

MARCELO ALVARENGA

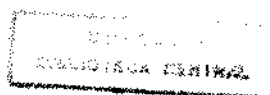
**CARCINOMAS, ALTERAÇÕES PROLIFERATIVAS E NÃO-
PROLIFERATIVAS DA MAMA CONTRALATERAL EM
MULHERES COM AS MESMAS LESÕES SIMULTÂNEAS DA
MAMA IPSOLATERAL**

**Tese apresentada à Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de Campinas
para a obtenção do título de Doutor em
Medicina: Área de Tocoginecologia**

ORIENTADOR: Prof. Dr. Henrique Benedito Brenelli

UNICAMP

1996



UNIDADE	TBC
N.º CATEGORIA:	
	T/UNICAMP
	AL 866
V.	
TIPO DE ACERVO:	29928
PREÇO:	281/97
PREÇO:	298/97
DATA:	21/05/97
N.º CPD:	

CM-0009254-0

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

A186c	<p>Alvarenga, Marcelo</p> <p>Carcinomas, alterações proliferativas e não-proliferativas da mama contralateral em mulheres com as mesmas lesões simultâneas da mama ipsilateral / Marcelo Alvarenga. Campinas, SP : [s.n.], 1996.</p> <p>Orientador: Henrique Benedito Brenelli</p> <p>Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.</p> <p>I. Anatomia Patológica. 2. Mamas - doenças - diagnóstico. 3. Mamas-câncer. I. Henrique Benedito Brenelli II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.</p>
-------	---

Banca Examinadora da Tese de Doutorado

Aluno: Marcelo Alvarenga

Orientador: Prof. Dr. Henrique Benedito Brenelli

Membros:

1.

H. Benedito Brenelli

2.

Alfonso A. V. T.

3.

W. C. S.

4.

A. Anderson

5.

D. L. X. N.

Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 29/11/96

ESTA TESE É DEDICADA ...

*A minha esposa **Neide**, por todas as emoções que sentimos ao longo das nossas vidas e pela criação das condições ideais para o meu crescimento profissional.*

*Ao meu filho, **César Augusto**, futuro médico, pela escolha desta profissão maravilhosa e, ao mesmo tempo, repleta de obstáculos.*

*A minha filha **Carla**, pela competência no exercício recente da Odontologia.*

*A minha filha **Cláudia** e meu genro **Ricardo**, pelo brilhantismo e seriedade no exercício da profissão de músicos.*

*Aos meus sogros, **Asdrubal e Hermínia**, pela alegria do companheirismo em todos estes anos.*

*Aos meus pais, **Edson e Iracema**, pelo exemplo de honestidade, generosidade e amor a Deus.*

*Aos meus irmãos, **Sãozinho e Daisy**, falecidos prematuramente, pelo fortalecimento do sentimento de união familiar.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti, pela valorização profissional e pela visão pioneira no Brasil sobre a importância do patologista numa equipe multidisciplinar de Oncologia Ginecológica.

Ao Prof. Dr. Henrique Benedito Brenelli, pela amizade, apoio, idealização e orientação deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Teixeira, pela discussão de vários aspectos deste trabalho.

A Profa. Dra. Sophie Françoise Mauricette Derchain e ao Dr. César Cabello dos Santos, pela troca de informações na execução deste trabalho.

Ao Prof. Dr. João Plutarco Rodrigues Lima, pela acolhida e abertura profissional.

Aos Profs. Drs. Fortunato Antonio Badan Palhares e José Eduardo Bueno Zappa, amigos e companheiros no Instituto de Patologia de Campinas.

À Carla Nascimento Alvarenga e Fernando de Oliveira Soares de Souza, pelo auxílio na utilização dos recursos da Informática e confecção gráfica das tabelas deste trabalho.

À Sueli Chaves, Isabel Gardenal e demais funcionários da Assessoria Técnica e Científica do CAISM, pela delicadeza no atendimento e colaboração na confecção deste volume.

Aos membros da Banca Examinadora, por terem aceito participar da minha defesa de tese.

A todas as pacientes que indiretamente forneceram elementos para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

	<i>Página</i>
SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS	
RESUMO	
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	34
2.1. Objetivo geral	34
2.2. Objetivos específicos	34
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	36
3.1. Desenho do estudo	36
3.2. Critérios de seleção	36
3.3. Variáveis e conceitos	38
3.3.1. Variáveis independentes	38
3.3.2. Variáveis dependentes	40
3.4. Tamanho da amostra	40
3.5. Processamento dos espécimes	40
3.6. Coleta e processamento dos dados	43
3.7. Análise estatística	43
3.8. Aspectos éticos	44
4. RESULTADOS	45
4.1. Carcinomas, lesões proliferativas e não-proliferativas	45
4.2. Idade	48
4.3. Tamanho do tumor da mama ipsolateral	50
4.4. Estado axilar ipsolateral	52
4.5. Estádio patológico do tumor ipsolateral	54
4.6. Tipo histológico do carcinoma ipsolateral	56
4.7. Tipo histológico dos carcinomas bilaterais	58
4.8. Multifocalidade do carcinoma ipsolateral	60
4.9. Lesões epiteliais proliferativas e alterações não-proliferativas bilaterais	62
5. DISCUSSÃO	65
6. CONCLUSÕES	93
7. ANEXOS	96
8. SUMMARY	135
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	137

SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

CA	Carcinoma
CADIS	Carcinoma Ductal <i>In Situ</i>
cm	Centímetro (s)
Contralat.	Contralateral
et al.	e outros, e outras
g	Gramma (s)
GH	Grau Histológico
GN	Grau Nuclear
Hiperpl.	Hiperplasia
HMFG	“human milk fat globule”
Ipsolat.	Ipsolateral
Lob.	Lobular
mm	Milímetro (s)
n	Número de Casos
N	Número Total de Casos
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast Project
p	Valor de Significância Estatística (p valor)
pM	Estado Patológico das Metástases
pN	Estado Patológico dos Linfonodos Regionais
Prolif.	Proliferativa (s)
pT	Tamanho Patológico do Tumor
QSE	Quadrante Superior Externo
RR	Risco Relativo
UICC	International Union Against Cancer
x ²	Qui-Quadrado
%	Porcentagem
&	“e” comercial
µm	Micra
≥	Maior ou Igual
≤	Menor ou Igual
>	Maior
±	Mais ou Menos

RESUMO

RESUMO

O propósito deste trabalho foi, principalmente, identificar a prevalência de carcinoma e de alterações epiteliais proliferativas e não-proliferativas em 207 pacientes que foram submetidas a biópsias volumosas e mastectomias subcutâneas da mama contralateral sem alterações clínicas e/ou radiológicas, efetuadas simultaneamente ao tratamento cirúrgico local da mama ipsolateral. Além disso, procurou-se identificar na mama ipsolateral alguns elementos que auxiliassem na previsão da biópsia positiva na mama oposta, tais como o tamanho do tumor, estado axilar, estágio patológico, tipo histológico do tumor e multifocalidade, assim como a idade das pacientes na ocasião do diagnóstico de câncer. Como propósito final, procuramos identificar, no tecido benigno da mama ipsolateral, a presença de lesões epiteliais proliferativas típicas e atípicas como elementos que auxiliassem na previsão da presença das mesmas lesões na mama contralateral. Encontramos uma prevalência de 6,8% de carcinomas, 5,3% de lesões proliferativas atípicas, 51,2% de lesões proliferativas sem atipias e 36,7% de alterações não-proliferativas na mama contralateral. O nosso estudo demonstrou que mulheres acima de 50 anos tiveram uma tendência maior a apresentarem carcinomas e lesões proliferativas atípicas na mama contralateral. O tamanho do tumor, estado axilar e estágio patológico ipsolaterais não influenciaram na detecção de carcinomas ou alterações proliferativas e não-proliferativas contralaterais. A presença de câncer contralateral ocorreu de forma estatisticamente significativa

para o tipo histológico lobular ipsolateral, sendo demonstrada uma tendência maior à presença de lesões epiteliais proliferativas atípicas contralaterais também com o carcinoma lobular ipsolateral. O carcinoma *in situ* ocorreu mais freqüentemente na mama oposta, independentemente do tumor ipsolateral ter sido *in situ* ou invasivo. Nós demonstramos também que o câncer contralateral esteve presente, de forma altamente significativa, nos casos de focos múltiplos de carcinoma *in situ* ipsolateral, especialmente do tipo lobular, o mesmo tendo acontecido com as lesões proliferativas atípicas. Houve uma tendência à presença maior das lesões proliferativas sem atipias na mama oposta, no grupo de focos múltiplos de carcinoma ductal *in situ* da mama ipsolateral. Por último, demonstramos que a presença de lesões epiteliais proliferativas contralaterais apresentou uma correlação direta com as mesmas lesões ipsolaterais de forma altamente significativa. Acreditamos que, atualmente, não haja mais lugar para a biópsia da mama oposta aparentemente normal, principalmente com a aceitação generalizada do tratamento cirúrgico conservador do câncer de mama. É fundamental que seja feito um seguimento cuidadoso destas pacientes, com exames físicos e mamografias periódicas, que deverá ser mais rigoroso nas mulheres pertencentes ao grupo de alto risco para o desenvolvimento de carcinoma invasivo contralateral. O nosso trabalho contribuiu para que sejam colocadas também neste grupo de alto risco as pacientes portadoras de lesões epiteliais proliferativas diagnosticadas através do exame histológico meticoloso e de rotina do tecido não-tumoral da mama ipsolateral.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O câncer da mama, devido à sua alta frequência, tem sido objeto de inúmeros estudos epidemiológicos e anatomopatológicos, de tal maneira que, atualmente, quase 25% das publicações clínicas oncológicas se referem a ele (VERONESI, 1993). A sua frequência mundial só é superada pelo câncer gástrico e pulmonar, ocupando a primeira posição no sexo feminino, com cerca de 600.000 casos novos diagnosticados a cada ano, representando 9% do total dos casos de câncer e 18% das neoplasias entre as mulheres (PARKIN, LAARA, MUIR, 1988). Estima-se que uma a cada dez mulheres irá apresentar a doença (STRAX, 1991; LASZLO, 1993).

A frequência do carcinoma da mama aumentou em 50% entre 1965 e 1975 (FOX, 1979) e era esperado o seu aumento em cerca de 2 a 3% anualmente (MILLER et al., 1989). A maior taxa de incidência é a do Havaí, com um valor estimado em 93,9 por 100.000 mulheres ao ano. Na Europa e na América do Norte, esta taxa varia entre 60 e 90 por 100.000 mulheres (NEGRIN, 1992). No Brasil, a

taxa de incidência do câncer de mama é semelhante à dos países desenvolvidos, variando de acordo com a região do País. Porto Alegre-RS apresenta a maior taxa, com 76,2 por 100.000 mulheres, seguida por São Paulo-SP, com 65,5, e Fortaleza-CE, com 61,6 (MENDONÇA, 1992; HORST et al., 1994). O câncer da mama é a primeira causa de morte por neoplasias malignas em mulheres no Brasil, tendo sido responsável por 5.491 mortes em 1989 (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1993).

O aumento da incidência do câncer de mama, associado ao aumento da sobrevivência após o tratamento efetivo, tem colocado um número cada vez maior de mulheres em risco para o desenvolvimento de câncer na mama contralateral. O carcinoma da mama oposta foi descrito pela primeira vez por KILGORE (1921) e tem sido motivo de inúmeros relatos científicos nas últimas duas décadas. FOOTE & STEWART (1945) afirmaram que: “o antecedente mais comum do câncer em uma mama é a história progressiva de câncer na mama oposta”.

Os carcinomas bilaterais da mama têm sido convencionalmente classificados como sincrônicos (simultâneos) ou metacrônicos (não-simultâneos). O tempo de apresentação clínica dos dois tumores é importante para esta diferenciação. Alguns autores consideraram os carcinomas contralaterais como sendo sincrônicos, mesmo tendo sido descobertos até um mês (PRIOR & WATERHOUSE, 1981; WEBBER et al., 1981), três meses (KESSLER et al., 1976), seis meses (McCREDIE,

INCH, ALDERSON, 1975; DEL TURCO et al., 1982) ou um ano (AL-JURF et al., 1981). LUNDY et al. (1987), através da técnica da imuno-histoquímica, conseguiram demonstrar a expressão do anticorpo monoclonal DF-3, tanto nos carcinomas bilaterais sincrônicos como nos metacrônicos, sugerindo que o termo câncer de mama metacrônico é uma definição clinicamente arbitrária, pois, biologicamente, a maioria dos tumores metacrônicos podem ser sincrônicos. Por outro lado, STERNS & FLETCHER (1991) não demonstraram uma semelhança antigênica, usando os anticorpos monoclonais HMFG-1 e HMFG-2, concluindo que ambos os tumores - sincrônicos e metacrônicos - são biologicamente diferentes.

De uma maneira geral, considera-se o carcinoma bilateral da mama como sendo sincrônico quando os dois tumores são detectados simultaneamente ou quando o tumor contralateral surge com intervalo menor do que seis meses após o aparecimento do primeiro tumor ipsolateral. No carcinoma bilateral metacrônico, o intervalo entre o aparecimento dos dois tumores é igual ou superior a seis meses.

Na avaliação do câncer de mama bilateral deve ser feito o diagnóstico diferencial entre um segundo carcinoma primário, uma metástase na mama oposta do primeiro tumor originário da mama ipsolateral ou uma metástase de neoplasias extramamárias. LEIS JR. (1980) considerou como metastático um segundo tumor diagnosticado até dois anos após o aparecimento da primeira neoplasia. Outros

autores consideraram como metastáticos todos os cânceres diagnosticados na mama contralateral em pacientes com carcinoma da mama ipsolateral disseminado para outros locais (BULS, BENNETT, CHAN, 1976; FUKAMI, KASSUMI, HORI, 1977; LEIS JR., 1980). FISHER et al. (1984) afirmaram que, apesar da probabilidade de ser metastático um carcinoma diagnosticado na mama contralateral numa paciente com doença disseminada, não havia qualquer motivo biológico pelo qual um segundo tumor primário não pudesse manifestar-se nesta situação. NOGUCHI et al. (1992, 1994) recomendaram a realização de análise clonal para a diferenciação entre carcinoma primário ou metastático na mama oposta.

Tumores extramamários raramente ocasionam metástases na mama. HAJDU & URBAN (1972) encontraram uma incidência de 1,5% em 4.000 cânceres operáveis da mama. A história clínica de um câncer primário detectado anteriormente pode ajudar muito no diagnóstico de metástase na mama, embora estes autores tenham verificado que a metástase, em quase um terço dos seus casos, foi a primeira manifestação clínica de uma neoplasia oculta extramamária. Eles observaram que as metástases apresentavam-se como nódulos pequenos e múltiplos nas porções superficiais da mama, principalmente no quadrante superior externo. TOOMBS & KALISHER (1977) encontraram envolvimento dos linfonodos axilares ipsolaterais em cerca da metade dos casos de metástases na mama oposta.

Os critérios para o diagnóstico de um segundo tumor primário ou de uma metástase na mama contralateral são clínicos, radiológicos e ainda anatomopatológicos. De acordo com HAAGENSEN (1971), os critérios clínicos para o diagnóstico de um segundo carcinoma primário são os seguintes:

- a) ausência de disseminação local do tumor da mama ipsolateral além da linha média;
- b) ausência de metástases a distância;
- c) presença geralmente de nódulo único na mama contralateral, no carcinoma primário, e de nódulos múltiplos na doença metastática.

EGAN (1976) indicou várias características mamográficas no diagnóstico diferencial entre um segundo carcinoma primário e uma metástase na mama oposta. O tumor primário forma nódulo solitário, com aspecto espiculado, de contornos irregulares, enquanto as metástases geralmente formam nódulos múltiplos, de contornos pouco delimitados ou relativamente circunscritos. Este autor observou a presença de microcalcificações em 35 a 40% dos tumores primários contralaterais e a ausência de microcalcificações nas metástases. Todavia, TOOMBS & KALISHER (1977) detectaram microcalcificações em metástases na mama de câncer do ovário. ROBBINS & BERG (1964) e LEIS JR. (1965, 1978) estabeleceram os critérios

anatomopatológicos para o diagnóstico de um segundo tumor primário na mama contralateral:

a) os tumores primários bilaterais ocorrem mais freqüentemente no interior do tecido glandular da mama, enquanto as metástases localizam-se preferencialmente no tecido adiposo extramamário. Os quadrantes súpero-externos são os locais mais comuns dos carcinomas bilaterais primários, já as metástases podem ocorrer além da linha média, no hemisfério medial oposto ao do carcinoma inicial;

b) o carcinoma primário da mama contralateral pode ser histologicamente diferente e mais diferenciado do que o tumor da mama ipsolateral (não é um critério absoluto);

c) o carcinoma primário da mama contralateral é freqüentemente associado com focos de carcinoma *in situ* no tecido circunjacente ao tumor invasivo, o que não ocorre na metástase.

O critério mais confiável, segundo FISHER et al. (1984), é a detecção de focos de carcinoma *in situ* na mama oposta como sendo uma marca de um segundo tumor primário, com exceção do carcinoma medular, que, por definição, nunca está associado ao carcinoma *in situ*. Outra distinção microscópica importante, segundo os

mesmos autores, é a presença de tipos histológicos diferentes em cada mama, indicando neoplasia primária bilateral. Todavia, o fato dos carcinomas de ambas as mamas apresentarem o mesmo tipo histológico não exclui a possibilidade dos dois tumores serem primários, principalmente o carcinoma ductal invasivo, que é o tipo de câncer mais freqüente na mama (ALVARENGA, 1980).

Além desses critérios, o tempo de aparecimento do tumor na mama contralateral, após a sua detecção na mama ipsilateral, pode ser importante na distinção entre neoplasia primária e metastática. Um tumor contralateral que ocorre mais do que cinco anos após o diagnóstico da neoplasia ipsilateral, sem qualquer evidência de recidiva local ou metástase disseminada, é, provavelmente, um segundo carcinoma primário (ROBBINS & BERG, 1964; KHAFAGY, SCHOTTENFELD, ROBBINS, 1975). Para FISHER et al. (1984), este critério não leva em consideração o conceito de metástases em dormência. Vários carcinomas, particularmente os da mama, ovário e cólon, assim como o melanoma maligno, podem mostrar esta latência no desenvolvimento de doença metastática (FISHER & FISHER, 1959).

A prevalência do carcinoma de mama contralateral metacrônico variou de 1,3% até 9%, segundo 29 trabalhos publicados na literatura, que serão mencionados a seguir. HARRINGTON (1946) relatou uma incidência de 3,4% de carcinoma subsequente contralateral em 6.000 pacientes tratadas no período de 30

anos. HUBBARD JR. (1953) encontrou uma incidência de 6,2% entre 272 pacientes, sendo que a maior parte dos carcinomas contralaterais apareceu com intervalo médio de cinco anos após o diagnóstico do tumor ipsolateral. FARROW (1956) relatou uma incidência de 3,2% entre 5.576 mulheres, com intervalo de cinco a dez anos entre os diagnósticos dos dois tumores. MORTEL & SOULE (1957) encontraram uma incidência de 3,7% em 2.945 pacientes seguidas até dez anos após o tratamento do tumor ipsolateral. ROBBINS & BERG (1964), revendo 1.500 pacientes com câncer de mama unilateral, encontraram uma incidência de 6% de carcinoma na mama contralateral, com seguimento de 20 anos.

LEWISON & NETO (1971) relataram uma incidência de 6,9% em 490 pacientes, com intervalo de seis anos entre os dois tumores, sendo 6,3% carcinomas invasivos e 0,6% carcinomas *in situ*. SLACK et al. (1973) relataram uma incidência de 1,9%, com intervalo variando entre 1 e 67 meses do aparecimento do primeiro e do segundo tumor entre 2.734 pacientes seguidas durante o período de seis anos. HERRMANN (1973) encontrou uma incidência de 6,7% entre 418 pacientes, com intervalo médio de 6,3 anos. KESSLER et al. (1976) encontraram uma incidência de 1,8% entre 967 pacientes.

BAILEY et al. (1980) relataram uma incidência de 2,4% entre 911 pacientes, com intervalo médio de três anos entre o diagnóstico de ambos os tumores,

com seguimento médio de cinco anos e oito meses. AL-JURF et al. (1981) encontraram uma incidência de 1,3% entre 5.608 mulheres, com intervalo de dez anos entre o diagnóstico dos dois tumores. WEBBER et al. (1981), estudando 191 casos de carcinomas *in situ* ipsolaterais, verificaram que 13 pacientes (6,8%) desenvolveram carcinoma contralateral subsequente, sendo 96,9% *in situ* e 3,1% invasivos, durante um seguimento médio de nove anos após o diagnóstico do primeiro tumor. MARTIN, VAN HEERDEN, GAFFEY (1982) relataram uma incidência de 3,9% de carcinoma invasivo contralateral entre 153 pacientes, com seguimento médio de três anos e seis meses.

SCHELL et al. (1982) encontraram uma incidência de 4,2% entre 2.076 pacientes nos estádios I e II, que foram seguidas durante o período de 20 anos, sendo que 58% dos segundos cânceres foram diagnosticados nos primeiros cinco anos e 83% nos primeiros dez anos. BURNS et al. (1984) encontraram uma incidência de 2,6% entre 2.231 pacientes, com intervalo de sete meses até dez anos. FISHER et al. (1984) relataram uma incidência de 4,2% entre 1.578 pacientes portadoras de carcinoma invasivo ipsolateral nos estádios I e II, com seguimento médio de nove anos e oito meses, sendo 0,5% carcinomas *in situ* e 3,7% invasivos.

WANEBO et al. (1985) encontraram uma incidência de 6,6% entre 500 pacientes, sendo que os carcinomas invasivos constituíram a maior parte dos tumores

contralaterais. ADAMI, BERGSTRÖM, HANSEN (1985) relataram uma incidência de 4,8% entre 1.350 pacientes. MICHOWITZ et al. (1985) encontraram uma incidência de 5,4% entre 1.215 mulheres. PRESSMAN (1986) relatou uma incidência de 6,2% entre 651 pacientes. ROSEN et al. (1989) encontraram a maior incidência de carcinoma bilateral metacrônico, que foi de 9% entre 610 pacientes portadoras de tumores pequenos (T1) da mama ipsolateral, com seguimento médio de 18,2 anos. Entre os carcinomas contralaterais, 13% eram *in situ* e 87% invasivos.

GÜLAY et al. (1990) relataram uma incidência de 3,3% entre 1.182 mulheres portadoras de câncer ipsolateral, com intervalo médio de sete anos entre o diagnóstico dos dois tumores. Entre os carcinomas contralaterais, 7,5% eram *in situ* e 92,5% invasivos. STERNS & FLETCHER (1991) relataram uma incidência de 6,4% em 727 pacientes, com intervalo médio de oito anos e cinco meses. BERNSTEIN et al. (1992) encontraram uma incidência de 2,9%. SARDI et al. (1992) relataram uma incidência de 7,6%, após um seguimento médio rigoroso de quatro anos e dois meses, entre 172 pacientes tratadas com nodulectomia, axilectomia e radioterapia para carcinoma da mama ipsolateral. WALT, SIMON, SWANSON (1992), revendo 250 casos consecutivos de carcinoma lobular *in situ*, com seguimento médio de sete anos e sete meses, após o tratamento cirúrgico da mama ipsolateral, verificaram que 37 pacientes (14,8%) tiveram carcinomas na mama oposta, sendo 9,6% *in situ* e 5,2% invasivos.

