

Câncer de Mama – Prevenção Primária

*Sociedade Brasileira de Mastologia e Federação
Brasileira das Sociedades de Ginecologia
e Obstetrícia*

Elaboração Final: 22 de Agosto de 2002.

Autoria: Kemp C, Petti DA, Quadros LGO, Sabbaga J,
Gebrim LH, Assunção MC, Ricci MD.

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

A diretriz foi elaborada com a divisão do assunto entre os autores, que desenvolveram o texto a partir de sua experiência pessoal complementada pela revisão não sistematizada da literatura pertinente.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A: Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B: Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C: Relatos ou séries de casos.
- D: Publicações baseadas em consensos ou opiniões de especialistas.

OBJETIVOS:

Prevenção do câncer de mama através do aconselhamento genético, orientação dos riscos associados ao modo de vida, identificação do risco anatomopatológico e intervenções cirúrgicas profiláticas. Esta diretriz é complementada pela diretriz intitulada Câncer de Mama – Prevenção Secundária.

PROCEDIMENTOS:

- Predisposição genética – testes e aconselhamento genético;
- Identificação dos fatores de risco – consumo de gordura animal, consumo de frutas e vegetais, consumo de álcool, aleitamento materno, uso de anticoncepcional oral, terapêutica de reposição hormonal, modelo de Gail;
- Uso dos SERM'S;
- Conceito de risco anatomopatológico – hiperplasia atípica, carcinoma ductal *in situ*, carcinoma lobular *in situ*;
- Mastectomia e ooforectomia profiláticas.

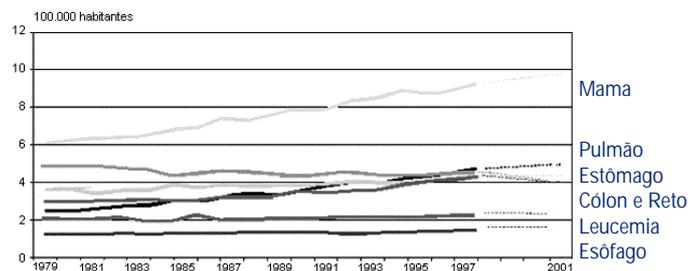
INTRODUÇÃO

O câncer de mama representa a principal causa de morte por câncer nas mulheres brasileiras desde 1980, apresentando curva ascendente com tendência à estabilização nos últimos anos.

A taxa de mortalidade é conseqüência do aumento progressivo da incidência desta neoplasia. Os Estados Unidos e o Reino Unido conseguiram reduzir em cerca de 30% as mortes por câncer de mama nos últimos anos, aliando o diagnóstico precoce ao tratamento adequado.

Figura 1

Taxa bruta de mortalidade para o período de 1979 a 1998 e estimativas para o ano 2001, em mulheres, para algumas localizações primárias (Brasil)



Fontes: SIM – Sistema de Informação sobre Mortalidade/MS; INCA/MS; DPE/DEPIS/IBGE

Dados estimados pelo Ministério de Saúde do Brasil, para o ano de 2001, mostram que o câncer de mama é o primeiro em incidência, antecedendo o câncer de pele, com uma taxa de 36,47 por 100.000 mulheres, ou 31.590 casos novos neste ano, representando 20,4% de todos os tipos de cânceres em mulheres. A mortalidade é de 9,99 por 100.000 mulheres, ou 8.670 óbitos pela doença neste ano, representando 16% de todos os óbitos por câncer em mulheres¹(A).

FATORES DE RISCO PARA OS QUAIS É POSSÍVEL UMA INTERVENÇÃO

Tabela 1

Fator de Risco	Efeito
Consumo de gordura de origem animal	Nenhum
Consumo de frutas e vegetais	Nenhum
Consumo de álcool	Aumento do risco
Aleitamento materno	Redução do risco
Uso de anticoncepcional hormonal oral	Aumento do risco
Terapia de reposição hormonal	Aumento do risco

