOS.....	22
2.1.Geral.....	22
2.2.Específicos.....	22
3.REVISÃO DA LITERATURA.....	23
3.1.Anatomia e histologia do complexo aréolo-mamilar.....	23
3.2. Drenagem vascular e inervação do complexo aréolo-mamilar.....	28
3.3. Aspectos emocionais e câncer de mama.....	30
3.4. Técnicas cirúrgicas para tratamento do câncer de mama.....	32
3.5. Fatores prognósticos do câncer de mama.....	37
3.5. Fatores preditivos de invasão neoplásica do complexo aréolo-mamilar.....	40
4. METODOLOGIA.....	43
4.1. Tipo de estudo.....	43
4.2. Local de estudo.....	43
4.3. Período do estudo.....	43
4.4. Material do estudo.....	44
4.5. Critérios de inclusão para seleção da amostra.....	44
4.6 Critérios de exclusão.....	44
4.7. Métodos.....	45
4.7.1. Coleta de dados.....	45
4.7.2. Revisão dos prontuários.....	45
4.7.3. Procedimentos para a seleção dos casos.....	46
4.7.4.Exame macroscópico.....	46

4.7.5. Seleção dos fragmentos teciduais para o exame microscópico.....	51
4.7.6. Processamento do material.....	51
4.7.7. Exame microscópico.....	51
4.7.8. Variáveis estudadas.....	52
4.7.9. Definição de termos e variáveis.....	53
4.7.10. Procedimento analítico.....	57
5. RESULTADOS.....	59
5.1. Correlações entre as variáveis clínico-patológicas e a invasão neoplásica do CAM.....	59
5.2. Resultados analíticos.....	72
6. DISCUSSÃO.....	77
7. CONCLUSÃO.....	89
8.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	91
APÊNDICE.....	98
Apêndice A.....	99
ANEXO.....	102
Anexo 1 .....	103
Anexo 2.....	106

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais freqüente no mundo e o mais comum entre as mulheres. Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer, Ministério da Saúde, o número de casos novos de câncer de mama esperados para o Brasil em 2008 é de 49.400, com um risco estimado de 51 casos a cada 100 mil mulheres. Esta estimativa suscita a busca incessante por maiores taxas de cura da doença, o que está intimamente relacionado ao diagnóstico precoce.

Diante dos avanços nas técnicas para diagnóstico precoce do câncer de mama, as cirurgias conservadoras têm sido cada vez mais realizadas, o que resulta em um ganho estético para a paciente e, conseqüentemente, benefício psicológico.

Algumas situações requerem mastectomia, tais como: opção da paciente (na maioria dos casos por medo ou desinformação) e quando o controle local da doença após a mastectomia é considerado superior à cirurgia conservadora devido características específicas do tumor e/ou da paciente, tais como: multifocalidade tumoral, relação tamanho da mama/volume do tumor, componente intraductal extenso, idade jovem da paciente. Nesses casos, não sendo possível a cirurgia conservadora, a mastectomia com reconstrução imediata está indicada (CENSE *et al.*, 2001).

No Brasil, as mastectomias com reconstrução imediata foram iniciadas quase paralelamente com os grandes centros internacionais, por volta de 1985, como se podem notar nos relatos pioneiros do Professor Figueira (2000).

O termo cirurgia oncoplástica foi adotada para designar o uso de técnicas de cirurgia plástica em cirurgias de câncer de mama. O cuidado com o aspecto estético da cirurgia oncológica mamária tem-se mostrado importante no tratamento devido às conseqüências psicológicas da doença e porque é alto o grau de expectativa quanto a um bom resultado (AMANTI *et al.*, 2003).

Considerando o conceito de cirurgia oncoplástica, técnicas de mastectomia através de incisão periareolar e com preservação do complexo aréolo-mamilar

(CAM) vêm sendo realizadas, aumentando o grau de satisfação das mulheres acometidas pelo câncer de mama.

A mastectomia com preservação de pele já tem sua indicação bem definida na mastologia moderna, porém, o desafio pela busca de melhores resultados estéticos e maiores níveis de satisfação fizeram com que, recentemente, uma nova modalidade do tratamento cirúrgico para o câncer de mama fosse adotada. Esta representa uma variação da mastectomia preservadora de pele, que é a mastectomia preservadora do complexo aréolo-mamilar, também chamada de adenectomia mamária terapêutica. Para tanto, faz-se necessário garantir a integridade do CAM, obedecendo aos princípios oncológicos, o que inclui, dentre outros, alguns centímetros de tecido sadio no espaço subareolar (WIJAYANAYAGAM *et al.*, 2007).

O envolvimento neoplásico do CAM é definido pela presença de carcinoma ductal *in situ*, carcinoma invasivo ou células de Paget em pelo menos 1 cm do CAM (CENSE *et al.*, 2001).

A freqüência do acometimento neoplásico do CAM é variável e parece estar relacionada ao tamanho do tumor primário, sua localização e distância relativa ao CAM, grau histológico, *status* dos linfonodos axilares, dentre outros. A literatura aponta esta freqüência variando de 12 a 58% (VYAS *et al.*, 1998).

Observando o impacto psicológico da remoção do CAM nas técnicas clássicas de mastectomia, muitos autores têm avaliado o risco de envolvimento do CAM, procurando correlacioná-lo a determinados fatores e investigando a possibilidade de preservação do mamilo e da aréola (VERONESI *et al.*, 2005).

Muitos cirurgiões acreditam ser essencial a remoção do CAM quando a mastectomia é indicada devido ao provável risco de envolvimento neoplásico através dos ductos lactíferos ou por meio da drenagem linfática da região mamilar, o que acarretaria um número maior de recorrência tumoral, afetando as taxas de sobrevida livre de doença (WERTHEIM *et al.*, 1980).

Tal pensamento baseia-se no clássico dogma de Sappey que acreditava ser a drenagem linfática realizada de forma centrípeta através do plexo subareolar, e que já foi superada pelos conhecimentos atuais acerca da circulação linfática do

CAM, que se dá de forma descendente, em direção ao plexo linfático profundo peitoral (CENSE *et al.*, 2001)

Para tanto, faz-se necessário um conhecimento profundo da anatomia do CAM e da dinâmica de sua drenagem sanguínea e linfática, uma vez que uma variedade de carcinomas pode envolver por extensão direta o mamilo, inclusive o carcinoma intraductal pode estar confinado aos ductos lactíferos maiores ou se estender até os mesmos, a partir dos ductos sub-segmentares e segmentares, sem qualquer associação com doença de Paget (TAVASSOLI, 1999).

Friedman *et al.* (1997) consideram a ressonância nuclear magnética (RNM) uma boa opção para avaliar o envolvimento neoplásico do CAM e, assim, selecionar quais pacientes poderiam se beneficiar com cirurgia oncológica preservando o mamilo. Eles estudaram 35 pacientes portadoras de neoplasia mamária e correlacionaram os achados à RNM com o diagnóstico histopatológico.

Saliente-se ainda que a recorrência local do tumor mamário após tratamento conservador não está diretamente relacionado ao aumento do risco de recorrência à distância (HARRIS *et al.*, 2002).

A mastectomia com preservação do CAM é um procedimento oncológicamente seguro desde que o tumor não esteja envolvendo o mamilo e/ou a aréola e que a biópsia de congelação do tecido retroareolar seja realizada no ato intra-operatório, excluindo comprometimento neoplásico. Assim, uma avaliação de fatores capazes de prever o envolvimento neoplásico do complexo aréolo-mamilar em câncer de mama é importante para assegurar a possibilidade da realização desta técnica cirúrgica (MORKBEL, MORKBEL, 2006).

A experiência profissional como mastologista nos permitiu vivenciar a angústia das pacientes portadoras de câncer de mama diante do medo da mutilação, e o fascinante avanço nas técnicas cirúrgicas empregadas no tratamento de uma doença que vem aumentando sua incidência, do que surgiu a motivação para estudar a viabilidade de uma técnica capaz de preservar ao máximo a estética mamária e, com isso, minimizar o sofrimento destas mulheres, como é a mastectomia com preservação do CAM. Para garantir a eficácia deste procedimento, faz-se necessário selecionar criteriosamente tais pacientes, o que pode ser possível identificando fatores preditivos de invasão neoplásica do CAM.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Identificar fatores preditivos do envolvimento neoplásico do complexo aréolo-mamilar (CAM) em pacientes com câncer de mama tratadas por mastectomia.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- ❖ Determinar a freqüência de invasão neoplásica do CAM em pacientes portadoras de câncer de mama.
- ❖ Determinar os principais fatores clínicos e anátomo-patológicos capazes de prever o acometimento do CAM e qual a sua freqüência.
- ❖ Avaliar o valor preditivo de tais fatores para o envolvimento neoplásico do CAM, procurando identificar aqueles que poderiam ser úteis para garantir a viabilidade da mastectomia com preservação do CAM.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1. ANATOMIA E HISTOLOGIA DO COMPLEXO ARÉOLO-MAMILAR

O CAM corresponde à porção central da mama, que se localiza em torno do 4º espaço intercostal. Repousa sobre uma fina camada de músculo liso, cujas fibras se dispõem em dois sentidos, radial e longitudinal (Ilustração 1) . As fibras longitudinais recebem a denominação de músculo de Sappey, acompanham os ductos lactíferos até a sua desembocadura na porção distal do mamilo e são responsáveis por sua ereção. As fibras radiais representam o músculo de Meyeholz (HARRIS *et al.*, 2002).

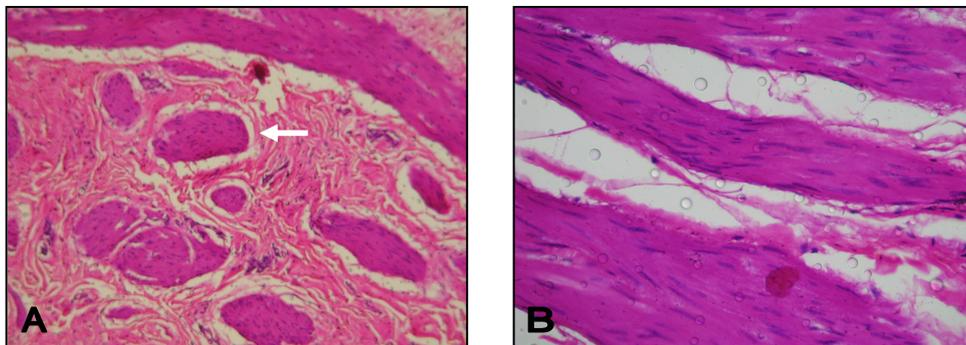
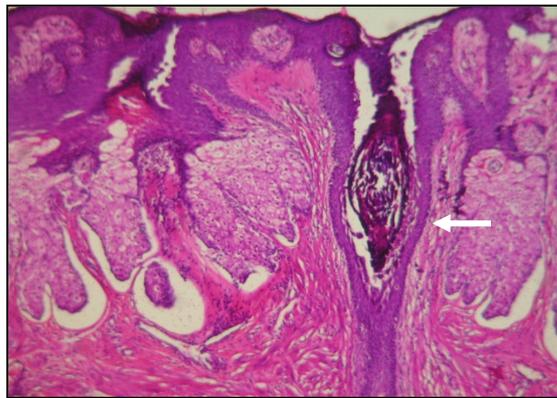


Ilustração 1 - Músculo esfíncter da papila. (A) (HE, 100X). (B) (HE, 400X)

FONTE: Foto da Autora e Professora Orientadora

O mamilo possui forma cilíndrica e ocupa a parte central da aréola. Apresenta grande número de terminações nervosas, incluindo os corpúsculos de Krause e Rufini, importantes para dar início ao arco reflexo da amamentação e na função sexual da mama, por ocasionar sensação prazerosa (TAVASSOLI, 1999).

A aréola apresenta tamanho variado de 2 a 6 cm de diâmetro, não possui pêlos e nela se encontram os tubérculos de Morgani, os quais são glândulas sebáceas modificadas, em forma de diminutos nódulos subcutâneos, cujo número varia de 10 a 15, e que passam a se chamar glândulas de Montgomery durante a gestação, por se tornarem mais salientes a fim de manter a lubrificação do tecido areolar. Para alguns autores, os tubérculos de Morgani seriam os tubérculos de Montgomery, representando a abertura das glândulas sebáceas conhecidas como glândulas de Montgomery (HARRIS *et al.*, 2002, TAVASSOLI, 1999) (Ilustração 2).



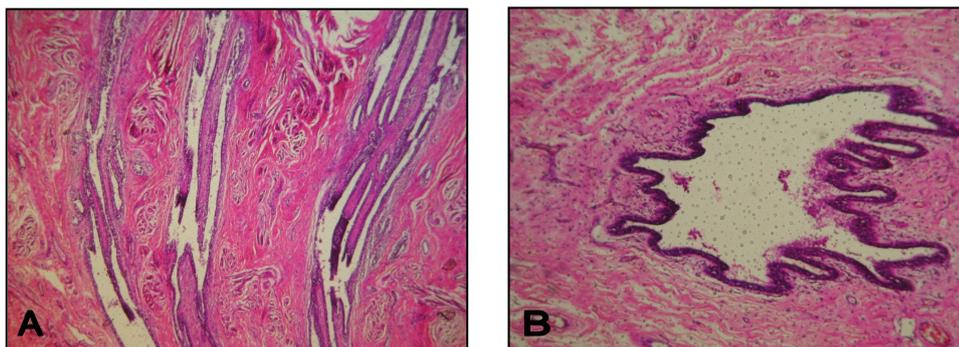
**Ilustração 2– Pele do CAM. Abertura de ductos de glândulas sebáceas grandes (glândulas de Montgomery) com lúmen ocupado por *plug* queratótico (seta) (25X).**

**FONTE:** Foto da Autora e Professora Orientadora

A pele da aréola e do mamilo possui melanina e melanócitos, os quais são responsáveis pela coloração do CAM (Ilustração 3). A concentração de melanina presente na aréola é 2,14 vezes maior que na pele da mama. A razão de melanócitos para queratinócitos é de 1:9,7 na aréola enquanto no restante da pele mamária é de 1:14,7 (DEAN *et al.*, 2005).

A mama é constituída por 15 a 20 lobos, sendo cada um destes drenado por um ducto coletor. Estes ductos, também chamados de ductos lactíferos (Ilustração 3), convergem para o mamilo e possuem um diâmetro de cerca de 2 mm. Abaixo da aréola, apresentam uma porção dilatada, recebendo a designação seio lactífero, cujo diâmetro é de 5 a 8 mm. O sistema ductal é o componente funcional da mama e

percorre toda a sua extensão, até formar a unidade ducto-lobular terminal (UDLT), que corresponde ao ducto terminal extralobular, ducto terminal intralobular e d uctulos terminais, esses últimos designados ácinos durante a lacta o (TAVASSOLI, 1999).



**Ilustra o 3 – Região retro-papilar. (A) Ductos segmentares (lactíferos) em corte longitudinal (HE, 25X). (B) Ductos segmentares (lactíferos) em corte transversal. Notar o aspecto pregueado do ep t lio ductal que não deve ser confundido com papiloma (HE, 100X).**

**FONTE:** Foto da Autora e Professora Orientadora

O número de orifícios e de ductos principais encontrados no mamilo   variável e há controvérsias entre os autores.

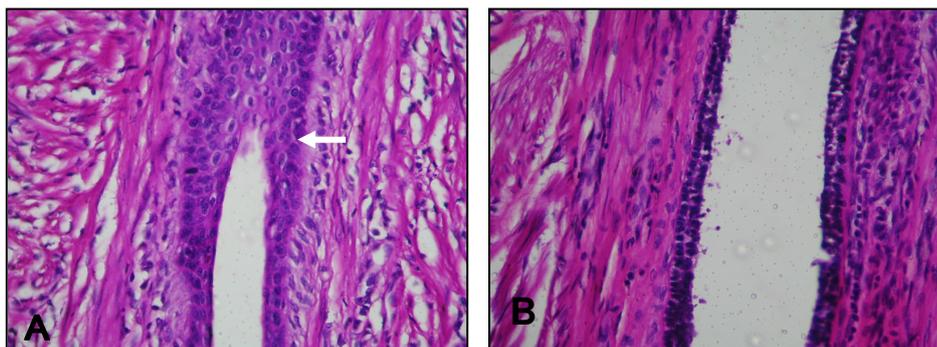
Segundo Love e Barsky (2004), o mamilo possui cerca de 5 a 9 orifícios ductais arranjados geralmente em dois grupos: central e periférico. Cada orifício ductal comunica-se separadamente com um sistema ductal, o qual se estende para o ducto terminal da unidade lobular.

Ramsay *et al.* (2005) estudaram o sistema ductal de 21 lactantes e observaram que o número médio de ductos na base do mamilo   de  $9,6 \pm 2,9$  e  $9,2 \pm 2,9$  para as mamas esquerda e direita, respectivamente. O diâmetro médio dos ductos na base do mamilo foi de  $1,9 \pm 0,6$  mm e  $2,1 \pm 0,7$  mm, para mama esquerda e direita, respectivamente. Tanto o número quanto o diâmetro dos ductos não apresentaram correla o com o diâmetro do mamilo nem com a circunferência da aréola.

Taneri *et al.* (2006) realizaram um estudo cujo objetivo foi determinar o número e o diâmetro dos ductos lactíferos no mamilo, correlacionando com idade, peso da mama e diâmetro do mamilo. Concluíram que apenas o diâmetro do mamilo tem influência sobre o número de ductos lactíferos e que a média destes está em torno de 17,5 ductos.

A presença de anastomoses entre os sistemas ductais lobulares da mama pode ser responsável pela recidiva local do câncer de mama após tratamento cirúrgico conservador. Ohtake *et al.* (2001) estudaram 16 sistemas ductais lobulares mamários, tendo como ponto de partida central o mamilo, e observaram que 25% destes sistemas apresentavam anastomoses ductais.

O CAM é revestido externamente por tecido epitelial escamoso estratificado. Os ductos coletores ou lactíferos possuem uma única camada de células epiteliais, enquanto os demais, até as UDLT's, duas camadas: uma epitelial (luminal) e outra mioepitelial, as quais repousam na membrana basal. Alguns autores acreditam existir uma terceira camada celular, entre a luminal (epitelial) e a mioepitelial, decorrente de alterações celulares metaplásicas da camada epitelial e que também podem envolver as células mioepiteliais em menor escala (TAVASSOLI, 1999) (Ilustração 4).

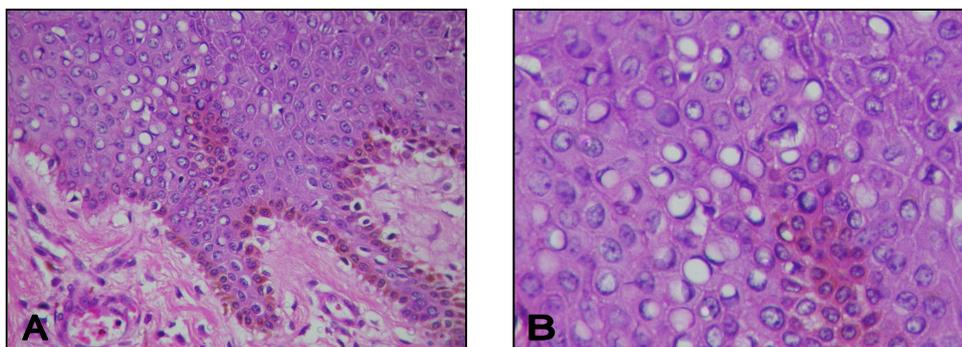


**Ilustração 4. – Região retro-papilar. (A) Porção distal do ducto coletor revestida por epitélio escamoso. (B) Porção mais profunda do ducto revestida por dupla camada de células, epitelial e mioepitelial. (HE, 400X)**

**FONTE: Foto da Autora e Professora Orientadora**

Uma população de “stem cell” e células híbridas em caminho para a diferenciação luminal ou mioepitelial parecem estar dispersas em todo o sistema ductal, com maior concentração nos lóbulos mamários. A proliferação destas células resulta na expansão do sistema ductal durante a gestação e, possivelmente, nas lesões proliferativas e neoplásicas (TAVASSOLI, 1999).

Células de Toker podem estar presentes na espessura do epitélio escamoso que reveste o CAM e representam alterações em células escamosas da epiderme cujo citoplasma toma uma aparência clara (HARRIS *et al.*, 2002) (Ilustração 5). A sua importância se deve ao diagnóstico diferencial com a célula de Paget, presente quando há envolvimento neoplásico do CAM. A célula de Paget localiza-se na espessura da epiderme do CAM e caracteriza-se por apresentar um citoplasma claro, contendo em mucina, núcleo grande e proeminente nucléolo. O diagnóstico diferencial com as células de Toker pode ser feito porque as células escamosas claras têm núcleo normal e ausência de atipismo. Também do ponto de vista imunohistoquímico, as células neoplásicas de Paget coram intensamente por ceratina CK7 e, em geral, são positivas para a proteína do *HER-2 neu* (escore 3+) (HARRIS *et al.*, 2002; TAVASSOLI, 1999).