BRENNER et al. (1993) encontraram uma incidência de 2,6% entre 9.585 pacientes. GOGAS et al. (1993) relataram uma incidência de 4,2% em 1.332 pacientes, com intervalo médio de nove anos e nove meses entre o aparecimento dos dois tumores. HEALEY et al. (1993) definiram o carcinoma bilateral metacrônico como sendo a ocorrência de um carcinoma na mama contralateral mais de um mês após o diagnóstico do câncer na mama ipsilateral e antes do desenvolvimento de recidiva local ou metástase a distância. Eles relataram uma incidência de 5,9% de carcinoma contralateral entre 1.624 mulheres tratadas com cirurgia conservadora e radioterapia na mama ipsilateral. Entre os tumores contralaterais, 14,5% eram constituídos por carcinomas *in situ* e 85,5% por carcinomas invasivos. BRÖET et al. (1995) encontraram uma incidência de 5,9% entre 4.747 mulheres portadoras de carcinoma invasivo ipsilateral, estágio clínico I a IIIa, com um tempo médio de seguimento de seis anos e oito meses.

A incidência do carcinoma bilateral sincrônico varia de acordo com a presença ou não de lesões suspeitas na mama oposta, tanto clínica como radiologicamente. URBAN (1969), efetuando 110 biópsias na mama contralateral, sem qualquer alteração clínica, através da remoção do quadrante superior externo ou do quadrante da imagem em espelho do câncer conhecido da mama ipsilateral, que ele denominou de “random or blind biopsy” (biópsia ao acaso ou às cegas), detectou 10% de carcinomas, sendo 7,2% *in situ* e 1,8% invasivos. De 229 biópsias com

alterações mínimas na mama oposta, geralmente consideradas como características de doença fibrocística, ele encontrou carcinomas em 16,5% dos casos, sendo 10% *in situ* e 6,5% invasivos. URBAN, PAPACHRISTOU, TAYLOR (1977) aumentaram a casuística anterior através da realização de três tipos de biópsias na mama contralateral simultaneamente ao tratamento cirúrgico do câncer ipsolateral. De 301 biópsias ao acaso ou às cegas, foram encontrados 7,6% de carcinomas contralaterais, tendo sido 6% *in situ* e 1,6% invasivos. De 625 biópsias com alterações mínimas (pacientes com espessamentos ou densidades mínimas duvidosas), foram detectados carcinomas contralaterais em 11,8% dos casos, sendo 7% *in situ* e 4,8% invasivos. De 28 biópsias com sinais positivos na mama oposta, tanto por exame físico como pela mamografia, foram encontrados carcinomas em 78,5% dos casos, sendo 71,4% invasivos e 7,1% *in situ*.

LEIS JR. (1965, 1971), efetuando 91 mastectomias simples profiláticas retardadas (após seis meses da mastectomia por câncer da mama ipsolateral) em pacientes assintomáticas, com exame físico e mamografia negativos na mama oposta, porém no grupo de alto risco, encontrou carcinomas não suspeitados em 17,5% dos casos, sendo 12% *in situ* e 5,5% invasivos, além de 15% dos casos com atipia citológica. LEWISON & NETO (1971), estudando 490 casos de câncer de mama unilateral, encontraram uma incidência de 1,7% de carcinoma bilateral primário simultâneo em pacientes com alterações ao exame físico da mama oposta.

DONEGAN & PEREZ-MESA (1972) realizaram biópsia ao acaso do quadrante superior externo contralateral ou do quadrante que correspondia à localização do câncer ipsolateral (biópsia da imagem em espelho) por ocasião do tratamento cirúrgico do primeiro tumor (biópsia simultânea) ou com intervalo de até 24 meses após a primeira mastectomia (biópsia retardada). Foram avaliadas 20 pacientes portadoras de carcinoma lobular ipsolateral, cujas biópsias detectaram uma incidência de 35% de carcinomas na mama oposta, sendo 25% *in situ* e 10% invasivos.

FENIG et al. (1975), efetuando biópsia da imagem em espelho na mama oposta de 314 pacientes portadoras de carcinoma ipsolateral, encontraram 7,3% de tumores malignos contralaterais, sendo 43,4% carcinomas lobulares *in situ*, 34,8% carcinomas ductais, 17,4% carcinomas mistos e 4,4% linfoma não-Hodgkin. KING, TERZ, LAWRENCE JR. (1976) efetuaram biópsias do quadrante superior externo e do quadrante da imagem em espelho da mama oposta, clínica e radiologicamente normal, de 109 pacientes com câncer potencialmente curável da mama ipsolateral e detectaram 4,5% de carcinomas, sendo 3,6% *in situ* e 0,9% invasivo. ANDERSEN & MUCHARDT (1979), realizando biópsias ao acaso da mama oposta clinicamente normal, que consistiu na retirada de cerca de 75% do quadrante superior externo, simultaneamente ao tratamento cirúrgico de 170 pacientes portadoras de carcinoma invasivo ou *in situ* da mama ipsolateral, encontraram 5,9% de carcinomas contralaterais.

BAILEY et al. (1980), estudando 911 casos consecutivos de câncer ipsolateral, encontraram 1,8% de carcinomas bilaterais sincrônicos, que foram detectados por alterações ao exame clínico e/ou radiológico. SCHELL et al. (1982), estudando 2.076 pacientes com câncer de mama unilateral nos estádios I e II, verificaram que 37 pacientes (1,8%) tiveram carcinoma bilateral sincrônico com alterações clínicas e/ou radiológicas na mama oposta. MARTIN et al. (1982) realizaram biópsias da imagem em espelho na mama oposta em 100 pacientes com câncer da mama ipsolateral por ocasião do tratamento cirúrgico. Não havia lesões clínicas ou radiológicas aparentes na mama contralateral. Duas biópsias (2%) demonstraram carcinoma ductal invasivo na mama oposta, ambos no estágio I, bilateralmente, e cinco pacientes (5%) tiveram hiperplasia ductal atípica. BURNS et al. (1984), estudando 2.231 pacientes com carcinoma de mama unilateral nos estádios I, II ou III, encontraram 2,2% de carcinoma bilateral sincrônico diagnosticado através da biópsia de área suspeita clínica e/ou radiologicamente. CHAUDARY et al. (1984) relataram uma incidência de 3% de carcinoma bilateral sincrônico.

MICHOWITZ et al. (1985) encontraram uma incidência de 0,7% de carcinoma bilateral sincrônico com alterações clínicas na mama oposta. WANEBO et al. (1985) efetuaram biópsia da mama oposta em 62 pacientes portadoras de câncer ipsolateral e encontraram um total de 13 pacientes (21%) com carcinomas contralaterais, sendo 9,7% *in situ* e 11,3% invasivos. Estas 62 pacientes foram

divididas em dois grupos. De 14 pacientes com lesões suspeitas clínica e/ou mamograficamente, a biópsia revelou seis carcinomas na mama oposta, contribuindo com 9,7% de todos os carcinomas bilaterais sincrônicos. De 48 pacientes sem alterações aos exames clínico e/ou radiológico na mama oposta, a biópsia consistiu na ressecção do quadrante superior externo, às vezes incluindo o segmento medial do complexo de ductos subareolares, com a detecção de sete carcinomas, contribuindo com 11,3% de todos os tumores bilaterais sincrônicos.

TULUSAN et al. (1985) efetuaram biópsia da mama oposta em 505 pacientes portadoras de câncer da mama ipsolateral e encontraram um total de 105 pacientes (20,8%) com carcinomas simultâneos, sendo 66 (13,1%) *in situ* e 39 (7,7%) invasivos. Outras 52 pacientes (10,3%) tiveram mastopatia proliferativa atípica do lado contralateral. Estas 505 pacientes também foram divididas em dois grupos. Nas pacientes com sinais clínicos e/ou radiológicos positivos ou suspeitos na mama oposta, a biópsia dirigida contribuiu com 15,8% de todos os tumores bilaterais sincrônicos ou com 32,5% dos carcinomas simultâneos com alterações na mama contralateral. Nas pacientes sem alterações aos exames clínico e/ou radiológico, a biópsia consistiu na ressecção do quadrante superior externo da mama oposta e contribuiu com 4,9% de todos os tumores bilaterais sincrônicos ou com 8,5% dos carcinomas simultâneos sem alterações na mama contralateral.

PRESSMAN (1986), efetuando biópsia da mama oposta em 258 pacientes com menos de 65 anos, com axila clinicamente negativa e nos estádios clínicos I e II, detectou 43 carcinomas bilaterais simultâneos com uma incidência total de 16,7%, sendo 4,3% com lesões suspeitas e 12,4% sem alterações na mama oposta. MASCAREL et al. (1986) encontraram 34% de carcinomas, predominantemente *in situ*, em 41 espécimes de mamoplastias de redução na mama contralateral. BELLER et al. (1986), efetuando mastectomia subcutânea radical modificada profilática na mama oposta, retirando cerca de 95% do tecido glandular, com conservação do mamilo, aréola e pele, por ocasião do tratamento cirúrgico de 365 pacientes portadoras de câncer ipsolateral, encontraram um total de 13% de carcinomas contralaterais, sendo 7,8% *in situ*, 4,1% invasivos e 1,1% metastáticos. Somente um terço dos cânceres na mama oposta tinham sinais clínicos ou mamográficos suspeitos.

BAKER & KUHAJDA (1989), estudando 86 pacientes com carcinoma lobular invasivo ipsolateral, verificaram que dez pacientes (11%) tiveram carcinomas bilaterais simultâneos detectados por exame físico ou mamografia, sendo sete carcinomas ductais invasivos e três carcinomas lobulares invasivos. Além disso, 7,8% das pacientes sobreviventes desenvolveram um carcinoma invasivo contralateral, com uma média de 12 anos de seguimento após o tratamento cirúrgico da mama ipsolateral. Em comparação, 167 pacientes com carcinoma ductal, tratadas durante o

mesmo período de tempo, tiveram uma incidência de 1,8% de carcinoma bilateral sincrônico e a mesma incidência de câncer metacrônico (7%).

HOFFMAN (1990), efetuando 59 mastectomias profiláticas na mama oposta, sem sinais clínicos ou radiológicos suspeitos, detectou nove carcinomas (15%), sendo 12% *in situ* e 3% invasivos. O mesmo autor, realizando mastectomia contralateral com sinais clínicos e/ou radiológicos suspeitos, encontrou carcinoma em 31 pacientes (61%). RINGBERG et al. (1991) estudaram dois grupos de pacientes. No grupo A, foram avaliadas 46 pacientes portadoras de carcinomas invasivos ipsolaterais com a realização de mastectomia subcutânea contralateral por ocasião da reconstrução mamária e os autores encontraram 52% de carcinomas, sendo 43,4% *in situ* e 8,6% invasivos. No grupo B, foram estudadas 52 pacientes portadoras de carcinomas *in situ* ipsolaterais da mesma maneira que o grupo A e foram encontrados 48% de carcinomas contralaterais, sendo 46,1% *in situ* e 1,9% invasivos.

SMITH et al. (1992), efetuando biópsias às cegas na mama contralateral, que consistiram na ressecção do quadrante superior externo ou do mesmo quadrante da imagem em espelho da doença primária, por ocasião do tratamento cirúrgico de 95 pacientes portadoras de câncer ipsolateral, encontraram uma incidência de 5,3% de carcinoma bilateral sincrônico, sendo 3,2% *in situ* e 2,1% invasivo. SIMKOVICH et al. (1993), estudando 275 pacientes com carcinoma lobular

invasivo ipsolateral, efetuaram biópsias da mama oposta em 130 pacientes (47%), que foram divididas em dois grupos. De 108 biópsias ao acaso, foram encontrados 26% de carcinomas contralaterais, sendo 16% *in situ* e 10% invasivos. De 22 biópsias dirigidas por alterações ao exame físico e/ou mamografia, foram encontrados 54,5% de carcinomas contralaterais, sendo 23,0% *in situ* e 31,5% invasivos. LEE et al. (1995), estudando 419 mulheres com carcinoma lobular invasivo ipsolateral, encontraram 36 (8,6%) cânceres na mama contralateral, sendo 23 (5,5%) sincrônicos e 13 (3,1%) metacrônicos. Doze pacientes com tumores sincrônicos apresentaram alterações clínicas e/ou radiológicas na mama oposta. Os autores efetuaram biópsias ao acaso e mastectomias profiláticas contralaterais em 105 pacientes e detectaram 11 (10,5%) carcinomas, sendo sete (6,7%) *in situ* e quatro (3,8%) invasivos.

Mulheres com carcinoma ipsolateral têm risco aumentado de desenvolver câncer na mama oposta (FARROW, 1956; ROBBINS & BERG, 1964; LEWISON & NETO, 1971). O risco para o desenvolvimento de um carcinoma metacrônico é cerca de 1% por ano após o tratamento cirúrgico local da mama ipsolateral (LEIS JR., 1980; FISHER et al., 1984), enquanto o risco de carcinoma bilateral sincrônico varia de 0,2% a 2% (WANEBO et al., 1985; HAAGENSEN, 1986). O risco relativo de um câncer desenvolver-se na mama contralateral é sempre maior do que o risco dele desenvolver-se na primeira mama na população feminina geral, variando de acordo com os diversos autores: 2,4 vezes (PRIOR &

WATERHOUSE, 1981), quatro a sete vezes (ROBBINS & BERG, 1964; CHAUDARY et al., 1984), 2,9 vezes (ADAMI, BERGSTRÖM, HANSEN, 1985) e 18 vezes (NIELSEN, CHRISTENSEN, ANDERSEN, 1986).

O risco de desenvolver um segundo câncer primário na mama oposta aumenta com o seguimento mais longo das pacientes. ROBBINS & BERG (1964) calcularam o risco médio como sendo 0,7% por ano, muito bem distribuído sobre o período de 20 anos de seguimento das pacientes. Outros estudos, em vários tipos diferentes de populações, chegaram geralmente às mesmas conclusões.

O risco de carcinomas subseqüentes na mama contralateral foi relatado como sendo de 0,71% (HANKEY et al., 1983), 0,76% (CHAUDARY et al., 1984), 0,64% (BURNS et al., 1984) e 0,53% (STORM & JENSEN, 1986) por ano. HEALEY et al. (1993) verificaram que o risco absoluto do carcinoma da mama contralateral foi 3,3% ($\pm 0,9\%$) em cinco anos e 7,0% ($\pm 1,8\%$) aos dez anos. O risco médio anual para o desenvolvimento de carcinoma contralateral foi de 7,1 por 1.000 mulheres (ROBBINS & BERG, 1964) e de 6,8 por 1.000 mulheres (HEALEY et al., 1993). BRÖET et al. (1995) encontraram um risco absoluto de carcinoma contralateral de $4,1 \pm 0,3\%$ aos cinco anos, e o índice anual de incidência aumentou lentamente, enquanto o risco de recidiva local e metástases diminuiu após o quarto ano.

Vários fatores de risco para o desenvolvimento de câncer na mama oposta têm sido relatados. Estes fatores podem ser divididos em clínicos, terapêuticos e anatomopatológicos.

1. Fatores Clínicos

a) Fatores reprodutivos: vários autores demonstraram que nenhum dos fatores reprodutivos, como a menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade ou idade avançada na primeira gestação a termo, foram considerados como sendo relacionados significativamente com risco aumentado de carcinoma primário na mama contralateral (NIELSEN et al., 1986; HORN & THOMPSON, 1988; SMITH et al., 1992; GOGAS et al., 1993). Por outro lado, BURNS et al. (1984) mostraram uma associação significativa entre o desenvolvimento de câncer bilateral da mama e uma idade maior da paciente ao nascimento do primeiro filho, além de um intervalo maior entre a menarca e este nascimento.

b) Idade: vários estudos demonstraram que, quanto mais jovem for a paciente na época do diagnóstico do câncer da mama ipsolateral, maior será o risco relativo para um segundo carcinoma primário da mama contralateral (HANKEY et al., 1983; HAAGENSEN, 1986). Nestes estudos, mulheres abaixo de 45 anos de idade tiveram um risco aumentado, que foi cerca de três vezes maior do que o das mulheres acima de 55 anos. SLACK et al. (1973) e CHAUDARY et al. (1984)

relataram que as pacientes abaixo de 40 anos tiveram uma alta incidência de um segundo câncer primário na mama oposta. Para ADAMI et al. (1985), este risco é maior em mulheres abaixo de 50 anos. ROBBINS & BERG (1964) verificaram que o risco relativo para um segundo câncer primário contralateral foi cinco vezes maior do que o da população feminina geral, sendo dez vezes maior para mulheres com menos de 50 anos e duas vezes maior para mulheres acima de 70 anos na época do diagnóstico do câncer ipsolateral. Todavia, outros estudos não demonstraram relação entre a idade da paciente e o desenvolvimento de câncer na mama contralateral (FISHER et al., 1984; NIELSEN et al., 1986; HORN & THOMPSON, 1988).

c) História familiar de câncer de mama: uma história familiar de carcinoma de mama pode estar associada com maior incidência de carcinoma bilateral (ANDERSON, 1971; HARRIS, LYNCH, GUIRGIS, 1978; ANDERSON & BADZIOCH, 1985; GOGAS et al., 1993), embora outros estudos não concordem com esta afirmativa (BAILEY et al., 1980; ADAMI et al., 1985). HORN & THOMPSON (1988) verificaram que uma história familiar de câncer de mama, em qualquer grau de parentesco (primeiro ou segundo grau), é fortemente associada com o risco de desenvolvimento de carcinoma contralateral, principalmente em mulheres jovens. SMITH et al. (1992) não encontraram associação entre história familiar de câncer de mama e risco de carcinoma primário simultâneo na mama oposta. BERNSTEIN et al.

(1992) concluíram que uma história familiar de câncer de mama, endométrio ou ovário é fortemente relacionada ao desenvolvimento de câncer na mama contralateral.

2. Fatores Terapêuticos

a) Radioterapia: a irradiação é um fator de risco conhecido para câncer de mama (MacMAHON, COLE, BROWN, 1973; COLE, 1980) e há evidências de um período latente de pelo menos cinco a 15 anos entre a exposição à radioterapia e o desenvolvimento do câncer de mama (BARAL, LARSSON, MATTSSON, 1977; BOICE JR. & MONSON, 1977; LAND, 1980). O risco de desenvolvimento de um segundo câncer na mama oposta, relacionado ao tratamento actínico do primeiro câncer da mama ipsilateral, foi sugerido por HANKEY et al. (1983). Alguns estudos relataram um risco relativo aumentado para desenvolvimento de câncer na mama contralateral em mulheres jovens expostas à irradiação (FRAASS, ROBERTSON, LICHTER, 1985; BOICE JR. et al., 1992). Por outro lado, os resultados de McCREDIE et al. (1975); de BURNS et al. (1984); de SCHELL et al. (1982) e de STORM et al. (1992) permitem afirmar que o tratamento actínico da primeira mama não afeta a incidência do carcinoma metacrônico contralateral.

b) Quimioterapia e hormonoterapia: vários estudos que usaram quimioterapia combinada para o tratamento do câncer da mama ipsilateral, com seguimento médio de três a 14 anos, não mostraram uma incidência aumentada de

carcinoma contralateral em comparação com os controles cirúrgicos (HOLDENER, NISSEN-MEYER, BONADONNA, 1984; HERRING et al., 1986). NIELSEN et al. (1986) verificaram que a terapêutica estrogênica e o tratamento com agentes antiláblicos e/ou antiestrogênicos não tiveram qualquer valor previsível em relação a maior incidência de câncer na mama oposta.

BRÖET et al. (1995) verificaram que a quimioterapia adjuvante foi significativamente protetora contra o desenvolvimento de câncer na mama contralateral, diminuindo o risco pela metade. Resultados semelhantes já haviam sido relatados em vários estudos com seguimento adequado (HORN & THOMPSON, 1988; LAVEY, EBY, PROSNITZ, 1990; BERNSTEIN et al., 1992). Da mesma maneira, a hormonoterapia também diminuiu o risco de carcinoma contralateral (FISHER et al., 1984; HORN & THOMPSON, 1988; RUTQVIST et al., 1991; EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP, 1992). MASON et al. (1993) efetuaram mamografias em 703 mulheres com câncer ipsilateral e verificaram a presença de carcinoma contralateral em 2,9% de 1.980 pacientes que não receberam endocrinoterapia e em 1,1% de 374 mulheres que receberam tratamento hormonal adjuvante. Para estes autores, o uso de terapia adjuvante com antiestrógenos em mulheres pós-menopausadas com câncer de mama reduz significativamente o risco de câncer na mama contralateral.

3. Fatores Anatomopatológicos

a) Tamanho do tumor, estado axilar e estágio do câncer ipsolateral: vários estudos relatam que o estágio do primeiro carcinoma, refletindo o tamanho do tumor e/ou o estado dos linfonodos axilares, é diretamente relacionado ao risco de bilateralidade (HANKEY et al., 1983; FISHER et al., 1984; STORM & JENSEN, 1986). Por outro lado, HEALEY et al. (1993) verificaram que o estágio mais avançado do tumor ipsolateral foi associado com risco maior de desenvolvimento de câncer contralateral, fato não relatado anteriormente e sem explicação pelos autores. GOGAS et al. (1993), BRÖET et al. (1995) não encontraram diferença significativa no tamanho do tumor e estado dos linfonodos axilares entre casos unilaterais e o primeiro e o segundo tumores primários.

b) Localização do tumor ipsolateral: a localização simétrica dos tumores bilaterais (o carcinoma contralateral encontrado simetricamente localizado ao carcinoma ipsolateral) foi relatada por vários autores (URBAN, 1967; WATANATTITAN & RAM, 1974; SEARS et al., 1976; GÜLAY et al., 1990). O quadrante superior externo foi o local mais comum do aparecimento do câncer na mama, principalmente para o carcinoma contralateral (SLACK et al., 1973; SCHELL et al., 1982; GÜLAY et al., 1990).

c) Tipo histológico do tumor ipsilateral: uma associação entre carcinoma lobular *in situ* e invasivo com maior risco de desenvolvimento de câncer na mama oposta tem sido relatada por numerosos investigadores (ASHIKARY et al., 1973; WHEELER & ENTERLINE, 1976; KESSLER et al., 1976; LESSER, ROSEN, KINNE, 1982; FISHER et al., 1984; HISLOP et al., 1984; HORN, THOMPSON, SCHWARTZ, 1987; ROSEN et al., 1989; GÜLAY et al., 1990; HEALEY et al., 1993). WEBBER et al. (1981), estudando o desenvolvimento de carcinoma metacrônico numa população de pacientes com carcinoma *in situ* ipsilateral, relataram um risco relativo de 1,85 para o carcinoma ductal *in situ* (quatro carcinomas observados, sendo 2,16 esperados) e de 6,85 para o carcinoma lobular *in situ* (sete observados, sendo 1,07 esperados).