Com relação aos hábitos alimentares, revisão sistemática de sete estudos de coorte, seguida de meta-análise, não encontrou evidências da associação entre consumo de gordura de origem animal na dieta e risco de câncer de mama²(A). Estudo combinado dos resultados de cinco estudos de coorte não mostrou diferença na mortalidade por câncer de mama entre vegetarianos e não-vegetarianos³(A). O consumo de frutas e vegetais na idade adulta não está associado à redução do risco de câncer de mama, segundo uma revisão sistemática incluindo somente estudos de coorte, seguida de meta-análise, com oito estudos com pelo menos 200 casos incidentes de câncer de mama cada, que não encontrou associação significativa com o consumo de frutas (RR= 0,93; IC^{95%} de 0,60 a 1,00), vegetais (RR= 0,96; IC^{95%} de 0,89 a 1,04) e frutas e vegetais em conjunto (RR= 0,93; IC^{95%} de 0,86 a 1,00)⁴(A). Resultado controverso foi observado em uma revisão sistemática de estudos do tipo caso-controle, de menor força de evidência científica, onde a meta-

análise mostrou proteção para desenvolvimento de câncer de mama associado ao consumo de frutas e vegetais (RR= 0,93; IC^{95%} de 0,86 a 1,00)⁵(A).

Quanto ao consumo de álcool, seis estudos de coorte com pelo menos 200 casos incidentes de câncer de mama cada, utilizando um instrumento validado para avaliar a associação entre ingestão de bebidas alcoólicas e risco de câncer de mama, incluindo 322.647 mulheres seguidas por até 11 anos e 4.335 casos incidentes de câncer invasivo de mama, observaram que o risco relativo crescia linearmente com o aumento do consumo de álcool. O risco atingiu 1,41 (IC^{95%} de 1,18 a 1,69) para a faixa de consumo entre 30 a 60 gramas de álcool por dia comparado com ausência de ingestão de álcool. O tipo de bebida alcoólica não teve influência significativa nas estimativas de risco⁶(A). Revisão sistemática, seguida de meta-análise, avaliando o consumo de álcool e o risco de seis tipos de câncer, encontrou uma associação fraca, porém estatisticamente significativa (RR= 1,4; IC^{95%} de 1,3 a 1,5) entre o consumo diário de 25 gramas (correspondente a apenas duas doses de bebida destilada ou copos de vinho) e câncer de mama em 23 trabalhos específicos sobre mama, de 200 trabalhos sobre câncer, selecionados dentre 397 publicados entre 1966 e 1998⁷(A).

Quanto ao aleitamento materno, revisão sistemática de estudos caso-controle, seguida de meta-análise, comparando o fato da mulher ter amamentado versus nunca ter amamentado e o tempo total de aleitamento materno, encontrou uma pequena, porém significativa redução do risco de câncer de mama mais intensa para as mulheres que tiveram a doença na pré-menopausa e que haviam amamentado por período de tempo prolonga-

do, a condição de menopausa foi considerada como um fator modificador de efeito⁸(A). Segundo uma re-análise e seguida de síntese meta-analítica de 47 estudos caso-controle e de coorte, o aleitamento materno reduz o risco de câncer de mama em 4,3% a cada 12 meses de aleitamento (RR = 0,957 IC^{95%} = 0,942 a 0,971) assim como a paridade, com redução de 7,0% a cada parto (RR = 0,93 IC^{95%} = 0,91 a 0,95)⁹(A).

Quanto ao uso de anticoncepcional hormonal oral, revisão sistemática, seguida de meta-análise, não encontrou aumento do risco de câncer de mama para mulheres que já haviam utilizado alguma vez anticoncepcional hormonal oral. No entanto, há observação a ser confirmada, resultante da análise de subgrupo de oito dos 32 estudos caso-controle levantados, que encontrou risco significativamente elevado (RR = 1,72; IC^{95%} de 1,36 a 2,19) para o aparecimento de câncer de mama na pré-menopausa em mulheres que fizeram uso prolongado de anticoncepcional hormonal oral, por pelo menos quatro anos antes da primeira gestação a termo¹⁰(A). Em uma revisão sistemática mais recente, seguida de meta-análise, o risco de câncer de mama se mostrou pouco elevado e estatisticamente significativo nas mulheres que fazem uso de contraceptivos orais combinados (RR = 1,24; IC^{95%} de 1,15 a 1,33); até quatro anos de interrupção (RR = 1,16; IC^{95%} de 1,08 a 1,23); de 5 a 9 anos de interrupção (RR = 1,07; IC^{95%} de 1,02 a 1,13), desaparecendo (RR = 1,01; IC^{95%} de 0,96 a 1,05) após 10 anos de interrupção. Por ocasião do diagnóstico, o câncer de mama era mais localizado entre as que nunca fizeram uso (RR= 0,88; IC^{95%} de 0,81 a 0,95)¹¹(A).