**Ilustração 5 - Epiderme da CAM. (A) Notar células escamosas de aspecto claro na espessura da epiderme (células de Toker) que não devem ser confundidas com células neoplásicas da doença de Paget. A camada basal é pigmentada (HE, 100X). (B) A mesma imagem mostrando as células de Toker em maior aumento. (HE, 400X)**

**FONTE: Foto da Autora e Professora Orientadora**

Com o advento das mastectomias preservadoras do CAM, a preocupação com a anatomia ductal da mama levou alguns autores a estudar minuciosamente o sistema ducto-lobular. Um dos trabalhos de maior destaque é o de Going e Moffat (2004), no qual os autores observaram que uma pequena porcentagem dos ductos desemboca na superfície mamilar (chamada de população ductal A), a maioria no ápice do mamilo (população B) e a menor de todas, ao redor da base da papila (população C). Concluíram ainda ser possível uma endoscopia ou lavagem ductal, com conseqüente avaliação citológica, através da população A, como forma de excluir o acometimento neoplásico do CAM durante o ato operatório.

### **3.2. DRENAGEM VASCULAR E INERVAÇÃO DO COMPLEXO ARÉOLO-MAMILAR**

O suprimento sanguíneo da mama é feito pelas artérias (aa): torácica interna, intercostal posterior, torácica superior, torácica lateral e pelo ramo peitoral da artéria toracoacromial. Suas ramificações estendem-se de forma radial por toda a circunferência da mama, de forma que o CAM recebe irrigação sanguínea de forma radiada em toda a sua circunferência. Assim, compreende-se que durante tratamento cirúrgico do câncer de mama com preservação do CAM, a possibilidade de resultados adversos, como necrose com perda tecidual, é mínima. Petit *et al.* (2005), numa avaliação de 300 mulheres submetidas à mastectomia com preservação do CAM, encontraram necrose em apenas 10 casos.

O'Dey, Prescher e Pallua (2007) observaram, através de um estudo de microdissecção anatômica de 14 mamas, que quatro artérias são responsáveis pela maior parte da irrigação do CAM: artéria (a.) torácica lateral, a. mamária interna, ramos anteriores das artérias intercostais e outros ramos derivados da a. torácica superior. Concluíram que a diversidade da vascularização do CAM permite que pedículos vasculares superior, inferior, lateral ou medial forneçam o suprimento sanguíneo adequado ao CAM em cirurgias plásticas mamárias.

Van Deventer (2004) concluiu que a artéria torácica interna é a principal via de irrigação do CAM, após analisar 15 cadáveres femininos por meio de injeção intra-arterial de látex.

A drenagem venosa corresponde às artérias anteriormente citadas, incluindo a veia (v.) axilar, v. torácica interna e veias (vv.) intercostais. Em casos de neoplasia mamária, a embolização de células tumorais através da circulação venosa é responsável pela disseminação metastática para cérebro, fígado, pulmões, ossos e outros tecidos (BLAND, COPELAND, 1994).

A drenagem linfática é feita do plexo superficial para o plexo profundo, seguindo do plexo subareolar, através dos vasos linfáticos do ducto lactífero, para o plexo subcutâneo profundo e para o plexo perilobular, do qual nascem troncos coletores que passam pelo bordo lateral do músculo grande peitoral, penetram na fáscia axilar e desembocam nos linfonodos axilares. Os vasos linfáticos intramamários e subcutâneos profundos também drenam para os linfonodos mamários internos (BLAND, COPELAND, 1994; TAVASSOLI, 1999; CENSE *et al.*, 2001).

Esta drenagem representa a principal forma de disseminação do carcinoma mamário. Cerca de 75 a 97% desta drenagem segue para os linfonodos axilares, enquanto 3 a 25% segue para os linfonodos da cadeia mamária interna. Uma pequena drenagem pode ser feita para os linfonodos intercostais posteriores. A localização do tumor parece seguir um padrão de drenagem, contribuindo para a disseminação metastática, onde aquele localizado nos quadrantes externos prefere o caminho para os linfonodos axilares, enquanto o tumor medial segue para linfonodos mamários internos. O plexo subareolar de Sappey drena o tecido conjuntivo interlobular e parênquima mamário para canais cutâneos (TAVASSOLI, 1999).

A inervação do CAM é feita através dos ramos cutâneos laterais do 4º nervo intercostal, na sua maior parte, e pelos ramos cutâneos anteriores do 3º e 4º nervos intercostais. Os ramos cutâneos anteriores apresentam um curso superficial pelo tecido subcutâneo e terminam na borda areolar medial, enquanto 93% dos ramos laterais têm curso profundo, por meio da fáscia peitoral e alcançam o mamilo através de sua face posterior, e 7% têm curso superficial pelo subcutâneo, alcançando o mamilo pela face lateral. A importância desta distribuição está no fato de que

havendo a preservação da sensibilidade do CAM, esta contribui para manutenção da atividade sexual e, conseqüentemente, qualidade de vida das pacientes com câncer de mama (SCHLENZ *et al.*, 2000).

### **3.3. ASPECTOS EMOCIONAIS E CÂNCER DE MAMA**

Na primeira metade do século XX, a Psicanálise moderna conseguiu explicar muito do significado psicológico das mamas. Segundo esta, as mamas exercem, na organização da sexualidade humana, a compreensão da maior ou menor capacidade individual de suportar as frustrações; representam parte importante da identidade feminina, estando ligadas à determinação da auto-estima das mulheres. Fato comprovado pelo sucesso das cirurgias estéticas, destinadas à redução, aumento ou à transformação do aspecto das mamas. Assim, percebe-se o importante significado das mamas no âmbito da auto-imagem e da sexualidade, não desprezando a sua função na procriação, a qual também tem sua influência psicológica (REIS, 2006).

A influência do estado emocional sobre a saúde física vem sendo objeto de estudo e várias pesquisas tentam comprovar a relação entre as emoções e a saúde, surgindo a nova medicina psicossomática. Estudos mostram que as emoções podem traduzir-se em respostas somáticas no eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, acarretando alteração na sintonia entre o cérebro e os sistemas endócrino e imunológico, desencadeando uma série de problemas (OGCE, OZKAN, BALTALARLI, 2007).

Atualmente, há um entendimento bem estabelecido de que fatores psicológicos tais como: perda de um ente querido, estresse, separação conjugal e problemas financeiros afetam de forma negativa a saúde física, agravando certos estados mórbidos ou criando outros (GOLDEN, ANDERSEN, 2004; PALESH *et al.*, 2007).

A recuperação de uma mulher frente ao tratamento do câncer de mama está intimamente relacionado ao seu estado emocional, como encara suas modalidades terapêuticas e a doença em si. Uma vida emocional saudável constitui um fator protetor contra a doença e desempenha um papel favorável na evolução do câncer após o tratamento (REIS, 2006; PALESH *et al.*, 2007).

Dentre as modalidades de tratamento, muitas vezes a mastectomia se faz necessária. Considerando a possibilidade de reconstrução imediata em uma mama cujo CAM foi preservado, a semelhança com o natural é maior, minimizando sentimentos de perda da beleza, sensualidade e sexualidade inerentes às mamas e elevando a auto-estima. Um trabalho desenvolvido no Departamento de Psicologia da Universidade de Ohio – Estados Unidos, mostrou que as mudanças físicas advindas do tratamento cirúrgico do câncer de mama interferem negativamente no setor psicológico quando se comparam a mastectomia com a setorectomia, demonstrando que o estresse psicológico é maior com a mastectomia (FRIERSON, THIEL, ANDERSEN, 2006).

Uma pesquisa desenvolvida na Universidade do Texas concluiu que os aspectos negativos da mastectomia, comparativamente à cirurgia conservadora, só aparecem muitos anos após o tratamento inicial (COHEN *et al.*, 2000).

Estudiosos da Universidade de Michigan avaliaram os aspectos psicossociais de 238 mulheres submetidas a mastectomia, divididas em dois grupos: um com reconstrução mamária imediata e outra tardia, verificando maior nível de estresse psicológico neste último (ROTH *et al.*, 2005).

Pesquisadores norte-americanos avaliaram a expressão de receptores de células *natural killer* (NK) em 227 mulheres com câncer de mama e concluíram que aquelas com altos níveis de estresse psicológico apresentaram alterações nos receptores NK que são semelhantes às imunoglobulinas, retardando a ação destas na detecção de células com material genético danificado (VARKER *et al.*, 2007). São estas células NK, que juntamente com os linfócitos T citotóxicos, reconhecem e induzem a morte de células tumorais ou infectadas por vírus pela secreção de grânulos tóxicos (MENEGAZ *et al.*, 2007).

Assim, percebe-se a importância dos efeitos emocionais sobre o controle do câncer e, em especial a neoplasia mamária, observando que a saúde psicológica

está intimamente relacionada à possibilidade de preservação da glândula mamária, mantendo o mais fiel possível a estética da mesma. Em resumo, a conservação das mamas, quando clinicamente apropriada, produz menos agravos psicológicos (LAUVER, CONNOLLY, VANG, 2007).

A mastectomia com preservação do CAM tem-se mostrado uma técnica com bons resultados estéticos, taxas de recorrência local aceitáveis e alto grau de satisfação das pacientes (BOEHMEK, DICKERSON, 2005; AVIS, IP, FOLEY, 2006).

### **3.4. TÉCNICAS CIRÚRGICAS PARA TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA**

A evolução do tratamento cirúrgico do câncer de mama envolve desde a mastectomia radical clássica descrita por William Halsted, em 1894, até a setorectomia, uma modalidade de cirurgia conservadora, na qual há preservação de grande parte da glândula mamária, muito utilizada nos dias de hoje. Isto se deve aos atuais conhecimentos acerca da história natural, conceito de disseminação loco-regional e diagnóstico de tumores em estágio inicial (HARRIS *et al.*, 2002).

Hipócrates, o pai da Medicina, em 400 a.C., considerava o câncer de mama uma doença sistêmica desde o seu início e afirmava que “é preferível não excisar o câncer escondido, pois aquelas que são excisadas falecem rapidamente, enquanto aquelas não excisadas vivem por mais tempo”. No século XVIII, LeDran acreditava ser o câncer de mama uma lesão local que se propagava através dos linfáticos e recomendava aos cirurgiões a dissecação dos gânglios linfáticos como parte do tratamento cirúrgico das pacientes com câncer primário da mama. No século XIX Virchow estudou a anatomia patológica do câncer de mama através de disseções *post mortem* e concluiu ser uma doença local, passível de cura com a terapia local (HARRIS *et al.*, 2002).

Halsted, em 1894, influenciado por Virchow, acreditava que o câncer de mama era uma doença localmente progressiva que se disseminava primeiro para os

gânglios linfáticos regionais e, a seguir, para áreas distantes. Assim, em 1898, afirmava ser a mastectomia radical o tratamento ideal para as pacientes com câncer primário da mama. Esta cirurgia incluía a ressecção de toda a glândula mamária, os músculos peitorais maior e menor e os linfonodos axilares ipsilaterais (HARRIS *et al.*, 2002).

A comunidade científica começou a inquietar-se ao ver que as taxas de mortalidade por câncer de mama, mesmo após a cirurgia radical, ainda eram altas e que as metástases também ocorriam através da via hematogênica. Uma pesquisa desenvolvida em Nova York, no Memorial Hospital, avaliou 1458 mulheres submetidas à mastectomia radical, observando que somente 13% sobreviveram livres de doença durante trinta anos e 57% morreram de câncer de mama (ADAIR *et al.*, 1974). Inicialmente, a falha da mastectomia radical foi atribuída por alguns cirurgiões à falência em extirpar toda a drenagem linfática da mama, fazendo com que a cirurgia halstediana fosse ampliada, incluindo a remoção dos linfonodos da cadeia linfática mamária interna, que passou a se chamar mastectomia radical ampliada. Entretanto, em 1981, um trabalho desenvolvido na Itália mostrou que não há diferença quanto ao tempo de sobrevida livre de doença nem sobrevida global entre a mastectomia radical e a ampliada (VERONESI *et al.*, 1981).

Assim, as dúvidas quanto ao potencial de cura atribuído à cirurgia de Halsted foram levantadas e questionou-se a real necessidade de uma cirurgia tão radical. A partir daí, modalidades cirúrgicas foram surgindo, representando variações da cirurgia halstediana. Patey afirmava ser desnecessária a remoção do músculo peitoral maior e Madden dizia ser possível a preservação dos músculos peitorais maior e menor, sem alteração nas taxas de sobrevida global e sobrevida livre de doença das pacientes com câncer de mama (HARRIS *et al.*, 2002).

Com o diagnóstico precoce do câncer de mama, os tumores são descobertos em menor tamanho, graças aos métodos diagnósticos mais precisos, admitindo-se, na maioria dos casos, a cirurgia conservadora (VERONESI *et al.*, 1981; BLAND, COPELAND, 1994; HARRIS *et al.*, 2002).

Foi no ano de 1981 que a cirurgia conservadora da mama foi consagrada, a partir dos resultados apresentados pelo professor Veronesi, que apontavam um benefício clínico semelhante para a mastectomia e a quadrantectomia associada à

linfadenectomia axilar e radioterapia, cuja diferença entre os índices de recidiva local foi estatisticamente insignificante (VERONESI *et al.*, 1981).

Estes resultados foram confirmados em 2002, através do seguimento de vinte anos de pacientes submetidas a mastectomia radical versus cirurgia conservadora e radioterapia, que comprovou não haver diferença significativa entre os dois grupos quanto à sobrevida global ou intervalo livre de doença (VERONESI *et al.*; FISHER *et al.*, 2002).

O objetivo principal da cirurgia conservadora é a obtenção de resultado estético aceitável e, conseqüentemente, um grau de satisfação tal da paciente que possa ajudá-la a superar com ânimo os percalços que o tratamento adjuvante possa trazer, os medos e anseios quanto à sua sobrevida e a forma de compreender a vida após o seu diagnóstico.

A estratégia do tratamento conservador consiste em remover cirurgicamente todo o tumor, com margens de segurança, e usar doses de radioterapia para eliminar qualquer foco residual neoplásico (BISTONI *et al.*, 2006).

Assim, percebe-se como a cirurgia de câncer de mama tem apresentando grandes mudanças até os dias de hoje, nos quais a cirurgia oncoplástica vem ganhando posição de maior destaque.

A mastectomia com preservação de pele e reconstrução imediata é considerada uma opção oncológica aceitável e que proporciona bons resultados estéticos (FIGUEIRA FILHO, 2000). O seu sucesso impulsionou a investigação de envolvimento neoplásico do CAM, pois a sua remoção aumenta a sensação de mutilação das pacientes (BARON *et al.*, 2000).

Uma das complicações da mastectomia com preservação do CAM é a necrose do mamilo, o que pode ser evitado com técnica cirúrgica que preserve cerca de 2 a 3 mm de tecido periférico mamilar, onde 50 a 66% dos microvasos estão localizados (RUSBY *et al.*, 2007).

A mastectomia com preservação do mamilo, combina a mastectomia com perda mínima de pele com a preservação do CAM. Esta modalidade terapêutica para o câncer de mama pode ser oncológica segura em pacientes selecionadas. Uma combinação de novas técnicas e uma boa cumplicidade entre cirurgiões plásticos e oncológicos podem proporcionar excelentes resultados

estéticos e uma baixa incidência de complicações pós-operatórias (WIJAYANAYAGAM *et al.*,2007). Uma das maiores resistências à aceitação da mastectomia com preservação do CAM é a possibilidade de EN do CAM não detectada. Hartmann *et al.*(1999) encontraram apenas 7 (1,21%) casos de recidiva local do câncer de mama em 578 pacientes submetidas a MS com preservação do CAM, durante um *follow up* de 6 anos. Atribuíram esta RL à presença de células tumorais no tecido retroareolar (RA). Considera-se a mastectomia com preservação do CAM inapropriada quando o risco de RL excede 10% em 10 anos (CENSE *et al.*, 2001).

Foi em meados de 1974 que surgiu a idéia de mastectomia com preservação do CAM. Cheung *et al* (1997) apresentaram os resultados de 20 anos de experiência com mastectomia subcutânea (MS), na qual preservavam o CAM. Desde 1974, ofereciam às pacientes a opção de mastectomia com preservação do CAM em detrimento da mastectomia parcial (quadrantectomia). 1696 pacientes submeteram-se à mastectomia total (MT) e 323 à MS. A taxa de recorrência local foi de 16% para a MT e 14% para MS. Apesar das taxas de RL serem estatisticamente equivalentes, a MS apresentou alta taxa de complicações: 15% de necrose total do mamilo, 10% de necrose parcial e 15% de mau resultado estético.

Bishop *et al.* (1990) realizaram mastectomia com reconstrução imediata com retalho miocutâneo grande dorsal e preservação do CAM em 87 mulheres com neoplasia primária da mama. Eles consideraram uma distância mínima de 3 cm entre o tumor e o CAM e realizaram radioterapia adjuvante em 63 pacientes. Após um seguimento de 3,9 anos, observaram recidiva local em 12% das pacientes que não receberam radioterapia (RxT) adjuvante (24) e a doença era multifocal.

O índice de recidiva local é menor quando se faz RxT adjuvante. Na série de Petit *et al.* (2005), 300 pacientes foram submetidas a mastectomia com preservação do CAM associada à RxT intraoperatória e apenas 2 casos de RL foram observados.

Na série de Horiguchi *et al* (2005), foram analisados comparativamente dois grupos, um com 320 mulheres tratadas com mastectomia preservando o CAM e RxT; e outro com 13 pacientes, nas quais foi realizada cirurgia conservadora mais RxT adjuvante. Não houve diferença significativa entre a sobrevida livre de doença.

Caruso *et al.* (2006) acompanharam 46 pacientes submetidas a mastectomia com preservação do CAM durante 5,5 anos e encontraram apenas um caso de recorrência local no mamilo, que foi tratado com sucesso com excisão local. Este grupo incluiu pacientes com tumores T1, localizados periféricamente na mama e cuja biópsia intra-cirúrgica dos ductos lactíferos retroareolares foi negativa.

A mastectomia com preservação do CAM vem sendo adotada por muitos cirurgiões como tratamento do câncer de mama inicial e o procedimento inclui exame histopatológico intra-operatório do tecido subareolar para afastar infiltração neoplásica (RAAFAT, HINDAWY, 2004).

Para Fersis *et al.* (2004), a recidiva local após mastectomia com preservação do CAM está associada com tamanho do tumor, alto grau histológico e linfonodos axilares positivos. Afirmam que este procedimento não aumenta o risco de metástases à distância quando comparado com as demais técnicas cirúrgicas.

A frequência de recidiva local (RL) após a mastectomia com preservação do CAM é minimizada com a radioterapia pós-operatória e nos casos em que ocorre RL, a sobrevida global não é significativamente afetada (BENEDIKTSSON, PERBECK, 2008).

### 3.5. FATORES PROGNÓSTICOS DO CÂNCER DE MAMA

A história natural do câncer de mama é caracterizada por uma grande heterogeneidade clínico-biológica, acarretando a necessidade de terapia diversificada com base no risco específico de cada paciente. O prognóstico de pacientes com câncer de mama parece estar baseado em uma interação dinâmica entre a extensão anatômica da neoplasia, tempo de diagnóstico (entenda-se diagnóstico precoce) e o potencial de crescimento, ou virulência do tumor, versus o grau de imunocompetência do hospedeiro e a terapia apropriada (HARRIS *et al.*, 2002).

Os fatores prognósticos padronizados para o câncer primário da mama são: número de linfonodos axilares comprometidos pela doença (*status axilar*), tamanho do tumor, tipo histológico, grau nuclear ou histológico, estado dos receptores hormonais (estrogênio e progesterona), *index* de proliferação e fatores de crescimento, incluindo a expressão do oncogene *HER-2 neu*. Entretanto, nenhum destes fatores, sozinhos ou combinados, consegue distinguir completamente as pacientes que serão curadas com terapia local, daquelas cujo câncer está destinado a recorrer, independentemente da extensão da cirurgia empregada (BLAND, COPELAND, 1994; HARRIS *et al.*, 2002).

Dentre os fatores prognósticos do câncer de mama, os mais importantes são o *status axilar* e o tamanho do tumor. Existe uma relação direta entre o número de linfonodos acometidos e o prognóstico clínico, havendo maior tempo de sobrevida livre da doença quanto menor for este número (MITTRA, MACRAE, 1991). Embora o envolvimento dos linfonodos esteja associado a tumores maiores, ele é relativamente independente de outros marcadores biológicos, podendo refletir inclusive a idade cronológica do tumor (HARRIS *et al.*, 2002).