SIMKOVICH et al. (1993), avaliando 275 pacientes mastectomizadas por carcinoma lobular invasivo, verificaram que 130 (47%) foram submetidas a biópsias na mama oposta: de 22 biópsias dirigidas por alterações na mamografia ou exame físico, 7 (32%) revelaram carcinomas invasivos e 1 (5%) mostrou carcinoma ductal *in situ*; de 108 biópsias ao acaso, 11 (10%) revelaram carcinomas invasivos não suspeitados clinicamente e mais 7 (6%) tiveram carcinoma ductal *in situ*. Nas pacientes com biópsia ao acaso da mama oposta, a presença de carcinoma invasivo multicêntrico, definido como a detecção de mais de um foco de carcinoma invasivo

ao exame macroscópico da mama ipsolateral, teve um valor previsível positivo na biópsia contralateral (24% para doença multicêntrica em comparação com 5% para doença unicêntrica). BRÖET et al. (1995) também relataram que a histologia lobular do tumor ipsolateral foi associada com um risco aumentado de desenvolvimento de câncer contralateral. Outros investigadores encontraram uma associação entre o carcinoma tubular ipsolateral e uma maior incidência de câncer na mama contralateral (TAYLOR & NORRIS, 1970; LAGIOS, ROSE, MARGOLIN, 1980; FISHER et al., 1984).

d) Multicentricidade ou multifocalidade: não há uniformidade na literatura com relação à definição dos termos multifocal e multicêntrico, que têm sido usados, geralmente, como sinônimos para designarem a condição geral onde, tanto o mastologista como o patologista, podem definir a presença de dois ou mais tumores aparentemente distintos na mesma mama. Eles podem resultar da extensão ou metástases de um tumor único ou podem representar eventos neoplásicos independentes (DAWSON, 1993). TAVASSOLI (1992) usou o termo multifocal para se referir à presença de mais de um foco de carcinoma *in situ* ou invasivo numa biópsia menor do que 5cm no seu maior diâmetro. A designação de multicêntrico é usada para uma lesão separada de um foco semelhante em outro local da biópsia ou da mama por uma distância de 5cm da borda ou da periferia das lesões em referência. Na maioria dos casos, esta definição de multicentricidade implica na presença de

lesões em quadrantes diferentes. Já na multifocalidade, os carcinomas *in situ* ou invasivos estariam restritos a um quadrante da mama, nas proximidades do tumor dominante. A frequência de multicentricidade na literatura varia de 9% a 75% (GALLAGER & MARTIN, 1969; FISHER et al., 1975). ANASTASSIADES et al. (1993), estudando 366 mastectomias radicais modificadas, encontraram 49,1% de tumores multicêntricos. Vários autores verificaram que a multicentricidade do câncer ipsolateral é outro fator implicado no aumento da possibilidade do aparecimento de um carcinoma contralateral (ROBBINS & BERG, 1964; LEIS JR., 1980; MARTIN et al., 1982; LESSER et al., 1982; FISHER et al., 1984; PRESSMAN, 1986; HEALEY et al., 1993; GOGAS et al., 1993; SIMKOVICH et al., 1993).

e) Lesões benignas da mama: vários investigadores relataram a associação entre a doença benigna da mama ipsolateral ou contralateral e o risco levemente aumentado de desenvolvimento de câncer na mama oposta (FISHER et al., 1984; TULUSAN et al., 1985; WANEBO et al., 1985; HORN & THOMPSON, 1988; ROSEN et al., 1989). A terminologia usada para designar estas lesões foi muito variada, tendo havido preferência para o termo genérico de doença fibrocística. DUPONT & PAGE (1985) usaram as denominações de lesões (alterações) proliferativas e não-proliferativas. A frequência destas lesões em biópsias da mama foi relatada como sendo, para as hiperplasias epiteliais atípicas, de 1,5% (ALVARENGA, 1980), 3,6% (DUPONT & PAGE, 1985) e 3,8% (BODIAN et al.,

1993); para as lesões epiteliais proliferativas sem atipias, de 25,3%, 26,7% e 80,6%, respectivamente; para as alterações não-proliferativas, de 73,2%, 69,7% e 15,5%, respectivamente. Estudos recentes relacionados à associação entre doenças benignas da mama e o desenvolvimento de carcinoma invasivo subsequente têm focalizado as lesões epiteliais proliferativas detectadas em material de biópsia. O risco relativo destas lesões para o desenvolvimento de carcinoma invasivo, comparado com o risco relativo da população geral, foi calculado por DUPONT & PAGE (1985) e TAVASSOLI & NORRIS (1990). Para estes autores, as alterações não-proliferativas não oferecem qualquer risco ($RR=0,89$); as lesões proliferativas sem atipias (hiperplasias epiteliais típicas e adenose esclerosante) têm um risco de cerca de duas vezes maior ($RR=1,9$ e $1,7$, respectivamente); as lesões proliferativas com atipias têm um risco 4,5 vezes maior do que a população feminina geral ($RR=4,5$), aumentando para 6,6 vezes se estiverem associadas com a adenose esclerosante. A história familiar de câncer de mama aumenta o risco destas lesões para 2,7 vezes nas hiperplasias sem atipias e para 11 vezes nas hiperplasias atípicas.

LONDON et al. (1992) verificaram risco relativo de 3,7 para hiperplasia atípica, 1,6 para lesões proliferativas sem atipias e 1 para alterações não-proliferativas. O risco absoluto, ou seja, o risco de desenvolvimento do carcinoma invasivo que uma paciente portadora de qualquer uma destas lesões apresenta durante um determinado

período da sua vida, também foi calculado por DUPONT & PAGE (1985) e TAVASSOLI & NORRIS (1990). As alterações não-proliferativas têm um risco de 2% em 15 anos (DUPONT & PAGE, 1985) e nenhum risco (TAVASSOLI & NORRIS, 1990); as lesões epiteliais proliferativas sem atipias oferecem um risco de 4% em 15 anos (DUPONT & PAGE, 1985) e 2,6% em 14,3 anos (TAVASSOLI & NORRIS, 1990); as hiperplasias atípicas apresentam um risco de 8% em 15 anos (DUPONT & PAGE, 1985) e 9,8% em 9,3 anos, aumentando para 17% no mesmo período, quando associadas com a adenose esclerosante (TAVASSOLI & NORRIS, 1990). A história familiar de câncer da mama aumenta o risco para 20% em 15 anos (DUPONT & PAGE, 1985).

A freqüência das hiperplasias atípicas na mama contralateral sem alterações clínicas e/ou radiológicas, em material de biópsia, foi relatada como sendo de 10% (URBAN et al., 1977), 5% (MARTIN et al., 1982) e 9% (TULUSAN et al., 1985; PRESSMAN, 1986). Em espécimes provenientes de mastectomias subcutâneas ou mastectomias simples contralaterais, em pacientes portadoras de câncer ipsolateral, a freqüência das hiperplasias atípicas foi relatada como sendo de 15% (LEIS JR., 1971) e 30% (BELLER et al., 1986). Em estudos de autópsias de mamas presumivelmente normais, a freqüência das hiperplasias atípicas foi de 4,3% (KRAMER & RUSH JR., 1963, 1973) e 3,9% (NIELSEN, JENSEN, ANDERSEN, 1986). Por outro lado, NIELSEN et al. (1986), estudando autópsias de 84 mulheres

com carcinoma da mama ipsolateral, encontraram uma associação íntima do carcinoma contralateral com doença fibrocística na mesma mama (70% dos casos), comparando com 19% de doença fibrocística detectada na mama contralateral sem um segundo carcinoma.

A frequência das lesões epiteliais proliferativas sem atipias e das alterações não-proliferativas contralaterais é mais difícil de ser avaliada devido a grande variedade da terminologia usada pelos autores. FENIG et al. (1975) encontraram 42,6% de doença fibrocística, 15,8% de mastopatia fibrosa, 4,4% de hiperplasia lobular e 19,4% de outras alterações benignas. TULUSAN et al. (1985) encontraram 82% de lesões benignas e BELLER et al. (1986) detectaram 57%. HOFFMAN (1990) encontrou 22% de lesões epiteliais proliferativas e papilomas intraductais em mastectomias subcutâneas contralaterais, que ele designou como sendo fatores de risco adicionais.

FISHER et al. (1984) relataram que a doença fibrocística proliferativa, nas proximidades ou à distância do tumor da mama ipsolateral, foi associada com o desenvolvimento de um segundo câncer na mama oposta. HORN & THOMPSON (1988) afirmaram que a associação entre história de biópsia comprovada de doença benigna da mama antes do aparecimento do câncer na mama ipsolateral e o risco de desenvolvimento de carcinoma contralateral foi um pouco elevada e estatisticamente

significativa. NIELSEN et al. (1986) também afirmaram que, como a doença fibrocística freqüentemente é bilateral, ela é provavelmente um fator significativo na identificação de mulheres com um risco adicional de desenvolvimento do carcinoma bilateral da mama.

O aspecto mais importante relacionado ao desenvolvimento de um câncer na mama contralateral é o seu papel no prognóstico da paciente. LEWISON & NETO (1971) consideraram que o prognóstico é dependente do estágio de ambos os tumores. Se o primeiro câncer estiver em estágio avançado, a paciente estará em risco de recidiva e morte pelo câncer da mama ipsolateral. Por outro lado, se houver um intervalo longo entre os dois tumores, o risco de morte pelo primeiro câncer diminui, sendo quase que totalmente dependente do segundo carcinoma. McCREDIE et al. (1975) relataram uma melhor sobrevida para o grupo de pacientes com carcinoma bilateral metacrônico, mas somente em mulheres com menos de 50 anos na época do primeiro diagnóstico, atribuindo este fato a uma sobrevida mais longa necessária para o desenvolvimento do segundo câncer. BURNS et al. (1984) relataram que a sobrevida total e o intervalo livre de doença, a partir do diagnóstico do primeiro câncer, foram semelhantes no carcinoma unilateral e no carcinoma bilateral sincrônico, contudo os índices para o grupo com doença metacrônica foram significativamente melhores. Quando a sobrevida e o intervalo livre de doença foram calculados a partir da data do diagnóstico do segundo câncer nos casos metacrônicos,

não houve diferença significativa entre os três grupos. HAAGENSEN (1971), LEWISON & NETO (1971), SCHELL et al. (1982) e McSWEENEY & EGAN (1984) indicaram que o segundo câncer não afeta o prognóstico se for tratado adequadamente. Por outro lado, ROBBINS & BERG (1964), FARROW (1971), WATANATTITAN & RAM (1974), McCREDIE et al. (1975) e LEIS JR. (1978) afirmaram que o segundo carcinoma afeta negativamente o prognóstico. GÜLAY et al. (1990) observaram uma diminuição na sobrevida após o segundo carcinoma com o decorrer do tempo, embora tenham feito uma ressalva de que os seus dados não foram ajustados por idade. BRENNER et al. (1993) também relataram que os índices de sobrevida, após o diagnóstico do segundo câncer da mama, foram muito piores do que os índices de sobrevida após o diagnóstico de um primeiro câncer. Esta diferença foi mais acentuada quando o primeiro tumor foi diagnosticado em estágio avançado e quando o intervalo de tempo entre o diagnóstico do primeiro e do segundo tumor foi curto, o que apóia a hipótese destes autores de que ambos os cânceres atuam independentemente como fatores competidores de prognóstico.

Todos os esforços devem ser feitos para a detecção precoce do câncer na mama contralateral, através de exames clínicos freqüentes, realização periódica de mamografias e biópsias selecionadas entre o grupo de pacientes de alto risco para desenvolver câncer na mama oposta. Já são conhecidos, na literatura mundial, vários

tipos de estudos com relação à prevalência do carcinoma bilateral, além dos diversos fatores de risco implicados no desenvolvimento do câncer na mama oposta.

O nosso estudo foi motivado para avaliar a prevalência do carcinoma contralateral não suspeitado clínica e mamograficamente, através de exames macroscópicos e microscópicos cuidadosos, que podem ser realizados em qualquer Laboratório de Anatomia Patológica do Brasil. Além disso, nós procuramos verificar a existência de indicadores na mama ipsolateral que auxiliassem na previsão, não só da presença do câncer contralateral, como também do aspecto histológico da mama oposta no momento do tratamento cirúrgico local da primeira mama. Quando iniciamos este trabalho, tínhamos em mente uma grande interrogação: será que o estudo detalhado da área não-tumoral da mama ipsolateral poderá dar indicações a respeito do aspecto histológico da mama contralateral e, conseqüentemente, será que poderemos inferir que a mama oposta, apesar de ser “normal”, clínica e radiologicamente, poderá ter lesões histológicas que, apesar de benignas, são consideradas, atualmente, como de alto risco para o desenvolvimento de carcinoma invasivo, baseando-se na presença destas mesmas lesões histológicas na mama ipsolateral?

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar a prevalência simultânea do carcinoma, das lesões epiteliais proliferativas e das alterações não-proliferativas na mama contralateral, em pacientes portadoras de câncer da mama ipsolateral.

2.2. Objetivos Específicos

2.2.1. Avaliar a influência da idade das pacientes na presença simultânea do carcinoma e das mesmas lesões benignas na mama contralateral.

2.2.2. Avaliar a influência do tamanho do tumor, estado axilar e estágio patológicos da mama ipsolateral, na presença simultânea do carcinoma, das lesões epiteliais proliferativas e das alterações não-proliferativas na mama contralateral.

- 2.2.3.** Avaliar a influência do tipo histológico do tumor da mama ipsolateral na presença simultânea do carcinoma e das mesmas lesões benignas na mama contralateral.
- 2.2.4.** Avaliar a influência da presença do carcinoma *in situ* e invasivo, assim como dos carcinomas ductais e lobulares da mama ipsolateral, na presença simultânea dos mesmos tumores na mama contralateral.
- 2.2.5.** Avaliar a influência da multifocalidade do câncer da mama ipsolateral na presença simultânea do carcinoma, das lesões epiteliais proliferativas e das alterações não-proliferativas na mama contralateral.
- 2.2.6.** Avaliar a influência das lesões epiteliais proliferativas típicas e atípicas, bem como das alterações não-proliferativas da mama ipsolateral, na presença simultânea das mesmas lesões na mama contralateral.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo clinicopatológico analítico.

3.2. Critérios de Seleção

O presente estudo foi realizado em pacientes portadoras de carcinoma de mama em todos os estadiamentos, excluindo-se o estágio IV, sendo submetidas à biópsia da mama contralateral simultaneamente ao tratamento cirúrgico da mama ipsolateral no período compreendido entre 2 de janeiro de 1981 e 17 de março de 1994.

Durante esse período, 1.545 pacientes foram operadas para tratamento de câncer de mama e todos os espécimes foram estudados no Instituto de Patologia de Campinas. Um total de 267 pacientes foram submetidas à biópsia simultânea da mama oposta e 207 foram incluídas neste estudo.

- **Critérios de Inclusão**

Mulheres com diagnóstico clínico, mamográfico e/ou histopatológico de carcinoma *in situ* ou invasivo da mama ipsolateral:

- de qualquer idade;
- em estádios patológicos de 0 a III (ANEXO 3);
- sem evidências de alterações clínicas e/ou mamográficas na mama contralateral;
- que foram submetidas a biópsias ao acaso da mama oposta ou a mastectomias subcutâneas bilaterais.

- **Critérios de Exclusão**

- Sessenta mulheres com alterações clínicas e/ou radiológicas da mama contralateral, cujas biópsias revelaram 23 carcinomas (38,3%) e 37 lesões benignas (61,7%).

- Vinte e seis mulheres com carcinoma de mama bilateral metacrônico.
- Cinco mulheres com carcinoma metastático na mama oposta.
- Dezesete mulheres que foram submetidas à mamoplastia de redução da mama contralateral (dez simultâneas e sete não-simultâneas).
- Onze mulheres que foram submetidas a biópsias benignas não-simultâneas da mama oposta.

3.3. Variáveis e Conceitos

3.3.1. Variáveis Independentes

- Idade (em anos completos): no momento do diagnóstico de câncer da mama ipsolateral.
- Tamanho do tumor da mama ipsolateral: medido na peça cirúrgica do seguinte modo:
 - ≤ 2 cm: até 2cm no seu maior diâmetro.
 - 2,1cm - 5cm: diâmetro maior variando entre 2,1cm e 5cm.
 - $> 5,1$ cm: diâmetro maior acima de 5,1cm.

- Estado axilar ipsolateral: avaliado na peça cirúrgica, do seguinte modo:

0: axila negativa.

1 a 3: metástase de carcinoma para um a três linfonodos.

4 ou +: metástases para quatro ou mais linfonodos.

- Estádio patológico do tumor da mama ipsolateral: padronizado pelo “American Joint Committee” e pela “International Union Against Cancer” (HERMANEK & SOBIN, 1987; BEAHR et al., 1988) (ANEXO 3).

- Tipo histológico do carcinoma da mama ipsolateral: classificado segundo a Organização Mundial da Saúde (AZZOPARDI, 1981) (ANEXO 1).

- Multifocalidade do carcinoma da mama ipsolateral: presença de múltiplos focos de carcinoma *in situ* na periferia ou a distância do tumor invasivo. Critérios histológicos para o diagnóstico de carcinoma *in situ*, segundo PAGE, ANDERSON, ROGERS (1988) e TAVASSOLI (1992) (ANEXO 2).

- Lesões epiteliais proliferativas e alterações não-proliferativas da mama ipsolateral, classificadas segundo COULSON (1988) (ANEXO 1). Critérios histológicos para o diagnóstico destas lesões segundo PAGE et al. (1988) e TAVASSOLI (1992) (ANEXO 2).

3.3.2. Variáveis Dependentes

- Carcinoma na mama contralateral: classificado segundo a Organização Mundial da Saúde (AZZOPARDI, 1981) (ANEXO 1).

- Lesões epiteliais proliferativas e alterações não-proliferativas na mama contralateral: classificadas segundo COULSON (1988) (ANEXO 1). Critérios histológicos para o diagnóstico destas lesões segundo PAGE et al. (1988) e TAVASSOLI (1992) (ANEXO 2).

3.4. Tamanho da Amostra

O tamanho da amostra foi representativo da população de pacientes estudadas, em relação ao número de casos, pois trata-se de uma amostra aleatória, não intencional, de casos não escolhidos.

3.5. Processamento dos Espécimes

As peças cirúrgicas provenientes das mamas ipsolaterais foram examinadas macroscopicamente pelo pesquisador, que procedeu do seguinte modo, para submeter fragmentos de tecido a exame microscópico:

a) mastectomias radicais modificadas e mastectomias radicais à Halsted: quatro a cinco fragmentos do tumor com tecido mamário adjacente, três a quatro fragmentos de cada quadrante da mama não-tumoral, um fragmento do mamilo, um fragmento da pele sobre o tumor e um fragmento do músculo.

b) mastectomias subcutâneas: quatro a cinco fragmentos do tumor e múltiplos cortes do tecido mamário não-tumoral (mínimo de 20 fragmentos).

c) quadrantectomias: quatro a cinco fragmentos do tumor e todo ou grande parte do tecido mamário não-tumoral.

No tecido mamário não-tumoral, foram submetidas a exame as áreas contendo cistos e pontos róseos ou pardacentos (componente epitelial) no meio do tecido esbranquiçado (estroma fibroso), eliminando-se o tecido adiposo amarelo. Todos os linfonodos isolados do conteúdo axilar foram submetidos a exame microscópico.

As peças cirúrgicas provenientes das mamas contralaterais foram examinadas macroscopicamente pelo pesquisador, sendo representadas por:

a) biópsias “em diamante”: consiste na ressecção de grande parte do quadrante superior externo e da região retroareolar, com o aspecto da peça cirúrgica

retirada em forma de diamante. Todo o material foi enviado para exame histológico, com exclusão do tecido adiposo.

b) biópsias do QSE: consiste na ressecção de todo o quadrante superior externo enviado totalmente para exame histológico, com exclusão do tecido adiposo.

c) mastectomias subcutâneas: consiste na ressecção de quase todo o tecido mamário, conservando-se a pele e o complexo papilo-areolar. Foi submetido a exame microscópico um número mínimo de 20 fragmentos de tecido por espécime, dando-se preferência às áreas suspeitas para tumores, cistos, áreas contendo pontos róseos ou pardacentos e tecido esbranquiçado homogêneo, excluindo-se o tecido adiposo.

Cada fragmento submetido a exame microscópico media cerca de 1cm a 1,5cm de extensão por 0,3cm a 0,5cm de espessura máxima. A fixação do material foi efetuada em solução de formol a 10%. O processamento do material foi efetuado de acordo com a técnica histológica habitual com inclusão em parafina, cortes realizados no micrótomo com 6 a 8 μ m de espessura, coloração por hematoxilina-eosina e montagem das lâminas em resina com lamínula.

3.6. Coleta e Processamento dos Dados

Todos os exames macroscópicos e microscópicos foram realizados pelo pesquisador, o qual preencheu uma ficha pré-codificada imediatamente após o término de cada exame, segundo padronização própria (ALVARENGA, 1995) (ANEXO 3).

As lâminas dos preparados histológicos foram revistas pelo pesquisador para a atualização dos diagnósticos, especialmente das lesões epiteliais proliferativas atípicas e dos carcinomas *in situ*. As fichas pré-codificadas preenchidas previamente foram revistas pelo pesquisador através da comparação com os dados constantes dos laudos anatomopatológicos dos casos selecionados.

Algumas variáveis foram agrupadas para facilitar a análise estatística. Após esta fase, os dados foram inseridos num banco de dados de microcomputador.

3.7. Análise Estatística

Foi utilizado o teste do Qui-Quadrado com correção de Yates, quando necessária, e o Teste Exato de Fisher para avaliar a possível significância estatística das diversas variáveis estudadas. O teste foi significativo quando $p \leq 0,05$.

3.8. Aspectos Éticos

Este estudo foi desenvolvido através da análise de fichas pré-codificadas e de laudos anatomopatológicos efetuados pelo pesquisador, tendo sido todas as pacientes tratadas segundo a rotina assistencial. Foi obtido o consentimento oral informado de cada paciente para a realização da biópsia da mama contralateral. Foi respeitado o sigilo da fonte de informação, identificando-se os dados de cada ficha somente pelo seu número. Na elaboração deste trabalho foram respeitados os princípios enunciados na Declaração de Helsinki, em 1986.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Carcinomas, Lesões Epiteliais Proliferativas e Alterações Não-Proliferativas na Mama Contralateral

Foram encontrados 14 carcinomas (6,8%) e 193 lesões benignas (93,2%) na mama contralateral, conforme a TABELA 1. Na avaliação das lesões benignas, foram encontradas 11 lesões epiteliais proliferativas atípicas (5,3%), 106 lesões epiteliais proliferativas sem atípicas (51,2%) e 76 alterações não-proliferativas (36,7%), conforme a TABELA 2.

TABELA 1

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO A PRESENÇA DE CÂNCER OU DE LESÕES BENIGNAS NA MAMA CONTRALATERAL

Contralateral	n	%
Câncer	14	6,8
Não-câncer	193	93,2
Total	207	100,0

TABELA 2

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO A PRESENÇA DE CARCINOMAS, LESÕES PROLIFERATIVAS E ALTERAÇÕES NÃO-PROLIFERATIVAS NA MAMA CONTRALATERAL

Contralateral	n	%
Carcinomas	14	6,8
Prolif. atípicas	11	5,3
Prolif. sem atípias	106	51,2
Não-proliferativas	76	36,7
Total	207	100,0

A prevalência de carcinoma nas biópsias em diamante da mama contralateral foi de 3,9%, enquanto a ressecção do quadrante superior externo revelou uma prevalência de 10,9% e as mastectomias subcutâneas detectaram 37,5% de carcinomas, segundo a TABELA 3.

TABELA 3

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE CÂNCER E LESÕES BENIGNAS NA MAMA CONTRALATERAL SEGUNDO O TIPO DE BIÓPSIA

Contralateral	Tipo de Biópsia		
	Diamante n (%)	QSE n (%)	Subcutânea n (%)
Câncer	6 (3,9)	5 (10,9)	3 (37,5)
Não-câncer	147 (96,1)	41 (89,1)	5 (62,5)
Total	153 (100,0)	46 (100,0)	8 (100,0)

A prevalência de fibroadenoma, cicatriz radiada e papiloma intraductal nas mamas ipsolaterais e contralaterais é descrita na TABELA 33 do ANEXO 5.

O número de lâminas (blocos de parafina) examinadas em ambas as mamas segundo a presença ou ausência de carcinoma contralateral é descrito na TABELA 20 e, de acordo com o tipo de biópsia da mama oposta, é detalhado na TABELA 21 do ANEXO 4.

Os locais (mama direita ou mama esquerda) onde ocorreram os carcinomas na mama ipsolateral, associados com as lesões benignas, com a

correspondência das mesmas lesões na mama contralateral, são descritos nas TABELAS 22 e 23 do ANEXO 4.

4.2. Idade

A distribuição das pacientes pela idade, em anos completos, na ocasião do diagnóstico do câncer na mama ipsolateral e segundo os resultados da biópsia simultânea da mama oposta, é detalhada nas TABELAS 4 e 5.