Quanto à terapia de reposição hormonal, publicação de 1997 do *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, em revisão sistemática seguida de meta-análise, incluindo 51 estudos epidemiológicos, envolvendo 52.705 mulheres com câncer de mama e 108.411 controles, encontrou aumento do risco de câncer para as mulheres em tratamento, com risco relativo de 1,02 por ano de uso (IC 95% de 1,01 a 1,03), atingindo 1,35 após cinco anos de uso (IC 95% de 1,21 a 1,49), sendo que o efeito desaparece cinco anos após a interrupção da medicação. Não houve variação entre os estudos e o efeito foi maior em mulheres com maior índice de massa corpórea. Os tumores de mama diagnosticados na vigência de terapia de reposição hormonal tenderam a ser de estágio clínico mais inicial, não sendo possível afirmar se a terapia altera a mortalidade por câncer de mama¹²(A). Ensaio clínico envolvendo 16.608 mulheres na pós-menopausa, com idade variando de 50 a 79 anos e planejado para durar oito anos e meio, foi interrompido após cinco anos devido aos resultados, que mostraram aumento de 26% no risco de câncer de mama para mulheres utilizando 0,625 mg de estrógenos conjugados + 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona ao dia por cinco anos, comparadas ao grupo placebo (RR = 1,26 IC^{95%} = 1,00 a 1,59)¹³(A).

UTILIZAÇÃO DO MODELO DE GAIL PARA IDENTIFICAÇÃO DE MULHERES DE ALTO RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA

Dos fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama, o mais importante é, sem dúvida nenhuma, a idade. São inúmeros os estudos que buscam identificar outros fatores de risco para a neoplasia de mama. A Tabela 2 resume os fatores já claramente identificados.

Tabela 2¹⁴(A)

Fator de Risco	Risco Relativo
Idade > 50 anos	6,5
Câncer de mama em parente de 1º grau	1,4 – 13,6
Menarca antes dos 12 anos	1,2 – 1,5
Menopausa após os 55 anos	1,5 – 2,0
Primiparidade com mais de 30 anos	1,3 – 2,2

Fica evidente que, afóra a idade, o mais importante fator de risco para o câncer de mama é a história familiar, demonstrando o marcante papel da predisposição genética na gênese desta neoplasia. Todos os outros fatores de risco citados referem-se à ação dos estrogênios e da progesterona sobre a glândula mamária.

O modelo de Gail é um modelo matemático elaborado por regressão logística através dos dados de um estudo caso-controle com mulheres norte-americanas participantes do projeto Demonstração da Prevenção do Câncer de Mama (*Breast Cancer Detection Demonstration Project – BCDDP*)¹⁵(A). O programa calcula os riscos absoluto e relativo para o desenvolvimento de câncer de mama nos cinco anos seguintes à avaliação e cumulativos para toda a vida, baseados na taxas norte-americanas de incidência de câncer de mama e de expectativa de vida, considerando as seguintes variáveis: idade, raça, época da menarca, número de parentes de primeiro grau com câncer de mama, idade por ocasião da primeira gestação a termo e número de biópsias mamárias prévias, incluindo o achado de hiperplasia atípica.

Devido a fatores genéticos e ambientais, a menarca das mulheres brasileiras tende a ser

mais precoce do que a das mulheres dos EUA, como também é menor a expectativa de vida das mulheres brasileiras e a incidência de câncer de mama no nosso país, cerca de quatro casos novos/100.000 mulheres-ano, contra 11 casos novos/100.000 mulheres-ano nos EUA. Face a estas diferenças, a utilização do modelo de Gail para estimar o risco de mulheres brasileiras não é recomendável.

APLICAÇÃO DE TESTES GENÉTICOS PARA IDENTIFICAR E ACOMPANHAR SUSCETIBILIDADE GENÉTICA PELA MUTAÇÃO DOS GENES BRCA1 E BRCA2:

Baseado em dados epidemiológicos originários dos Estados Unidos, uma a cada oito mulheres que nascem deve no decorrer da vida desenvolver câncer de mama. Ou seja, o risco médio estimado para desenvolvimento de carcinoma de mama ao longo da vida de uma mulher é de cerca de 12%. É evidente, porém, que quanto mais a pessoa vive sem que tenha apresentado o tumor, menor esse risco vai se tornando. Assim, para uma mulher de 70 anos que ainda não desenvolveu câncer de mama, o risco de vir a apresentá-lo no seu período de vida restante cai para aproximadamente 7%¹⁴(D).