O tamanho tumoral ocupa o 2º lugar em grau de importância quanto ao prognóstico do câncer de mama e nas pacientes com linfonodos axilares livres de doença (axila negativa) constitui o fator preditivo mais valioso. Pacientes com tumores menores que 1 cm de diâmetro possuem taxa de recorrência em 20 anos de apenas 12% (ROSEN *et al.*, 1989). Entretanto, a eficácia dos métodos diagnósticos

atuais em diagnosticar tumores cada vez menores, veio trazendo consigo a necessidade de renovação dos conhecimentos acerca da biologia tumoral, pois mesmo apresentando pequenas dimensões, o tumor pode possuir alta capacidade proliferativa e potencial metastático, ressaltando que outros fatores devem ser considerados antes que o significado prognóstico de um tumor de tamanho pequeno seja determinado.

O tipo histológico mais comum do câncer de mama é o ductal infiltrante representando cerca de 50 a 80% de todos os casos. Segue em frequência pelo carcinoma lobular infiltrante. Apresentam pior prognóstico quando comparados aos demais subtipos: carcinomas colóide, tubular, papilar, cístico adenóide, medular, cribriforme infiltrante, dentre outros (HARRIS *et al.*, 2002).

O grau histológico do tumor representa uma medida de quanto o tecido neoplásico é desprovido de diferenciação histológica normal. Um dos sistemas de classificação mais adotado é o de Scarff-Bloom-Richardson, modificado por Elston-Ellis, que considera três parâmetros: grau de formação de túbulos, atividade mitótica e pleomorfismo nuclear. Cada um destes parâmetros recebe uma pontuação de 1 a 3, e a soma equivale aos graus I, II ou III. Tumores apresentando grau histológico maior tendem a um pior prognóstico (HARRIS *et al.*, 2002) (Quadro 1).

**Quadro 1. Sistema de graduação histológica para câncer de mama invasivo de Scarff -Bloom e Richardson, modificado por Elston e Ellis.**

<b>Componente de grau</b>	<b>Pontuação</b>
Túbulos: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ &gt; 75% do tumor tem formação de túbulos</li> <li>➤ 10-75% do tumor tem formação de túbulos</li> <li>➤ &lt; 10% do tumor tem formação de túbulos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 1</li> <li>➤ 2</li> <li>➤ 3</li> </ul>
Grau nuclear: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ núcleos pequenos e uniformes</li> <li>➤ variação moderada no tamanho e formato nuclear</li> <li>➤ pleomorfismo nuclear marcado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 1</li> <li>➤ 2</li> <li>➤ 3</li> </ul>
Taxa mitótica: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ dependente da área do campo do microscópico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 1 a 3</li> </ul>
<b>Grau Histológico</b>	<b>Total de Pontos</b>
1 (bem diferenciado)	3-5
2 (moderadamente diferenciado)	6-7
3 (mal diferenciado)	8-9

Os receptores hormonais têm dupla importância, pois orientam a terapia adjuvante a ser realizada, tendo, portanto, função preditiva quanto ao tratamento, além do seu valor prognóstico. Vários trabalhos apontam para um prognóstico mais favorável quando o tumor apresenta receptores para estrogênio e progesterona, revelando intervalos livres de doença mais longos e melhores taxas de sobrevida global (HARRIS *et al.*, 2002; CLARK, MCGUIRE, 1988).

Está bem definido o papel dos fatores prognósticos no câncer de mama, delineando qual terapia adjuvante obterá melhores resultados e quais os índices de recidiva local e à distância, qual seu impacto na mortalidade (HARRIS *et al.*, 2002).

O objetivo futuro envolvendo os fatores prognósticos é determinar não apenas quais pacientes deverão receber a terapia adjuvante, mas qual é a terapia específica para cada uma delas, baseada nas características biológicas de cada tumor individualmente (HARRIS *et al.*, 2002).

Os fatores prognósticos são marcadores úteis na previsão da sobrevida global, sobrevida livre de doença e predição da resposta ao tratamento cirúrgico e adjuvante.

### **3.6. FATORES PREDITIVOS DE INVASÃO NEOPLÁSICA DO COMPLEXO ARÉOLO-MAMILAR**

Recentemente, a mastectomia com preservação de pele e do complexo aréolo-mamilar tem sido uma opção oncológica segura para algumas pacientes com câncer de mama, porém os critérios de seleção destas pacientes ainda não estão bem definidos (VLAJCIC *et al.*, 2005). A preservação do CAM pode melhorar a qualidade de vida nos casos de mastectomia (PETIT *et al.*, 2005).

Cucin *et al.* (1980) observaram que, baseadas em características clínicas e patológicas independentes, pacientes candidatas à mastectomia podem ser classificadas em grupos de baixo ou alto risco quanto ao potencial de envolvimento neoplásico do CAM. Estas características clínicas seriam: alterações grosseiras no mamilo, alterações cutâneas, localização e tamanho do tumor e bilateralidade. Dentre os critérios patológicos estariam o envolvimento subareolar multicêntrico e o comprometimento neoplásico linfonodal.

Em 1993, Schnitt *et al.* estudaram minuciosamente o CAM de oito espécimes de mastectomia a fim de detectar se a aréola possui tecido mamário ductal, haja vista que os ductos do CAM estão localizados no mamilo. Seus resultados mostraram que ductos semelhantes aos ductos extralobulares do parênquima mamário foram encontrados na derme da aréola em todas as oito mamas estudadas. Assim, é possível concluir serem necessários alguns centímetros

de tecido sadio no espaço subareolar, considerados como margem de segurança, quando a opção é a mastectomia com preservação do CAM. O trabalho de Andersen e Pelleesen sugere que esta margem de segurança seja no mínimo de 1 cm (ANDERSEN, PELLESEN, 1979).

A presença ou ausência de envolvimento neoplásico do CAM parece ser uma variável prognóstica independente. O protocolo B-04 do *National Surgical Adjuvant Breast Project* (NSABP) avaliou 21 características clínicas e patológicas de 620 mulheres com câncer de mama, por um período de 15 anos de acompanhamento, e concluiu que apenas o número de linfonodos axilares comprometidos, o tamanho do tumor e o envolvimento neoplásico do CAM tinham significado prognóstico independente (FISHER *et al.*, 1993).

Uma das contra-indicações para a mastectomia com preservação do CAM seria os casos de tumores centrais devido à maior possibilidade de acometimento neoplásico do mamilo e/ou aréola, e ainda nos quais as setorectomias com remoção do CAM apresentam resultados estéticos desfavoráveis (MCCULLEY *et al.*, 2006).

Alguns autores acreditam que o resultado estético pode ser favorável no tratamento de tumores centrais, ressecando o CAM, mas preservando outras áreas da mama. Assim, carcinomas subareolares que se estendem diretamente ao mamilo e doença de Paget constituem contra-indicações formais para a mastectomia com preservação do CAM (PEZZI *et al.*, 2004).

Atualmente, tumores iniciais podem ser tratados através da mastectomia com preservação de pele e CAM em combinação com uma dose única de radioterapia intra-operatória. O grupo do Professor Veronesi, na Itália, acompanhou 300 mulheres com câncer de mama, tratadas desta forma, e encontrou nível de satisfação quanto à preservação do CAM em 85% das pacientes. A sensibilidade do mamilo foi preservada em 48% dos casos (PETIT *et al.*, 2005).

Um dos maiores receios dos cirurgiões em adotar a mastectomia com preservação do CAM é a possibilidade de recidiva local por envolvimento neoplásico do CAM (CENSE *et al.*, 2001). Horiguchi *et al.* (2005) compararam a taxa de recidiva local e de sobrevida global entre um grupo de mulheres submetidas à mastectomia clássica e outro com preservação do CAM e concluíram não haver diferença significativa entre os dois grupos.

Os fatores preditivos de envolvimento neoplásico do CAM são: tamanho, localização e grau histológico do tumor, distância do tumor à aréola/mamilo, linfonodos axilares positivos para metástases ou clinicamente suspeitos (LAMBERT, KOLM, PERRY, 2000; CENSE *et al.*, 2001).

## **4. METODOLOGIA**

### ***4.1. Tipo de estudo***

O estudo realizado foi do tipo analítico, retrospectivo, cuja amostra foi não probabilística, por conveniência, por se tratar de serviço de referência estadual para diagnóstico e tratamento de câncer de mama, incluindo as peças cirúrgicas de mastectomia, que obedeceram aos critérios de inclusão.

### ***4.2. Local de estudo***

O estudo foi realizado no Departamento de Patologia do Hospital de Câncer da Paraíba – Fundação Napoleão Laureano, situado na cidade de João Pessoa, Paraíba, que é referência estadual para diagnóstico e tratamento de pacientes com câncer.

### ***4.3. Período do estudo***

A coleta de dados e exame anatomopatológico das peças cirúrgicas foram realizados no período de abril de 2007 a janeiro de 2008.

#### **4.4. Material do estudo**

A amostra consistiu em 48 peças de mastectomia de pacientes do sexo feminino, portadoras de câncer de mama, com idade média de 52,69  $\pm$ 10,72 variando entre 34 e 75 anos, submetidas a tratamento cirúrgico no Hospital de Câncer da Paraíba – Fundação Napoleão Laureano.

#### **4.5. Critérios de inclusão para seleção da amostra**

Foram adotados como critérios de inclusão:

- ❖ Diagnóstico de câncer de mama, independentemente do tipo histológico;
- ❖ Mastectomia, como tratamento cirúrgico empregado;
- ❖ Complexo aréolo-mamilar livre de infiltração neoplásica e outras lesões diagnosticadas ao exame clínico e radiológico.

#### **4.6. Critérios de exclusão**

Foram excluídos os casos em que estavam presentes quaisquer das seguintes situações:

- ❖ *Status* pós-quimioterapia neoadjuvante;
- ❖ Doença de Paget (clinicamente diagnosticada);
- ❖ Alterações suspeitas de envolvimento neoplásico do CAM, detectadas à clínica ou no momento do exame macroscópico da peça cirúrgica, tais como: ulcerações, edema, hiperemia e nódulo.

## **4.7.Métodos**

### **4.7.1. Coleta de dados**

Para a coleta de dados clínicos, radiológicos e anatomopatológicos, foi criada ficha padronizada, na qual se anotaram as informações obtidas durante as consultas aos prontuários e os exames macro e microscópico dos casos (Apêndice A).

### **4.7.2. Revisão dos prontuários**

Os prontuários dos 48 casos selecionados foram analisados, a fim de identificar:

- ❖ dados clínicos, como a faixa etária, paridade (número de gestações e partos), os antecedentes familiares de câncer de mama e/ou de outro órgão, antecedentes cirúrgicos mamários;
- ❖ dados do exame físico, como lateralidade (se mama direita ou esquerda) e local da lesão (referência ao quadrante), tamanho clínico do tumor, *status* dos linfonodos axilares e estadiamento clínico (TNM) (Anexo 1);
- ❖ dados dos exames complementares, como a mamografia, ultrasonografia mamária, punção aspirativa por agulha fina, biópsia por agulha grossa (*core biopsy*), biópsia incisional e excisional;
- ❖ dados do tratamento cirúrgico empregado: mastectomia simples, mastectomia radical modificada a Madden ou a Patey, mastectomia radical a Halsted.

Durante esta etapa, procurou-se registrar o tamanho da lesão tumoral e sua distância ao CAM, evidenciadas através dos métodos diagnósticos de mamografia e ultra-sonografia, bem como a sua classificação BIRADS de 0 a 6.

Nos casos submetidos à tumorectomia prévia, a medida tumoral foi obtida pelo relatório anatomopatológico anterior correspondente. Todavia, a maior parte dos casos tinha tumor presente na peça de mastectomia, pois tivera seu diagnóstico pré-operatório através de *core biopsy* e/ou punção aspirativa por agulha fina (PAAF).

#### **4.7.3. Procedimentos na seleção das amostras**

As peças de mastectomia do Laboratório de Patologia do Hospital do Câncer da Paraíba – Fundação Napoleão Laureano, foram analisadas macroscopicamente, fixados posteriormente em solução de formol, a fim de identificar algum dos critérios de exclusão.

Quanto ao critério quimioterapia neoadjuvante, fez-se revisão dos prontuários médicos, através da avaliação e tratamento feitos pelo setor de Oncologia Clínica do Hospital do Câncer da Paraíba.

Quando havia inexistência de critérios de exclusão, as peças foram selecionadas para o estudo, recebendo uma numeração seqüencial, em ordem crescente, conforme sua admissão no laboratório.

#### **4.7.4. Exame macroscópico**

A peça cirúrgica (mama), foi fixada em solução de formol a 10%, após ser cortada ao longo do seu menor eixo (poupando o CAM) para melhor penetração do

fixador. Dois dias depois, iniciou-se a análise macroscópica e a seleção dos cortes para o exame microscópico.

O exame anatomopatológico e a seleção dos cortes para o exame histológico foram realizados de acordo com o roteiro proposto pela Sociedade Brasileira de Patologia no seu Manual de Padronização de Laudos Histopatológicos (2005), com modificação apenas no exame do CAM, que foi feito mais detalhadamente que o proposto para a rotina dos laudos anatomopatológicos, conforme relatado adiante.

O exame foi realizado em conjunto pela autora e patologista co-orientador.

A peça da mastectomia, depois de lavada em água corrente, foi pesada em uma balança, aferindo-se o peso em gramas (g). A seguir, foi colocada na mesa de dissecação para aferição das seguintes medidas, em centímetros, através de régua com gradação até 40 centímetros (cm):

- ❖ mama (três dimensões);
- ❖ conteúdo linfático axilar (três dimensões);
- ❖ elipse de pele (2 dimensões);
- ❖ mamilo (2 dimensões: diâmetro x altura);
- ❖ aréola (maior diâmetro);

Ainda nesta fase observacional, foi descrita a presença ou não de cicatriz cirúrgica, sua dimensão e seu formato, se recente ou antiga, e sua distância em relação ao mamilo.

Em seguida, a peça foi orientada pela cauda axilar para definir o local do tumor (em quadrantes), ou da cavidade correspondente à tumorectomia prévia, bem como sua relação com a aréola e o mamilo. Foi então avaliada pela face posterior (base) e realizadas secções ao longo do menor eixo da peça, em intervalos de 1 cm, poupando o complexo aréolo-mamilar.

Identificou-se o tumor, ou a cavidade da tumorectomia, registrando-se a sua localização, quanto ao quadrante, as suas medidas, sua consistência, coloração e seus contornos. Aferiu-se a distância, do tumor, ou da cavidade da tumorectomia, à

aréola, ao mamilo e às margens lateral, medial, anterior (pele), posterior (base), superior e inferior.

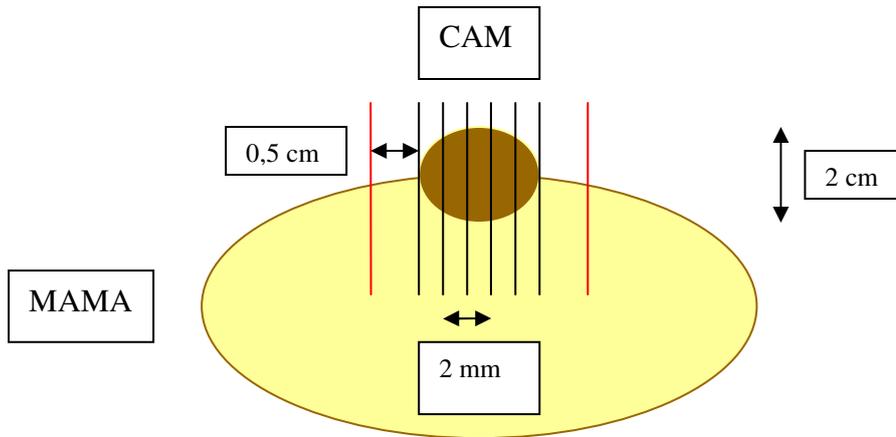
O restante do parênquima mamário foi minuciosamente examinado, a fim de detectar ou não outras lesões tumorais.

Com tinta nanquim, marcou-se o limite profundo (base), o qual foi incluído separadamente para análise microscópica. A pele acima do tumor também foi incluída isoladamente do restante da peça, a fim de detectar extensão neoplásica para a mesma.

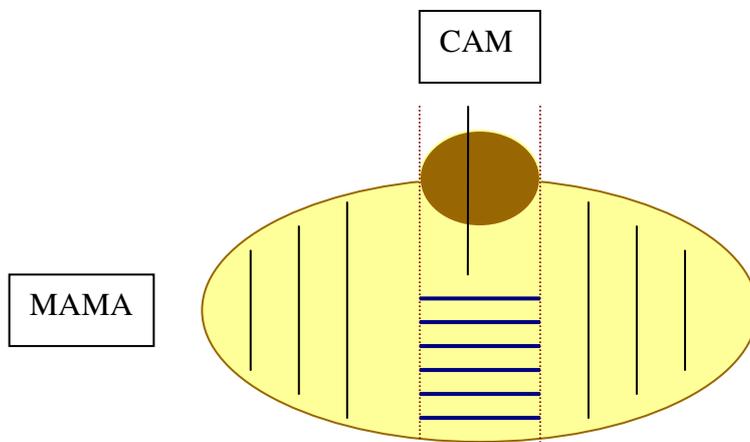
O complexo aréolo-mamilar foi seccionado separadamente e incluiu todo o tecido glandular mamário retroareolar, até a base da mama, com margens lateral, medial, superior e inferior equivalentes a toda a circunferência da aréola até 0,5 cm a partir do seu contorno.

Os cortes do CAM foram feitos perpendiculares e paralelos, a partir da porção distal do mamilo e estendendo-se a 2 cm de profundidade do tecido retroareolar, com o intuito de incluir os ductos coletores, seios lactíferos e ductos segmentares retroareolares. A partir daí, os cortes passaram a ser transversais até a base da mama. O intervalo entre as secções foi de cerca de 2 milímetros (mm) (Ilustrações 6 e 7).

O conteúdo linfático axilar foi dissecado, separando-se os linfonodos por níveis I, II e III, registrando-se o número em cada nível e a medida daqueles com maiores dimensões.



**Ilustração 6. Desenho esquemático demonstrando os cortes longitudinais do CAM**



**Ilustração 7. Desenho esquemático demonstrando os cortes transversais (em azul) do CAM**

#### **4.7.5. Seleção dos fragmentos teciduais para o exame microscópico**

Os fragmentos teciduais selecionados para a microscopia foram assim realizados:

❖ tumor: de toda sua dimensão, o mais inteiro possível; de sua relação com a pele, com a base e com a margem mais próxima. Quando o tumor estava próximo à aréola ou mamilo, foram incluídos cortes mostrando a relação entre eles;

❖ cavidade da biópsia: suas paredes e relação com pele, base e margem mais próxima. Quando a cavidade estava próxima à aréola ou mamilo, foram incluídos cortes mostrando a relação entre eles;

❖ parênquima não tumoral: corte de tecido glandular mamário longe do tumor ou cavidade;

❖ CAM: cortes perpendiculares e paralelos a cada 2 mm, a partir da porção distal do mamilo até uma distância de 0,5 cm do contorno da aréola, incluindo o tecido retroareolar, até 2 cm de profundidade; a partir daí, cortes transversais até a base da mama, excluindo as áreas formadas apenas por tecido adiposo, priorizando aquelas com componente de estroma fibroso (Ilustrações 6 e 7). Para garantir a eficácia da técnica cirúrgica faz-se necessário pelo menos 1 cm de tecido sadio no espaço subareolar (WIJAYANAYAGAM *et al.* 2008). Assim, nosso protocolo incluiu 2 cm de profundidade.

❖ linfonodos axilares: uma secção de cada linfonodo, exceto quando os linfonodos eram menores ou iguais a 0,3 cm, os quais foram incluídos por completo.

#### **4.7.6. *Processamento do material***

Os fragmentos teciduais foram colocados em cassetes (ou cápsulas) e imersos em solução de formol a 10% por, no mínimo, 4 horas. Em seguida, foram lavados em água corrente durante 20 minutos para retirar o excesso de formol.

Posteriormente, foram escorridos e colocados em histotécnico para passagem em soluções seqüenciais, com permanência de 1 hora em cada uma delas. As soluções foram: álcool a 80%, álcool a 90%, álcool a 95% , álcool absoluto (100%), xilol e parafina líquida.

Após o procedimento, os cassetes foram separados, e os seus fragmentos retirados e colocados na barra de Lancarther para secagem mais rápida. A seguir, foram incluídos em parafina líquida a 65°C, que após secarem formaram os blocos de parafina. Estes foram colocados em geladeira durante 10 minutos, a fim de ficarem mais firmes e facilitar a microtomia.