TABELA 4

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE CÂNCER E LESÕES BENIGNAS NA MAMA CONTRALATERAL SEGUNDO A IDADE

Contralateral	Idade (anos)	
	≤ 50 n (%)	> 50 n (%)
Câncer	4 (3,7)	10 (10,1)
Não-câncer	104 (96,3)	89 (89,9)
Total	108 (100,0)	99 (100,0)
$\chi^2 = 2,41$	$p = 0,1202$	

TABELA 5

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE CARCINOMAS, LESÕES PROLIFERATIVAS E NÃO-PROLIFERATIVAS NA MAMA CONTRALATERAL SEGUNDO A IDADE

Contralateral	Idade (anos)	
	≤ 50 n (%)	> 50 n (%)
Carcinomas	4 (3,7)	10 (10,1)
Prolif. atípicas	4 (3,7)	7 (7,1)
Prolif. sem atipias	52 (48,1)	54 (54,5)
Não-proliferativas	48 (44,5)	28 (28,3)
Total	108 (100,0)	99 (100,0)

$\chi^2 = 8,31$ $p = 0,0399$

As categorias correspondentes aos carcinomas, lesões epiteliais proliferativas atípicas e alterações não-proliferativas apresentaram uma distribuição diferente segundo a idade maior ou menor do que 50 anos. Houve uma tendência maior para os grupos de carcinomas e lesões epiteliais proliferativas atípicas concentrarem-se em mulheres acima de 50 anos. Por outro lado, as alterações não-proliferativas estiveram situadas mais freqüentemente no grupo de pacientes com menos de 50 anos. As lesões epiteliais proliferativas sem atipias foram igualmente distribuídas nos dois grupos etários.

4.3. Tamanho do Tumor da Mama Ipsolateral

A distribuição das pacientes segundo o tamanho patológico do tumor ipsolateral e a presença ou ausência de câncer contralateral, assim como a presença de carcinomas, lesões epiteliais proliferativas atípicas, lesões epiteliais proliferativas sem atipias e alterações não-proliferativas, é detalhada nas TABELAS 6 e 7, respectivamente.

TABELA 6

**DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO O TAMANHO PATOLÓGICO DO TUMOR
IPSOLATERAL E A PRESENÇA DE CÂNCER OU DE LESÕES
BENIGNAS NA MAMA CONTRALATERAL**

	Ipsolat.	Tamanho do Tumor		
		≤ 2cm n (%)	2,1-5cm n (%)	> 5cm n (%)
Contralat.				
Câncer		6 (8,7)	7 (6,4)	1 (3,6)
Não-câncer		63 (91,3)	103 (93,6)	27 (96,4)
Total		69 (100,0)	110 (100,0)	28 (100,0)
		$\chi^2=0,89$	$p=0,6412$	

TABELA 7

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO O TAMANHO PATOLÓGICO DO TUMOR IPSOLATERAL E A PRESENÇA DE CARCINOMAS, LESÕES PROLIFERATIVAS E NÃO-PROLIFERATIVAS NA MAMA CONTRALATERAL

Ipsolat. Contralat.	Tamanho do Tumor		
	≤ 2cm n (%)	2,1-5cm n (%)	> 5cm n (%)
Carcinomas	6 (8,7)	7 (6,4)	1 (3,6)
Prolif. atípicas	4 (5,8)	5 (4,6)	2 (7,1)
Prolif. sem atipias	35 (50,7)	59 (53,6)	12 (42,9)
Não-proliferativas	24 (34,8)	39 (35,4)	13 (46,4)
Total	69 (100,0)	110 (100,0)	28 (100,0)
$\chi^2 = 2,51$	$p = 0,8678$		

Na mama ipsolateral foram encontrados cinco carcinomas ductais *in situ* palpáveis clinicamente e medindo 2,5cm (dois casos), 5cm, 8cm e 9cm nos seus maiores diâmetros.

Não houve predominância de determinado tamanho do tumor da mama ipsolateral para a presença ou ausência de câncer, bem como para a presença de lesões proliferativas e não-proliferativas contralaterais.

4.4. Estado Axilar Ipsilateral

A distribuição das pacientes segundo o estado axilar ipsilateral e a presença ou ausência de câncer, assim como a presença de lesões proliferativas e não-proliferativas na mama contralateral, é descrita nas TABELAS 8 e 9, respectivamente.

TABELA 8

**DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO O ESTADO AXILAR PATOLÓGICO
IPSO LATERAL E A PRESENÇA DE CÂNCER OU DE LESÕES BENIGNAS
NA MAMA CONTRALATERAL**

Ipsolat. Contralat.	Estado Axilar		
	Axila Negativa n (%)	Axila Positiva 1 a 3 linfonodos n (%)	Axila Positiva 4 ou + linfonodos n (%)
Câncer	9 (10,6)	3 (5,4)	2 (3,0)
Não-câncer	76 (89,4)	53 (94,6)	64 (97,0)
Total	85 (100,0)	56 (100,0)	66 (100,0)
$\chi^2 = 3,61$	$p = 0,1648$		

TABELA 9

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO O ESTADO AXILAR PATOLÓGICO
 IPSOLATERAL E A PRESENÇA DE CARCINOMAS, LESÕES PROLIFERATIVAS
 E NÃO-PROLIFERATIVAS NA MAMA CONTRALATERAL

Ipsolat. Contralat.	Estado Axilar		
	Axila Negativa n (%)	Axila Positiva 1 a 3 linfonodos n (%)	Axila Positiva 4 ou + linfonodos n (%)
Carcinomas	9 (10,6)	3 (5,4)	2 (3,0)
Prolif. atípicas	3 (3,5)	6 (10,7)	2 (3,0)
Prolif. sem atipias	38 (44,7)	31 (55,3)	37 (56,1)
Não-proliferativas	35 (41,2)	16 (28,6)	25 (37,9)
Total	85 (100,0)	56 (100,0)	66 (100,0)
$\chi^2 = 10,28$	$p = 0,1132$		

Houve tendência dos carcinomas, das lesões epiteliais proliferativas sem atipias e das alterações não-proliferativas estarem mais presentes no grupo axila negativa. As lesões proliferativas atípicas tiveram uma tendência a estarem mais presentes no grupo axila positiva, de um a três linfonodos. Estas associações, entretanto, não foram estatisticamente significativas.

A distribuição das pacientes de acordo com o estado axilar ipsolateral nos espécimes provenientes de mastectomias e quadrantectomias e segundo o

número total e o número médio de linfonodos examinados por caso de carcinoma da mama ipsolateral é detalhada na TABELA 24 do ANEXO 4.

4.5. Estádio Patológico do Tumor Ipsolateral

A distribuição das pacientes segundo o estágio patológico do tumor da mama ipsolateral e a presença ou ausência de câncer, assim como a presença de lesões proliferativas e não-proliferativas contralaterais, é descrita nas TABELAS 10 e 11, respectivamente.

TABELA 10

**DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO O ESTÁDIO PATOLÓGICO DO TUMOR
IPSOLATERAL E A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE CÂNCER
NA MAMA CONTRALATERAL**

Ipsolat. Contralat.	Estádio Patológico		
	0 e I n (%)	IIa e IIb n (%)	IIIa e IIIb n (%)
Câncer	3 (5,6)	9 (8,5)	2 (4,3)
Não-câncer	51 (94,4)	97 (91,5)	45 (95,7)
Total	54 (100,0)	106 (100,0)	47 (100,0)
$\chi^2 = 1,10$	$p = 0,5783$		

TABELA 11

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO O ESTÁDIO PATOLÓGICO DO TUMOR IPSOLATERAL E A PRESENÇA DE CARCINOMAS, LESÕES PROLIFERATIVAS E NÃO-PROLIFERATIVAS CONTRALATERAIS

	Ipsolat.	Estádio Patológico		
		0 e I n (%)	IIa e IIb n (%)	IIIa e IIIb n (%)
Contralat.				
Carcinomas		3 (5,6)	9 (8,5)	2 (4,3)
Prolif. atípicas		3 (5,6)	5 (4,7)	3 (6,4)
Prolif. sem atipias		28 (51,8)	56 (52,8)	22 (46,8)
Não-proliferativas		20 (37,0)	36 (34,0)	20 (42,5)
Total		54 (100,0)	106 (100,0)	47 (100,0)
$\chi^2=2,09$		$p=0,9110$		

Não houve correlação entre o estágio patológico do tumor ipsolateral e a presença ou ausência de câncer na mama oposta, assim como com a presença de carcinomas ou de lesões proliferativas e não-proliferativas contralaterais.

A prevalência dos estádios patológicos dos carcinomas ipsolaterais e contralaterais é detalhada na TABELA 25 do ANEXO 4.

4.6. Tipo Histológico do Carcinoma Ipsolateral

A distribuição das pacientes segundo o tipo histológico do tumor ipsolateral e a presença ou ausência de câncer, assim como a presença de lesões proliferativas e não-proliferativas contralaterais, é descrita nas TABELAS 12 e 13, respectivamente.

TABELA 12

**DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO O TIPO HISTOLÓGICO DO TUMOR
IPSO LATERAL E A PRESENÇA DE CÂNCER OU DE LESÕES BENIGNAS
NA MAMA CONTRALATERAL**

Ipsolat. Contralat.	Tipo Histológico		
	CA Ductal n (%)	CA Lobular n (%)	Outros CA n (%)
Câncer	8 (5,1)	5 (23,8)	1 (3,6)
Não-câncer	150 (94,9)	16 (76,2)	27 (96,4)
Total	158 (100,0)	21 (100,0)	28 (100,0)
$\chi^2 = 10,85$	$p = 0,0044$		

TABELA 13

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO O TIPO HISTOLÓGICO DO TUMOR IPSOLATERAL E A PRESENÇA DE CARCINOMAS, LESÕES PROLIFERATIVAS E NÃO-PROLIFERATIVAS NA MAMA CONTRALATERAL

Ipsolat. Contralat.	Tipo Histológico		
	CA Ductal n (%)	CA Lobular n (%)	Outros CA n (%)
Carcinomas	8 (5,1)	5 (23,8)	1 (3,6)
Prolif. atípicas	7 (4,4)	2 (9,5)	2 (7,1)
Prolif. sem atipias	83 (52,5)	11 (52,4)	12 (42,9)
Não-proliferativas	60 (38,0)	3 (14,3)	13 (46,4)
Total	158 (100,0)	21 (100,0)	28 (100,0)

$\chi^2 = 15,33$ $p = 0,0178$

A presença de câncer na mama contralateral ocorreu de forma estatisticamente significativa para o grupo de tipo histológico lobular ipsilateral. As lesões epiteliais proliferativas atípicas apresentaram uma tendência maior de ocorrerem no grupo de tipo histológico lobular ipsilateral. Por outro lado, as alterações não-proliferativas contralaterais estiveram menos presentes no grupo de tipo histológico lobular ipsilateral. As lesões epiteliais proliferativas sem atipias

foram distribuídas semelhantemente entre os grupos de carcinoma ductal e lobular da mama ipsolateral.

A prevalência dos vários tipos histológicos de carcinomas ipsolaterais e contralaterais é descrita na TABELA 26 do ANEXO 4.

4.7. Tipo Histológico dos Carcinomas Bilaterais

A presença simultânea do carcinoma *in situ* e invasivo ipsolaterais e contralaterais é detalhada na TABELA 14.

TABELA 14

DISTRIBUIÇÃO DOS CARCINOMAS IN SITU E INVASIVOS IPSOLATERAIS SEGUNDO A PRESENÇA DOS MESMOS TUMORES NA MAMA CONTRALATERAL

	Ipsolat.	CA in situ	CA invasivo
Contralat.		n (%)	n (%)
CA <i>in situ</i>		2 (66,7)	8 (72,7)
CA invasivo		1 (33,3)	3 (27,3)
Total		3 (100,0)	11 (100,0)
$\chi^2 = 0,26$		$p = 0,6066$	

Foram detectados 14 carcinomas na mama contralateral, sendo 10 (71,4%) *in situ* e 4 (28,6%) invasivos. A ocorrência do carcinoma *in situ* foi maior na mama contralateral, independentemente do tumor ipsolateral ter sido *in situ* ou invasivo.

A presença simultânea do carcinoma ductal e lobular em ambas as mamas é descrita na TABELA 15.

TABELA 15

**DISTRIBUIÇÃO DOS CARCINOMAS DUCTAIS E LOBULARES IPSOLATERAIS
SEGUNDO A PRESENÇA DOS MESMOS TIPOS DE TUMORES
NA MAMA CONTRALATERAL**

Ipsolat. \ Contralat.	CA Ductal	CA Lobular
	n (%)	n (%)
CA ductal	6 (66,7)	1 (20,0)
CA lobular	3 (33,3)	4 (80,0)
Total	9 (100,0)	5 (100,0)
$\chi^2 = 1,24$	$p = 0,2646$	

Dos 14 carcinomas detectados na mama contralateral, a metade pertenceu ao tipo ductal e a outra metade ao tipo lobular. Apesar do teste não ser estatisticamente significativo, os casos de carcinomas ductais ipsolaterais tiveram

uma maior presença de carcinomas ductais na mama contralateral, o mesmo tendo ocorrido com os casos de carcinomas lobulares.

Os tipos histológicos dos carcinomas ipsolaterais, em comparação com os tipos histológicos dos cânceres correspondentes na mama contralateral, são descritos na TABELA 27 do ANEXO 4.

4.8. Multifocalidade do Carcinoma Ipsolateral

A distribuição das pacientes segundo a existência de focos múltiplos de carcinoma *in situ* ductal ou lobular ipsolaterais e a presença ou ausência de câncer, assim como a presença de lesões proliferativas e não-proliferativas na mama contralateral, é descrita nas TABELAS 16 e 17, respectivamente.

TABELA 16

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO A EXISTÊNCIA DE FOCOS MÚLTIPLOS DE CARCINOMA IN SITU IPSOLATERAL E A PRESENÇA DE CÂNCER OU DE LESÕES BENIGNAS NA MAMA CONTRALATERAL

Ipsolat. Contralat.	Focos Múltiplos		Ausência ou Foco Único n (%)
	CA Ductal <i>In Situ</i> n (%)	CA Lobular <i>In Situ</i> n (%)	
Câncer	7 (6,7)	5 (35,7)	2 (2,3)
Não-câncer	98 (93,3)	9 (64,3)	86 (97,7)
Total	105 (100,0)	14 (100,0)	88 (100,0)
$\chi^2 = 21,42$	$p < 0,0001$		

TABELA 17

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO A EXISTÊNCIA DE FOCOS MÚLTIPLOS DE CARCINOMA IN SITU IPSOLATERAL E A PRESENÇA DE CARCINOMAS, LESÕES PROLIFERATIVAS E NÃO-PROLIFERATIVAS NA MAMA CONTRALATERAL

Ipsolat. Contralat.	Focos Múltiplos		Ausência ou Foco Único n (%)
	CA Ductal <i>In Situ</i> n (%)	CA Lobular <i>In Situ</i> n (%)	
Carcinomas	7 (6,7)	5 (35,7)	2 (2,3)
Prolif. atípicas	5 (4,8)	2 (14,3)	4 (4,5)
Prolif. sem atipias	58 (55,2)	5 (35,7)	43 (48,9)
Não-proliferativas	35 (33,3)	2 (14,3)	39 (44,3)
Total	105 (100,0)	14 (100,0)	88 (100,0)
$\chi^2 = 26,97$	$p < 0,0001$		

O câncer da mama contralateral esteve presente, de forma altamente significativa, nos casos de focos múltiplos de carcinoma lobular *in situ* ipsolateral.

As lesões epiteliais proliferativas atípicas da mama contralateral também estiveram mais presentes no grupo de focos múltiplos de carcinoma lobular *in situ* ipsolateral.

As alterações não-proliferativas contralaterais estiveram menos freqüentemente presentes no grupo de focos múltiplos de carcinoma lobular *in situ* ipsolateral.

As lesões epiteliais proliferativas sem atipias da mama contralateral estiveram menos freqüentemente presentes no grupo de focos múltiplos de carcinoma lobular *in situ* ipsolateral. Houve uma tendência para presença maior destas lesões na mama contralateral no grupo de focos múltiplos de carcinoma ductal *in situ* ipsolateral.

A prevalência dos carcinomas *in situ*, na forma pura ou associada com o carcinoma invasivo, segundo o seu subtipo histológico e a presença de focos múltiplos ou de foco único na mama ipsolateral, é detalhada na TABELA 28 do ANEXO 5.

4.9. Lesões Epiteliais Proliferativas e Alterações Não-Proliferativas Bilaterais

Eliminando-se os casos de carcinomas bilaterais, a distribuição das pacientes segundo a existência de lesões epiteliais proliferativas e de alterações não-proliferativas, associadas ao carcinoma ipsolateral e de acordo com a presença simultânea das mesmas lesões na mama contralateral, é descrita nas TABELAS 18 e 19.

TABELA 18

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO A EXISTÊNCIA DE LESÕES PROLIFERATIVAS E NÃO-PROLIFERATIVAS ASSOCIADAS AO CARCINOMA DA MAMA IPSOLATERAL EM COMPARAÇÃO COM A PRESENÇA DAS MESMAS LESÕES CONTRALATERAIS

Ipsolat. / Contralat.	Proliferativas	Não-Proliferativas
	n (%)	n (%)
Proliferativas	101 (81,5)	16 (23,2)
Não-proliferativas	23 (18,5)	53 (76,8)
Total	124 (100,0)	69 (100,0)

$\chi^2 = 60,62$ $p < 0,0001$

TABELA 19

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO A EXISTÊNCIA DE LESÕES EPITELIAIS PROLIFERATIVAS TÍPICAS E ATÍPICAS E DE ALTERAÇÕES NÃO-PROLIFERATIVAS IPSOLATERAIS EM COMPARAÇÃO COM A PRESENÇA DAS MESMAS LESÕES CONTRALATERAIS

Ipsolat. / Contralat.	Proliferativas atípicas	Proliferativas sem atípicas	Não-Proliferativas
	n (%)	n (%)	n (%)
Prolif. atípicas	4 (9,1)	4 (5,0)	3 (4,4)
Prolif. sem atípicas	33 (75,0)	60 (75,0)	13 (18,8)
Não-proliferativas	7 (15,9)	16 (20,0)	53 (76,8)
Total	44 (100,0)	80 (100,0)	69 (100,0)

$\chi^2 = 64,97$ $p < 0,0001$

A presença de lesões epiteliais proliferativas e alterações não-proliferativas na mama contralateral apresentou correspondência direta com as mesmas lesões na mama ipsolateral.

Nos casos de lesões epiteliais proliferativas com atipias na mama contralateral não houve correspondência direta com as mesmas lesões ipsolaterais. A maior parte das hiperplasias atípicas ipsolaterais ocorreu no grupo de lesões epiteliais proliferativas sem atipias na mama contralateral.

Nos casos de lesões epiteliais proliferativas sem atipias na mama contralateral, houve correspondência direta com as mesmas lesões ipsolaterais, pois a porcentagem mais alta destas alterações contralaterais também ocorreu nas lesões epiteliais proliferativas sem atipias na mama ipsolateral.

A prevalência das lesões proliferativas e das alterações não-proliferativas associadas aos carcinomas ipsolaterais e contralaterais é detalhada na TABELA 29 do ANEXO 5.

A prevalência dos vários tipos de lesões epiteliais proliferativas típicas e atípicas, assim como das alterações não-proliferativas ipsolaterais e contralaterais, é descrita nas TABELAS 30, 31 e 32 do ANEXO 5.

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

A prevalência do carcinoma contralateral no nosso material foi de 6,8% (TABELA 1). A prevalência de lesões epiteliais proliferativas atípicas foi de 5,3%, a de lesões epiteliais proliferativas sem atipias de 51,2% e a de alterações não-proliferativas de 36,7% (TABELA 2). Esta prevalência de 6,8% de carcinomas contralaterais, detectada por biópsias em locais aparentemente normais, é semelhante à dos trabalhos de vários autores: 7,6% (URBAN et al., 1977; 7,3% (FENIG et al., 1975); 5,9% (ANDERSEN & MUCHARDT, 1979) e 5,3% (SMITH et al., 1992), sendo maior do que a de outros investigadores: 4,5% (KING et al., 1976) e 2% (MARTIN et al., 1982). Outros autores encontraram maiores prevalências de câncer na mama oposta efetuando também biópsias ao acaso: 8,5% (TULUSAN et al., 1985), 11,3% (WANEBO et al., 1985), 12,4% (PRESSMAN, 1986) e 26% (SIMKOVICH et al., 1993). Estes últimos autores estudaram um grupo selecionado de pacientes portadoras de carcinoma lobular invasivo da mama ipsolateral.

A variação da prevalência de carcinoma na mama contralateral existente na literatura é devida, em grande parte, ao fato das pacientes estudadas pertencerem ou não ao grupo de alto risco, ao tipo de material examinado (biópsias ao acaso ou com alterações clínicas e/ou radiológicas), ao volume do tecido retirado (biópsias pequenas, ressecções de todo o quadrante, mamoplastias, mastectomias subcutâneas ou mastectomias totais), ao local das biópsias (QSE com ou sem a região retroareolar, local da imagem em espelho do tumor da mama ipsolateral), ao exame macroscópico cuidadoso, feito por patologista experiente com amostragem adequada (número de fragmentos enviados para exame microscópico de lesões suspeitas) e, finalmente, aos critérios usados pelo patologista para o diagnóstico diferencial entre carcinoma *in situ* e hiperplasia atípica.

A prevalência de carcinoma no nosso material, segundo o local da biópsia e o tipo de material estudado na mama contralateral, foi de 3,9% nas biópsias em diamante (ressecção de parte do quadrante superior externo e da região retroareolar), 10,9% nas ressecções do quadrante superior externo e 37,5% nas mastectomias subcutâneas (TABELA 3). O motivo desta diferença foi, mais provavelmente, o tipo histológico do câncer ipsolateral. As mastectomias subcutâneas com carcinoma contralateral foram realizadas em duas pacientes portadoras de carcinoma lobular *in situ* e em uma paciente com carcinoma lobular

invasivo da mama ipsolateral. As ressecções positivas do quadrante superior externo foram efetuadas em duas pacientes com carcinoma lobular (um *in situ* e outro invasivo) e em três pacientes com carcinoma ductal invasivo ipsolateral associado com focos múltiplos de carcinoma ductal *in situ*. As biópsias em diamante com carcinoma contralateral foram realizadas em seis pacientes com carcinoma ductal invasivo ipsolateral, sendo quatro associados com múltiplos focos de carcinoma ductal *in situ*. URBAN et al. (1977) e WANEBO et al. (1985) encontraram maior prevalência de carcinoma na mama contralateral nas biópsias em diamante, quando comparadas com as biópsias da imagem em espelho ou com as ressecções do quadrante superior externo, fato não confirmado no nosso estudo.

Outro fator que tem influência direta na detecção de câncer na mama oposta é a quantidade ou o volume de tecido retirado para exame histológico e, conseqüentemente, o número de lâminas ou blocos de parafina. Nós examinamos um total de 2.083 lâminas dos espécimes da mama oposta, com um número médio de 10 lâminas por caso (TABELA 20 do ANEXO 4). Não houve variação entre o número médio de lâminas por caso das biópsias em diamante em comparação com as ressecções do quadrante superior externo, que foi de 9,1 e 10,3, respectivamente, significando que o volume do tecido retirado foi semelhante nos dois tipos de biópsia.