Os genes BRCA1 e BRCA2 operam classicamente como genes supressores de tumor. Indivíduos com câncer de mama familiar herdam, em todas as células do corpo, determinada mutação em um dos dois alelos do gene (mutação na linhagem germinativa). Conseqüentemente, todas as células do organismo passam a funcionar com apenas uma cópia do gene em questão. Com o passar do tempo, uma outra alteração molecular ocorre, somaticamente, no alelo funcionante, e o fenótipo neoplásico se estabelece no órgão em que essa nova alteração

aconteceu. Dessa maneira, a predisposição ao câncer é conferida geneticamente pela herança de apenas um dos alelos alterados, padrão dominante de transmissão, e não gera alterações fenotípicas somáticas detectáveis, enquanto que a neoplasia propriamente dita só se estabelece como resultante de alterações nos dois alelos do gene, padrão recessivo de expressão.

Mulheres que nascem com mutações em BRCA1 apresentam, para cada faixa etária, um risco bastante aumentado de desenvolver câncer de mama. Estudos referem taxas aproximadas de 3% aos 30 anos, 19% aos 40, 50% aos 50, 54% aos 60 e 85% aos 70 anos de idade. Além disso, mutações nesse gene aumentam para percentuais entre 15% e 45% o risco de desenvolvimento de câncer de ovário¹⁶(D).

Diferentemente do que acontece com BRCA1, mutações em BRCA2 estão associadas a um risco aumentado para câncer de mama em pessoas do sexo masculino. Homens que herdaram mutações germinativas de BRCA2 possuem 6% de probabilidade de apresentar câncer de mama ao longo da vida. Esse número representa aproximadamente um risco 100 vezes maior do que o esperado para a população normal¹⁷(D).

O câncer de mama hereditário não é entidade rara. Cerca de 5% a 10% dos casos de neoplasia de mama são tumores de recorrência familiar, porém como atestam esses números, a grande maioria dos casos de tumor de mama é de natureza esporádica. Mutações germinativas do gene BRCA1 na população americana estão presentes em apenas uma de cada 1.000 pessoas, e em somente 3% a 5% das mulheres com câncer de mama. Essa porcentagem aumenta para cerca de 8%, porém quando consideramos

as mulheres que desenvolvem a doença em idade menor que 50 anos e para algo como 40% naquelas com tumores sincrônicos ou metacrônicos de mama e ovário. Estudos recentes mostraram que em famílias com recorrência vertical de câncer de mama, a frequência de mutações em BRCA1 e BRCA2 é da ordem de 52% e 32%, respectivamente. Já em famílias em que existe grande quantidade de membros portando câncer de mama e ovário, os números são de 81% para BRCA1 e 14% para BRCA2¹⁷(D). Por outro lado, naquelas famílias em que, além do câncer de mama habitual, existam também casos de câncer de mama em membros do sexo masculino, a porcentagem de mutações germinativas do gene BRCA2 sobe para 76%¹⁸(D).

Nenhum dos testes hoje disponíveis para se avaliar a susceptibilidade genética a neoplasias é apropriado para aplicação na população geral. A Tabela 3 lista as condições consideradas como indicadoras de risco para mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. No entanto, para estas situações ainda não está claro se a indicação do teste é mandatória.

O teste para mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 é definido como importante ferramenta para avaliação de risco de desenvolvimento de câncer mamário em algumas poucas circunstâncias. A primeira dessas situações se aplica aos parentes de pacientes com câncer de mama que foram diagnosticados como portadores de mutação em um dos dois genes¹⁴(D). O teste, nesses casos, pode discernir se o familiar tem um alto risco de também desenvolver a doença, ou encontra-se sob um risco semelhante ao da população geral. Mulheres desta família que apresentem um teste negativo, têm o mesmo risco para neoplasia de mama do que aquelas

Tabela 3^o(D)

1 parente de 1º grau* que teve câncer de mama com menos de 30 anos
2 parentes de 1º grau com câncer de mama, sendo um diagnosticado antes dos 50 anos
2 parentes de 1º grau com câncer de mama, ambos diagnosticados antes dos 60 anos
1 parente de 1º grau e 1 parente de 2º grau** com câncer de mama, sendo que a soma das idades de diagnóstico dos dois é menor que 110
2 parentes de 1º grau com câncer de mama, um deles com câncer bilateral
1 parente de 1º grau e um parente de 2º grau com câncer de mama, um deles bilateral
2 parentes de 2º grau, do mesmo lado genético (ou materno ou paterno), sendo que a soma das idades de diagnóstico dos dois é menor que 80
1 parente de 1º grau com câncer de mama e 1 parente de 1º grau com câncer de ovário, sendo que neste paciente o câncer de ovário foi diagnosticado em idade menor que 70 anos
2 parentes de 1º grau com câncer de ovário
1 parente de 1º grau, homem, com câncer de mama