Os fragmentos teciduais incluídos em parafina foram cortados em micrótomo com 5 micra de espessura, e, em seguida, foram montados em lâminas histológicas albuminizadas.

#### **4.7.7. *Exame microscópico***

As lâminas foram detalhadamente analisadas ao microscópio óptico, com ênfase maior aos ductos lactíferos retroareolares e mamilares, bem como à própria aréola e mamilo, quando se realizou a documentação fotomicrográfica dos casos.

#### **4.7.8. Variáveis estudadas**

A variável dependente consistiu na presença de invasão neoplásica do CAM.

As variáveis independentes foram divididas em clínicas e anatomopatológicas.

As variáveis clínicas incluíram:

- ❖ Faixa etária, categorizada em intervalos de 10 anos;
- ❖ Topografia e lateralidade do tumor, categorizada segundo quadrantes mamários e lateralidade da mama acometida;

As variáveis anatomopatológicas incluíram:

- ❖ Tamanho do tumor;
- ❖ Tipo histológico do tumor;
- ❖ Grau histológico do tumor;
- ❖ Maior diâmetro da aréola;
- ❖ Maior diâmetro da papila;
- ❖ Distância do tumor à aréola;
- ❖ Distância do tumor à papila;
- ❖ *Status* dos linfonodos axilares (positivo ou negativo);
- ❖ Número de linfonodos axilares metastáticos;
- ❖ Expressão imunoistoquímica do *HER-2 neu*;
- ❖ *Status* dos receptores hormonais (RH) tumorais por imunoistoquímica;
- ❖ Presença de infiltrado inflamatório peritumoral (IIPT);
- ❖ Presença de invasão neoplásica perineural (IPN);

- ❖ Presença de invasão neoplásica angiolinfática (IAL);
- ❖ Estadiamento pós-cirúrgico (pTNM).

Para fins de procedimento analítico, as variáveis quantitativas consideradas foram: idade, tamanho do tumor, número de linfonodos axilares metastáticos, tamanho do mamilo, tamanho da aréola, distância entre a aréola e o tumor, distância entre o mamilo e o tumor.

As variáveis dicotômicas foram aquelas que admitiram apenas dois resultados, se presente ou ausente: infiltrado inflamatório peritumoral, invasão perineural, invasão angiolinfática, CDIS comedônico, receptores hormonais, *HER-2 neu*.

O estudo imunoistoquímico dos receptores hormonais de estrogênio e progesterona e a pesquisa de imunexpressão do c-erb-B2, só foram realizados quando indicado pelo médico assistente, sem interferência do investigador.

#### **4.7.9. Definição de termos e variáveis**

Tomando por base a literatura consultada, admitiram-se, no presente trabalho, os seguintes termos:

- ❖ Diagnóstico de câncer de mama (critério de inclusão): paciente com tumor mamário cujo exame histopatológico revelou neoplasia maligna da mama. No presente estudo, apenas casos de carcinoma;
- ❖ Mastectomia (critério de inclusão): modalidade de tratamento cirúrgico para o câncer de mama, na qual o órgão é retirado na sua totalidade;

❖ Quimioterapia neoadjuvante (critério de exclusão): modalidade de terapia oncológica, na qual as pacientes portadoras de neoplasia mamária submetem-se a ciclos de quimioterapia antes da cirurgia;

❖ Doença de Paget (critério de exclusão): clinicamente consiste em lesão eritemato-crostosa da papila correspondendo histologicamente a presença de células de Paget na epiderme do mamilo, as quais estão associadas com carcinoma mamário *in situ* ou invasivo subjacente (HARRIS *et al.*, 2002). A célula de Paget caracteriza-se por se apresentar como uma célula grande, com citoplasma abundante, núcleo oval e grande nucléolo;

❖ Alterações no CAM (critério de exclusão): modificações na anatomia do complexo aréolo-mamilar, identificadas ao exame macroscópico, que podem ser sugestivas de envolvimento neoplásico. Alterações como eritema, eczema, descamação, crostas, erosão e ulceração que se iniciam no mamilo e se estendem para a aréola sugerem doença de Paget (KISTER, HAAGENSEN, 1970). Nódulo no mamilo pode representar um carcinoma primário da papila;

❖ Mama acometida (Lateralidade): foi definido através de dados do prontuário se a mama acometida pelo carcinoma foi a direita ou a esquerda;

❖ Localização do tumor (Topografia): pelo exame clínico, exames complementares e estudo macroscópico, determinou-se a localização do tumor nos quadrantes mamários;

❖ Tamanho do tumor: foram mensuradas as dimensões do tumor, em dois planos, em centímetros, e considerado o maior diâmetro, para fins de estadiamento pTNM. Conforme o estadiamento pTNM da *AJCC Cancer Staging Manual* (2002), as amostras estudadas foram divididas em 3 grupos:

- ❖ pT1 – tumor  $\leq$  2 cm,
  - ❖ pT2 – tumor  $>$  2cm e  $\leq$  5cm,
  - ❖ pT3 – tumor  $>$  5cm.
- 
- ❖ Tipo histológico do tumor: foi definido através da análise microscópica, caracterizando o tipo de carcinoma mamário;
  - ❖ Grau histológico do tumor: foi definido através da classificação de Scarff-Bloom-Richardson, modificado por Elston e Ellis (Quadro 1);
  - ❖ Tamanho da aréola: mensurado o maior diâmetro em cm;
  - ❖ Tamanho do mamilo: foram realizadas medidas do maior diâmetro e da altura, em cm;
  - ❖ Distância do tumor à aréola: foi mensurada a distância, em cm, do tumor até a borda da aréola;
  - ❖ Distância do tumor ao mamilo: foi mensurada a distância, em cm, do tumor até a borda do mamilo;
  - ❖ Status dos linfonodos axilares: refere-se à presença ou não de metástase (s) em linfonodo (s) axilar (es), sendo considerado positivo quando presente e negativo, ausente;
  - ❖ Número de linfonodos axilares metastáticos: foi identificado o número de linfonodos axilares comprometidos pelo carcinoma mamário e classificados em 4 grupos, conforme estadiamento pTNM da *AJCC Cancer Staging Manual (2002)*:

- pN0 - ausência de metástases,
- pN1 – metástases em 1 a 3 linfonodos,
- pN2 – metástases em 4 a 9 linfonodos,
- pN3 – metástases em 10 ou mais linfonodos.

❖ Status dos receptores hormonais (RH) tumorais: presença (RH positivo) ou ausência (RH negativo) de expressão de receptores hormonais de estrogênio e progesterona no tumor;

❖ Comedônico: característica do CDIS em que há presença proeminente de necrose no lúmen dos ductos envolvidos. As células são grandes e mostram pleomorfismo nuclear. Figuras mitóticas, incluindo mitoses anormais, são evidentes e freqüentemente numerosas (HARRIS *et al.*, 2002);

❖ Presença de infiltrado inflamatório peritumoral: define a presença de células inflamatórias mononucleares ao redor ou no estroma do tumor;

❖ Presença de invasão neoplásica perineural: define a presença de células neoplásicas ao redor de nervos periféricos;

❖ Presença de invasão neoplásica angiolinfática: define a presença de células neoplásicas nos espaços vasculares, reconhecidos como tal pelo revestimento endotelial e proximidade de arteríolas, na periferia da massa tumoral;

❖ C-erb-B2: também conhecido como *HER-2/neu*, é um gene cuja expressão resulta em comportamento tumoral mais agressivo, tendo valor prognóstico quanto à sobrevida global (SG) e sobrevida livre (SLD) de doença; e valor preditivo ao tratamento quimioterápico;

- ❖ CAM positivo: células neoplásicas presentes no complexo aréolo-mamilar;
- ❖ CAM negativo: ausência de células neoplásicas no complexo aréolo-mamilar;
- ❖ Multifocalidade tumoral: tumores independentes em um mesmo quadrante, a uma distância menor que 5 cm;
- ❖ Significância estatística: métodos estatísticos permitem que uma estimativa seja feita da probabilidade de uma associação entre variáveis independentes e dependentes sob hipótese nula. Desta estimativa numa amostra com um determinado tamanho, inicia-se o cálculo para avaliar a significância estatística. Frequentemente o nível de significância estatística é indicado pelo valor do  $p$ .

#### **4.7.10. Procedimento analítico**

Para as análises estatísticas dos dados foi utilizado o programa Bioestat. Versão 5.0 e os bancos de dados foram elaborados no programa Excel 2003 for Windows.

Foi usado o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov (K-S) para determinar a parametricidade dos dados e selecionar os outros testes pertinentes.

Para comparar as variáveis quantitativas foi usado o teste  $t$  de Student ou o teste de Mann-Whitney de acordo com normalidade ou homocedasticidade (homogeneidade) dos dados. Essas análises avaliaram se existiam diferenças significativas entre as variáveis das pacientes com e sem invasão neoplásica do CAM.

As variáveis que apresentaram diferenças significativas foram usadas para uma análise multivariada de discriminantes, onde as pacientes foram separadas, por eixos adimensionais, em dois grupos (com e sem invasão neoplásica do CAM) e foram estimados os valores mínimos para cada variável que determinariam de qual grupo uma pessoa poderia fazer parte.

As variáveis dicotômicas foram testadas através do teste *odds-ratio*, para estimar o grau de aumento ou diminuição das chances de ter envolvimento neoplásico do CAM, caso presente ou não o caráter analisado.

De acordo com esse resultado as variáveis que apresentaram *odds-ratio* maior ou igual a 1, indicando que o caráter avaliado é um fator de risco para comprometimento neoplásico do CAM, foram agrupadas em uma análise multivariada de regressão linear logística múltipla para observar a interação entre os valores de todas as variáveis juntas e estimar quais as chances de ter CAM positivo, segundo a presença de todos os caracteres significantes avaliados.

Todas as análises utilizadas tiveram nível de significância 5% ( $p < 0,05$ ).

Para avaliar se a localização dos tumores tinha influência no aparecimento de neoplasia no CAM, foi realizado um teste de aderência Qui-Quadrado para proporções, com nível de significância de 1%.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Correlações entre as variáveis clínico-patológicas e a invasão neoplásica do CAM

Dentre as 48 amostras estudadas, a presença de invasão neoplásica do CAM esteve presente em 7 casos, com frequência igual a 14,58% (Gráfico 1). O envolvimento neoplásico (EN) do CAM pode ser visto nas Ilustrações de 8 a 11.

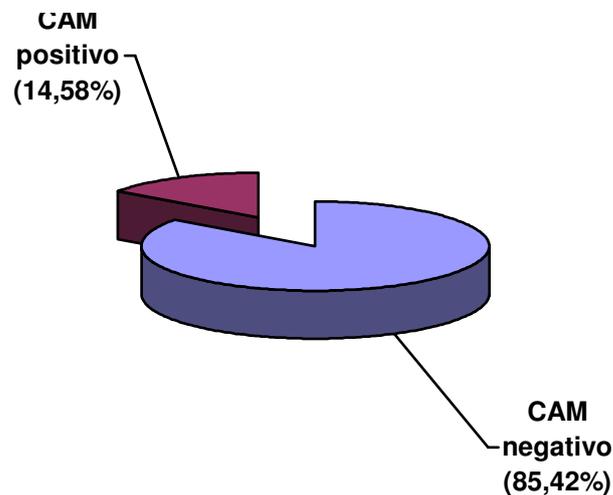


Gráfico 1. Percentual das 48 amostras estudadas com presença (CAM positivo) e ausência (CAM negativo) de invasão neoplásica do CAM - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008

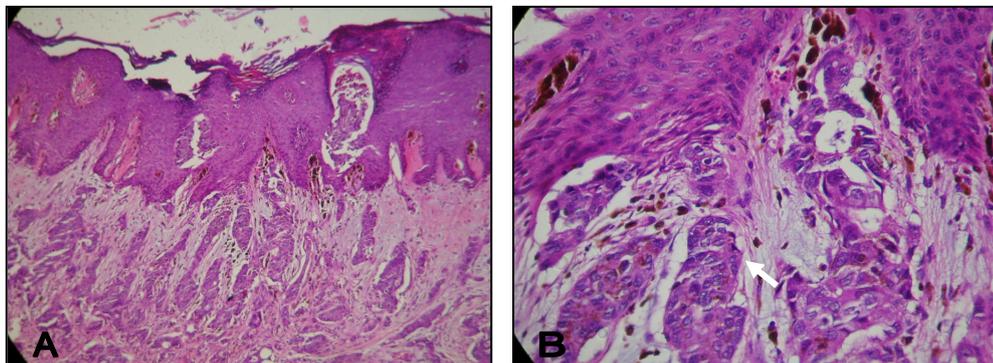
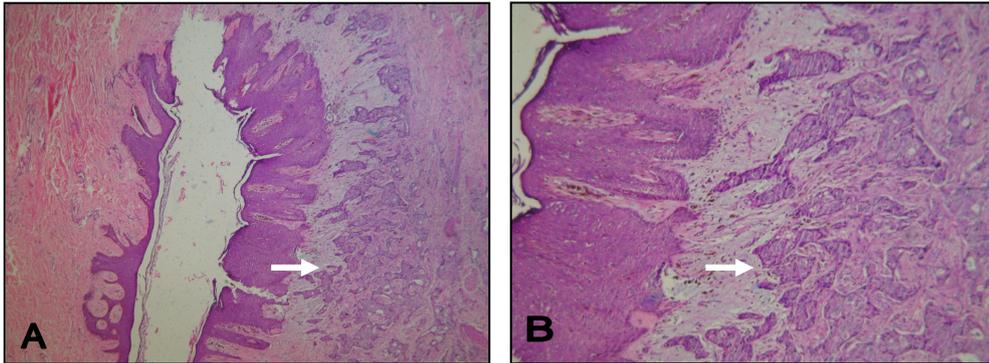
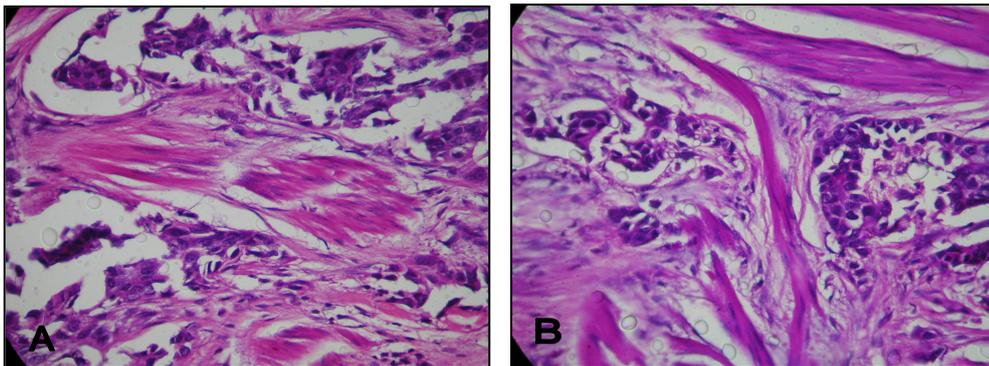


Ilustração 8. Infiltração do derma mamilar por carcinoma ductal invasivo. (A) (HE, 100X). (B) (HE, 400X).

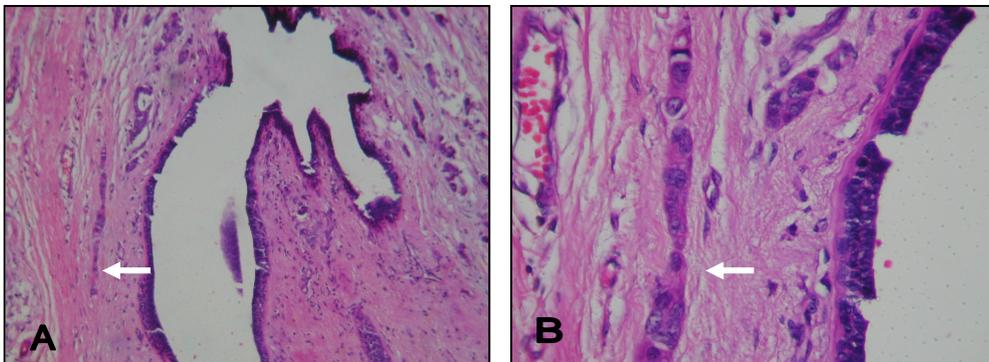
FONTE: Foto da autora e Professora orientadora



**Ilustração 9.** Infiltração da aréola à direita estendendo-se em direção a papila à esquerda. (A) (HE, 100X). (B) (HE, 400X)  
**FONTE:** Foto da autora e Professora orientadora

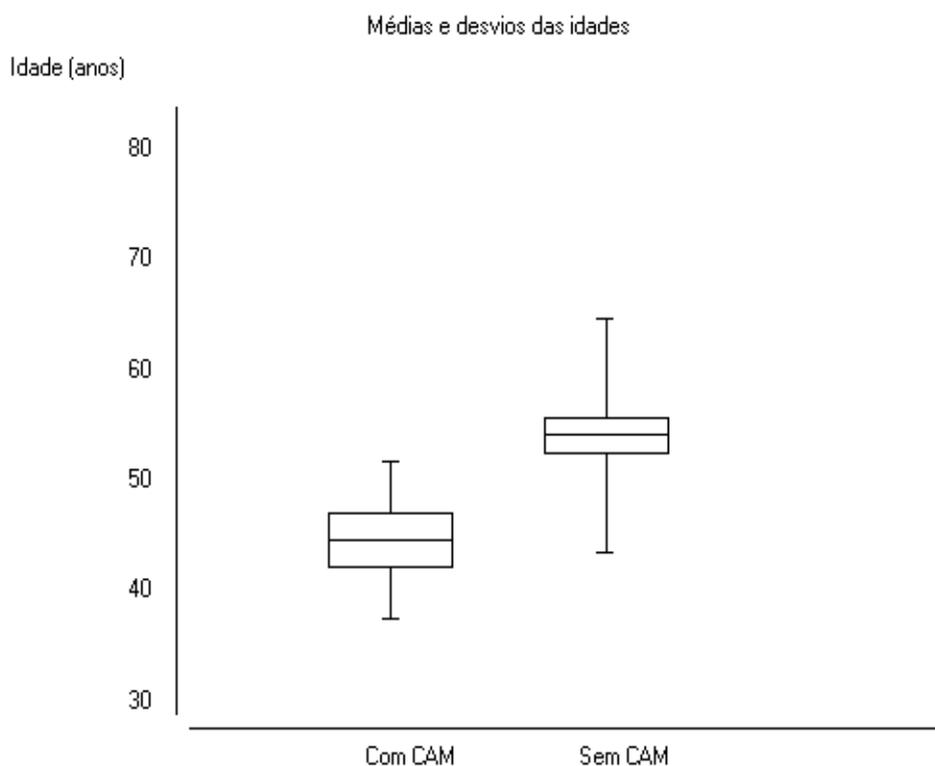


**Ilustração 10.** Infiltração do músculo esfíncter da papila por carcinoma ductal invasivo em dois casos distintos. (A; B) (HE, 400X).  
**FONTE:** Foto da autora e Professora orientadora



**Ilustração 11.** (A) Ducto segmentar (lactífero) com estroma infiltrado por carcinoma ductal invasivo. (HE, 100X). (B) Mesma imagem em maior aumento. (HE, 400X).  
**FONTE:** Foto da autora e Professora orientadora

As 48 pacientes cujas peças de mastectomia integraram o estudo, apresentaram faixa etária que variou entre 33 a 75 anos, com média de  $52,7 \pm 10,7$  anos. A idade das pacientes com comprometimento neoplásico do CAM variou de 34 a 49 anos, com média de  $42,3 \pm 4,7$  anos (Gráfico 2).



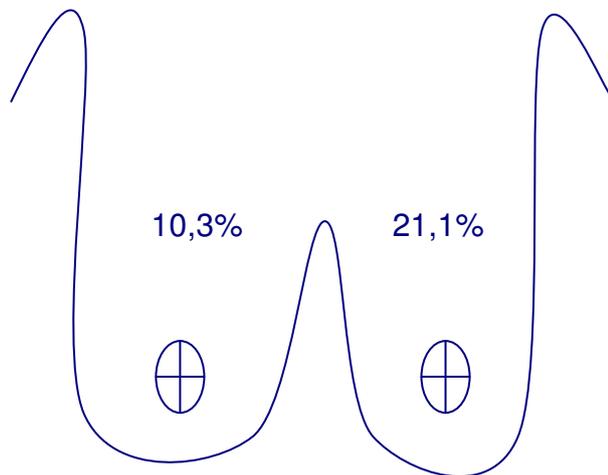
**Gráfico 2. Média, erro e desvio padrão das idades das 48 pacientes estudadas com presença (com CAM) e ausência (sem CAM) de invasão neoplásica do CAM - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008**

O peso das mamas variou de 250 a 2100 gramas (g), média de  $953,6 \pm 460$ g. Os casos com comprometimento do CAM ocorreram em mamas de menor volume: média 500g versus 1000g para mamas sem acometimento do CAM. A mama direita apresentou média de peso equivalente a  $932,1 \pm 435,6$ g, enquanto a mama esquerda, média de  $986,3 \pm 507,5$ g.