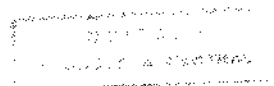
Por outro lado, o número médio de lâminas por caso examinado de mastectomia subcutânea contralateral foi de 25,2, mais do que o dobro das biópsias anteriores, contribuindo sobremaneira para a maior detecção de câncer neste tipo de material. O número médio de lâminas examinadas por caso de câncer na mama contralateral foi de 13,8 e o de lesões benignas foi de 9,7, significando que um maior volume de tecido mamário foi examinado nos casos com carcinoma. Foram examinadas mais 163 lâminas na mama oposta no material proveniente do tratamento cirúrgico das pacientes com biópsias positivas, totalizando 2.246 lâminas, com uma média de 25,5 lâminas por caso estudado de câncer contralateral.

Na mama ipsilateral, excluindo-se os linfonodos axilares, nós examinamos um total de 4.368 lâminas, com uma média de 21,1 lâminas por caso estudado, sendo 27,5 lâminas por caso de câncer bilateral e 20,6 lâminas por caso de câncer unilateral (TABELA 21 do ANEXO 4). Os trabalhos iniciais com biópsias ao acaso da mama oposta mencionavam o volume do tecido mamário ressecado: 20% (URBAN, 1969), 25% (URBAN et al., 1977), 30% (FENIG et al., 1975), 20% a 25% (WANEBO et al., 1985), 10g a 50g (TULUSAN et al., 1985) e 2,5cm a 3cm de diâmetro maior (PRESSMAN, 1986). Nós acreditamos que a quantidade de material enviado para exame histológico, ou seja, o número de lâminas por caso estudado, seja um fator muito importante para a detecção de

câncer e de suas lesões precursoras. MÜLLER, TSCHAHARGANE, KUBLI (1984) mostraram que a frequência dos achados malignos aumentou de 7,7% para 26% quando o número médio de lâminas subiu de cinco para 100 por espécime de mastectomia subcutânea.

BELLER et al. (1986), efetuando mastectomia subcutânea radical profilática na mama oposta, com cerca de 20 lâminas por caso avaliado, detectaram 13% de carcinomas. MASCAREL et al. (1986) encontraram 34% de carcinomas em espécimes provenientes de mamoplastia de redução da mama oposta, com amplo estudo histológico. HOFFMAN (1990) detectou 15% de carcinomas em espécimes provenientes de mastectomias profiláticas da mama oposta, com cortes histológicos de rotina. RINGBERG et al. (1991), avaliando mastectomias subcutâneas por ocasião da reconstrução da mama oposta, detectaram 52% e 48% de carcinomas em pacientes portadoras de carcinomas invasivos e carcinomas *in situ* da mama ipsolateral, respectivamente, com todo o tecido mamário examinado ao microscópio.

Estudos de autópsias, com grande quantidade de tecido disponível para exame e ampla amostragem histológica, ofereceram as maiores prevalências de câncer de mama não suspeitados clinicamente. NIELSEN, JENSEN, ANDERSEN (1984), examinando um total de 15.692 lâminas de 77 mulheres que



faleceram sem evidência de câncer de mama clinicamente, detectaram uma prevalência de 19,5% de carcinomas, sendo que o número de lâminas examinadas variou de 57 a 166 por espécime. Estudando seis mamas contralaterais de pacientes que faleceram com câncer da mama ipsolateral, os mesmos autores encontraram quatro casos de carcinoma (66,6%).

NIELSEN et al. (1986), avaliando a mama oposta de 84 mulheres portadoras de carcinoma invasivo ipsolateral e examinando um total de 19.265 lâminas, com uma média de 221 lâminas por espécime, encontraram uma prevalência de 67,8% de carcinomas, sendo que, em cerca de um terço dos casos, havia suspeita clínica contralateral, além de 14,2% de metástases. RINGBERG et al. (1991), estudando 65 casos de autópsias de pacientes que tiveram câncer da mama ipsolateral, detectaram 23% de carcinomas, todos desconhecidos, com ampla amostragem histológica. Por outro lado, BERGE & ÖSTBERG (1974), estudando a mama oposta numa série consecutiva de autópsias de 687 mulheres que tiveram câncer ipsolateral, porém com exame histológico apenas das lesões detectadas ao exame macroscópico, encontraram uma prevalência de 11,2% de carcinomas.

Nós encontramos uma maior prevalência de carcinoma na mama contralateral direita (64,3%) do que na esquerda (35,7%), conforme a TABELA

22 do ANEXO 4, muito semelhante à relatada por GÜLAY et al. (1990) (62,5% e 37,5%, respectivamente). ANDERSEN & MUCHARDT (1979) relataram que as frequências do câncer contralateral são muito semelhantes no lado direito e esquerdo (51% e 49%, respectivamente). Por outro lado, ANDERSEN (1977) relatou o envolvimento predominante da mama esquerda. Com relação às alterações proliferativas da mama oposta, nós encontramos o envolvimento predominante do lado esquerdo nas hiperplasias epiteliais atípicas (81,8%) e uma prevalência semelhante das lesões epiteliais proliferativas sem atipias nos lados direito e esquerdo (51,9% e 48,1%, respectivamente), conforme a TABELA 23 do ANEXO 4.

A distribuição das idades das nossas pacientes que foram submetidas à biópsia da mama oposta variou de 23 a 75 anos. Nas pacientes onde foi diagnosticado câncer, esta distribuição variou de 34 a 74 anos, com uma média de 55,7 anos. Houve uma tendência maior para os grupos de carcinomas e lesões epiteliais proliferativas atípicas concentrarem-se em mulheres acima de 50 anos (TABELAS 4 e 5). Esta mesma tendência foi relatada por TULUSAN et al. (1985), WANEBO et al. (1985) e HOFFMAN (1990). SIMKOVICH et al. (1993) indicaram uma proporção levemente aumentada de resultados de biópsia positiva contralateral em mulheres com carcinoma lobular invasivo ipsolateral e com menos de 50 anos, embora isto não tenha alcançado significância estatística.

Não encontramos correlação entre o tamanho do tumor, o estado axilar e o estágio patológico ipsolaterais e a presença ou ausência de câncer contralateral (TABELAS 6, 8 e 10), concordando com os trabalhos de FENIG et al. (1975), TULUSAN et al. (1985) e GÜLAY et al. (1990). Nenhuma correlação foi também encontrada entre estas variáveis e a presença de alterações proliferativas e não-proliferativas na mama oposta (TABELAS 7, 9 e 11). Na mama ipsolateral, 33,3% dos tumores mediram menos de 2cm nos seus maiores diâmetros, 53,1% variaram de 2,1cm a 5cm e 13,6% mediram acima de 5cm (TABELAS 6 e 7). Foram encontrados cinco casos de carcinomas ductais *in situ* clinicamente palpáveis na mama ipsolateral, cujo diâmetro maior mediu 2,5cm (dois casos), 5cm, 8cm e 9cm. Na mama contralateral, todos os tumores mediram menos de 2cm, sendo 71,4% *in situ* e 28,6% invasivos.

FISHER et al. (1984) verificaram que os tumores ipsolaterais maiores do que 2cm foram associados com o desenvolvimento de câncer contralateral de forma estatisticamente significativa. MICHOWITZ et al. (1985) verificaram que o tamanho do tumor acima de 4cm correlacionou-se com uma maior incidência de carcinoma na mama oposta.

A distribuição das pacientes segundo o estágio patológico ipsolateral foi de 26,1% para os estádios 0 e I, 51,2% para os estádios IIa e IIb e

22,7% para os estádios IIIa e IIIb (TABELAS 10 e 11). Os carcinomas contralaterais foram detectados em estádios mais iniciais do que os tumores ipsolaterais, com 71,4% no estágio 0 e 28,6% no estágio I (TABELA 25 do ANEXO 4), conforme relatado anteriormente por vários autores (WANEBO et al., 1985; HOFFMAN, 1990; SMITH et al., 1992).

Com relação ao estado axilar, houve uma tendência dos carcinomas, das lesões proliferativas e das alterações não-proliferativas da mama contralateral estarem mais presentes no grupo axila negativa da mama ipsolateral, enquanto as lesões epiteliais proliferativas atípicas tiveram uma tendência a estarem mais presentes no grupo de um a três linfonodos axilares positivos (TABELAS 8 e 9). Entretanto, estas associações não foram estatisticamente significativas. O exame dos linfonodos axilares ipsolaterais revelou 41,1% de axilas negativas, 27% de axilas positivas com metástases em um a três linfonodos e 31,9% de axilas positivas com metástases em quatro ou mais linfonodos.

A distribuição das pacientes de acordo com o estado axilar nas mastectomias e quadrantectomias ipsolaterais e segundo o número total e o número médio de linfonodos examinados por espécime é detalhada na TABELA 24 do ANEXO 4. Foram examinados 3.237 linfonodos axilares ipsolaterais, tendo sido 2.944 com as mastectomias e 293 com as quadrantectomias. O número de

linfonodos por caso estudado variou de oito a 34 nas mastectomias e de seis a 27 nas quadrantectomias, com uma média de 16 e 13 linfonodos por espécime, respectivamente. Este número variou de acordo com o estado axilar. Nas mastectomias, o número de linfonodos dissecados por caso foi semelhante nas axilas negativas e nas positivas com envolvimento de um a três linfonodos (15,8 e 15,2, respectivamente). Nas quadrantectomias, o número de linfonodos foi menor nas axilas negativas (11) do que nas axilas positivas com metástases para um a três linfonodos (17,4) e com metástases para quatro ou mais linfonodos (15).

Separando as pacientes que foram submetidas à mastectomia com metástases em quatro ou mais linfonodos em dois grupos, verificamos que o grupo com envolvimento de quatro a nove linfonodos (45 pacientes) mostrou o mesmo número de linfonodos por caso, em comparação com os dois grupos anteriores (15,7), enquanto o grupo com metástases em dez ou mais linfonodos (21 pacientes) apresentou o maior número de linfonodos por espécime (19).

Esses achados são semelhantes aos de FISHER & SLACK (1970), os quais relataram que o número médio de linfonodos axilares por espécime proveniente de mastectomia radical à Halsted, em 23 serviços diferentes nos Estados Unidos da América do Norte, variou de sete a 28, tendo sido de 17 linfonodos nos casos com axila negativa ou com metástase em um a três

linfonodos, aumentando para 21 por espécime nos casos com metástases em quatro ou mais linfonodos axilares. O nosso material incluiu mastectomias radicais modificadas e mastectomias à Halsted, além de quadrantectomias.

Avaliando o tipo histológico dos tumores da mama ipsolateral, encontramos 76,4% de carcinomas ductais (72% invasivos e 4,4% *in situ*), 10,2% de carcinomas lobulares (6,8% invasivos e 3,4% *in situ*) e 13,5% de outros tipos de carcinomas invasivos (TABELA 26 do ANEXO 4). A presença de câncer na mama oposta no nosso material ocorreu de forma estatisticamente significativa para o grupo de tipo histológico lobular ipsolateral (TABELA 12). Além dos carcinomas, as lesões proliferativas atípicas apresentaram uma tendência maior de ocorrerem no grupo de tipo histológico lobular ipsolateral. As lesões proliferativas sem atípias foram distribuídas semelhantemente entre os grupos de carcinoma ductal e lobular, enquanto as alterações não-proliferativas estiveram menos presentes no grupo de tipo histológico lobular (TABELA 13). Esta associação entre o carcinoma lobular *in situ* e invasivo ipsolateral com uma alta prevalência de câncer contralateral tem sido relatada consistentemente por numerosos autores, que efetuavam a ressecção do quadrante superior externo ou biópsia da imagem em espelho na mama oposta sempre que o tumor ipsolateral fosse o carcinoma lobular.

O papel da biópsia da mama contralateral em pacientes portadoras de carcinoma lobular invasivo ipsolateral foi revisto mais recentemente por SIMKOVICH et al. (1993), que, efetuando biópsias na mama oposta sem alterações clínicas e/ou radiológicas em 108 pacientes, detectaram 29 carcinomas (26%), tendo sido 11 invasivos (10%) e 18 *in situ* (16%). Somente 15 (30%) dos 41 carcinomas na mama contralateral eram do tipo lobular. SIMKOVICH et al. (1993) concluíram pela manutenção da biópsia de rotina da mama oposta, mesmo sem alterações clínicas e/ou radiológicas, em pacientes portadoras de carcinoma lobular invasivo, principalmente se ele for multicêntrico. Todavia, LEE et al. (1995) não concordaram com esta conduta porque verificaram que a sobrevivência das pacientes portadoras de carcinoma lobular invasivo ipsolateral e que apresentaram câncer contralateral foi a mesma das mulheres com doença unilateral. Além do mais, estes autores, apesar de terem encontrado um risco absoluto de 10% de desenvolvimento de um segundo câncer durante o período de dez anos, verificaram que 90% das mulheres com carcinoma lobular invasivo ipsolateral não desenvolveram tumor na mama contralateral.

Comparando o tipo histológico dos tumores em ambas as mamas, verificamos que os casos de carcinomas ductais ipsolaterais tiveram uma maior presença de carcinomas ductais contralaterais, o mesmo tendo ocorrido com os casos de carcinomas lobulares, apesar do teste não ser estatisticamente

significativo (TABELA 15). Na avaliação do tipo histológico dos carcinomas bilaterais nós encontramos, na mama contralateral, 35,7% de carcinoma ductal *in situ*, 35,7% de carcinoma lobular *in situ*, 14,3% de carcinoma ductal invasivo e 14,3% de carcinoma lobular invasivo, com a correspondência, na mama ipsolateral, de 64,3% de carcinoma ductal invasivo, 21,4% de carcinoma lobular *in situ* e 14,3% de carcinoma lobular invasivo (TABELA 27 do ANEXO 4).

No nosso material, a presença do carcinoma *in situ* predominou na mama contralateral, independentemente do tumor ipsolateral ter sido *in situ* ou invasivo (TABELA 14). Quando havia carcinoma *in situ* ipsolateral, dois terços dos tumores contralaterais foram constituídos por carcinoma *in situ* e um terço por carcinoma invasivo. Quando havia carcinoma invasivo ipsolateral, um pouco mais de três quartos dos tumores na mama oposta foram representados por carcinoma *in situ* e um pouco menos de um quarto por carcinoma invasivo.

Outros autores relataram que, quando havia carcinoma *in situ* ipsolateral, todos os carcinomas contralaterais também foram constituídos por carcinoma *in situ* e, quando havia carcinoma invasivo ipsolateral, a metade dos tumores contralaterais foi representada por carcinoma *in situ* e a outra metade por carcinoma invasivo. Esta maior prevalência de carcinoma *in situ* está de acordo com quase todos os trabalhos de avaliação da mama oposta, sem alterações

clínicas e/ou radiológicas, através de biópsias, mamoplastias ou mastectomias. Estudos de biópsias demonstraram uma prevalência de 80% a 95% de carcinoma *in situ* na mama oposta (URBAN et al., 1977; TULUSAN et al., 1985).

Em estudos histológicos de mamas em autópsias, o carcinoma *in situ* também predomina como o tumor de maior índice de detecção, variando de 72% a 93% (KRAMER & RUSH JR., 1963, 1973; NIELSEN et al., 1984; RINGBERG et al., 1991). Esta alta prevalência de carcinoma *in situ*, tanto neste tipo de material de biópsias como em autópsias, reforça a afirmativa feita por vários autores (McCREDIE et al., 1975; AL-JURF et al., 1981; FISHER et al., 1984) de que muitos carcinomas *in situ* da mama podem não evoluir para carcinomas invasivos com significado clínico.

A multicentricidade do tumor da mama ipsolateral é um dos fatores mais importantes para o desenvolvimento de câncer contralateral. Nós preferimos usar o termo multifocal em lugar de multicêntrico, mesmo incluindo focos de carcinoma *in situ* em quadrantes diferentes da localização do tumor dominante, porque a maior parte destes focos foram encontrados nas proximidades do tumor principal. O câncer da mama contralateral esteve presente, no nosso material, de forma altamente significativa, nos casos de focos múltiplos de carcinoma lobular *in situ* ipsolateral, o mesmo tendo ocorrido com as hiperplasias epiteliais atípicas

(TABELAS 16 e 17). Por outro lado, as lesões proliferativas sem atipias apresentaram uma tendência maior de estarem presentes na mama contralateral no grupo de focos múltiplos de carcinoma ductal *in situ* ipsolateral. As alterações não-proliferativas contralaterais estiveram menos freqüentemente presentes no grupo de focos múltiplos de carcinoma lobular *in situ* ipsolateral (TABELA 17). O tipo histológico do carcinoma *in situ* no nosso material sempre correspondeu ao tipo histológico do tumor principal. Em outras palavras, o carcinoma ductal invasivo estava associado com focos de carcinoma *ductal in situ* e o carcinoma lobular invasivo com focos de carcinoma lobular *in situ*.

A multifocalidade (ou multicentricidade) do carcinoma lobular *in situ* na mama ipsolateral também tem sido relacionada mais freqüentemente com a ocorrência de câncer na mama oposta em diversos trabalhos (ROSEN, BRAUN, KINNE, 1980; RINGBERG et al., 1991; SIMKOVICH et al., 1993). RINGBERG et al. (1991) verificaram que a multicentricidade do carcinoma lobular *in situ* foi relacionada com a prevalência de 65% de carcinoma na mama contralateral comparada à prevalência de 26% do carcinoma ductal *in situ* multicêntrico.

Nós encontramos uma prevalência de 35,7% de carcinomas contralaterais relacionada à presença de focos múltiplos de carcinoma lobular *in situ* ipsolateral e de 6,7% em relação com a presença de focos múltiplos de

carcinoma ductal *in situ* (TABELA 16). TULUSAN et al. (1985) encontraram uma prevalência de 45% de carcinomas contralaterais relacionados à presença de focos múltiplos de carcinoma ductal ipsolateral.

Na mama ipsolateral, encontramos focos múltiplos de carcinomas *in situ* em 119 dos 207 casos estudados (57,5%), sendo 74 casos de carcinoma ductal *in situ* do tipo comedo (35,7% do total e 62,2% de todos os carcinomas *in situ*, focos múltiplos), 31 casos de carcinoma ductal *in situ* do tipo não-comedo (15% do total e 26% dos carcinomas *in situ*) e 14 casos de carcinoma lobular *in situ* (6,8% do total e 11,8% de todos os casos de focos múltiplos de carcinomas *in situ*), conforme a TABELA 28 do ANEXO 5. No grupo de foco único de carcinoma *in situ* ipsolateral (21 casos ou 10,1%), verificamos que o carcinoma ductal *in situ* do tipo não-comedo foi o mais freqüente (9,2% do total e 90,5% de todos os carcinomas *in situ*, foco único), sendo que o carcinoma ductal *in situ* do tipo comedo contribuiu apenas com dois casos (1% do total e 9,5% de todos os carcinomas *in situ*, foco único). No grupo dos carcinomas lobulares não foi encontrado foco único de carcinoma *in situ*. Sessenta e sete dos 207 casos (32,4%) não tinham carcinoma *in situ* ipsolateral.

Poucos autores, estudando a mama contralateral que não apresentava alterações clínicas e/ou radiológicas em pacientes portadoras de

câncer ipsolateral, avaliaram em profundidade os vários tipos de alterações proliferativas e não-proliferativas em ambas as mamas. De uma maneira geral, só é citada a frequência das hiperplasias atípicas na mama oposta: 10% (URBAN et al., 1977), 5% (MARTIN et al., 1982) e 9% (TULUSAN et al., 1985; PRESSMAN, 1986). Estes autores relataram que várias pacientes com hiperplasia atípica na biópsia simultânea da mama oposta evoluíram para carcinoma invasivo metacrônico. No nosso material, encontramos, na mama contralateral, uma prevalência de 5,3% de hiperplasias epiteliais atípicas, 51,2% de lesões epiteliais proliferativas sem atipias e 36,7% de alterações não-proliferativas (TABELA 2), que constituíram 93,2% de todas as biópsias benignas contralaterais (TABELA 1).

Avaliando somente os casos com lesões benignas na mama oposta, ou seja, excluindo-se os carcinomas bilaterais simultâneos, nós encontramos, na mama ipsolateral, uma prevalência de 22,8% de hiperplasias atípicas, 41,5% de lesões epiteliais proliferativas sem atipias e 35,7% de alterações não-proliferativas no tecido mamário adjacente ou a distância do tumor dominante (TABELA 19). Da mesma maneira, dos 193 casos de lesões benignas contralaterais, detectamos 11 hiperplasias atípicas (5,7%), 106 lesões epiteliais proliferativas sem atipias (54,9%) e 76 alterações não-proliferativas (39,4%). A associação de alterações não-proliferativas (cistos e metaplasia apócrina) com lesões epiteliais

proliferativas com atipias e sem atipias foi encontrada em 85 dos 117 casos (72,6%).

Comparando o aspecto histológico da parte não tumoral da mama ipsolateral com o aspecto microscópico contralateral, excluindo-se os casos de carcinomas bilaterais, verificamos uma semelhança significativa entre as lesões benignas, bilateralmente. A presença de alterações proliferativas e não-proliferativas na mama contralateral apresentou uma correspondência direta com as mesmas lesões na mama ipsolateral de forma altamente significativa ($p < 0,0001$), conforme a TABELA 18. Nos casos de hiperplasias atípicas, não houve correspondência direta com as mesmas lesões, pois a maior parte destas alterações ipsolaterais ocorreu no grupo de lesões epiteliais proliferativas sem atipias contralaterais. Nos casos de alterações epiteliais proliferativas sem atipias contralaterais, houve uma correspondência direta com as mesmas lesões ipsolaterais, assim como com as lesões proliferativas atípicas. Isto significa que o exame cuidadoso do tecido mamário benigno da mama portadora de câncer, seja nos espécimes provenientes de mastectomia ou quadrantectomia, oferece indicações a respeito do aspecto histológico da mama oposta.

Com os trabalhos de DUPONT & PAGE (1985), CARTER et al. (1988), TAVASSOLI & NORRIS (1990), PALLI et al. (1991), LONDON et al.

(1992) e BODIAN et al. (1993), sabemos que as mulheres com uma história de doença benigna de mama apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de carcinoma invasivo, principalmente se houver evidência de proliferação epitelial ou atipia na biópsia. Uma pequena proporção de mulheres, cuja biópsia mostrou lesões proliferativas ou não-proliferativas, desenvolveu carcinoma posteriormente em qualquer mama. A porcentagem destes carcinomas raramente ultrapassou 10%, mesmo quando o seguimento clínico das pacientes foi de 20 anos ou mais. BODIAN et al. (1993) relataram o achado subsequente de câncer de mama em 139 de 1.521 pacientes com lesões proliferativas (9,1%) e em 18 de 278 pacientes com alterações não-proliferativas (6,5%). No total, dentro do período de seguimento de 21 anos, 8,7% das pacientes desenvolveram carcinoma de mama.

TULUSAN et al. (1985) relataram o encontro subsequente de dez carcinomas em 348 pacientes (2,8%) com biópsias benignas da mama contralateral em três anos de seguimento clínico, sendo que quatro destas pacientes apresentaram metástases em linfonodos axilares. A maioria dos carcinomas subsequentes à biópsia benigna ocorreu em mulheres que não tiveram hiperplasia atípica, que é uma lesão cuja prevalência varia de acordo com a rigorosidade dos critérios que a define, raramente ultrapassando 10% das biópsias benignas e variando de 1,5% a 7,8% em diversos estudos (ALVARENGA, 1980; MOSKOWITZ et al., 1980; DUPONT & PAGE, 1987; CARTER et

al., 1988; BODIAN et al., 1993). A proporção de carcinomas subseqüentes que ocorreu em mulheres com biópsias anteriores de hiperplasia atípica variou de 3,7% a 22,2% (KODLIN et al., 1977; DUPONT & PAGE, 1987; CARTER et al., 1988; KRIEGER & HIATT, 1992; BODIAN et al., 1993). Mais de 75% e, em alguns estudos, mais de 90% dos carcinomas subseqüentes desenvolveram-se em mulheres sem antecedentes de hiperplasia atípica. Carcinomas subseqüentes foram precedidos por hiperplasia atípica em biópsias em 14,7% (DUPONT et al., 1993) e 22,2% (LONDON et al., 1992) de estudos de caso-controle, e a hiperplasia atípica estava presente em 2,2% (PALLI et al., 1991) e 10,5% (LONDON et al., 1992) de indivíduos-controles que não desenvolveram câncer.