* parente de 1º grau: pais, filhos, irmãos

** parente de 2º grau: tios, sobrinhos, primos, avós, netos e meios irmãos

não pertencentes à família e conseqüentemente podem se submeter a um programa normal de vigilância. A segunda circunstância na qual existe uma evidente demanda para o teste genético é aquela em que pessoas com ascendência ashkenazi identificam familiares que tiveram câncer de mama em idade precoce, menor que 50 anos, ou que tiveram câncer de ovário em qualquer idade. Estatisticamente esse grupo de pessoas apresenta uma alta probabilidade de portar mutações germinativas em BRCA1 e BRCA2 e o teste negativo também as livra de um programa específico de prevenção¹⁴(D).

QUIMIOPREVENÇÃO PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA DO CARCINOMA DE MAMA

O uso de drogas ou outras substâncias com o objetivo de prevenir o desenvolvimento do câncer é conhecido como quimioprevenção primária. Denomina-se secundária quando

utilizada nas lesões precursoras como hiperplasias atípicas, carcinoma intraductal e microinvasor²⁰(D).

Existem controvérsias entre europeus e norte-americanos quanto ao uso do tamoxifeno para quimioprevenção primária²¹(D). Em 1998, a Food and Drug Administration aprovou a utilização do tamoxifeno para a redução da incidência do câncer de mama em mulheres saudáveis norte-americanas com alto risco para a doença. O projeto envolveu 13.388 mulheres com idade igual ou superior a 35 anos, sendo aquelas com idade entre 35 e 59 anos de risco preditivo de câncer de mama em cinco anos igual ou superior a 1,66%, ou seja, presença de mutações gênicas BRCA-1 ou BRCA-2, dois ou mais parentes em primeiro grau com carcinoma de mama na pré-menopausa, biópsia prévia revelando hiperplasia atípica ou carcinoma lobular *in situ* ou carcinoma de mama prévio, segundo o modelo de Gail. O tamoxifeno

reduziu o risco de câncer invasivo de 49%. A diminuição do risco ocorreu em todas as faixas etárias e foi de 44% em mulheres com 49 anos ou menos, 51% naquelas com idade entre 50 e 59 anos e 55% nas mulheres com 60 anos ou mais. A droga também reduziu o risco de câncer não-invasivo em 50%. Particularmente, foi importante a observação que o tamoxifeno reduziu de 69% a incidência de câncer invasivo com receptores de estrogênio positivos, entretanto não houve diferença na incidência do câncer invasivo com receptores negativo entre os grupos placebo e tamoxifeno²²(A). Entretanto, outros dois estudos, um inglês²³(A) e outro italiano²⁴(A), de tamanho amostral menor que o norte-americano e de diferentes características de risco, não conseguiram os mesmos resultados, de tal forma que na Europa não está indicado o uso de tamoxifeno para mulheres saudáveis, independentemente do risco, a não ser em ensaios clínicos controlados, até que seja nitidamente comprovado o seu benefício para a saúde como um todo ou para a sobrevivência²¹(D).

Para mulheres portadoras de câncer de mama com receptor estrogênico negativo, o uso de tamoxifeno ainda se constitui objeto de pesquisa. Para as que apresentam receptor estrogênico positivo, ou esta condição é desconhecida, o uso de tamoxifeno por alguns anos melhora a sobrevida. As principais evidências decorrem de um estudo meta-analítico, no qual observou-se redução de câncer na mama contralateral de 13%, 26% e 47% entre as que receberam o tamoxifeno durante 1, 2 e 5 anos, respectivamente²⁵(A).

Quanto à quimioprevenção secundária, um único estudo prospectivo randomizado, mostrou redução de 13% para 8,2% de recidiva local no grupo de pacientes com carcinoma intraductal que, além do tratamento convencional com

tumorectomia e radioterapia, utilizaram tamoxifeno. Estes dados necessitam ainda de novos estudos em que o diâmetro da neoplasia, as margens cirúrgicas e o tipo histológico sejam melhor avaliados²⁶(D).