Em relação à lateralidade, a mama esquerda apresentou maior percentual de casos com envolvimento neoplásico do CAM (21,1%) (Tabela 1) (Ilustração 12).

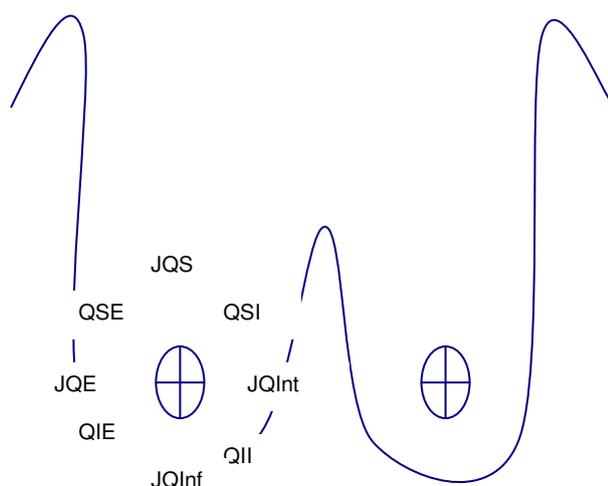
**Tabela 1. Distribuição da lateralidade do tumor primário com invasão neoplásica do CAM, diagnosticados nas 48 amostras estudadas - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008**

<i>Lateralidade</i>	<i>Amostras estudadas</i>		<i>Amostras com invasão neoplásica do CAM</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Mama direita	29	60,4	3	10,3
Mama esquerda	19	39,6	4	21,1
Total	48	100	7	14,6



**Ilustração 12. Representação esquemática da distribuição das amostras de câncer de mama, segundo a lateralidade - . Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008**

Para a análise da topografia mamária do tumor, foi criado um desenho esquemático, incluso na ficha padrão (Ilustração 13) (Apêndice A).



**Ilustração 13. Representação esquemática da topografia mamária do tumor - . Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008**

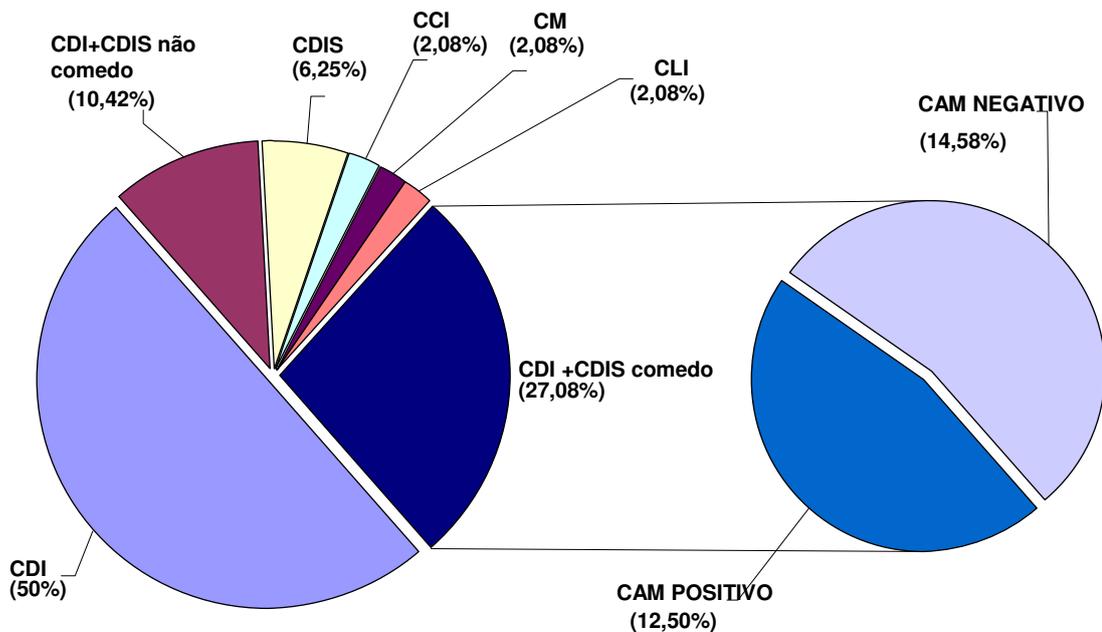
Quanto à localização do tumor e sua relação com o comprometimento neoplásico do CAM, predominou a topografia mamária equivalente à junção dos quadrantes externos (JQE), junção dos quadrantes internos (JQInt) e junção dos quadrantes superiores (JQS), conforme Tabela 2.

**Tabela 2. Distribuição das 48 amostras estudadas quanto à topografia mamária e a sua associação com invasão neoplásica do CAM - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008**

<b>Localização do tumor</b>	<b>Amostras estudadas</b>		<b>Amostras com invasão neoplásica do CAM</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
QSE	14	29,2	1	7,1
JQS	10	20,8	2	20,0
QIE	7	14,6	1	0,0
JQE	6	12,5	2	33,3
QSI	5	10,4	0	0,0
JQInt	3	6,2	1	33,3
JQInf	2	4,2	0	0,0
QII	1	2,1	0	0,0
<b>Total</b>	<b>48</b>	<b>100</b>	<b>7</b>	<b>14,6</b>

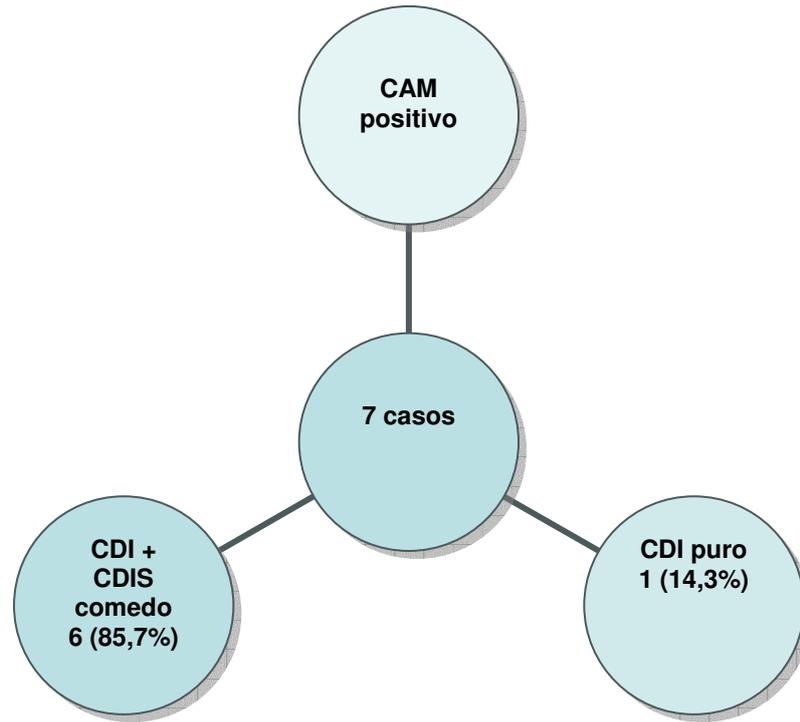
A modalidade cirúrgica para tratamento do câncer de mama empregada em todos os casos foi a mastectomia radical modificada a Madden, que incluiu a dissecação dos linfonodos axilares e preservação dos músculos peitoral maior e peitoral menor.

O tipo histológico mais freqüente foi o carcinoma ductal invasivo puro (CDI), que ocorreu em 42 casos (50%). Dentre os 7 casos com invasão neoplásica do CAM, em 6 foram encontrados no tipo histológico carcinoma ductal infiltrante associado ao carcinoma ductal *in situ* (CDI + CDIS) padrão comedônico (85,7%); e 1 caso no CDI puro (14,3%) (Gráfico 3) (Ilustrações 14, 15 e 16).

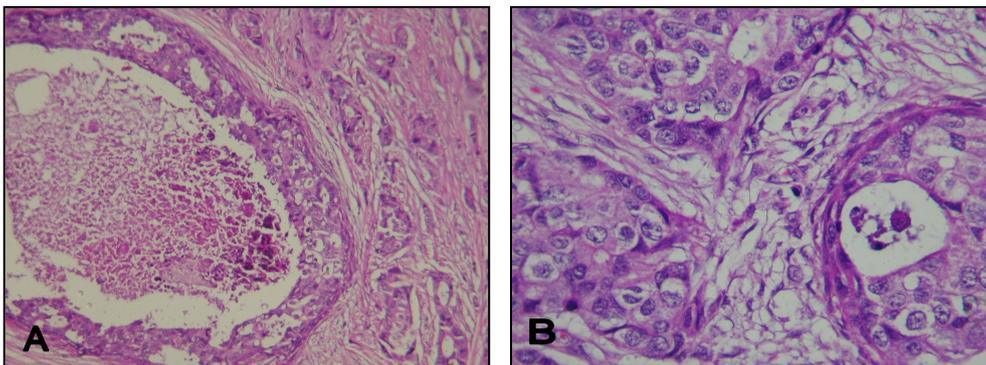


CCI-carcinoma cribriforme invasivo, CM-carcinoma metaplásico, CLI-carcinoma lobular infiltrante

Gráfico 3. Distribuição dos tipos histológicos de câncer de mama diagnosticados nas 48 amostras estudadas e sua associação com a presença (CAM positivo) ou ausência (CAM negativo) de invasão neoplásica do CAM- Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008

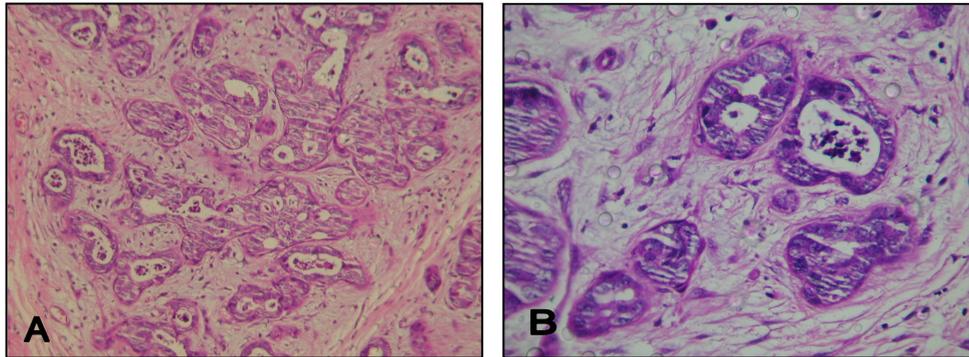


**Ilustração 14.** Diagrama representativo das amostras com invasão neoplásica do CAM e sua associação com o tipo histológico - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008



**Ilustração 15.** (A) Carcinoma ductal invasivo associado a carcinoma ductal in situ de tipo comedônico comprometendo o CAM (HE, 100X). (B) Carcinoma ductal *in situ* puro (HE, 400X)

**FONTE:** Foto da autora e Professora orientadora

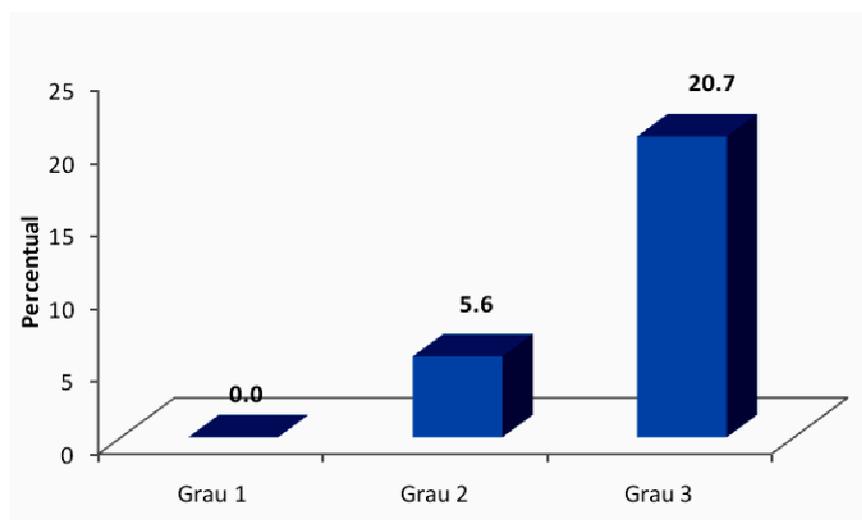


**Ilustração 16. (A) Carcinoma ductal in situ extenso comprometendo unidades ducto-lobulares terminais (HE, 100X). (B) Mesmo aspecto em maior aumento (HE, 400X).**

**FONTE:** Foto da autora e Professora orientadora

Multifocalidade tumoral foi diagnosticada em 42,8% (3 casos) com invasão neoplásica do CAM.

O grau histológico tumoral mais freqüente foi o grau III (60,4%), grupo que concentrou o maior número de amostras com invasão neoplásica do mamilo (20,7%) (Gráfico 4).



**Gráfico 4. Percentual do número de amostras com envolvimento neoplásico do CAM dentro o total de casos estudados, divididos por grau histológico do tumor - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008**

O tamanho do tumor nas 48 amostras estudadas variou de 1 a 5 cm no seu maior diâmetro, com média de  $3,0 \pm 0,87$  cm. O grupo com tumor  $\leq 2$  cm (pT1) concentrou o maior percentual de casos com invasão neoplásica do CAM (17,6%) (Tabela 3).

**Tabela 3. Distribuição do tamanho do tumor das 48 amostras estudadas e sua associação com envolvimento neoplásico do CAM - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008**

<b>Tamanho do tumor (cm)</b>	<b>Amostras estudadas</b>		<b>Amostras com invasão neoplásica do CAM</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
$\leq 2$ (pT1)	17	35,4	3	17,6
$>2$ e $\leq 5$ (pT2)	31	64,6	4	12,9
$> 5$ (pT3)	0	0,0	0	0,0
<b>Total</b>	<b>48</b>	<b>100</b>	<b>7</b>	<b>14,6</b>

Observou-se que quanto maior o número de linfonodos axilares metastáticos, maior o percentual de acometimento neoplásico do CAM, predominando naquelas com 10 ou mais linfonodos envolvidos (60%) (Tabela 4).

**Tabela 4. Distribuição das 48 amostras estudadas (n) relacionados aos casos diagnosticados de envolvimento neoplásico do CAM ( $n_1$ ) e classificados quanto ao número de linfonodos axilares metastáticos, conforme estadiamento pTNM da *AJCC Cancer Staging Manual* (2002) - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008**

<b>Linfonodos axilares metastáticos</b>	<b>Amostras estudadas</b>	
	<b><math>n_1/n</math></b>	<b>%</b>
pN0	1/19	5,3
pN1	1/10	10,0
pN2	2/14	14,3
pN3	3/5	60
<b>Total</b>	<b>7/48</b>	<b>14,6</b>

Baseado no tamanho do tumor e número de linfonodos axilares metastáticos, foi realizado o estadiamento patológico (pTNM) das 48 amostras do presente estudo. As amostras com CAM positivo foram encontradas mais freqüentemente no estadiamento pT1c pN3 pMx e pT2 pN3 pMx (Tabela 5).

**Tabela 5. Distribuição das 48 amostras estudadas (n) segundo o estadiamento pTNM da AJCC Cancer Staging Manual (2002) e o acometimento do CAM (n<sub>1</sub>) – Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008**

<i><b>Estadiamento</b></i>	<i><b>Número de Amostras n<sub>1</sub>/ n</b></i>
pTis pN0 pMx	0/3 (0,0%)
Pt1c pN0 pMx	1/5 (20%)
pT1c pN1 pMx	0/3 (0,0%)
pT1c pN2 pMx	1/5 (20%)
pT1c pN3 pMx	1/1 (100%)
pT2 pN0 pMx	1/11 (9,1%)
pT2 pN1 pMx	0/7 (0,0%)
pT2 pN2 pMx	1/9 (11,1%)
pT2 pN3 pMx	2/3 (66,7%)
pT3 pN2 pMx	0/1 (0,0%)
<b>Total</b>	<b>7/48 (14,6%)</b>

Em relação à distância do tumor à aréola (DA) e ao mamilo (DM), as medidas foram categorizadas em intervalos de 1 cm, observando-se um maior número de amostras com envolvimento neoplásico do CAM quando a distância foi  $\leq$  1 cm tanto para aréola (30%), quanto para o mamilo (66,7%) (Tabela 6).

**Tabela 6. Distribuição das 48 amostras estudadas (n) relacionadas àquelas com envolvimento neoplásico do CAM ( $n_1$ ) e classificados quanto a distância do tumor à aréola/mamilo - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008**

<b><i>Distância do tumor (cm)</i></b>	<b><i>Aréola</i></b>		<b><i>Mamilo</i></b>	
	<b><i><math>n_1/n</math></i></b>	<b><i>%</i></b>	<b><i><math>n_1/n</math></i></b>	<b><i>%</i></b>
≤ 1	3/10	30,0	2/3	66,7
1,1 – 2	2/9	22,2	3/9	33,3
2,1 – 3	0/5	0,0	0/8	0,0
3,1 – 4	1/10	7,1	1/6	16,7
≥ 4,1	1/14	7,1	1/22	4,5
<b>Total</b>	<b>7/48</b>	<b>14,6</b>	<b>7/48</b>	<b>14,6</b>

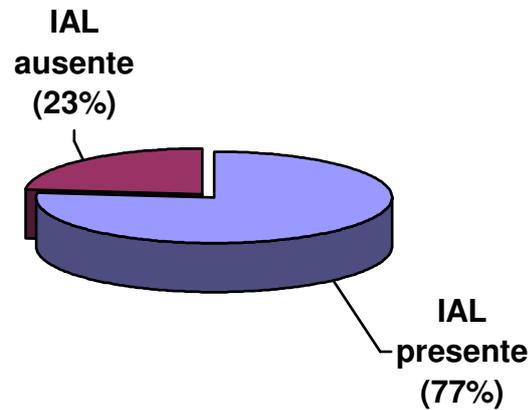
Quanto ao tamanho da aréola, houve variação de 0,5 a 5,5 cm, com média de  $3,4 \pm 1,0$  cm, e o grupo com medidas entre 1,1 e 2 cm apresentou o maior percentual (60%) de casos com envolvimento neoplásico do CAM (Tabela 7).

O tamanho do mamilo variou de 0,8 a 1,6 cm, média de  $1,3 \pm 0,5$  cm. As amostras com CAM positivo foram diagnosticadas mais freqüentemente no grupo que apresentou medidas entre 3,1 e 4 cm (100%) (Tabela 7).

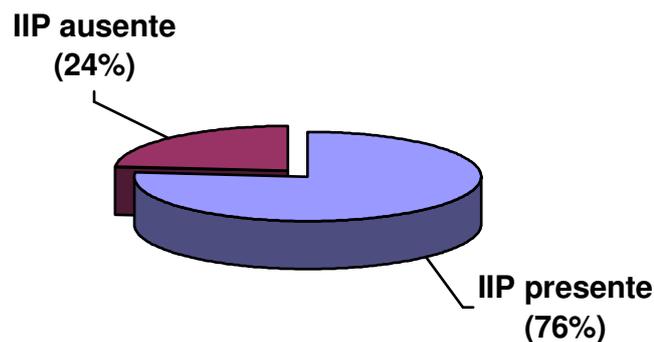
**Tabela 7. Distribuição das 48 amostras estudadas (n) relacionadas àquelas com envolvimento neoplásico do CAM ( $n_1$ ) e classificados quanto ao tamanho da aréola/mamilo - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008**

<b><i>Tamanho (cm)</i></b>	<b><i>Aréola</i></b>		<b><i>Mamilo</i></b>	
	<b><i><math>n_1/n</math></i></b>	<b><i>%</i></b>	<b><i><math>n_1/n</math></i></b>	<b><i>%</i></b>
≤ 1	0/1	0,0	2/19	10,5
1,1 – 2	3/5	60,0	4/28	14,3
2,1 – 3	4/11	36,4	0/0	0,0
3,1 – 4	0/24	0,0	1/1	100
≥ 4,1	0/7	0,0	0/0	0,0
<b>Total</b>	<b>7/48</b>	<b>14,6</b>	<b>7/48</b>	<b>14,6</b>

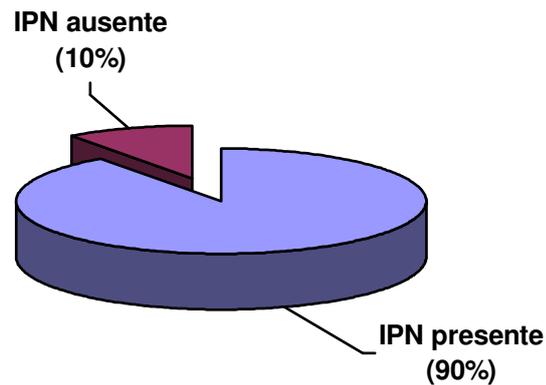
Em relação aos achados histológicos (variáveis dicotômicas), infiltrado inflamatório peritumoral (IIP), infiltração neoplásica perineural (IPN) e infiltração angiolinfática (IAL), observou-se a sua presença na maioria dos casos com CAM envolvido por células neoplásicas (Gráficos 5, 6 e 7).