As lesões epiteliais proliferativas são detectadas com maior freqüência em mamas portadoras de carcinomas em comparação com as mamas sem câncer. ALVARENGA (1980) e DUPONT & PAGE (1985), estudando biópsias de lesões benignas da mama, encontraram, respectivamente, uma prevalência de 1,5% e 3,6% de hiperplasias atípicas e 25,3% e 26,7% de lesões epiteliais proliferativas sem atipias. Por outro lado, ALVARENGA (1980), examinando espécimes provenientes de mastectomia por carcinoma invasivo, encontrou 43,6% de lesões epiteliais proliferativas sem atipias e 17% de hiperplasias atípicas, que são muito parecidas com a prevalência destas mesmas lesões detectadas na mama ipsilateral (40,1% e 24,6%, respectivamente) e na

mama contralateral (28,6% e 57,1%, respectivamente) do presente trabalho (TABELA 29 do ANEXO 5). Esta alta prevalência de hiperplasias atípicas contralaterais, na nossa opinião, é devida a uma associação freqüente destas lesões ao carcinoma *in situ*.

Avaliando os diversos tipos de lesões epiteliais proliferativas com atipias, verificamos que a hiperplasia ductal atípica foi a alteração encontrada mais freqüentemente em ambas as mamas (75,7%), seguida da hiperplasia lobular atípica (21,4%) e da associação entre estas duas lesões (2,9%), conforme a TABELA 30 do ANEXO 5.

Entre as lesões epiteliais proliferativas sem atipias, as hiperplasias ductais e/ou lobulares foram as mais freqüentes em ambas as mamas (49,2%), seguidas da associação destas hiperplasias com a adenose esclerosante (37,8%) e, finalmente, da adenose esclerosante pura (13%), conforme a TABELA 31 do ANEXO 5.

Sob a designação de lesões não-proliferativas, nós agrupamos uma série de alterações benignas cuja freqüência está relatada na TABELA 32 do ANEXO 5. Os cistos e a metaplasia apócrina constituíram as lesões mais freqüentes em ambas as mamas (51,7%), seguidos da fibrose do estroma intra e interlobular (35,8%), da substituição adiposa acentuada do estroma (8,6%) e da

atividade secretora lobular (3,3%). Incluímos, também, um caso de hamartoma (adenolipoma), que foi a única lesão encontrada na mama ipsolateral associada com o carcinoma.

Além dessas alterações benignas, nós encontramos, em ambas as mamas, 26 fibroadenomas (6,3%), 19 cicatrizes radiadas (4,6%) e nove papilomas intraductais (2,2%), conforme a TABELA 33 do ANEXO 5. Foram detectados 12 fibroadenomas pequenos na mama ipsolateral (5,8%) e 14 na mama contralateral (6,8%), sendo cinco bilaterais (2,4%) e 16 unilaterais (3,9%). Três dos 15 fibroadenomas detectados em mamas com câncer apresentaram focos de carcinoma *in situ* no seu interior (20%), sendo um deles associado com focos de carcinoma lobular *in situ* no tecido mamário circunjacente. Dois dos 11 fibroadenomas detectados nas mamas contralaterais sem câncer também tinham focos de hiperplasia lobular atípica (9,1%) e adenose esclerosante (9,1%), tendo sido classificados como fibroadenomas complexos, segundo os critérios de DUPONT et al. (1994). Esta prevalência de 20% de carcinomas em fibroadenomas é muito maior do que a frequência de 0,1% de cancerização destes tumores benignos relatada por diversos autores (PICK & IOSSIFIDES, 1984; DIAZ, PALMER, McDIVITT, 1991). Isso ocorreu porque, nos nossos casos, os fibroadenomas foram detectados incidentalmente em mamas portadoras de carcinoma invasivo, com exceção de uma paciente, que era portadora de múltiplos

focos de carcinoma lobular *in situ*, não associado com carcinoma invasivo, no interior de um fibroadenoma da mama oposta, medindo 1,5cm em seu maior diâmetro, assim como no tecido mamário circunjacente.

Foram encontrados oito casos de cicatriz radiada (“radial scar”) na mama ipsolateral (3,9%) e 11 na mama contralateral (5,3%), sendo sete bilaterais (3,4%) e cinco unilaterais (1,2%). Dez dos 19 casos de “radial scar” estavam associados com câncer (52,6%) e nove foram detectados na mama contralateral sem câncer (47,4%). Encontramos ainda quatro papilomas intraductais ipsolaterais (1,9%) e cinco contralaterais (2,4%), sendo dois bilaterais (1%) e cinco unilaterais (1,2%). Dois papilomas estavam associados com carcinoma papilífero (22,2%), dois com hiperplasia ductal atípica (22,2%) e cinco com hiperplasia ductal típica (55,6%) na mesma mama.

O risco de carcinoma subsequente às alterações proliferativas unilaterais, diagnosticadas através de biópsias, afeta ambas as mamas. Este fato foi observado há três décadas por DAVIS, SIMONS, DAVIS (1964), numa revisão de 297 pacientes com “doença cística”. Estes autores comentaram que: “... quase a metade das pacientes que desenvolveram câncer o fizeram na mama oposta ...”

KRIEGER & HIATT (1992) verificaram que somente 56% dos carcinomas subseqüentes ocorreram na mama previamente biopsiada. O intervalo médio para o diagnóstico do carcinoma subseqüente ipsolateral (11,2 anos) foi menor do que o do carcinoma contralateral (14 anos). PAGE et al. (1985), avaliando o seguimento clínico de um grupo de pacientes que tiveram diagnóstico de doença benigna através de biópsias ipsolaterais, relataram que oito de 18 carcinomas (44%) subseqüentes à hiperplasia ductal atípica e cinco de 16 carcinomas (31%) posteriores à hiperplasia lobular atípica ocorreram na mama contralateral. Foi descrito envolvimento da mama oposta em proporções semelhantes por CONNOLY et al. (1992). FISHER et al. (1984) verificaram que a presença de doença fibrocística proliferativa nas proximidades da massa dominante, bem como em quadrantes distantes do tumor ipsolateral, foi associada com maior risco de câncer contralateral. Estes dados de várias fontes sugerem que o risco para carcinoma é quase que igualmente distribuído nas duas mamas após alterações proliferativas terem sido detectadas em uma mama.

A hiperplasia epitelial parece ser um marcador de um distúrbio afetando todo o epitélio das duas mamas. Atualmente, não existe qualquer teste ou procedimento para prever quais alterações proliferativas específicas seriam lesões precursoras comprometidas ou capazes ou susceptíveis de evoluírem para carcinoma. O risco bilateral para carcinoma subseqüente associado com as lesões

epiteliais proliferativas está em intenso contraste com a forte tendência para o desenvolvimento de carcinoma invasivo subsequente na mesma mama após o diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* do tipo comedo ou não-comedo. Em estudos conduzidos por ROSEN et al. (1980), PAGE et al. (1982) e EUSEBI et al. (1989), entre pacientes com carcinoma ductal *in situ* do tipo não-comedo que desenvolveram carcinoma invasivo posteriormente, 94% dos cânceres subsequentes eram ipsolaterais.

Com a adoção generalizada do tratamento cirúrgico conservador, associado aos conhecimentos atuais a respeito da biologia e da história natural do câncer de mama e a maior acurácia diagnóstica da mamografia e da ecografia, acreditamos não ser mais necessária a biópsia da mama oposta sem sinais clínicos ou propedêuticos suspeitos. Os carcinomas invasivos, detectados por esta técnica, são muito raros e em estádios iniciais, constituindo 2% do nosso material e de outras séries de biópsias volumosas da mama oposta semelhantes ao nosso estudo. A grande maioria dos tumores na mama oposta, no nosso estudo e em quase todos os trabalhos publicados, é constituída pelos carcinomas *in situ*, especialmente o carcinoma lobular *in situ*, à semelhança do que ocorre no diagnóstico de carcinoma incidental em biópsias por lesões benignas ou por alterações mamográficas e em estudos de autópsias. Os dados de lateralidade sugerem que o carcinoma lobular *in situ*, assim como as hiperplasias epiteliais atípicas, são

marcadores para o desenvolvimento subsequente de carcinoma invasivo em ambas as mamas, enquanto o carcinoma ductal *in situ*, do tipo não-comedo, seria, mais provavelmente, uma lesão precursora, embora não necessariamente um precursor obrigatório. Todos os casos de carcinoma ductal *in situ* detectados na mama oposta, no nosso material, eram do tipo não-comedo, com envolvimento de seis ductos no máximo.

Apesar das tentativas de refinar e melhorar a especificidade das definições de hiperplasia atípica e carcinoma *in situ*, têm sido demonstradas diferenças na interpretação das lesões limitrofes ou *borderline* por vários autores (ROSAI, 1991; BODIAN et al., 1993). Quando o assunto refere-se à reprodutibilidade do observador, segundo ROSEN (1993), os patologistas não diferem significativamente dos seus colegas clínicos e cirurgiões. O processo da tomada de decisão que leva um patologista a classificar alterações microscópicas específicas, como a hiperplasia epitelial típica, a hiperplasia atípica ou o carcinoma *in situ*, é semelhante ao de um radiologista interpretando uma mamografia ou ao de um mastologista avaliando os achados clínicos e exames complementares de uma paciente. O diagnóstico ou as decisões terapêuticas feitas nestas circunstâncias é um julgamento baseado na experiência aplicada a uma paciente específica. O mesmo processo ocorre na interpretação histológica de lesões epiteliais proliferativas ou *borderline* de pacientes individuais. Muitos dos

estudos de reprodutibilidade diagnóstica diferem bastante da prática diária da patologia e é possível treinar patologistas para reduzir o nível das suas discordâncias no diagnóstico das lesões limitrofes ou *borderline*.

O encontro de hiperplasia atípica, carcinoma lobular *in situ* ou carcinoma ductal *in situ* do tipo não-comedo numa biópsia contralateral não altera a conduta de uma paciente portadora de câncer ipsolateral. É preciso diferenciar melhor as lesões onde o risco para carcinoma subsequente está na mama ipsolateral das lesões cujo risco é bilateral. Múltiplos estudos têm tentado definir em quais mulheres a doença bilateral poderá se desenvolver. LEIS JR. (1971) e WANEBO et al. (1985) estabeleceram o seguinte grupo de pacientes com alto risco para desenvolvimento de câncer na mama contralateral: a) pacientes com carcinomas iniciais, tais como carcinoma *in situ*, tumores no estágio I e, talvez, estágio II e tumores com baixo potencial metastático, com sobrevida longa; b) pacientes com história familiar próxima de câncer de mama; c) pacientes abaixo de 50 anos por ocasião do diagnóstico; d) pacientes com doença multicêntrica ou multifocal; e) pacientes portadoras de carcinoma do tipo lobular; f) pacientes com mamas densas que dificultam a interpretação da mamografia.

O nosso trabalho demonstrou que mulheres acima de 50 anos têm uma tendência maior a apresentarem carcinomas e hiperplasias atípicas, que a presença de câncer contralateral ocorreu de forma estatisticamente significativa no

grupo de tipo histológico lobular ipsolateral, tendo havido uma tendência maior para a presença de hiperplasias atípicas contralaterais com o carcinoma lobular ipsolateral e que a ocorrência do carcinoma *in situ* foi maior na mama contralateral, independentemente do tumor ipsolateral ter sido *in situ* ou invasivo. Além disso, nós demonstramos que o câncer contralateral esteve presente, de forma estatisticamente significativa, nos casos de focos múltiplos de carcinoma *in situ* ipsolateral, especialmente o carcinoma lobular *in situ*, o mesmo tendo ocorrido com as hiperplasias atípicas. Houve também uma tendência para a presença maior das lesões epiteliais proliferativas sem atipias na mama oposta no grupo de focos múltiplos de carcinoma ductal *in situ* ipsolateral.

Finalmente, nós demonstramos que a presença de lesões epiteliais proliferativas contralaterais apresentou uma correspondência direta com as mesmas alterações ipsolaterais de forma altamente significativa. Conseqüentemente, ao grupo de pacientes de alto risco de desenvolvimento de câncer na mama oposta, nós acrescentamos as pacientes portadoras de lesões epiteliais proliferativas típicas e atípicas detectadas através do exame histológico meticoloso e de rotina no tecido não-tumoral da mama ipsolateral. Neste grupo de mulheres, a mama oposta precisa ser acompanhada com maior rigor, através da realização de exames clínicos e de mamografias periódicas, recomendando-se a biópsia dirigida por qualquer alteração suspeita.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

- 6.1. As prevalências de câncer e de lesões benignas na mama contralateral foram de 6,8% para os carcinomas, 5,3% para as lesões epiteliais proliferativas atípicas, 51,2% para as lesões epiteliais proliferativas sem atipias e 36,7% para as alterações não-proliferativas.
- 6.2. A idade das pacientes não teve influência na presença simultânea do carcinoma ou das lesões benignas contralaterais. Houve uma tendência maior para os grupos de carcinomas e lesões epiteliais proliferativas atípicas concentrarem-se em pacientes acima de 50 anos.
- 6.3. O tamanho do tumor, estado axilar e estágio patológico ipsolaterais não tiveram influência na presença simultânea do carcinoma, das lesões epiteliais proliferativas e das alterações não-proliferativas na mama contralateral. Houve uma tendência dos carcinomas, das lesões epiteliais proliferativas sem atipias e das alterações não-proliferativas estarem mais presentes no grupo axila negativa. As lesões epiteliais proliferativas atípicas tiveram uma tendência a estarem mais presentes no grupo axila positiva, de um a três linfonodos.

- 6.4. A presença de carcinoma contralateral ocorreu de forma estatisticamente significativa para o grupo de tipo histológico lobular ipsolateral. As lesões epiteliais proliferativas atípicas apresentaram uma tendência maior de ocorrerem no grupo de tipo histológico lobular ipsolateral. As lesões epiteliais proliferativas sem atipias foram distribuídas de forma semelhante entre os grupos de carcinoma ductal e lobular da mama ipsolateral. As alterações não-proliferativas estiveram menos presentes no grupo de tipo histológico lobular.
- 6.5. A ocorrência do carcinoma *in situ* foi maior na mama contralateral, independentemente do tumor da mama ipsolateral ter sido *in situ* ou invasivo. Os casos de carcinomas ductais na mama ipsolateral tiveram uma maior presença de carcinomas ductais na mama contralateral, o mesmo tendo ocorrido com os casos de carcinomas lobulares.
- 6.6. Os carcinomas contralaterais estiveram presentes, de forma estatisticamente significativa, nos casos de focos múltiplos de carcinoma lobular *in situ* da mama ipsolateral. As lesões epiteliais proliferativas atípicas contralaterais também estiveram mais presentes no grupo de focos múltiplos de carcinoma lobular *in situ* ipsolateral. Houve uma tendência para maior presença das lesões epiteliais proliferativas sem atipias na mama contralateral no grupo de focos múltiplos de carcinoma ductal *in situ* ipsolateral. As alterações não-proliferativas contralaterais estiveram menos freqüentemente presentes no grupo de focos múltiplos de carcinoma lobular *in situ* ipsolateral.

6.7. A presença de lesões epiteliais proliferativas sem atipias e das alterações não-proliferativas contralaterais apresentou uma correspondência direta com as mesmas lesões ipsolaterais. Nos casos de lesões epiteliais proliferativas atípicas contralaterais, não houve correspondência direta com as mesmas lesões ipsolaterais, pois a maior parte das hiperplasias atípicas ipsolaterais ocorreu no grupo de hiperplasias sem atipias da mama contralateral. De qualquer forma, a presença de lesões epiteliais proliferativas contralaterais apresentou uma correspondência direta com as mesmas lesões ipsolaterais.

ANEXOS

7. ANEXOS

ANEXO 1

I. CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES MALIGNOS DA MAMA

I. Tumores malignos epiteliais (carcinomas)

A) Carcinomas *in situ* (não-invasivos)

- Carcinoma ductal *in situ* (intraductal)

- Carcinoma lobular *in situ*

B) Carcinomas invasivos

- Carcinoma ductal invasivo

- Carcinoma ductal invasivo com componente intraductal predominante

- Carcinoma lobular invasivo

- Carcinoma mucinoso (colóide)

- Carcinoma medular
- Carcinoma papilífero
- Carcinoma tubular
- Carcinoma adenocístico
- Carcinoma secretor (juvenil)
- Carcinoma apócrino
- Carcinoma metaplásico (do tipo epidermóide, do tipo de células fusiformes, do tipo condróide e ósseo e do tipo misto)
- Outros tipos: carcinoma rico em lípidos, carcinoma de células pequenas, carcinoma de células em *anel de sinete* e carcinoma inflamatório

C) Doença de Paget do mamilo

II. Tumores mistos epiteliais e mesenquimais

- Tumor filóide maligno
- Carcinossarcoma

III. Tumores malignos diversos

- Tumores de tecidos moles: sarcoma do estroma e angiossarcoma

- Tumores de tecidos hematopoiéticos e linfóides: linfomas malignos e plasmocitoma (mieloma)

- Tumores cutâneos malignos: carcinoma epidermóide, melanoma maligno, etc.

IV. Tumores malignos não-classificados

- Tumores que não podem ser classificados em qualquer das categorias anteriores.

2. CLASSIFICAÇÃO DAS DOENÇAS BENIGNAS NÃO-NEOPLÁSICAS DA MAMA

I. Doenças inflamatórias

- Mastite

- Abscesso subareolar recidivante

- Esteatonecrose

- Ectasia ductal

II. Doenças galactacionais

III. Hamartomas

IV. Lesão (alteração) benigna não-proliferativa

- Doença (alteração) cística (com ou sem metaplasia apócrina)

V. Lesões (alterações) benignas proliferativas

A) Epiteliais

- Adenose e adenose esclerosante
- Epiteliiose ou hiperplasia epitelial ductal ou lobular: típica e atípica

B) Estromais

- Fibrose
- Elastose
- Cicatriz radial ("radial scar")
- Proliferações mioepiteliais

ANEXO 2

1. CRITÉRIOS HISTOLÓGICOS PARA O DIAGNÓSTICO DE LESÕES EPITELIAIS PROLIFERATIVAS TÍPICAS E ATÍPICAS

I. Adenose esclerosante

- Desorganização e distorção dos lóbulos em graus variados.
- Manutenção da estrutura lobular no aumento menor.
- Margens periféricas circunscritas ou infiltrativas.
- Ductos terminais (lóbulos) com dupla população celular: células epiteliais circundadas por células mioepiteliais.
- Ausência de pleomorfismo celular.
- Estroma fibroso hialino.
- Ausência de focos de carcinoma *in situ* ou hiperplasia epitelial atípica no interior da lesão.

II. Hiperplasia ductal típica

A) Aspectos celulares

- Proliferação de células dentro de ductos grandes, pequenos ou lóbulos com aspecto estrutural ductal.
- Tipos celulares variados (células epiteliais, mioepiteliais e apócrinas).
- Variação no aspecto das células epiteliais com margens celulares indistintas.
- Variação no aspecto dos núcleos (angulados, alongados, ovalados ou arredondados) com cromatina lisa e nucléolo pequeno.
- Distribuição irregular dos núcleos e sobreposição nuclear.
- Mitoses ausentes ou raras, sem importância diagnóstica.
- Necrose de células centrais é muito rara, com células necróticas picnóticas e parecidas umas com as outras.

B) Aspectos estruturais

Células componentes da hiperplasia ductal podem apresentar vários padrões histológicos:

- Formação de pontes epiteliais alongadas ou torcidas com espaços intercelulares irregulares, de formas variadas, freqüentemente com aspecto em fenda, localizados preferencialmente na periferia do ducto envolvido: “padrão pseudo-cribriforme”.

- Células próximas relacionam-se umas com as outras de várias maneiras, geralmente com orientação paralela: “padrão em corrente ou em espiral”.
- Padrão sólido sem espaços intercelulares é raro, geralmente envolvendo parte do ducto, com células em espiral e com pequenas fendas.

III. Hiperplasia ductal atípica

A) Aspectos celulares

- População celular monótona, uniforme, arredondada.
- Leve aumento da relação núcleo-citoplasmática.
- Distribuição nuclear equidistante ou organizada, formando pseudo-rosetas.
- Núcleos arredondados.
- Hiperchromia nuclear presente ou ausente.
- Camada de células mioepiteliais não é elemento decisivo, podendo estar presente ou ausente tanto na hiperplasia ductal como no carcinoma *in situ*.
- Atipia isolada das células epiteliais pode ocorrer na hiperplasia ductal típica.

B) Aspectos estruturais

- Padrão mais comum: população central de células, formando espaços intercelulares iguais entre si.
- Núcleos hiperocrômicos, uniformes ou citologia um pouco variada.
- Tanto o padrão estrutural como a população celular parecem diagnósticos do carcinoma ductal *in situ*, mas partes dos espaços intercelulares são recobertos por células colunares normais na porção luminal.
- Padrão cribriforme, micropapilífero ou sólido estratificado, envolvendo, no máximo, dois ductos (DUPONT & PAGE, 1985) ou parte de ducto único ou múltiplos ductos, cujo diâmetro transversal conjunto não ultrapasse 2mm (TAVASSOLI & NORRIS, 1990).

IV. Hiperplasia lobular típica

- Proliferação de células epiteliais no interior de ductos terminais (lóbulos) e intralobulares (dúctulos) com espessura de três ou mais camadas celulares.
- Células epiteliais podem preencher os ductos terminais, mas sem evidência de distensão do seu diâmetro.

- Manutenção parcial da orientação periférica das células em relação com a membrana basal ao redor dos ductos terminais com espaços residuais remanescentes abertos.
- Certa assimetria nuclear com núcleos arredondados ou ovalados, com cromatina lisa e bem distribuída, de tamanho variado, distribuídos irregularmente no interior dos ductos terminais e intralobulares.
- Células epiteliais coesas, fortemente aderidas entre si.
- Dupla população celular constituída por células epiteliais por dentro e células mioepiteliais por fora da membrana basal, ao redor de ductos terminais e intralobulares.

V. Hiperplasia lobular atípica

- Proliferação mais acentuada de células epiteliais que preenchem e distendem levemente alguns ou todos os ductos terminais e intralobulares do mesmo lóbulo, com a maioria destas estruturas mostrando espaços residuais abertos.
- Persistência de estroma entre os ductos terminais, que têm contornos distintos e são separados uns dos outros.

- Núcleos arredondados e uniformes em áreas, podendo apresentar certa assimetria nuclear em outras áreas, com leve hiperchromia.
- Células epiteliais coesas, frouxamente aderidas entre si.
- Dupla população celular (células epiteliais e mioepiteliais).
- Necrose geralmente ausente.

2. CRITÉRIOS HISTOLÓGICOS PARA O DIAGNÓSTICO DE CARCINOMAS *IN SITU*

I. Carcinoma ductal *in situ*

A) Aspectos celulares e estruturais

- Distensão do ducto por população uniforme de células epiteliais com aspecto monótono.
- Núcleos arredondados, hipercrômicos e uniformes.
- Atipia nuclear de grau leve, moderado ou intenso.
- Citoplasma eosinófilo escasso com membrana bem-definida.

- Membrana basal intacta na microscopia ótica, podendo estar alterada na microscopia eletrônica.
- Padrões histológicos do carcinoma ductal *in situ*: comedocarcinoma, cribriforme, micropapilífero, sólido e intracístico.