CONCEITOS E CRITÉRIOS DE RISCOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Não existe consenso a ser adotado para distinguir hiperplasia ductal atípica e carcinoma ductal *in situ* de baixo grau. Durante décadas, os patologistas concordaram que hiperplasia atípica apresentava algumas mas não todas as características de um carcinoma *in situ*. Posteriormente, surgiram polêmicas quanto à quantidade e qualidade das alterações celulares. Hoje estas divergências são apenas quantitativas. Para uns, hiperplasia ductal atípica apresenta alterações celulares e arquiteturais semelhantes as de um carcinoma ductal *in situ* de baixo grau podendo acometer um ou no máximo dois ductos. Para outros, estas alterações não devem ultrapassar a medida de 2,0 milímetros independentemente do número de ductos envolvido.

A hiperplasia atípica da mama é definida como uma lesão que tem quase todas as características de um carcinoma *in situ*, seja ela ductal ou lobular. Apesar de controvérsias, a definição mais aceita e usada é de autoria de Page²⁸(A):

HIPERPLASIA DUCTAL ATÍPICA é a proliferação de células semelhantes às células do carcinoma ductal *in situ* de baixo grau, porém compromete parcialmente um ducto ou no máximo dois ductos.

HIPERPLASIA LOBULAR ATÍPICA é a proliferação homogênea de células na unidade lobular comprometendo menos da metade dos ácinos que se apresentam distorcidos ou distendidos.

Tabela 4²⁷(D)

Risco relativo de desenvolver carcinoma invasivo de mama associado a lesões benignas detectadas em biópsias
Sem risco
Adenose que não seja esclerosante
Ectasia ductal
Fibroadenoma sem aspectos complexos
Fibrose
Mastite
Hiperplasia sem atipia
Cistos macro ou microscópicos
Metaplasia apócrina simples sem hiperplasia ou adenose associada
Metaplasia escamosa
Discreto aumento do risco (1,5 – 2,0 vezes)
Fibroadenoma complexo
Hiperplasia sem atipia moderada ou florida
Adenose esclerosante
Papiloma solitário sem hiperplasia atípica
Moderado aumento do risco (4,0 – 5,0 vezes)
Hiperplasia ductal atípica
Hiperplasia lobular atípica

Apesar de controvérsias na definição das hiperplasias com atipia, esta condição se associa a um risco de desenvolver carcinoma invasor 4 a 5 vezes maior que a população em geral.

O carcinoma *in situ* é definido como proliferação desordenada de células com hiperchromatismo e pleomorfismo sem sinais de invasão do estroma.

O CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* é definido como a proliferação de células epiteliais malignas que se originam dos ductos mamários e crescem em suas luzes sem romper a membrana basal e sem infiltrar o estroma. O risco de de-

velopar carcinoma invasor é de 10 a 11 vezes maior que a população em geral.

O CARCINOMA LOBULAR *IN SITU* é uma neoplasia não-invasiva que se origina dos lóbulos e ductos terminais da mama. O risco para desenvolver câncer invasivo é de 10 a 11 vezes maior do que o risco da população em geral. Apresenta três características importantes:

- A lesão é achado incidental, não podendo ser identificada clinicamente ou através do exame macroscópico;
- É multicêntrica;

- Os carcinomas invasivos que se desenvolvem após o carcinoma lobular *in situ* podem ser tanto ductais como lobulares.

O risco associado a cada uma das lesões descritas praticamente duplica quando existe história familiar de câncer de mama²⁸(A).

As peças cirúrgicas de lesões não-palpáveis devem ser submetidas aos seguintes procedimentos:

- Logo após a retirada da peça cirúrgica, o cirurgião deve identificar as margens de ressecção e em seguida encaminhá-la para o raio-X para identificação de microcalcificações ou lesão não-palpável que motivou a ressecção cirúrgica. A peça não deve ser seccionada antes da radiografia;
- A radiografia da peça cirúrgica deve ser encaminhada junto com a mesma para o patologista, o qual irá usá-la como orientação do exame da lesão em questão;
- A peça cirúrgica já orientada deve ser marcada com tinta, de preferência de diferentes cores, para identificar e diferenciar cada uma das margens;
- As sociedades de especialidade recomendam que não sejam realizados cortes de congelamento nesses espécimes, exceto quando identificada uma lesão de tamanho maior do que 1 cm nos cortes seriados²⁹(D), no entanto algumas instituições defendem o exame mesmo nas lesões menores³⁰(A);
- Estudo definitivo (blocos de parafina e coloração pelo HE de rotina) não pode ser estabelecido de forma dogmática. Recomen-

da-se que espécimes com até 3,0 cm de dimensão devem ser totalmente incluídos e, no caso de espécimes maiores, representar pelo menos um fragmento por centímetro referente a maior dimensão do espécime.