**Gráfico 5. Percentual do número de amostras com envolvimento neoplásico do CAM e a presença ou não de invasão angiolinfática (IAL) - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008**



**Gráfico 6. Percentual do número de amostras com envolvimento neoplásico do CAM e a presença ou não de infiltrado inflamatório peritumoral (IIP) - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008**



**Gráfico 7. Percentual do número de amostras com envolvimento neoplásico do CAM e a presença ou não de invasão perineural (IPN) - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008**

O estudo imunohistoquímico foi realizado em apenas 16 casos e revelou 68,7% de positividade para os receptores hormonais (estrogênio e progesterona) versus 31,3% de negatividade para tais receptores. A expressão de c-erb-B2 foi encontrada em 18,7% dos casos. Considerando o número pequeno de casos submetidos a imunomarcção, não realizamos correlação estatística.

Os dados clínicos paridade e antecedentes familiares de câncer de mama e/ou outro órgão não foram incluídos na análise estatística porque, durante a revisão dos prontuários, apenas 20% do total de amostras estudadas apresentava tais dados.

## 5.2. Resultados Analíticos

Dentre as variáveis quantitativas, a idade, o número de linfonodos axilares metastáticos, o tamanho da aréola e a distância do tumor ao mamilo e aréola apresentaram significância estatística ( $p < 0,05$ ) (Tabelas 8 e 9).

Quanto menor a idade, menor o tamanho da aréola, menor a distância do tumor ao mamilo/aréola e maior o número de linfonodos axilares metastáticos, maior a possibilidade de envolvimento neoplásico do CAM (Tabelas 8 e 9).

**Tabela 8. Média e desvio-padrão (DP) das variáveis analisadas através do teste t de Student - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008**

<b>Variáveis</b>	<b>Presença de invasão neoplásica do CAM</b>	<b>Ausência de invasão neoplásica do CAM</b>
Tamanho do tumor	2,6 ±1,3	2,5 ±0,8
Distância do tumor ao mamilo	2,3 ±1,9*	4,7 ±2,5*
Distância do tumor à aréola	1,8 ±1,7*	3,4 ±2,2*

*\*p <0,05*

**Tabela 9. Mediana das variáveis analisadas através do teste Mann-Whitney - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008**

<b>Variáveis</b>	<b>Presença de invasão neoplásica do CAM</b>	<b>Ausência de invasão neoplásica do CAM</b>
Idade	42*	53*
Tamanho do mamilo	1,3	1,3
Tamanho da aréola	2,5*	3,8*
Grau histológico	3,0	3,0
Linfonodos axilares metastáticos	9,5*	2,0*

*\*p <0,05*

Através das equações (1) dos discriminantes de Fisher, observou-se que na interação dos fatores, o número de linfonodos axilares metastáticos mostrou maior influência estatística (destaque em azul).

$$Y1 \quad 0,1352 X1 + 0.8780 X2 + 0.4567 X3 - 0.0473 X4$$

$$Y2 \quad 0.0589 X1 + 0.9218 X2 - 0.2301 X3 - 0.0092 X4$$

X1= Idade

X2= Número de linfonodos axilares metastáticos

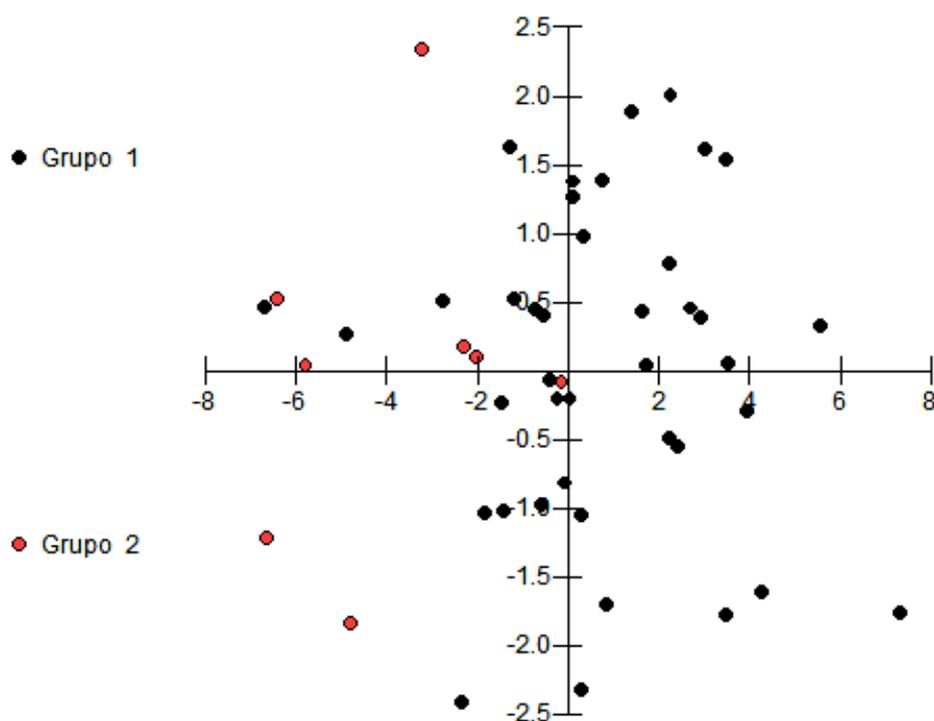
X3= Tamanho da aréola

X4= Distância do tumor ao mamilo/aréola

(1)

Na análise multivariada, as variáveis estatisticamente significantes ( $p < 0,05$ ) se associaram, evidenciando que há distinção entre os grupos com e sem envolvimento neoplásico do CAM (Gráfico 8).

## Análise Discriminante



**Gráfico 8. Análise multivariada de discriminantes das variáveis quantitativas estatisticamente significantes. (Grupo 1 - com envolvimento neoplásico do CAM; Grupo 2 - sem invasão do CAM)**

As variáveis dicotômicas, analisadas através do teste *odds ratio*, que apresentaram significância estatística foram: invasão neoplásica angiolinfática (IAL), invasão neoplásica perineural (IPN), infiltrado inflamatório peritumoral (IIPT), e presença de CDIS comedônico associado ao CDI.

Segundo o *odds ratio*, a variável individual com maior significância estatística foi a IPN, que aumentou em 12 vezes a chance de invasão neoplásica do CAM. Quando associadas, as variáveis dicotômicas aumentaram a chance de invasão neoplásica do CAM, conforme a equação de regressão linear logística múltipla (2), mostrando que o fator de maior influência foi a associação de CDIS comedônico ( $p < 0,01$ ) (Tabela 10).

**Tabela 10. Resultados dos testes *odds ratio* aplicados às variáveis dicotômicas - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008**

<b>Variável</b>	<b><i>odds ratio</i> individual</b>	<b><i>odds ratio</i> associado</b>
IIP	4,13	0,77
IPN	12,9	106
IAL	3,84	298
CDIS comedônico	7,2	5,6

Logit  $P_{i+} = 11.4551 - (0.459 X1) - (2.596 X2) + (4.6683 X3) + (5.6994 X4) + (1.7392 X5)$ , onde:

X1        Idade  
 X2        IIPT  
 X3        IP  
 X4        IAL  
 X5        CDIS comedônico

(2)

O teste qui-quadrado mostrou que houve diferença significativamente estatística ( $p < 0,0001$ ) quanto à localização.

Através do teste de Mann-Whitney, constatou-se que quanto menor o peso da mama, menor o tamanho da aréola e maior o acometimento neoplásico do CAM (Tabela 11).

**Tabela 11. Mediana das variáveis peso da mama e tamanho da aréola analisadas através do teste Mann-Whitney - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Abril 2007/ Janeiro 2008**

<b>Variáveis</b>	<b><i>Presença de invasão neoplásica do CAM*</i></b>	<b><i>Ausência de invasão neoplásica do CAM**</i></b>
Peso (g) da mama	500	1000
Tamanho (cm) da aréola	2,5	3,8

**\* $p < 0,0016$                       \*\* $p < 0,0032$**

De acordo com os resultados, as variáveis preditivas do EN do CAM foram: idade mais jovem (média das amostras estudadas iguais a  $52,7 \pm 10,7$  anos; média das amostras com envolvimento neoplásico do CAM equivalente a  $42,3 \pm 4,7$  anos); distância do tumor ao mamilo/aréola ( $\leq 2$  cm); tamanho da aréola ( $\leq 3$  cm), tipo histológico CDI + CDIS, número de linfonodos axilares metastáticos ( $\geq 10$ ), presença de invasão neoplásica angiolinfática, infiltrado inflamatório peritumoral e invasão neoplásica perineural (Gráficos 2, 3, 5, 6 e 7; Tabelas 4, 6, 7, 8 e 9).

## 6. DISCUSSÃO

A preservação do complexo aréolo-mamilar é a nova revolução na cirurgia para câncer de mama e reconstrução mamária (DENEVER, FAROUK, 2007). Porém, a maioria dos autores é unânime em afirmar que tal procedimento é oncológicamente seguro para um grupo criteriosamente selecionado de pacientes (CENSE *et al.*, 2001; DENEVER, FAROUK, 2007; WIJAYANAYAGAM *et al.*, 2008; BENEDIKTSSON, PERBECK, 2008; RUSBY *et al.*, 2007; BISTONI *et al.*, 2006).

Segundo Fisher *et al.*(1993) a presença ou ausência de EN do mamilo pode ser considerada determinante prognóstico independente, assim como o número de metástases axilares e o tamanho do tumor.

O envolvimento neoplásico da papila é definido como a presença de carcinoma ductal *in situ* (CDIS), carcinoma invasivo ou permeação neoplásica da epiderme (doença de Paget) a uma distância de pelo menos 1 cm do CAM (CENSE *et al.*, 2001; ANDERSEN, PALLESEN, 1979). Raafat e Hindawy (2004) estudaram 414 espécimes de mastectomia e consideraram o CAM envolvido pela neoplasia quando a infiltração tumoral dista pelo menos 0,5 cm do CAM.

No presente estudo, a invasão neoplásica do CAM foi encontrada em 7 de 48 amostras estudadas (14,58%). Os cortes do CAM foram feitos com intervalos de 2 mm e o espaço subareolar foi estudado até a fáscia da mama, sendo de 2 cm a distância entre o ápice do mamilo e o espaço subareolar, para os cortes perpendiculares e paralelos (Ilustrações 6 e 7), comprovando que o sistema ductal do CAM foi minuciosamente estudado, e, conseqüentemente, reduzindo e/ou eliminando a possibilidade de casos falso-negativos.

Cense *et al.* (2001) relatando a experiência internacional de vários autores, observaram que a porcentagem de EN em câncer de mama varia de 0 a 58%.

Quinn e Barlow (1981) estudando 45 espécimes de mastectomia encontraram 25% de EN do CAM, enquanto na série de 414 casos de Raafat e Hindawy (2004), foi de 6,3% (26 casos).

Amostra de tamanho semelhante a do presente estudo (50 peças de mastectomia) foi estudada por Cucin *et al.* (1980), encontrando frequência de acometimento do CAM de 35%. Saliente-se que estes autores não excluíram tumores de localização central subareolar nem sinais clínicos evidentes de infiltração neoplásica do CAM.

Lambert *et al.* (2000) encontraram 12% de acometimento neoplásico do CAM em 803 pacientes com câncer de mama. Eles incluíram dez diferentes parâmetros clínicos e patológicos: idade, raça, localização, tamanho e grau histológico do tumor primário, *status* axilar, estágio TNM, receptores hormonais, ploidia DNA e fase S, dos quais apenas o estágio TNM, tamanho do tumor, grau histológico, localização do tumor e *status* axilar foram estatisticamente significantes como fatores capazes de prever o comprometimento neoplásico do CAM. Pacientes com estágio clínico (EC) III ou mais apresentaram 10 vezes mais chance de EN do CAM; o tamanho do tumor maior ou igual a 4 cm, 8 vezes; axila positiva, 5 vezes; localização central, 4 vezes; e grau histológico III, 3 vezes. Numa análise multivariável, EC III ou maior, localização central e grau histológico III foram as variáveis mais significantes.

Uma das maiores taxas de acometimento do CAM (50%) foi encontrada por Andersen e Pallesen (1979) em um estudo que incluiu 40 espécimes de mastectomia, cujo CAM foi avaliado através de 14 pequenos cortes seriados. Seus critérios de exclusão foram: tumor localizado centralmente na mama, maior que 3 cm e mamilo clinicamente comprometido pela neoplasia.

Morimoto *et al.* (1985) avaliaram 141 espécimes de mastectomia, correlacionando a extensão da neoplasia para o CAM com o tamanho do tumor, o tipo histológico e a distância aréola-tumor. Encontraram invasão neoplásica do CAM em 31% (44 casos) e observaram que esta invasão foi mais freqüente quando havia componente intraductal extenso (CIE) (82%). Seus critérios de exclusão foram: tumor de localização abaixo da aréola e anormalidades clinicamente evidentes no mamilo ou aréola.

Na série de Simmons *et al.* (2002), que incluiu o estudo de 217 peças de mastectomia, a análise da aréola foi realizada separadamente da papila, evidenciando envolvimento neoplásico da aréola em apenas 2 casos (0,9%), independentemente do seu diâmetro. No presente trabalho, a invasão neoplásica do

CAM foi considerada mediante a presença de células neoplásicas no mamilo e/ou aréola (incluindo seios lactíferos), dado o objetivo de manter a estética mamária pela preservação do CAM.

As diferenças nas taxas de EN do CAM são discrepantes por causa da falta de padronização na análise histológica e nos critérios de exclusão. Quanto maior for o número de cortes histológicos, envolvendo maior número de ductos mamários a ser analisado, maior será a probabilidade de encontrar acometimento neoplásico. Há divergência também na profundidade do CAM que é estudada.

Pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante têm maior possibilidade de invasão neoplásica oculta do mamilo, dada à grande extensão tumoral desses casos selecionados para tratamento pré-operatório, bem como pela dificuldade do patologista em graduar essas neoplasias com morfologia alterada pelo tratamento (LAMBERT *et al.*, 2000). Desta forma, um dos critérios de exclusão da presente pesquisa foi uso de quimioterapia neoadjuvante como terapêutica inicial para o câncer de mama, devido a maior chance de invasão oculta do mamilo, como também pela dificuldade de avaliá-la dado o impacto da quimioterapia que pode induzir até o desaparecimento completo do tumor ao exame macroscópico e até microscópico.

Essa foi uma das causas de dificuldade na obtenção de uma amostra maior no presente estudo, pois um número muito grande de pacientes apresentava tumores em estágio avançado, tendo sido submetidas à quimioterapia neoadjuvante para possibilitar a mastectomia. De toda forma, o número de amostras estudadas (48) é semelhante ao de outros autores como Cucin *et al.* (1980), Quinn e Barlow (1981) e Andersen e Pallesen (1979), com 50, 45 e 40 espécimes de mastectomia, respectivamente.

Cucin *et al.* (1980) observaram que alguns fatores poderiam diferenciar as pacientes com câncer de mama quanto ao EN do CAM. Em sua série com 50 mulheres submetidas à mastectomia, classificaram-nas em alto ou baixo risco para invasão neoplásica do CAM, conforme a presença ou não de fatores clínico-patológicos: sinais clínicos evidentes de infiltração neoplásica do mamilo, localização tumoral, tamanho, bilateralidade, envolvimento multicêntrico subareolar, comprometimento linfonodal axilar. Observaram que 54% das pacientes foram

enquadradas no grupo de baixo risco e 46%, alto risco. No primeiro, nenhum caso apresentou CAM acometido e no segundo, 35% tinha células neoplásicas no CAM.

Observa-se que as taxas de acometimento do CAM, são menores quando papila e aréola são analisadas separadamente, e maiores quando há sinais clínicos de infiltração neoplásica e/ou localização retroareolar.

Andersen e Pallesen (1979) afirmam que a mastectomia com preservação do CAM para tratamento do câncer de mama deixa carcinoma invasivo (CI) ou intraductal (CDIS) residual em cerca de metade das pacientes. Estes autores estudaram detalhadamente o CAM, através de cortes histológicos seriados horizontais a fim de investigar a freqüência de CI ou CDIS no mamilo e/ou aréola. Em 50% dos casos este comprometimento foi confirmado até a distância de 1 cm da superfície da papila.

Isto leva a considerar sempre a presença de tecido subareolar sadio de pelo menos 1 cm para a garantia de preservação do CAM, pela manutenção do seu suprimento vascular, e, ao mesmo tempo, redução dos índices de recidiva local.

A possibilidade de necrose do CAM aumenta quando a preservação do tecido retroareolar é mínima (< 1 cm). Dado a esse fato, procurou-se na presente pesquisa avaliar detalhadamente a região retroareolar, incluindo cortes perpendiculares à papila em uma extensão de até 2 cm. Essa medida até 2 cm também foi escolhida pelo fato de cortes até este tamanho caberem nos cassetes para inclusão em parafina e em uma única lâmina histológica. Essa avaliação priorizando os 2 cm retro-areolares para exame também corroboram os achados de Kissin e Klark (1987), os quais descreveram uma série de 60 pacientes nas quais foi possível a preservação do mamilo durante a mastectomia em 20 pacientes. Eles consideraram a distância de pelo menos 2 cm entre o tumor e o CAM e biópsia intra-operatória do tecido retroareolar negativa como critérios fundamentais para a preservação do CAM. O tamanho tumoral nos casos em que o CAM foi preservado foi em média 2,2 cm versus 2,8 cm nas mastectomias totais. Durante um seguimento de 50 meses, duas pacientes apresentaram necrose parcial do mamilo e 2, necrose total. Não houve nenhum caso de recidiva local no CAM.

A idade não tem sido considerada pela maioria dos autores como fator preditivo de invasão neoplásica do CAM (CENSE *et al.*, 2001; LAMBERT, KOLM,

PERRY, 2000), mas na série aqui apresentada consistiu em fator de forte influência, apontando para uma maior suscetibilidade das pacientes mais jovens, o que se fundamenta na maior incidência de tumores mais agressivos nesta faixa etária (média 42,3 ±4,7 anos).

A maioria dos estudos (CENSE *et al.*, 2001; LUTTGES *et al.*, 1987; LAGIOS *et al.*, 1979) apresenta correlação positiva entre a invasão neoplásica do CAM e o carcinoma ductal invasivo (CDI).

No presente trabalho, o CDI foi o tipo histológico mais freqüente (50%) e sua associação com o carcinoma intraductal (CDIS) comedônico apresentou forte impacto sobre o acometimento neoplásico do CAM (85,7%).

Esses dados corroboram os achados de Morimoto *et al.* (1985) e Vlajcic *et al.* (2005) quando associam a maior chance de comprometimento do CAM com CDIS extenso associado ao componente invasivo.

O CDIS de padrão comedônico está associado a maior diâmetro tumoral que as formas não comedônicas de baixo grau, como também a incidência de invasão oculta é muito mais comum em CDIS tipo comedo, sobretudo naqueles com diâmetro maior que 2,5 cm e, portanto, constitui importante fator de recorrência local (RL) e metástase axilar (MORROW, SCHNITT, HARRIS, 2002; HWANG, ESSERMAN, 1999; LAGIOS *et al.*, 1979; AZZOPARDI, 1983; ROSEN, OBERMAN, 1993; PATCHEFKY *et al.*, 1989; SILVERSTIN *et al.*, 1990; BASEGIO, BASEGIO, 2006).

Os CDIS de padrão comedo são confundidas, na maior parte dos casos, por células de alto grau nuclear, enquanto o padrão não comedo exibe células de baixo grau nuclear, mais freqüentemente. As lesões de alto grau estão associadas à recorrência local (RL) (LENNINGTON *et al.*, 1994). O Índice Prognóstico de Van Nuys quantifica preditores significativos de RL em CDIS e a presença do padrão comedo constitui fator relevante, além do tamanho da neoplasia *in situ* e do *status* das margens cirúrgicas (BASEGIO e BASEGIO, 2006; SILVERSTIN *et al.*, 1990).