O exame microscópico deve incluir as seguintes avaliações anatomopatológicas:

Extensão do carcinoma ductal *in situ* - o número de lâminas que contém a lesão, assim como a sua maior dimensão na lâmina³¹(D);

Grau nuclear - utilizar o sistema de graduação nuclear³²(A);

Necrose - é definida pela presença de células fantasmas e de debris necróticos e caracteriza-se por ser central ou pontilhada;

Margens de ressecção - referir a medida da margem mais próxima;

Polarização celular - reflete a orientação radial da porção apical da célula neoplásica em direção aos espaços intercelulares;

Padrão arquitetural - avaliar os diferentes padrões resultantes de lesões tipo comedo, cribriforme, papilar, micropapilar e sólida³³(A);

Calcificações - mencionar a relação de qualquer microcalcificação com o carcinoma ductal *in situ*.

MASTECTOMIA PROFILÁTICA

A mastectomia profilática visa reduzir a incidência e melhorar a expectativa de vida de mulheres pertencentes a populações de risco alto

para o desenvolvimento do câncer de mama. O seu emprego como medida preventiva é considerado controverso e objeto de um protocolo de revisão sistemática ainda não concluído, iniciado em 2001 pela biblioteca Cochrane. Deverá ser realizado entre mulheres com riscos equivalentes, comparar os índices de redução do risco registrados com a quimioprevenção e o seguimento periódico clínico-radiológico³⁴(D).

Um estudo retrospectivo foi realizado em 639 mulheres com história familiar de câncer de mama submetidas à mastectomia profilática bilateral, sendo 214 de risco alto e 425 moderado, com média de seguimento de 14 anos. O grupo controle foi constituído por 403 irmãs não operadas, de alto risco. Calculou-se, através do modelo de Gail, o risco esperado para câncer de mama na população de pacientes de risco moderado operadas que foi de 37,4 cânceres de mama, contra as quatro ocorrências efetivamente observadas. Cento e cinquenta e seis mulheres do grupo controle (38,7%) tiveram diagnóstico de câncer no período, enquanto que no grupo de alto risco operado a ocorrência foi de três (1,4%)³⁵(B).

Uma coorte histórica que investigou a eficácia da mastectomia bilateral profilática em 76 mulheres com mutação do BRCA1 e BRCA2, com grupo controle constituído de 63 pacientes com a mesma mutação gênica, periodicamente examinadas clínica e radiologicamente, observou, após um seguimento médio de quase três anos, a ocorrência de oito casos de câncer de mama no grupo controle e nenhum no grupo operado³⁶(B). As mulheres submetidas à mastectomia profilática também evidenciaram melhora em diversos níveis sob os aspectos psicológicos e sociais em relação às pacientes do grupo controle. No entanto, estes benefícios

devem ser pesados frente à irreversibilidade da conduta, problemas potenciais com o implante, com os procedimentos reconstrutivos e a ocorrência de conseqüências psicossociais adversas em algumas mulheres³⁷(C).

OOFORECTOMIA PROFILÁTICA

Os estudos acerca da ooforectomia profilática visando a redução da incidência de câncer de mama em populações de risco são escassos. Sabe-se, entretanto, que a insuficiência ovariana precoce no menacme, cirúrgica ou não, pode vir a reduzir o risco de câncer de mama em até 75%. Este efeito protetor sofre variações para mais ou menos dependendo da paridade, peso e idade da menopausa artificial. A redução do risco é maior nas mulheres com menopausa precoce em idade jovem, nas magras e nulíparas³⁸(B).

Uma paciente de 30 anos com mutação do gene BRCA1 e BRCA2 teria, ao ser submetida à ooforectomia profilática, um ganho na expectativa de vida de 0,3 a 1,7 anos, segundo cálculo hipotético feito pelo modelo Markov e projetado para esta população de pacientes³⁹(B). Em um outro trabalho do mesmo grupo, com resultados semelhantes, e casuística estendida para cerca de 200 casos em cada braço, a ooforectomia profilática reduziu o risco de câncer epitelial celômico, peritôneal e ovariano, em mulheres com mutações no BRCA1 e BRCA2⁴⁰(B).