O CDIS padrão comedo geralmente apresenta alto *index* proliferativo, na avaliação imunoistoquímica, pelo anticorpo Ki-67 e expressa p53 e c-erb-B2. Geralmente, é negativo para receptores hormonais. Seu crescimento dentro da “árvore” ductal é contínuo em 90% e multifocal em 10%. Calcificações distróficas

estão freqüentemente presentes nos lumens dos ductos comprometidos por CDIS de padrão arquitetural comedônico e são importantes para detecção dessa neoplasia à mamografia (BASEGIO, BASEGIO, 2006).

Uma dos maiores receios quanto à preservação do CAM durante a mastectomia é a recidiva tumoral papilar, o que ocorre mais freqüentemente nos casos em que há neoplasia *in situ* extensa associada ou não a componente invasivo.

A literatura também tem demonstrado a maior freqüência de CDIS extenso em mulheres mais jovens. Ferranti *et al.* (2000) comparando pacientes abaixo de 40 anos e acima de 70 anos, demonstraram que microcalcificações associadas ao componente *in situ* comedônico de carcinomas invasivos são mais freqüentes no grupo mais jovem (88% x 22%), refletindo também a maior proporção de neoplasia *in situ* padrão comedônico nas mais jovens (36% x 6,51%). Esse aspecto pode também se refletir na nossa casuística onde o componente *in situ* comedônico foi mais freqüente nas pacientes mais jovens e, conseqüentemente, com maior taxa de invasão do CAM

Na presente pesquisa, a associação de neoplasia invasiva com CDIS padrão comedo representou relevante fator preditivo de invasão do CAM, o que se explica pela sua associação com maior agressividade local e pelo padrão de crescimento contínuo ductal, no qual as células neoplásicas crescem dentro de uma área da árvore ductal, de modo contínuo e unicêntrico, podendo chegar até o ducto lactífero correspondente no CAM. A presença de CDIS tipo comedo aumentou em 7 vezes a chance de invasão neoplásica do CAM (*odds ratio*= 7,2).

Os casos de CDIS alto grau, padrão comedônico, associado ou não a carcinoma invasivo, está relacionado à imunoexpressão de membrana intensa e completa para a proteína do proto-oncogene c-erb-B2 (escore 3+). Essa super-expressão da proteína do gene *HER-2 neu* tem sido associada a maior motilidade celular, o que explica a tendência a crescimento extenso, contínuo, ao longo da “árvore ductal” e comprometimento epidérmico sob a forma de doença de Paget. Esse fato corrobora para o achado de maior envolvimento do CAM na associação de CDIS comedônico com CDI na presente pesquisa.

O grau histológico apresenta correlação com a infiltração neoplásica do CAM (RAAFAT, HINDAWY, 2004). Lambert *et al.* (2000) encontraram aproximadamente

10 vezes mais chance de EN do CAM quando o tumor era de alto grau (*odds ratio* = 9,8).

Apesar do grau histológico não se ter mostrado estatisticamente significativa na série do presente estudo, pôde-se observar que a maioria dos casos (20,7%) (Gráfico 4) com envolvimento neoplásico do CAM estava associada a tumores com alto grau (III) histológico. É importante também salientar que esse dado correlaciona-se com a faixa etária mais baixa associada à infiltração do CAM nas amostras do presente trabalho.

Conforme já mencionado, o alto grau da neoplasia mamária *in situ* está relacionado com doença extensa, microinvasão, alto grau e idade mais jovem da paciente (HWANG, ESSERMAN, 1999; FERRANTI *et al.*, 2000).

No presente estudo não foi encontrada diferença estatisticamente significativa quanto ao tamanho do tumor (Tabela 8), divergindo da maioria dos autores que apresentaram importante correlação entre invasão do CAM e tumores maiores que 3 a 4 cm (RAAFAT, HINDAWY, 2004; CENSE *et al.* 2001; LAMBERT *et al.*, 2000).

Entretanto, alguns autores também não encontraram associação entre o tamanho do tumor e o EN do CAM (KISSIN, KARK, 1987). Na série de Laronga *et al.* (1999) não houve diferença significativa entre CAM positivo e CAM negativo e fatores como tamanho do tumor, grau histológico, tipo histológico e *status* dos receptores hormonais.

Saliente-se, ainda, que mesmo apresentando pequenas dimensões, o tumor pode possuir alta capacidade proliferativa e potencial metastático, ressaltando que outros fatores devem ser considerados antes que o significado prognóstico de um tumor de tamanho pequeno seja determinado. Isto pode ser observado através da casuística do presente trabalho, onde tumores de menor dimensão apresentaram maior número de linfonodos axilares metastáticos (Tabela 5).

Observou-se que o número de casos com infiltração neoplásica do CAM foi maior quando o tumor apresentava tamanho menor ou igual a 2 cm (Tabela 3). Isto aponta para uma provável influência mais significativa de outros fatores, como a associação com CDIS padrão comedo, a distância entre o tumor e o mamilo, o

número de linfonodos axilares metastáticos, a relação volume da mama com tamanho do tumor.

A maioria dos autores concorda que o tamanho do tumor é importante fator prognóstico de EN do CAM, em uma relação diretamente proporcional, pois quanto maior o tumor, maior a probabilidade de EN. Em uma revisão de 20 artigos publicados, realizada por Cense *et al.* (2001), observou-se que tumores menores ou iguais a 2 cm (T1) e com uma distância superior a 4-5 cm até o mamilo, apresentaram menor índice de invasão neoplásica do CAM. Tumores maiores apresentaram taxas mais relevantes de acometimento do CAM: T2 – 33%, T3 – maior que 50%.

Para a aplicação clínica da distância do tumor ao CAM como fator preditivo, faz-se necessária sua mensuração ao exame físico (EF), mamografia (MMG) e/ou ultra-sonografia (USG). Pain *et al.* (1992) estudaram 200 mulheres com neoplasia maligna primária da mama e realizaram uma análise comparativa entre diâmetro anatomopatológico (*gold standard*) e as medidas do tumor à MMG, à USG, e ao EF, concluindo que a medida histológica pode ser estimada conforme a seguinte fórmula:  $0,5 \times \text{medida mamográfica} + 0,5 \times \text{medida clínica (ao EF)}$ . Este dado é importante o cirurgião ao programar a técnica de preservação do CAM.

É importante ressaltar que embora não tenha sido encontrada na presente pesquisa associação entre o tamanho do tumor e o acometimento do CAM, houve significância estatística com o tamanho da aréola, o que representou um achado original. Quanto menor a aréola, menor o volume da mama e maior a chance de infiltração neoplásica do CAM, sugerindo que a proporção tamanho tumoral/tamanho da mama tem maior valor preditivo de invasão neoplásica do CAM, que o tamanho do tumor isoladamente.

A associação do diâmetro areolar  $\leq 2$  cm e a invasão neoplásica do CAM, reflete o menor tamanho da mama como fator preditor, contra-indicando cirurgia conservadora.

Além disso, Schnitt *et al.* (1993) mostrou, ao investigar a aréola de peças de mastectomia, que os ductos mamários são componentes normais da derme areolar e, portanto, o seu envolvimento neoplásico pode ser mais evidente em aréolas de

menor tamanho pela própria distribuição anatômica ductal em uma área superficial menor.

A distância mínima entre o tumor e o mamilo (DTM) é considerado importante fator de risco para o EN do CAM (CENSE *et al.*, 2001; LAMBERT *et al.*, 2000).

Com base nos achados do presente trabalho, a distância entre o tumor e o CAM tem influência estatisticamente significativa na infiltração neoplásica (Tabela 8), pois quanto menor esta distância, maior será a possibilidade de acometimento aréolo-mamilar, resultados esses semelhantes aos verificados pela grande parte dos autores (MORIMOTO *et al.*, 1985; LUTGES *et al.*, 1987; LAGIOS *et al.*, 1979; VERMA *et al.*, 1997; VYAS *et al.*, 1998) (Tabela 12).

**Tabela 12. Relação entre a distância do tumor ao mamilo (DTM), em cm, e o EN do CAM, em %, nas séries apresentadas por vários autores, comparadas à série do presente estudo.**

Autores	DTM ≤1	DTM 1,1-2	DTM 2,1-3	DTM 3,1-4	DTM ≥4,1
	% EN	% EN	% EN	% EN	% EN
Morimoto <i>et al.</i>	55	29	7	27	0,0
Luttges <i>et al.</i>	87	36	13	39	15
Lagios <i>et al.</i>	-	45,9	14,6	15	-
Verma <i>et al.</i>	-	-	0,0	0,0	0,0
Vyas <i>et al.</i>	-	-	20	0,0	-
<b>Camacho <i>et al.</i></b>	<b>66,7</b>	<b>33,3</b>	<b>0,0</b>	<b>16,7</b>	<b>4,5</b>

A distância entre o tumor e o mamilo requerida para reduzir a taxa de invasão neoplásica parece ser entre 2 e 2,5 cm. Lagios *et al.* (1979) estudando espécimes de mastectomia, observaram que 95% dos casos com comprometimento do CAM, apresentavam uma distância entre o tumor e o CAM de menos de 2,5 cm.

A taxa de 0% de EN do CAM encontrada por Verma *et al.* (1997) deveu-se provavelmente ao fato de estudar apenas peças de mastectomia com tumores localizados a mais de 2,5 cm do mamilo.

Na série de Vyas *et al.* (1998) o EN do CAM ocorreu apenas nos casos cuja DTM foi menor que 2,5 cm (20%).

Existe uma relação inversa entre a distância do tumor ao mamilo e a invasão neoplásica do CAM. Esta ocorre em cerca de 50% quando a DTM é menor que 2cm, versus 15 a 20% quando maior que 2cm (CENSE *et al.*, 2001).

Nesta série, uma distância entre o tumor e o CAM menor ou igual a 2 cm apresentou maior porcentagem de casos com envolvimento neoplásico.

É importante ressaltar que há diferença entre a medida clínica e anatomopatológica, quanto às distâncias relativas ao tumor. No presente estudo considerou-se a mensuração realizada ao exame macroscópico, diante da inexistência de tais dados no exame clínico e exames complementares dos prontuários médicos.

Schechter *et al.* (2006) desenvolveram um modelo preditivo usando a MMG para estimar o risco de envolvimento do CAM em pacientes com câncer de mama. Segundo estes autores a distância do tumor ao mamilo medida através da MMG, o estágio patológico e o tamanho do tumor são capazes de predizer o EN do CAM, através do escore de envolvimento do CAM (*NAC Involvement Score – NACIS*). Concluíram que a sua sensibilidade é de 92%, especificidade de 77% e valor preditivo negativo de 93%.

O número de linfonodos axilares comprometidos tem sido apontado como importante fator preditivo de EN do CAM (RAAFAT, HINDAWY, 2004). A literatura aponta para uma correlação entre metástases em linfonodos axilares e EN do CAM numa porcentagem que varia de 11 a 54%, enquanto nas pacientes sem metástase axilar, esta porcentagem é de 3,5 a 27% (CENSE *et al.*, 2001).

Na presente pesquisa, os linfonodos axilares acometidos apresentaram forte influência na invasão neoplásica do CAM, tanto como fator isolado, como na análise multivariada, na qual mostrou ser o fator de maior relevância, sobretudo quando o número de linfonodos acometidos é maior ou igual a 10 (pN3), mostrando alto valor preditivo mesmo associado a tumores de menor tamanho.

Um achado interessante da presente pesquisa foi a correlação positiva entre fatores inerentes ao comportamento tumoral e a invasão neoplásica do CAM. Tal fato revestiu-se de importância devido à escassez de dados conclusivos referentes a

tal correlação na literatura, e por refletir a agressividade local do tumor como sendo fator de risco para o comprometimento do CAM. A literatura ainda é divergente acerca do papel da invasão angiolinfática (IAL), invasão perineural (IPN) e infiltrado inflamatório peritumoral (IIPT) como fatores prognósticos do câncer de mama.

A associação entre o acometimento do CAM e a permeação neoplásica angiolinfática corrobora a relação entre *status* axilar e invasão neoplásica do CAM, pois sua presença indica maior possibilidade de metástases para linfonodos axilares.

A presença de infiltração de célula inflamatória (mononuclear) têm sido relacionada com graus histológicos altos e, portanto, tumores com maior potencial de RL (NIXON, SCHNITT, GELMAN, 1996). Entretanto, o significado prognóstico dessa descoberta é controverso; alguns estudos notam um efeito adverso de uma infiltração mononuclear proeminente no resultado clínico, enquanto outros pesquisadores observaram efeito benéfico (SCHNITT, GUIDI, 2002). Na nossa série, apesar do IIPT ter-se mostrado como fator isolado importante, na análise de regressão linear sua influência estatística foi inferior aos demais fatores.

A invasão angiolinfática é fator prognóstico importante e independente e está relacionada a recorrência do câncer de mama (SCHNITT, GUIDI, 2002). Na série de Rosen *et al.* (1989), durante 20 anos de acompanhamento, observou-se correlação ente IAL e recidiva local. A taxa de RL para pacientes com estágio I do câncer de mama e IAL presente foi de 38% versus 22% para pacientes com ausência desta característica.

Na série de Vlajcic *et al.* (2005) houve diferença significativamente estatística quanto à distância do tumor ao mamilo, tamanho do tumor, comprometimento neoplásico axilar e invasão angiolinfática. Na presente pesquisa, a IAL mostrou ser fator preditivo de EN do CAM, pois aumentou o risco em 3 vezes, quando analisado individualmente e, quando associado, apresentou significância ainda maior (Tabela 10). Para Vlajcic *et al.* (2005), as indicações clínicas para mastectomia com preservação do CAM são: tumores  $\leq 2,5$  cm, DTM  $> 4$  cm, *status* linfonodal axilar negativo e ausência de IAL.

A presença de invasão neoplásica perineural, na presente série, também parece funcionar como preditor da infiltração neoplásica do CAM, pois aumentou a sua chance 12 vezes.

A localização do tumor mostrou ser importante no EN do CAM, o que nos faz lembrar da possibilidade de anastomoses entre os sistemas ductais descritas por Ohtake *et al.* (2001), justificando o acometimento mamilar por meio de tais anastomoses. Na presente série, as localizações tumorais que envolveram maior risco de acometimento do CAM foram: junção dos quadrantes superiores (JQS), junção dos quadrantes externos (JQE) e junção dos quadrantes internos (JQint), sobretudo as localizações JQE e JQint tiveram maior valor porque foi pequeno o número de amostras nesse grupo. Saliente-se a inexistência de tumor de localização retroareolar no presente trabalho, dado ao critério de exclusão, a qual está mais freqüentemente envolvida com a infiltração do CAM. A opção por excluir esses casos deve-se ao conhecimento prévio da alta associação da localização central com comprometimento do CAM, o que contra-indica a sua preservação cirúrgica. Cense *et al.* (2001), encontraram uma alta porcentagem de EN do CAM em tumores localizados na região central ou subareolar da mama.

## 7. CONCLUSÕES

O sucesso da mastectomia com preservação do CAM se deve à redução da sensação de mutilação imposta às pacientes com câncer de mama e o fato da taxa de recorrência local ser semelhante ao da mastectomia convencional (DIAN *et al.*, 2006).

A decisão de opção pela mastectomia com preservação do CAM pode ser difícil e deve ser indicada a um grupo cuidadosamente selecionado de pacientes.

Na ausência de tumor de localização central e alterações clínicas ou macroscópicas sugestivas de infiltração neoplásica do CAM, podemos concluir que são fatores preditivos significativos para acometimento do CAM:

- idade (média 42,3 ±4,7 anos);
- distância do tumor ao mamilo/aréola ( $\leq 2$  cm);
- tamanho da aréola ( $\leq 3$  cm);
- tipo histológico (carcinoma ductal invasivo associado a carcinoma intraductal padrão comedônico);
- *status* dos linfonodos axilares (sobretudo com metástases em 10 ou mais linfonodos);
- invasão neoplásica angiolinfática;
- invasão neoplásica perineural;
- infiltrado inflamatório do estroma intra e peritumoral

Como colorário, para a decisão cirúrgica de preservação do CAM, na ausência de localização tumoral retroareolar e alterações clínicas suspeitas de envolvimento neoplásico do CAM, sugerimos que o perfil da paciente candidata à mastectomia com preservação do complexo aréolo-mamilar deveria incluir as seguintes características:

- ❖ tumor de localização periférica, com distância mínima ao mamilo/aréola de 2 cm;
- ❖ ausência de linfonodos axilares metastáticos;
- ❖ ausência de carcinoma intraductal padrão comedo associado ao carcinoma ductal infiltrante;
- ❖ diâmetro da aréola maior que 3 cm;
- ❖ faixa etária acima dos 50 anos;
- ❖ ausência de invasão angiolinfática;
- ❖ ausência de invasão perineural;
- ❖ ausência de infiltrado inflamatório do estroma intra e peritumoral.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abreu e Lima MCC, Gobbi H, Giannotti Filho O, Alvarenga M. Lesões benignas não neoplásicas e neoplasias da mama. In: Bacchi CE, Almeida PCC, Franco M. Manual de padronização de laudos histopatológicos – Sociedade Brasileira de Patologia. 3<sup>nd</sup> ed. cap. 25. São Paulo: Reichmann & Autores Editores 2005:245-281.

Adair F, Berg J, Joubert L, Robbins GF. Long term follow up of breast cancer patients: the 30 year report. *Cancer* 1974;33:1145.

Afifi RY, El-Hindawy A. Analysis of nipple-areolar complex involvement with mastectomy: can the nipple be preserved in egyptian patients receiving skin-sparing mastectomy? *Breast J* 2004;10(6):543-545.

Amanti C, Regolo L, Moscaroli A, Lo Russo M, Catracchia V. Total periareolar approach in breast-conserving surgery. *Tumori* 2003;89(4):169-172.

Andersen JA, Pallesen RM. Spread to the nipple and areola in carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1979;189(3):367-372.

Avis NE, Ip E, Foley KL. Evaluation of the Quality of Life in Adult Cancer Survivors (QLACS) scale for long-term cancer survivors in a sample of breast cancer survivors. *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:92.

Azzopardi JG. Problems in breast pathology. Philadelphia: WB Saunders, 1983.

Basegio DL, Basegio VM. Lesões *in situ* da mama. In: Boff RA, Wisintainer F. Mastologia Moderna –Abordagem Multidisciplinar. 1<sup>a</sup>ed. cap 8. Caxias do Sul: Editora Mesa Redonda Ltda 2006:119-130

Baron RH, Kelvin JF, Bookbinder M, Cramer L, Borgen PI, Thaler HT. Patient's sensations after breast cancer surgery. A pilot study. *Cancer Pract* 2000;8(5):215-222.

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;34(2):143-148.

Bishop CC, Singh S., Nash AG. Mastectomy and breast reconstruction preserving the nipple. *Ann R Coll Surg Engl* 1990;72:87-90.

Bistoni G, Rulli A, Izzo L, Noya G, Alfano C, Barberini F. Nipple-sparing mastectomy. Preliminary results. *J Exp Clin Cancer Res* 2006;25(4):495-497.

Bland KI, Copeland EM. A Mama – Tratamento compreensivo das doenças benignas e malignas. 2<sup>nd</sup> ed. São Paulo: Editora Manole, 1994.

Boehmek MM, Dickerson SS. Symptom, symptom experiences, and symptom distress encountered by women with breast cancer undergoing current treatment modalities. *Cancer Nurs* 2005;28(5):382-389.

BRASIL. Ministério da Saúde. Incidência de Câncer no Brasil. Brasília, 2008.

Caruso F, Ferrara M, Castiglione G, Trombetta G, De Meo L, Catanuto G, *et al.* Nipple sparing subcutaneous mastectomy: sixty-six months follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(9): 937-940.

Cense HA, Rutgers EJT, Cardozo ML, Van Lanschot. Nipple-sparing mastectomy in breast cancer: a viable option? *Eur J Surg Oncol* 2001;27(6):521-526.

Cheung KL. Subcutaneous mastectomy for primary breast cancer and ductal carcinoma in situ. *Eur J Surg Oncol* 1997;23:343-347.

Cohen L, Hack TF, de Moor T, Katz J, Goss PE. The effects of type of surgery and time on psychological adjustment in women after breast cancer treatment. *Ann Surg Oncol* 2000;7(6):427-434.

Cucin RL, Guthrie RH, Luterman A, Gray G, Goulian D. Screening the nipple involvement in breast cancer. *Ann Plast Surg* 1980;5(6):477-479.

Dean N, Haynes J; Brennan J; Neild T; Goddard C; Dearman B; Cooter R. Nipple-areolar pigmentation: histology and potential for reconstitution in breast reconstruction. *Br J Plast Surg* 2005;58(2):202-208.

Denever A, Farouk O. Can nipple-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction with modified extended latissimus dorsi musculare flap improve the cosmetic and functional outcome among patients with breast carcinoma? *World J Surg* 2007;31(6):1169-1177.

Dian D, Hemminger G, Janni W, Friese K, Janicke F. Management of skin-sparing mastectomy: results of a survey of German hospitals. *Onkologie* 2006;29(6):267-270.

Ferranti C, Coopmans de Yoldi G, Biganzol L. Relationship between age, mammographic features and pathological tumors characteristics in non palpable breast cancer. *Br J Radiol* 2000;73:698-705.

Fersis N, Hoeing A, Relakis K, Pinis S, Wallwiener D. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: incidence of recurrence in patients with invasive breast cancer. *Breast* 2004;13(6):488-493.

Figueira Filho, ASS. Mastectomia radical com reconstrução imediata através de uma incisão de mastoplastia redutora. Tese de doutorado, Universidade Federal de Pernambuco, 2000.

Fisher B, Anderson S, Bryant J. Twenty-year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1233-1241.

Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Redmond C. Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (Protocol 4). Discriminants for 15-year survival. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Investigators. *Cancer* 1993; 71(6):2141-2150.

Friedman EP. Breast MR and the appearance of the normal and abnormal nipple. *Clinical Radiology*, 1997;52(11):854-861.

Frierson GM, Thiel DL, Andersen BL. Body changes stress for women with breast cancer: the Breast-Impact of Treatment Scale. *Ann Behav Med* 2006;32(1):77-81.

Going JJ, Moffat DF. Escaping From Flatland: Clinical And Biological Aspects Of Human Mammary Duct Anatomy In Three Dimensions. *Journal Of Pathology* 2004;203(1): 538-544.

Going JJ, Mohun TJ. Human breast duct anatomy, the "sick lobe" hypothesis and intraductal approaches to breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;97(3):285-291.

Golden-Kreutz DM, Andersen BL. Depressive symptoms after breast cancer surgery: relationships with global, cancer-related, and life event stress. *Psychooncology* 2004;13(3):211-220.

Greene FL. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6<sup>a</sup> Ed. New York: Springer Verlag, 2002.

Harris JR; Lippman ME; Morrow M; Osborn CK. *Doenças da Mama*. 2 ed. Rio de Janeiro, 2002.

Hwang ES, Esserman LJ. Tratamento do carcinoma ductal *in situ*. In: Jatoi I. *Clínicas Cirúrgicas da América do Norte – Conduas no câncer de mama* 1999;79(5):929-951.

Hartmann LC. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340:77-84.

Hopwood P; Haviland J; Mills J; Sumo G; M Bliss The impact of age and clinical factors on quality of life in early breast cancer: an analysis of 2208 women recruited to the UK START Trial (Standardisation of breast radiotherapy group). *Breast* 2007;16(3):241-251.

Horiguchi J, Koibuchi Y, Iijima K, Yoshida T, Takata D, Rokutanda N, et al. Local control by breast-conserving surgery with nipple resection. *Anticancer Res* 2005;25(4):2957-2959.

Jaspars JJ, Posma AN, van Immerseel AA, Gittenberger-de Groot AC. The cutaneous innervation of the female breast and nipple-areola complex: implications for surgery. *Br J Plast Surg* 1997;50(4):249-259.

Kissin MW, Klark AE. Nipple preservation during mastectomy. *Br J Surg* 1987;4:58-61.

- Kister SJ, Haagensen CD. Paget's disease of the Breast. *Am J Surg* 1970;119:606.
- Lambert PA, Kolm P, Perry RR. Parameters that predict nipple involvement in breast cancer. *J Am Coll Surg* 2000;191(4):354-359.
- Lagios MD, Gates EA, Westdahl PR, Richards V, Alpert BS. A guide to the frequency of nipple involvement in breast cancer. A study of 149 consecutive mastectomies using a serial subgross and correlated radiographic technique. *Am J Surg* 1979;138:135-141.
- 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(6):609-613.
- Lauver DR, Connolly-Nelson K, Vang P. Stressors and coping strategies among female cancer survivors after treatments. *Cancer Nurs* 2007;30(2):101-111.
- Lennington WJ, Jensen RA, Dalton LW, Page DL. Ductal carcinoma in situ of the breast – Heterogeneity of individuals lesions. *Cancer* 1994;73:118.
- Love SM, Barsky SH. Anatomy of the nipple and breast ducts revisited. *Cancer* 2004;101(9):1947-1957.
- Luttges J, Kalbfleisch H, Prinz P. Nipple involvement and multicentricity in breast cancer. A study on whole organ sections. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987;113:481-487.
- Mcculley SJ, Duran P, Macmillan RD. Therapeutic mammoplasty for centrally located breast tumors. *Plast Reconst Surg* 2006;117(2):366-373.
- Menegaz RA. Resposta Imune Celular No Câncer De Mama. *Revista Brasileira De Mastologia* 2007;17(2):74-78.
- Mingoti AS. Análise de dados através de métodos de estatística multivariada: uma abordagem aplicada. 1ª ed. Belo Horizonte: Editora Universitária UFMG, 556p.
- Mittra I, Macrae KD. A meta-analysis of reported correlations between prognostic factors in breast cancer: does axillary lymph node metastasis represent biology or chronology? *Eur J Cancer* 1991;27:1574.
- Moffat DF, Going JJ. Three dimensional anatomy of complete duct systems in human breast: pathological and developmental implications. *J Clin Pathol* 1996;49:48-52
- Mori H, Umeda T, Osanai T. Esthetic evaluation of immediate breast reconstruction after nipple-sparing or skin-sparing mastectomy. *Breast Cancer* 2005;12(4):299-303
- Morimoto T, Komaki K, Inui K, Umemoto A, Yamamoto H, Harada K et al. Preservation of the nipple and areola for breast cancer-histopathological study on cancerous involvement of the nipple and areola. *Cancer* 1985;15(55):2459-2463.

Morkbel R, Morkbel K. Is it safe preserve the nipple areola complex during skin-sparing mastectomy for breast cancer? *Int J Fertil Womens Med* 2006;51(5):230-232.

Morrow M, Schnitt SJ, Harris JR. Carcinoma ductal *in situ*. Carcinoma microinvasivo. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Doenças da mama* 2<sup>nd</sup> ed. cap 27. Rio de Janeiro: Editora Medsi 2002: 461-482.

Nixon AJ, Schnitt SJ, Gelman R. 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;78:1426.

O'Dey D, Prescher A, Pallua N. Vascular reability of nipple-areola complex-bearing pedicles: an anatomical microdissection study. *Plast Reconst Surg* 2007;119(4):1167-1177.

Ogce F, Ozkan S, Baltarli B. Psychosocial Stressors, Social Support And Socio-Demographic Variables As Determinants Of Quality Of Life Of Turkish Breast Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2007; 8 (1): 77-82.

Ohtake T, Kimijima I, Fukushima T, Yasuda M, Sekikawa K, Takenoshita S *et al*. Computer-assisted complete three-dimensional reconstruction of the mammary ductal/lobular systems. *Cancer* 2001;91(12):2263-2272.

Pain JA. Assesment of breast cancer size: a comparison of methods. *Eur J Surg Oncol* 1992;18:44-48.

Palesh OG, Collie K, Batiuchok D, Tiltson J, Koopman C, Perlis ML, *et al*. A longitudinal study of depression, pain and stress as predictors of sleep disturbance among women with metastatic breast cancer. *Biol Psychol* 2007;75(1):37-44.

Patchefsky AS, Schwartz GF, Finkelstein SI. Heterogeneity of intraductal carcinoma of the breast. *Cancer* 1989;63:731

Petit JY, Veronesi U, Luini A, Orecchia R, Rey PC, Martella S, *et al*. When mastectomy becomes inevitable: the nipple sparing aproach. *Breast* 2005;14(6):527-531.

Pezzi CM, Kukora JS, Audet IM, Herbert SH, Horvick D, Richter MP. Breast conservation surgery using nipple-areolar resection for central breast cancers. *Arch Surg* 2004;139(1):32-37.

Psaila A, Pozzi M, Baroni AL, Varanese A, Constantini M, Gullo P, *et al*. Nipple sparing mastectomy with immediate breast reconstruction: a short term analisys of our experience. *J Exp Clin Cancer Res* 2006;25(3):309-312.

Quinn RH, Barlow JF. Involvement of the nipple and areola by carcinoma of the breast. *Arch Surg* 1981;116(9):1139-1140.

Raafat YA, Hindawy AE. Analysis of nipple-areolar complex involvement with mastectomy: can the nipple be preserved in Egyptian patients receiving skin-sparing mastectomy? *The Breast J* 2004;10(6):543-545.

Ramsay DT, Kent JC, Hartmann RA, Hartmann PE. Anatomy of the lactating human breast redefined with ultrasound imaging. *J Anat* 2006;206(6):525-534.

Reis, AOA. Câncer De Mama: Vida Emocional E Sexual. In: Boff RA, Wisintainer F. *Mastologia Moderna –Abordagem Multidisciplinar*. 1ªed. cap 48. Caxias do Sul: Editora Mesa Redonda Ltda 2006:443-454.

Rosen PP, Groshen S, Saigo PE. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 1989;7:1239.

Rosen PP, Oberman H. *Tumors of the mammary gland*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1993.

Roth RS, Lowery JC, Davis J, Wilkins EG. Quality of life and affective distress in women seeking immediate versus delayed breast reconstruction after mastectomy for breast cancer. *Plast Reconstr Surg* 2005;116(4):993-1002.

Rusby JE, Brachtel EF, Taghian A, Michaelson JS, Koerner FC, Smith BI. George Peters Award. Microscopic anatomy within the nipple: implications for nipple-sparing mastectomy. *Ann J Surg* 2007;194(4):433-437.

Santos Júnior , L.A. *A mama no ciclo gravídico-puerperal*. São Paulo: Editora Atheneu, 2000.

Schechter AK, Freeman 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;56(5):498-504.

Schinitt SJ, Goldwyn RM, Slavin SA. Mammary ducts in the areola: implications for patients undergoing reconstructive surgery of the breast. *Plast Reconstr Surg* 1993;92(7):1290-1293.

Schinitt SJ, Guidi AJ. Patologia do câncer de mama invasivo. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Doenças da mama* 2<sup>nd</sup> ed. cap 27. Rio de Janeiro: Editora Medsi 2002: 509-564.

Schlenz I, Kuzbari R, Gruber H, Holle J. The sensitivity of the nipple-areola complex: an anatomic study. *Plast Reconstr Surg* 2000;105(3):905-909.

Silverstein MJ, Waisman JR, Gamagami P. Intraductal carcinoma of the breast (208 cases): clinical factors influencing treatment choice. *Cancer* 1990;66:102.

Simmons RM, Brennan M, Christos P, King V, Osborne M. Analysis of nipple/areolar involvement with mastectomy: can the areola be preserved? *Ann Surg Oncol* 2002;9(2):165-168.

Taneri F, Kurukahvecioglu O, Akyurek N, Tekin EH, Ilhan MN, Cifter C *et al.* Microanatomy Of Milk Ducts In The Nipple. *Eur Surg Res.* 2006;38(6):545-549.  
Tavassoli FA. Pathology of the breast. 3<sup>rd</sup>. New York, NY:Elsevier 1999.

Van Deventer PV. The blood supply to the nipple-areola complex of the human mammary gland. *Aesthetic Plastic Surg* 2004;28(6):393-398.

Varker KA, Terrell CE, Welt M, Suleiman S, Thornton L, Andersen BL, *et al.* Impaired natural killer cell lysis in breast cancer patients with high levels of psychological stress is associated with altered expression of killer immunoglobulin-like receptors. *J Surg Res* 2007;139(10):36-44.

Verma GR, Kumar A, Joshi K. Nipple involvement in peripheral breast carcinoma: a prospective study. *Indian J Cancer* 1997;34:1-5.

Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. .Twenty-year follow up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *Engl J Med* 2002; 347(16): 1227-32.

Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M. 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.

Veronesi U, Valagussa P. Inefficacy of internal mammary node dissection in breast cancer surgery. *Cancer* 1981;47:170.

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;55(3):240-244.

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

Wijayanayagam A, Kumar AS, Foster RD, Esserman LJ. Optimizing the total skin-sparing mastectomy. *Arch Surg* 2008;143(1):38-45.

Zar JH. Bioestatistical analysis. 3a ed. London: Prentice Hall, 651p.

*APÊNDICES*

## Apêndice A: Protocolo de levantamento de dados (Ficha padrão)

Nº DO CASO: \_\_\_\_\_

– IDENTIFICAÇÃO:

NOME: \_\_\_\_\_

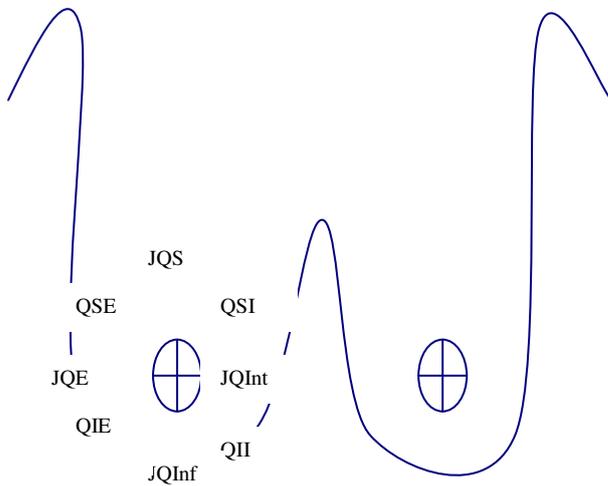
IDADE: \_\_\_\_\_

### 2 - INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Lateralidade e local da lesão

MD  ME

QSE  QSI  QIE  QII Outros: \_\_\_\_\_



Mamografia:

\_\_\_\_\_

Ultrasonografia: \_\_\_\_\_

Categoria BI-RADS ( 0 a 6 ): \_\_\_\_\_

Marcação pré-operatória

História familiar positiva: \_\_\_\_\_

Gesta \_\_\_\_\_ Para \_\_\_\_\_

Procedimentos anteriores \_\_\_\_\_

Diagnóstico prévio

PAAF: \_\_\_\_\_

Core biopsy \_\_\_\_\_

Biópsia excisional: \_\_\_\_\_

tamanho do tumor: \_\_\_\_\_

## 3 – CIRURGIA ATUAL:

- ( ) Mastectomia simples (sem dissecação axilar)  
 ( ) mastectomia, radical modificada (com dissecação axilar)  
 ( ) mastectomia radical à Halsted (inclui músculo peitoral maior e menor).

## 4. MACROSCOPIA

Nome do macroscopista: \_\_\_\_\_

Fixador: \_\_\_\_\_

Peso da peça: \_\_\_\_\_

Medida da peça: \_\_\_\_\_

Medida do conteúdo axilar: \_\_\_\_\_

Elipse de pele, mede: \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ cm

Papila mede (diâmetro x altura): \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ cm

Aréola mede \_\_\_\_\_ cm de maior diâmetro

Cicatriz cirúrgica ( ) sim ( ) não

Formato (linear, circular, semi lunar, etc) \_\_\_\_\_

Medindo: \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ cm.

( ) Incisão recente ( ) suturada

Orientar a peça cirúrgica pela cauda axilar para definir local do tumor ou da cavidade da tumorectomia prévia e sua relação com a papila e aréola. Realizar as secções ao longo do menor eixo da peça, pela face posterior (base), a cada 1 cm poupando o complexo areolo-papilar (vide exame do complexo areolo-papilar).

A superfície de corte mostra (aspecto do parênquima não tumoral): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## CAVIDADE DA TUMORECTOMIA

Mede: \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ cm

Localizada no:

( ) QSE ( ) QSI ( ) QIE ( ) QII

outros: \_\_\_\_\_

Parede formada por tecido de aspecto: (cor, consistência, etc): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

medindo até \_\_\_\_\_ cm de espessura.

A cavidade da tumorectomia ou tecido tumoral peri-cavitário dista \_\_\_\_\_ cm da margem

lateral; \_\_\_\_\_ cm da margem medial; \_\_\_\_\_ cm da margem superior; \_\_\_\_\_ cm da

margem inferior; \_\_\_\_\_ cm da pele (margem anterior) \_\_\_\_\_ cm da base; \_\_\_\_\_ cm da

aréola; \_\_\_\_\_ cm da papila.

## TUMOR (NÃO ASSOCIADO A CAVIDADE)

Mede: \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ cm

Localização:

( ) QSE ( ) QSI ( ) QIE ( ) QII

outros: \_\_\_\_\_

Cor e consistência: \_\_\_\_\_

Contorno ( ) irregular, mal definido( ) redondo ( ) lobulado. Outros: \_\_\_\_\_

O tumor dista \_\_\_\_\_ cm da margem lateral; \_\_\_\_\_ cm da margem medial; \_\_\_\_\_ da margem superior; \_\_\_\_\_ cm da margem inferior; \_\_\_\_\_ cm da pele (margem anterior); \_\_\_\_\_ cm da base; \_\_\_\_\_ cm da aréola; \_\_\_\_\_ da papila.

*ANEXOS*

## Anexo 1 : Estadiamento anatomopatológico (AJCC, 2002)

pT - Tumor primário (dimensões do tumor invasivo)

pTx – tamanho do tumor primário não avaliável

pT0 – nenhuma evidência de tumor primário

pTis – carcinoma *in situ*

Tis (CDIS): carcinoma ductal *in situ*

Tis (CLIS): carcinoma lobular *in situ*

Tis (CDIS+CLIS): carcinoma ductal *in situ*+ carcinoma lobular *in situ*

Tis (Paget): doença de Paget do mamilo, sem tumor na mama

pT1  $\leq$ 2 cm:

pT1mic: microinvasão  $\leq$ 0,1cm

pT1a:  $\leq$ 0,1cm e  $\leq$ 0,5cm

pT1b:  $>$ 0,5cm e  $\leq$ 1cm

pT1c:  $>$ 1cm e  $\leq$ 2cm

pT2  $>$ 2cm e  $\leq$ 5cm

pT3  $>$ 5cm

pT4: invasão da parede torácica/pele

pT4a: extensão à parede torácica (costelas, músculos intercostais e músculo serrátil anterior), não incluindo músculos peitorais

pT4b: edema, ulceração ou nódulos satélites na pele confinados à mesma mama

pT4c: soma de pT4a e pT4b

pT4d: carcinoma inflamatório

pN- Linfonodos regionais

pNx – linfonodos regionais não avaliados

pN0- ausência de metástases ao exame histológico de rotina

pN0 (i-): pesquisa imuno-histoquímica para células neoplásicas isoladas negativa

pN0 (i+): pesquisa imuno-histoquímica para células neoplásicas isoladas positiva

pN0 (mol-): pesquisa molecular para células neoplásicas isoladas negativa

pN0 (mol+): pesquisa molecular para células neoplásicas isoladas positiva

pN1 – metástases em 1 a 3 linfonodos axilares e/ou nos linfonodos da cadeia mamária interna pela biópsia do linfonodo sentinela, mas não detectável clinicamente

pN1mi: micrometástase (<0,2 mm e  $\leq$ 2 mm)

pN1a: metástases em 1 a 3 linfonodos axilares

pN1b: linfonodo da cadeia mamária interna com metástase pela biópsia do linfonodo sentinela, mas não detectável clinicamente

pN1c: metástases em 1 a 3 linfonodos axilares e linfonodo da cadeia mamária interna com metástase pela biópsia do linfonodo sentinela, mas não detectável clinicamente

pN2 – metástases em 4 a 9 linfonodos axilares ou em linfonodo da cadeia mamária interna clinicamente aparente, na ausência de metástase axilar

pN2a: metástases em 4 a 9 linfonodos axilares, pelo menos uma metástase maior que 2mm

pN2b: metástases em linfonodos da cadeia mamária interna detectadas clinicamente, na ausência de comprometimento axilar

pN3 – metástases em 10 ou mais linfonodos axilares, ou em linfonodos infraclaviculares, ou em linfonodos da cadeia mamária interna ipsilateral, clinicamente aparentes na presença de 1 ou mais linfonodos axilares positivos; ou em mais de 3 linfonodos axilares com metástase microscópica nos linfonodos da cadeia mamária interna ipsilateral, clinicamente aparente; ou em linfonodo supraclavicular ipsilateral

pN3a: metástases em 10 ou mais linfonodos axilares, pelo menos uma metástase maior que 2 mm, ou metástase em linfonodos infraclaviculares

pN3b: metástases em linfonodos da cadeia mamária interna ipsilateral, clinicamente aparentes na presença de 1 ou mais linfonodos axilares positivos; ou em mais de 3 linfonodos axilares com metástase microscópica nos linfonodos da cadeia mamária interna ipsilateral, clinicamente aparente

pN3c: metástases em linfonodo(s) supraclavicular(es) ipsilateral(is)

pM – Metástases à distância

pMx: não avaliada

pM0: ausência de metástases à distância

pM1: metástases à distância

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estádio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estádio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estádio IIIC	Qualquer T	N3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

**Anexo 2 : Folha de aprovação do Comitê de ética**

# 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](#)