Um estudo de coorte observou a incidência de câncer de mama em mulheres com mutações do BRCA1, submetidas (43) ou não (79) à ooforectomia profilática. Houve uma redução do risco de câncer de mama de cerca de 50% naquelas ooforectomizadas⁴¹(B).

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer – Ministério da Saúde– Brasil. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil - 2001.[on line] disponível: <http://www.inca.org.br/epidemiologia/estimativa2001/brasil.html> .
2. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Beeson L, van den Brandt PA, Folsom AR, et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer - a pooled analysis. *N Engl J Med* 1996; 334:356-61.
3. Key TJ, Fraser GE, Thorogood M, Appleby PN, Beral V, Reeves G, et al. Mortality in vegetarians and nonvegetarians: detailed findings from a collaborative analysis of 5 prospective studies. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:516S-24S.
4. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson WL, van den Brandt PA, et al. Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 2001; 285:769-76.
5. Gandini S, Merzenich H, Robertson C, Boyle P. Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. *Eur J Cancer* 2000; 36:636-46.
6. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998; 279:535-40.
7. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Arico S. Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction* 1999; 94:1551-73.
8. Bernier MO, Plu-Bureau G, Bossard N, Ayzac L, Thalabard JC. Breastfeeding and risk of breast cancer: a metaanalysis of published studies. *Hum Reprod Update*. 2000; 6:374-86.
9. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360:187-95.
10. Romieu I, Berlin JA, Colditz G. Oral contraceptives and breast cancer. Review and meta-analysis. *Cancer* 1990; 66:2253-63.
11. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996; 347:1713-27.
12. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997; 350:1047-59.
13. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits

- of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
14. Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 342:564-71.
 15. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green S, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1879-86.
 16. Davis JG. Predictive genetic tests: problems and pitfalls. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 833:42-6.
 17. Lynch HT, Fusaro RM, Lynch JF. Cancer genetics in the new era of molecular biology. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 833:1-28.
 18. Taylor MR. Genetic testing for inherited breast and ovarian cancer syndromes: important concepts for the primary care physician. *Postgrad Med J* 2001; 77:11-5.
 19. Olufunmilayo I, Olopade MD, Fackenthal JD. Breast cancer genetics. Implications of clinical practice. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14:705-25.
 20. Goldstein SR. Drugs for the gynecologist to prescribe in the prevention of breast cancer: current status and future trends. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1121-6.
 21. Fisher B, Powles TJ, Pritchard KJ. Tamoxifen for the prevention of breast cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36:142-50.
 22. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371-88.
 23. Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352:98-101.
 24. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. *Lancet* 1998; 352:93-7.
 25. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early breast cancer trialists' collaborative group. *Lancet* 1998; 351:1451-67.
 26. Fisher B, Powles TJ, Pritchard KJ. Tamoxifen for the prevention of breast cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36:142-50.
 27. Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122:1053-5.
 28. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the

- female breast. A long-term follow-up study. *Cancer* 1985; 55:2698-708.
29. Schmitt, F.C.L. Lesões Benignas da mama. In: Manual de Padronização de Laudos Histológicos. Sociedade Brasileira de Patologia. 2ª ed.; 1999.p.186-92.
30. Ferreiro JA, Gisvold JJ, Bostwick DG. Accuracy of frozen-section diagnosis of mammographically directed breast biopsies. Results of 1,490 consecutive cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:1267-71.
31. Schnitt SJ, Connolly JL. Classification of ductal carcinoma in situ: striving for clinical relevance in the era of breast conserving therapy. *Hum Pathol* 1997; 28:877-80.
32. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995; 345:1154-7.
33. Tavassoli FA, Norris HJ. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer* 1990; 65:518-29.
34. Wallace J, Rosso R, Drummond A, Lostumbo L, Carbine N. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer (protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.
35. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:77-84.
36. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345:159-64.
37. Frost MH, Schaid DJ, Sellers TA, Slezak JM, Arnold PG, Woods JE, et al. Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy. *JAMA* 2000; 284:319-24.
38. Feinleib M. Breast cancer and artificial menopause: a cohort study. *J Natl Cancer Inst* 1968; 41:315-29.
39. Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Decision analysis-effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 1997; 336:1465-71.
40. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346:1616-22.
41. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1475-9.