B) Subtipos histológicos

- Comedo: graus variados de necrose e atipia citológica intensa (células grandes).
- Cribriforme: espaços regulares, de forma e tamanho semelhantes entre si, dentro de população celular uniforme com núcleos aumentados de tamanho e hipercrômicos.
- Micropapilífero: estruturas papilíferas, de tamanho e forma regulares, sem eixo fibrovascular, projetando-se para dentro dos espaços ductais, recobertas por células epiteliais de aspecto semelhante às do tipo cribriforme.
- Sólido: obliteração total da luz do ducto por população celular uniforme semelhante à descrita anteriormente.
- Intracístico: cisto total ou parcialmente preenchido por população celular uniforme semelhante à descrita anteriormente.

II. Carcinoma lobular *in situ*

- Proliferação intensa de células epiteliais que preenchem totalmente e distendem a luz de ductos terminais e intralobulares em graus variados, com obliteração completa, envolvendo, no mínimo, a metade ou mais de um lóbulo.
- Menor quantidade de estroma entre os ductos terminais, com áreas de confluência entre eles.
- Células epiteliais frouxas, fracamente aderidas entre si ou isoladas.
- Núcleos geralmente redondos e uniformes, de tamanho aumentado, com nucléolo proeminente.
- Membranas citoplasmáticas pouco nítidas, com fundo citoplasmático mais ou menos contínuo.
- Citoplasma geralmente escasso, podendo ter aspecto apócrino (citoplasma eosinófilo granuloso abundante) ou apresentar diferenciação secretora (lúmens citoplasmáticos, glóbulos de muco e aspecto das células em “anel de sinete”).
- Necrose encontrada muito raramente.
- Camada de células mioepiteliais de aspecto variado, podendo ser vista na periferia das células epiteliais, no interior da população celular proliferada ou não ser

encontrada na coloração por hematoxilina-eosina, podendo ser detectada, em pequeno número, por imuno-histoquímica.

- Membrana basal ao redor dos ductos terminais e intralobulares geralmente intacta na microscopia ótica.

ANEXO 3

I. FICHA PRÉ-CODIFICADA PARA EXAME ANATOMOPATOLÓGICO DA BIÓPSIA DA MAMA CONTRALATERAL

1. Foi biopsiada a mama contralateral concomitantemente com o tratamento cirúrgico da neoplasia da mama ipsolateral?

0 - Não

3 - Ressecção do QSE

1 - Biópsia em diamante

4 - Outro tipo _____

2 - Biópsia em espelho

9 - Ignorado

2. Havia área suspeita no local da biópsia?

0 - Não biopsiado

4 - Área suspeita ao exame clínico

1 - Não havia área suspeita

e/ou mamografia

2 - Área suspeita ao exame clínico

5 - Outro _____

3 - Área suspeita à mamografia

9 - Ignorado

3. Número de fragmentos do tecido para inclusão em parafina

00 - Não biopsiado

99 - Ignorado

4. Diagnóstico de câncer

0 - Não biopsiado

2 - Presente

1 - Ausente

9 - Ignorado

5. Lesões proliferativas, não-proliferativas e outras alterações histológicas benignas

00-Não biopsiado

10-Hiperplasia ductal atípica

01-Sem alterações

11-Hiperplasia lobular atípica

02-Macrocistos

12-Fibroadenomatose

03-Microcistos

13-Fibroadenoma

04-Fibrose/fibroesclerose

14-Fibroadenoma complexo

05-Metaplasia apócrina

15-Papiloma intraductal

06-Adenose esclerosante

16-Cicatriz radiada ("radial scar")

07-Papilomatose

17-Outra _____

08-Hiperplasia ductal típica

99-Ignorado

09-Hiperplasia lobular típica

Observação: Se for diagnosticado câncer, preencher ficha pré-codificada para exame anatomopatológico de tumores malignos da mama.

II. FICHA PRÉ-CODIFICADA PARA EXAME ANATOMOPATOLÓGICO DE TUMORES MALIGNOS DA MAMA

I. Identificação

Nº do exame

Paciente _____ RG _____

Idade _____ Sexo _____ Raça _____ Procedência _____

Médico _____

Procedimento cirúrgico _____

Espécime cirúrgico enviado _____

Data da operação ____/____/____.

II. Resumo Clínico

III. Procedimento Cirúrgico

1. Tipo de cirurgia

1-Biópsia estereotática

2-Biópsia por agulha grossa

3-Biópsia incisional

4-Biópsia excisional (tumorectomia)

5-Exérese de ductos principais

6-Quadrantectomia (setorectomia)

7-Mamoplastia

8-Mastectomia subcutânea

9-Mastectomia simples (total)

10-Mastectomia radical modificada

11-Mastectomia radical à Halsted

12-Outro _____

99-Ignorado

2. Lado do tumor

1-Direito

2-Esquerdo

9-Ignorado

IV. Exame Macroscópico do Tumor

1. X X Tamanho do tumor em milímetros

99-Ignorado

2. Contorno do tumor

1-Irregular, infiltrativo

3-Outro _____

2-Regular, circunscrito

9-Ignorado

V. Número de fragmentos de tecido para inclusão em parafina

1. do tumor

99-Ignorado

2. da mama não tumoral

99-Ignorado

3. da pele

99-Ignorado

VI. Exame microscópico

1. Tipo histológico predominante1-CA ductal *in situ*

8-CA tubular

2-CA lobular *in situ*

9-CA mucoso

3-Paget sem tumor associado

10-CA medular

4-CA ductal microinvasivo

11-CA papilífero

5-CA ductal invasivo com CA
in situ predominante

12-CA inflamatório

(carcinomatose linfática dérmica)

6-CA ductal invasivo

13-Outro _____

7-CA lobular invasivo

99-Ignorado

2. Tipo histológico associado

1-Sem associação

2-CA ductal *in situ* e Paget

3-CA ductal invasivo e Paget

4-CA ductal invasivo e tubular

5-CA ductal invasivo e colóide

6-Outro _____

9-Ignorado

3. Multifocalidade

1-Ausente

2-Raros focos de CA *in situ*3-Focos múltiplos de CA *in situ*

(extenso)

4-Dois ou mais tumores invasivos

5-Outro _____

9-Ignorado

4. Avaliação do carcinoma *in situ*

1-Ausente

2-Foco único

3-Raros focos (escasso)

4-Focos múltiplos

5-Outro _____

9-Ignorado

5. Subtipo histológico do carcinoma ductal *in situ*

1-Comedo

2-Cribriforme

3-Sólido

4-Micropapilífero

5-Intracístico

6-Mural (“clinging”)

7-Não avaliável

8-Outro _____

6. Grau histológico

1-GH I

2-GH II

3-GH III

4-Não aplicável (tipo histológico não-ductal e não-papilífero)

9-Ignorado

7. Grau nuclear
- | | |
|--------|--|
| 1-GN 1 | 4-Não aplicável (tipo histológico não-ductal e não-papilífero) |
| 2-GN 2 | |
| 3-GN 3 | 9-Ignorado |
8. Necrose tumoral
- | | |
|------------|------------|
| 1-Ausente | 4-Intensa |
| 2-Leve | 9-Ignorada |
| 3-Moderada | |
9. Estroma tumoral
- | | |
|------------|-------------|
| 1-Ausente | 4-Abundante |
| 2-Escasso | 9-Ignorado |
| 3-Moderado | |
10. Infiltrado linfoplasmacitário no estroma do tumor
- | | |
|------------|------------|
| 1-Ausente | 4-Intenso |
| 2-Leve | 9-Ignorado |
| 3-Moderado | |
11. Invasão vascular na pele (derme)
12. Invasão vascular na mama
- | | |
|-------------|--------------------------|
| 1-Ausente | 4-Linfática e sangüínea |
| 2-Linfática | 5-Linfática ou sangüínea |
| 3-Sangüínea | 9-Ignorado |

13. Margens de ressecção cirúrgica

1-Livres de tumor

2-Envolvidas por carcinoma *in situ* (especificar local)

 3-Envolvidas por tumor invasivo (especificar local)

4-Próximas do tumor (especificar distância) _____

5-Não avaliável

9-Ignorado

VII. Extensão tumoral

1. Pele da mama e mamilo

0-Não retirada

3-Infiltrada, com ulceração

1-Livre de tumor

9-Ignorado

2-Infiltrada, sem ulceração

2. Mamilo e área retroareolar

0-Não retirado

4-CA *in situ*

1-Livre de tumor

5-CA invasivo

2-Doença de Paget

9-Ignorado

3-CA *in situ* + Paget3. Fásia do músculo peitoral

0-Não retirada

2-Infiltrada pelo tumor

1-Livre de tumor

9-Ignorado

4. Músculo peitoral

0-Não retirado

2-Infiltrado pelo tumor

1-Livre de tumor

9-Ignorado

VIII. Linfonodos axilares homolaterais

1. Número total de linfonodos examinados

99-Ignorado

2. Número total de linfonodos metastáticos

99-Ignorado

3. Número de linfonodos com micrometástases

99-Ignorado

4. Número de linfonodos com macrometástases

99-Ignorado

5. Tamanho em centímetros do maior linfonodo metastático

6. 00-Ausente 99-Ignorado

7. Linfonodos metastáticos fixos uns aos outros ou às estruturas vizinhas
(confluência ganglionar)

1-Ausente

2-Presente

9-Ignorado

IX. Linfonodos supraclaviculares homolaterais

1-Não biopsiados

3-Infiltrados pelo tumor

2-Livres de tumor

9-Ignorado

X. Biópsia de lesões suspeitas a distância

0-Não há biópsia

2-Biópsia positiva (especificar

1-Biópsia negativa

local) _____

9-Ignorado

XI. Lesões proliferativas, não-proliferativas e outras alterações histológicas benignas

1. No tecido mamário adjacente ao tumor

2. No tecido mamário distante do tumor

00-Sem alterações

01-Macrocistos

02-Microcistos

03-Fibrose

04-Metaplasia apócrina

05-Adenose/adenose esclerosante

06-Papilomatose

07-Hiperplasia ductal típica

08-Hiperplasia lobular típica

09-Hiperplasia ductal atípica

10-Hiperplasia lobular atípica

11-Fibroadenomatose

12-Fibroadenoma

13-Fibroadenoma complexo

14-Papiloma intraductal

15-Cicatriz radiada ("radial scar")

16-Outras _____

99-Ignorado

XII. Exame por congelação

Não realizado

Realizado

do tumor

negativo

positivo

inconclusivo

da margem

especificar _____

negativo

positivo

inconclusivo

de outro tecido

especificar _____

negativo

positivo

inconclusivo

XIII. Estudos especiais

Imuno-histoquímica

- | | | |
|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Receptor de estrógeno | <input type="checkbox"/> negativo | <input type="checkbox"/> positivo |
| Receptor de progesterona | <input type="checkbox"/> negativo | <input type="checkbox"/> positivo |
| Angiogênese tumoral | | |
| | <input type="checkbox"/> discreta | <input type="checkbox"/> moderada |
| | | <input type="checkbox"/> intensa |
| Produto do oncogene C-erb-B-2 | <input type="checkbox"/> positivo | <input type="checkbox"/> negativo |
| Proteína p53 | <input type="checkbox"/> positiva | <input type="checkbox"/> negativa |

Análise citométrica

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> citometria estática | <input type="checkbox"/> citometria de fluxo |
| <input type="checkbox"/> euploidia | <input type="checkbox"/> diploidia |
| | <input type="checkbox"/> aneuploidia |

Índice de proliferação celular _____

Outros _____

IV. Estadiamento patológico

pT-Tumor primário

- | | |
|-------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> pTX | Impossibilidade de avaliação do tumor |
| <input type="checkbox"/> pT0 | Sem evidências de tumor primário |
| <input type="checkbox"/> pTis | Carcinoma <i>in situ</i> |
| <input type="checkbox"/> pT1: | Tumor com 2cm ou menos no maior diâmetro |
| <input type="checkbox"/> pT1a | Tumor de 0,5cm ou menos |
| <input type="checkbox"/> pT1b | Tumor maior que 0,5cm e igual ou menor que 1cm |
| <input type="checkbox"/> pT1c | Tumor de 1cm até 2cm |
| <input type="checkbox"/> pT2 | Tumor maior que 2cm e igual ou menor que 5cm |
| <input type="checkbox"/> pT3 | Tumor maior que 5cm |

- pT4: Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede do tórax ou pele
 - pT4a Extensão à parede do tórax
 - pT4b Edema ou ulceração da pele da mama ou nódulos cutâneos satélites contíguos
 - pT4c Soma de pT4a e pT4b
 - pT4d Carcinoma inflamatório

pN-Linfonodos regionais

- pNX Linfonodos regionais não avaliados
(exemplos: remoção anterior; não ressecados)
- pN0 Ausência de metástases
 - pN1 Metástases para linfonodos homolaterais móveis
 - pN1a Somente micrometástases (até 0,2cm)
 - pN1b Metástases maiores de 0,2cm
 - pN1bI Metástases em 1 a 3 linfonodos maiores de 0,2cm e menores de 2cm
 - pN1bII Metástases em 4 ou mais linfonodos maiores de 0,2cm e menores de 2cm
 - pN1bIII Extensão do tumor além da cápsula de linfonodo menor que 2cm
 - pN1bIV Metástase em linfonodo maior que 2cm de diâmetro
- pN2 Metástases em linfonodos axilares homolaterais com confluência entre si ou a estruturas adjacentes
- pN3 Metástases em linfonodos da cadeia mamária interna homolateral

pM-Metástases a distância

- pMX Não avaliada
- pM0 Ausência de metástases
- pM1 Metástase a distância (incluir metástases em linfonodos supraclaviculares homolaterais)

Estadiamento final

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	=	T3	N1	M0
		T1, T2, T3	N2	M0
Estádio IIIb	=	T4	Qualquer N	M0
		Qualquer T	N3	M0
Estádio IV	=	Qualquer T	Qualquer N	M1

ANEXO 4

TABELA 20

NÚMERO DE LÂMINAS (BLOCOS DE PARAFINA) EXAMINADAS EM AMBAS AS MAMAS
SEGUNDO O TIPO DE BIÓPSIA CONTRALATERAL

Tipo de Biópsia (N)	Ipsilateral		Contralateral	
	Total lâminas (n)	Lâminas/Caso	Total lâminas (n)	Lâminas/Caso
Diamante (N=153)	3.152	20,6	1.405	9,1
QSE (N=46)	939	20,4	476	10,3
Subcutânea (N=8)	277	34,6	202	25,2
Total (N=207)	4.368	21,1	2.083	10

TABELA 21

NÚMERO DE LÂMINAS (BLOCOS DE PARAFINA) EXAMINADAS EM AMBAS AS MAMAS SEGUNDO A PRESENÇA DE CÂNCER OU DE LESÕES BENIGNAS CONTRALATERAIS

Diagnóstico (N)	Ipsolateral		Contralateral	
	Total lâminas (n)	Lâminas/Caso	Total lâminas (n)	Lâminas/Caso
Câncer (N=14)	385	27,5	194	13,8
Não-câncer (N=193)	3.983	20,6	1.889	9,7
Total (N=207)	4.368	21,1	2.083	10

TABELA 22

LADO DOS CÂNCERES IPSOLATERAIS EM COMPARAÇÃO COM O LADO DA BIÓPSIA
POSITIVA OU NEGATIVA CONTRALATERAL

Diagnóstico	Ipsilateral		Contralateral	
	Direita n (%)	Esquerda n (%)	Direita n (%)	Esquerda n (%)
Câncer	5 (4,7)	9 (9,0)	9 (9,1)	5 (4,6)
Não-câncer	102 (95,3)	91 (91,0)	90 (90,9)	103 (95,4)
Total	107 (100,0)	100 (100,0)	99 (100,0)	108 (100,0)

TABELA 23

LADO DAS LESÕES PROLIFERATIVAS E NÃO-PROLIFERATIVAS ASSOCIADAS AOS
 CARCINOMAS DA MAMA IPSOLATERAL EM COMPARAÇÃO COM O LADO DAS
 MESMAS LESÕES CONTRALATERAIS

Diagnóstico	Ipsolateral		Contralateral	
	Direita n (%)	Esquerda n (%)	Direita n (%)	Esquerda n (%)
Carcinomas	5 (4,7)	9 (9,0)	9 (9,1)	5 (4,6)
Prolif. atípicas	21 (19,6)	23 (23,0)	2 (2,0)	9 (8,4)
Prolif. sem atipias	40 (37,4)	40 (40,0)	55 (55,6)	51 (47,2)
Não-proliferativas	41 (38,3)	28 (28,0)	33 (33,3)	43 (39,8)
Total	107 (100,0)	100 (100,0)	99 (100,0)	108 (100,0)

TABELA 24

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES DE ACORDO COM O ESTADO AXILAR IPSOLATERAL NAS MASTECTOMIAS E QUADRANTECTOMIAS E SEGUNDO O NÚMERO TOTAL E O NÚMERO MÉDIO DE LINFONODOS EXAMINADOS

Ipsolateral (N)	Mastectomia		Quadrantectomia	
	Total linfonodos (n)	Linfonodo/Caso	Total linfonodos (n)	Linfonodo/Caso
Axila negativa (N=85)	1.093	15,8	176	11,0
Axila positiva 1 a 3 (N=56)	778	15,2	87	17,4
Axila positiva 4 a 9 (N=45)	674	15,7	30	15,0
Axila positiva ≥ 10 (N=21)	399	19,0	0	0
Total (N=207)	2.944	16,0	293	12,7

TABELA 25

ESTÁDIOS PATOLÓGICOS DO CÂNCER DA MAMA IPSOLATERAL EM COMPARAÇÃO
COM OS MESMOS ESTÁDIOS DO CARCINOMA CONTRALATERAL

Estádio	Ipsolateral n (%)	Contralateral n (%)
0	3 (21,4)	10 (71,4)
I	2 (14,3)	4 (28,6)
IIa	3 (21,4)	0 (0,0)
IIb	3 (21,4)	0 (0,0)
IIIa	3 (21,4)	0 (0,0)
Total	14 (99,9)	14 (100,0)

TABELA 26

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO OS TIPOS HISTOLÓGICOS DOS
CARCINOMAS IPSOLATERAIS E CONTRALATERAIS

Tipo histológico	Ipsolateral n (%)	Contralateral n (%)
CA ductal <i>in situ</i>	9 (4,3)	5 (35,7)
CA lobular <i>in situ</i>	7 (3,4)	5 (35,7)
CA ductal invasivo	149 (72,0)	2 (14,3)
CA lobular invasivo	14 (6,8)	2 (14,3)
CA inflamatório	16 (7,7)	0 (0,0)
CA medular	7 (3,4)	0 (0,0)
CA sarcomatóide	3 (1,4)	0 (0,0)
CA colóide	1 (0,5)	0 (0,0)
CA papilífero	1 (0,5)	0 (0,0)
Total	207 (100,0)	14 (100,0)

TABELA 27

TIPO HISTOLÓGICO DOS CARCINOMAS IPSOLATERAIS EM COMPARAÇÃO COM O TIPO HISTOLÓGICO DOS CÂNCERES CONTRALATERAIS CORRESPONDENTES

Tipo histológico	Ipsilateral n (%)	Contralateral n (%)
CA ductal <i>in situ</i>	0 (0,0)	5 (35,7)
CA lobular <i>in situ</i>	3 (21,4)	5 (35,7)
CA ductal invasivo	9 (64,3)	2 (14,3)
CA lobular invasivo	2 (14,3)	2 (14,3)
Total (N)	14 (100,0)	14 (100,0)

ANEXO 5

TABELA 28

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO A PRESENÇA DE FOCOS MÚLTIPLOS OU FOCO ÚNICO DE CARCINOMAS *IN SITU* NA MAMA IPSOLATERAL

<i>CA in situ</i>	Focos múltiplos n (%)	Foco único n (%)
CA DIS tipo comedo	74 (62,2)	2 (9,5)
CA DIS não-comedo	31 (26,0)	19 (90,5)
CA lobular <i>in situ</i>	14 (11,8)	0 (0,0)
Total	119 (100,0)	21 (100,0)

TABELA 29

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO A PRESENÇA DE LESÕES
 PROLIFERATIVAS E NÃO-PROLIFERATIVAS ASSOCIADAS AOS CARCINOMAS
 IPSOLATERAIS E CONTRALATERAIS

Lesões benignas	Ipsolateral n (%)	Contralateral n (%)
Prolif. atípicas	51 (24,6)	8 (57,1)
Prolif. sem atipias	83 (40,1)	4 (28,6)
Não-proliferativas	73 (35,3)	2 (14,3)
Total	207 (100,0)	14 (100,0)

TABELA 30

**DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO A PRESENÇA DE LESÕES EPITELIAIS
PROLIFERATIVAS ATÍPICAS NAS MAMAS IPSOLATERAIS
E CONTRALATERAIS**

Lesões proliferativas	Ipsolateral n (%)	Contralateral n (%)
Hiperpl. ductal atípica	40 (78,4)	13 (68,4)
Hiperpl. lobular atípica	9 (17,7)	6 (31,6)
Hiperpl. ductal e lob. atípica	2 (3,9)	0 (0,0)
Total	51 (100,0)	19 (100,0)

TABELA 31

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO A PRESENÇA DE LESÕES EPITELIAIS PROLIFERATIVAS SEM ATIPIAS NAS MAMAS IPSOLATERAIS E CONTRALATERAIS

Lesões proliferativas sem atipias	Ipsolateral n (%)	Contralateral n (%)
Hiperpl. ductal e/ou lobular	39 (47,0)	56 (50,9)
Hiperpl. e adenose esclerosante	33 (39,8)	40 (36,4)
Adenose esclerosante	11 (13,2)	14 (12,7)
Total	83 (100,0)	110 (100,0)

TABELA 32

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO A PRESENÇA DE LESÕES NÃO-
 PROLIFERATIVAS E OUTRAS ALTERAÇÕES BENIGNAS
 IPSOLATERAIS E CONTRALATERAIS

Lesões não-proliferativas	Ipsolateral n (%)	Contralateral n (%)
Cistos e metaplasia apócrina	34 (46,6)	44 (56,4)
Fibrose do estroma	28 (38,4)	26 (33,3)
Substituição adiposa	8 (10,9)	5 (6,4)
Atividade secretora	2 (2,7)	3 (3,9)
Hamartoma	1 (1,4)	0 (0,0)
Total	73 (100,0)	78 (100,0)

TABELA 33

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO A PRESENÇA DE FIBROADENOMA, "RADIAL SCAR" E PAPILOMA INTRADUCTAL NAS MAMAS IPSOLATERAIS E CONTRALATERAIS

Lesões benignas	Ipsolateral (N=207) n (% n/N)	Contralateral (N=207) n (% n/N)
Fibroadenoma	12 (5,8)	14 (6,8)
"Radial scar"	8 (3,9)	11 (5,3)
Papiloma	4 (1,9)	5 (2,4)
Total	24 (11,6)	32 (14,5)

SUMMARY

8. SUMMARY

The main purpose of the present study was to show the frequency of carcinoma, as well as proliferative and non-proliferative lesions in 207 patients submitted to large biopsies and subcutaneous mastectomy of the contralateral breast, without clinical and/or radiological alterations, taken simultaneously with the surgical treatment of the ipsilateral breast. We tried to recognize also some elements in the ipsilateral breast that could be predictive for the positive contralateral biopsy such as: tumor size, state of axillary lymph nodes, pathologic staging, histologic type of tumor and multifocality, besides the age of the patients at the time of the diagnosis of breast cancer. Our final purpose was to demonstrate the presence of proliferative and non-proliferative alterations in the ipsilateral benign tissue as predictive elements for the presence of the same lesions in the contralateral breast. We found an incidence of 6,8% of carcinomas, 5,3% of atypical proliferative lesions, 51,2% of proliferative lesions without atypia and 36,7% of non-proliferative alterations in the contralateral breast. Our study demonstrated a greater tendency for women older than 50 years to have carcinomas and atypical proliferative lesions in the opposite breast. Tumor size,

axillary lymph nodes state and pathologic staging of the ipsilateral breast were not related to carcinomas or other lesion in the contralateral breast. The presence of contralateral cancer was significantly related to the ipsilateral lobular carcinoma, as well as to an increased tendency for the contralateral atypical epithelial lesions. *In situ* carcinomas were found more frequently in the opposite breast, independently of the ipsilateral tumor being *in situ* or invasive. We demonstrated also that the contralateral cancer was present, with a highly statistical significance, in the cases of multifocal ipsilateral *in situ* carcinoma, mainly the lobular type. The same happened with the atypical proliferative lesions. There was a greater tendency for the occurrence of the contralateral proliferative lesions without atypia in the group of multifocal ipsilateral *in situ* ductal carcinoma. Finally, we demonstrated that the presence of contralateral proliferative epithelial lesions showed a direct correlation to the same ipsilateral alterations with a highly statistical significance. We believe there is no more place today for random or blind biopsy of the contralateral breast, particularly with the generalized acceptance of the conservative surgical treatment for breast cancer. A close clinical follow-up of these patients is mandatory, specially for women belonging to the high risk group for the development of contralateral invasive carcinoma. The present study allowed us to include in this high risk group the patients with proliferative epithelial lesions diagnosed by careful histological examination of the benign ipsilateral breast tissue.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

* 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAMI, H.-O.; BERGSTRÖM, R.; HANSEN, J. - Age at first primary as a determinant of the incidence of bilateral breast cancer. Cumulative and relative risks in a population-based case-control study. **Cancer**, 55:643-7, 1985.
2. AL-JURF, A.S.; JOCHIMSEN, P.R.; URDANETA, L.F.; SCOTT, D.H. - Factors influencing survival in bilateral breast cancer. **J. Surg. Oncol.**, 16:343-8, 1981.
3. ALVARENGA, M. - Anatomia patológica da mama. In: PINOTTI, J.A. - **Diagnóstico em mastologia**. São Paulo, Editora Manole, 1980. p. 135-65.
4. ALVARENGA, M. - Carcinomas da Mama. In: BACCHI, C.E.; ALMEIDA, P.C.C.; FRANCO, M.F., eds. - **Manual de padronização de laudos histopatológicos**. São Paulo, Sociedade Brasileira de Patologia, 1995. p. 229-39.

* HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses. São Paulo, BIREME, 1991. 45p.

5. ANASTASSIADES, O.; IAKOVOU, E.; STAVRIDOU, N.; GOGAS, J.;
KARAMERIS, A. - Multicentricity in breast cancer: A study of 366 cases.
Am. J. Clin. Pathol., **99**:238-43, 1993.
6. ANDERSEN, J.A. - **Carcinoma lobulare *in situ* mammae**. Thesis.
Specialtrykkeriet, Viborg, 1977.
7. ANDERSEN, L.I. & MUCHARDT, O. - Simultaneous bilateral cancer of the
breast: Evaluation of the use of a contralateral biopsy. **Acta Chir. Scand.**,
146:407-9, 1979.
8. ANDERSON, D.E. - Some characteristics of familial breast cancer. **Cancer**,
28:1500-4, 1971.
9. ANDERSON, D.E. & BADZIOCH, M.D. - Bilaterality in familial breast cancer
patients. **Cancer**, **56**:2092-8, 1985.
10. ASHIKARY, R.; HUVOS, A.G.; URBAN, J.A.; ROBBINS, G.F. - Infiltrating
lobular carcinoma of the breast. **Cancer**, **31**:110-6, 1973.
11. AZZOPARDI, J.G. - Types histologiques des tumeurs du sein. **Classification
internationale des tumeurs**. Vol. 2. Genève. Organization Mondiale de la
Santé, 1981. 60p.
12. BAILEY, M.J.; ROYCE, C.; SLOANE, J.P.; FORD, H.T.; POWLES, T.J.;
GAZET, J.-C. - Bilateral carcinoma of the breast. **Br. J. Surg.**, **67**:514-6,
1980.

13. BAKER, R.R. & KUHAJDA, F.P. - The clinical management of a normal contralateral breast in patients with lobular breast cancer. **Ann. Surg.**, **210**:444-8, 1989.
14. BARAL, E.; LARSSON, L.-E.; MATTSSON, B. - Breast cancer following irradiation of the breast. **Cancer**, **40**:2905-10, 1977.
15. BEAHRS, O.H.; HENSON, D.E.; HUTTER, R.V.P.; MYERS, M.H. - **Manual for staging of cancer. American Joint Committee on Cancer**. 3. ed. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1988, p.145-8.
16. BELLER, F.K.; NIENHAUS, H.; NIEDNER, W.; HOLZGREVE, W. - Bilateral breast cancer: The frequency of undiagnosed cancers. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **155**:247-55, 1986.
17. BERGE, T. & ÖSTBERG, G. - Bilateral carcinoma of the female breast. **Acta Chir. Scand.**, **140**:27-32, 1974.
18. BERNSTEIN, J.L.; THOMPSON, W.D.; RISCH, N.; HOLFORD, T.R. - The genetic epidemiology of second primary breast cancer. **Am. J. Epidemiol.**, **136**:937-48, 1992.
19. BODIAN, C.A.; PERZIN, K.H.; LATTES, R.; HOFFMANN, P.; ABERNATHY, T.G. - Prognostic significance of benign proliferative breast disease. **Cancer**, **71**:3896-907, 1993.

20. BOICE JR., J.D. & MONSON, R.R. - Breast cancer after repeated fluoroscopic examinations of the chest. **J. Natl. Cancer Inst.**, 59:823-7, 1977.
21. BOICE JR., J.D.; HARVEY, E.B.; BLETTNER, M.; STOVALL, M.; FLANNERY, J.T. - Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, 326:781-5, 1992.
22. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE - Fundação Nacional da Saúde, Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação de Informações Epidemiológicas-Estatísticas de Mortalidade: Brasil, 1989. Brasília, Ministério da Saúde, 1993, p. 375 (**Série G: Estatística e Informações em Saúde**).
23. BRENNER, H.; ENGELSMANN, B.; STEGMAIER, C.; ZIEGLER, H. - Clinical epidemiology of bilateral breast cancer. **Cancer**, 72:3629-35, 1993.
24. BRÔET, P.; LA ROCHEFORDIÈRE, A.; SCHOLL, S.M.; FOURQUET, A.; MOSSERI, V.; DURAND, J.-C.; POUILLART, P.; ASSELAIN, B. - Contralateral breast cancer: Annual incidence and risk parameters. **J. Clin. Oncol.**, 13:1578-83, 1995.
25. BULS, J.G.; BENNETT, R.C.; CHAN, D.P.S. - Bilateral carcinoma of the breast. **Aust. N. Z. J. Surg.**, 46:336-40, 1976.
26. BURNS, P.E.; DABBS, K.; MAY, C.; LEES, A.W.; BIRKETT, L.R.; JENKINS, H.J.; HANSON, J. - Bilateral breast cancer in northern Alberta: Risk factors and survival patterns. **Can. Med. Assoc. J.**, 130:881-6, 1984.

27. CARTER, C.L.; CORLE, D.K.; MICOZZI, M.S.; SCHATZKIN, A.; TAYLOR, P.R. - A prospective study of the development of breast cancer in 16,692 women with benign breast disease. **Am. J. Epidemiol.**, **128**:467-77, 1988.
28. CHAUDARY, M.A.; MILLIS, R.R.; HOSKINS, E.O.L.; HALDER, M.; BULBROOK, R.D.; CUZICK, J.; HAYWARD, J.L. - Bilateral primary breast cancer: A prospective study of disease incidence. **Br. J. Surg.**, **71**:711-4, 1984.
29. COLE, P. - Major aspects of the epidemiology of breast cancer. **Cancer**, **46**:865-9, 1980.
30. CONNOLLY, J.; SCHNITT, S.; LONDON, S.; DUPONT, W.; COLDITZ, G.; PAGE, D. - Both atypical lobular hyperplasia (ALH) and atypical ductal hyperplasia (ADH) predict for bilateral breast cancer risk. **Lab. Invest.**, **66**:13, 1992. [Abstract]
31. COULSON, W.F. - **Surgical Pathology**. Philadelphia, J.B. Lippincot, 1988. p. 68.
32. DAVIS, H.H.; SIMONS, M.; DAVIS, J.B. - Cystic disease of the breast: Relationship to carcinoma. **Cancer**, **17**:957-78, 1964.
33. DAWSON, P.J. - What is new in our understanding of multifocal breast cancer. **Path. Res. Pract.**, **189**:111-6, 1993.

34. DEL TURCO, M.R.; CIATTO, S.; PERIGLI, G.; BORRELLI, D.; CARCANGIU, M.L.; SANTUCCI, M. - Bilateral cancer of the breast. *Tumori*, **68**:155-60, 1982.
35. DIAZ, N.M.; PALMER, J.O.; McDIVITT, R.W. - Carcinoma arising within fibroadenomas of the breast. A clinicopathologic study of 105 patients. *Am. J. Clin. Pathol.*, **95**:614-22, 1991.
36. DONEGAN, W.L. & PEREZ-MESA, C.M. - Lobular carcinoma: An indication for elective biopsy of the second breast. *Ann. Surg.*, **176**:178-87, 1972.
37. DUPONT, W.D. & PAGE, D.L. - Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N. Engl. J. Med.*, **312**:146-51, 1985.
38. DUPONT, W.D. & PAGE, D.L. - Breast cancer risk associated with proliferative disease, age at first birth, and family risk of breast cancer. *Am. J. Epidemiol.*, **1225**:769-79, 1987.
39. DUPONT, W.D.; PARL, F.F.; HARTMANN, W.H.; BRINTON, L.A.; WINFIELD, A.C.; WORRELL, J.A.; SCHUYLER, P.A.; PLUMMER, W.D. - Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer*, **71**:1258-65, 1993.
40. DUPONT, W.D.; PAGE, D.L.; PARL, F.F.; VNENCAK-JONES, C.L.; PLUMMER JR., W.D.; RADOS, M.S.; SCHUYLER, P.A. - Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N. Engl. J. Med.*, **331**:10-5, 1994.

41. EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP -
Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune
therapy. **Lancet**, 339:1-85, 1992.
42. EGAN, R.L. - Bilateral breast carcinomas: Role of mammography. **Cancer**,
38:931-8, 1976.
43. EUSEBI, V.; FOSCHINI, M.P.; COOK, M.G.; BERRINO, F.; AZZOPARDI,
J.G. - Long-term follow-up of *in situ* carcinoma of the breast with special
emphasis on clinging carcinoma. **Semin. Diag. Path.**, 6:165-73, 1989.
44. FARROW, T.H. - Bilateral mammary cancer. **Cancer**, 9:1182-8, 1956.
45. FARROW, T.H. - Bilateral mammary cancer. **Ann. Surg.**, 174:774-8, 1971.
46. FENIG, J.; ARLEN, M.; LIVINGSTON, S.F.; LEVOWITZ, B.S. - The potential
for carcinoma existing synchronously on a microscopic level within the
second breast. **Surg. Gynecol. Obstet.**, 141:394-6, 1975.
47. FISHER, B. & FISHER, E.R. - Experimental evidence in support of the dormant
tumor cell. **Science**, 130:918-9, 1959.
48. FISHER, B. & SLACK, N.H. - Number of lymph nodes examined and the
prognosis of breast carcinoma. **Surg. Gynecol. Obstet.**, 131:79-88, 1970.

49. FISHER, E.R.; GREGORIO, R.; REDMOND, C.; VELLIOS, F.; SOMMERS, S.C.; FISHER, B. - Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol n° 4). I. Observations concerning the multicentricity of mammary cancer. **Cancer**, **35**:247-54, 1975.
50. FISHER, E.R.; FISHER, B.; SASS, R.; WICKERHAM, L.; COLLABORATING NSABP INVESTIGATORS - Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol n° 4). XI Bilateral breast cancer. **Cancer**, **54**:3002-11, 1984.
51. FOOTE, F.W. & STEWART, F.W. - Comparative studies of cancerous and non cancerous breasts. **Ann. Surg.**, **121**:197-221, 1945.
52. FOX, M.S. - The diagnosis and treatment of breast cancer. **JAMA**, **241**:489-94, 1979.
53. FRAASS, B.A.; ROBERTSON, P.L.; LICHTER, A.S. - Dose to the contralateral breast due to primary breast irradiation. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, **11**:485-97, 1985.
54. FUKAMI, A.; KASSUMI, F.; HORI, M. - Bilateral primary breast cancer treated at the Cancer Institute Hospital, Tokyo. **Prog. Clin. Biol. Res.**, **16**:525-35, 1977.
55. GALLAGER, H.S. & MARTIN, J.E. - Early phases in the development of breast cancer. **Cancer**, **24**:1170-8, 1969.

56. GOGAS, J.; MARKOPOULOS, C.; SKANDALAKIS, P.; GOGAS, H. - Bilateral breast cancer. **Am. Surg.**, 59:733-5, 1993.
57. GÜLAY, H.; HAMALOGLU, E.; BULUT, O.; GÖKSEL, H.A. - Bilateral breast carcinoma: 28 years' experience. **World J. Surg.**, 14:529-34, 1990.
58. HAAGENSEN, C.D. - Primary carcinoma of the second breast. In:
HAAGENSEN, C.D. - **Diseases of the breast**. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1971. p. 449-58.
59. HAAGENSEN, C.D. - **Diseases of the Breast**. 3. ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1986. p. 440.
60. HAJDU, S.I. & URBAN, J.A. - Cancers metastatic to the breast. **Cancer**, 29:1691-6, 1972.
61. HANKEY, B.F.; CURTIS, R.E.; NAUGHTON, M.D.; BOICE JR., J.D.;
FLANNERY, J.T. - A retrospective cohort analysis of second breast cancer risk for primary breast cancer patients with an assessment of the effect of radiation therapy. **J. Natl. Cancer Inst.**, 70:797-804, 1983.
62. HARRINGTON, S.W. - Survival rates of radical mastectomy for unilateral and bilateral carcinoma of the breast. **Surgery**, 19:154-66, 1946.
63. HARRIS, R.E.; LYNCH, H.T.; GUIRGIS, H.A. - Familial breast cancer: Risk to the contralateral breast. **J. Natl. Cancer Inst.**, 60:955-60, 1978.

64. HEALEY, E.A.; COOK, E.F.; ORAV, E.J.; SCHNITT, S.J.; CONNOLLY, J.L.; HARRIS, J.R. - Contralateral breast cancer: Clinical characteristics and impact on prognosis. **J. Clin. Oncol.**, 11:1545-52, 1993.
65. HERMANEK, P. & SOBIN, L.H. - **TNM classification of malignant tumours.** UICC International Union Against Cancer. 4. ed. New York, Springer-Verlag, 1987. p. 93-9.
66. HERRING, M.K.; BUZDAR, A.U.; SMITH, T.L.; HORTOBAGYI, G.N.; BLUMENSCHNEIN, G.R. - Second neoplasms after adjuvant chemotherapy for operable breast cancer. **Am. J. Clin. Oncol.**, 9:269-75, 1986.
67. HERRMANN, J.B. - Management of the contralateral breast after mastectomy for unilateral carcinoma. **Surg. Gynecol. Obstet.**, 136:777-9, 1973.
68. HISLOP, T.G.; ELWOOD, J.M.; COLDMAN, A.J.; SPINELLI, J.J.; WORTH, A.J.; ELLISON, L.G. - Second primary cancers of the breast: Incidence and risk factors. **Br. J. Cancer**, 49:79-85, 1984.
69. HOFFMAN, E. - The contralateral breast in ipsilateral breast carcinoma. **South. Med. J.**, 83:1009-15, 1990.
70. HOLDENER, E.E.; NISSEN-MEYER, R.; BONADONNA, G. - Second malignant neoplasms in operable carcinoma of the breast. Recent Results. **Cancer Res.**, 96:188-96, 1984.

71. HORN, P.L.; THOMPSON, W.D.; SCHWARTZ, S.M. - Factors associated with the risk of second primary breast cancer: An analysis of data from the Connecticut Tumor Registry. **J. Chron. Dis.**, **40**:1003-11, 1987.
72. HORN, P.L. & THOMPSON, W.D. - Risk of contralateral breast cancer: Associations with factors related to initial breast cancer. **Am. J. Epidemiol.**, **128**:309-23, 1988.
73. HORST, J.L.; BOZKO, L.P.; MAFFUS, M.A.; BETAT, R.; MAESTRI, T.; BIAZUS, J.V.; MENCKE, C.H.; CAVALHEIRO, J.A. - Cancer de mama: Análise Clínica-Epidemiológica de 892 casos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, **16**:220-5, 1994.
74. HUBBARD JR., T.B. - Nonsimultaneous bilateral carcinoma of the breast. **Surgery**, **34**:706-9, 1953.
75. KESSLER, H.J.; GRIER, W.R.N.; SEIDMAN, I.; McILVEEN, S.J. - Bilateral primary breast cancer. **JAMA**, **236**:278-80, 1976.
76. KHAFAGY, M.M.; SCHOTTENFELD, D.; ROBBINS, G.F. - Prognosis of the second breast cancer: The role of previous exposure to the first primary. **Cancer**, **35**:596-9, 1975.
77. KILGORE, A.R. - The incidence of cancer in the second breast after radical removal of one breast for cancer. **JAMA**, **77**:454-7, 1921.

78. KING, R.E.; TERZ, J.J.; LAWRENCE JR., W. - Experience with opposite breast biopsy in patients with operable breast cancer. **Cancer**, **37**:43-5, 1976.
79. KODLIN, D.; WINGER, E.E.; MORGENSTERN, N.L.; CHEN, U. - Chronic mastopathy and breast cancer: A follow-up study. **Cancer**, **39**:2603-7, 1977.
80. KRAMER, W.M. & RUSH JR., B.F. - Proliferative histologic changes and occult carcinoma in breast of aging female. **Surg. Gynecol. Obstet.**, **117**:425-32, 1963.
81. KRAMER, W.M. & RUSH JR., B.F. - Mammary duct proliferation in the elderly: A histopathologic study. **Cancer**, **31**:130-7, 1973.
82. KRIEGER, N. & HIATT, R.A. - Risk of breast cancer after benign breast diseases. Variation by histologic type, degree of atypia, age at biopsy, and length of follow-up. **Am. J. Epidemiol.**, **135**:619-31, 1992.
83. LAGIOS, M.D.; ROSE, M.R.; MARGOLIN, F.R. - Tubular carcinoma of the breast: Association with multicentricity, bilaterality, and family history of mammary carcinoma. **Am. J. Clin. Pathol.**, **73**:25-30, 1980.
84. LAND, C.E. - Low-dose radiation. A cause of breast cancer? **Cancer**, **46**:868-70, 1980.
85. LASZLO, J. - Breast cancer: What to the numbers really mean? **Coping**, may/june, 1993. p. 23.

86. LAVEY, R.S.; EBY, N.L.; PROSNITZ, L.R. - Impact of radiation therapy and/or chemotherapy on the risk for a second malignancy after breast cancer. **Cancer**, 66:874-81, 1990.
87. LEE, J.S.Y.; GRANT, C.S.; DONOBUE, J.H.; CROTTY, T.B.; HARMSSEN, W.S.; ILSTRUP, D.M. - Arguments against routine contralateral mastectomy or undirected biopsy for invasive lobular breast cancer. **Surgery**, 118:640-8, 1995.
88. LEIS JR., H.P. - The other breast. In: LEIS JR., H.P. - **Progress in clinical cancer. I.** Ariel. Ed. New York, Grune and Stratton, Inc., 1965. p. 70-82.
89. LEIS JR., H.P. - Selective, elective, prophylactic contralateral mastectomy. **Cancer**, 28:956-61, 1971.
90. LEIS JR., H.P. - Bilateral breast cancer. **Surg. Clin. N. Am.**, 58:833-41, 1978.
91. LEIS JR., H.P. - Managing the remaining breast. **Cancer**, 46:1026-30, 1980.
92. LESSER, M.L.; ROSEN, P.P.; KINNE, D.W. - Multicentricity and bilaterality in invasive breast carcinoma. **Surgery**, 91:234-40, 1982.
93. LEWISON, E.F. & NETO, A.S. - Bilateral breast cancer at the Johns Hopkins Hospital. A discussion of the dilemma of contralateral breast cancer. **Cancer**, 28:1297-301, 1971.

94. LONDON, S.J.; CONNOLLY, J.L.; SCHNITT, S.J.; COLDITZ, G.A. - A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. **JAMA**, 267:941-4, 1992.
95. LUNDY, J.; MISHRIKI, Y.; VARMA, A.O.; KUFU, D.; SCHUSS, A. - Tumor-associated antigens in bilateral breast cancer. **J. Surg. Oncol.**, 35:24-9, 1987.
96. Mac MAHON, B.; COLE, P.; BROWN, J. - Etiology of human breast cancer: A review. **J. Natl. Cancer Inst.**, 50:21-5, 1973.
97. MARTIN, J.K.; VAN HEERDEN, J.A.; GAFFEY, T.A. - Synchronous and metachronous carcinoma of the breast. **Surgery**, 91:12-6, 1982.
98. MASCAREL, I.; TROJANI, M.; COINDRE, J.M.; FAUCHER, A. - The incidence of cancer in contralateral reduction mammoplasty after mastectomy and reconstruction of the removed breast. **Tumori**, 72:183-6, 1986.
99. MASON, B.H.; HOLDAWAY, I.M.; BENTON, N.M.; BENSON-COOPER, D.M.; HADDEN, W.E.; KAY, R.G.; AUCKLAND BREAST CANCER STUDY GROUP - Detection of contralateral breast cancer by mammography in women with previous breast cancer and the impact of endocrine therapy. **N. Z. Med. J.**, 106:23-5, 1993.
100. McCREDIE, J.A.; INCH, W.R.; ALDERSON, M. - Consecutive primary carcinomas of the breast. **Cancer**, 35:1472-7, 1975.

101. McSWEENEY, M.B. & EGAN, R.L. - Bilateral breast carcinoma. *Recent Resuts. Cancer Res.*, **90**:41-8, 1984.
102. MENDONÇA, G.A.S. - Câncer no Brasil: Um risco crescente. *Rev. Bras. Cancerol.*, **38**:167-76, 1992.
103. MICHOWITZ, M.; NOY, S.; LAZEBNIK, N.; ALADJEM, D. - Bilateral breast cancer. *J. Surg. Oncol.*, **30**:109-12, 1985.
104. MILLER, A.B.; HOWE, G.R.; SHERMAN, G.J.; LINDSAY, J.P.; YAFFE, M.J.; DINNER, P.J.; RISCH, H.A.; PRESTON, D.L. - Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, **321**:1285-9, 1989.
105. MORTEL, C.G. & SOULE, E.H. - The problem of the second breast: A study of 118 patients with bilateral carcinoma of the breast. *Ann. Surg.*, **146**:764-71, 1957.
106. MOSKOWITZ, M.; GARTSIDE, P.; WIRMAN, J.A.; McLAUGHLIN, C. - Proliferative disorders of the breast as risk factors for breast cancer in a self-selected screened population: Pathologic markers. *Radiology*, **134**:289-91, 1980.
107. MÜLLER, A.; TSCHAHARGANE, C.; KUBLI, F. - Subkutane mastektomie: Bedeutung der histopatologischen anfarbeitungstechnik. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, **109**:50-4, 1984.

108. NEGRIN, L.C. - Epidemiologia del cancer de la glandula mamaria. In: MUÑOZ, G.A.H. - **Avances en mastologia**. 1 ed. Santiago, 1992. p. 155-64.
109. NIELSEN, M.; JENSEN, J.; ANDERSEN, J. - Precancerous and cancerous breast lesions during lifetime and at autopsy: A study of 83 women. **Cancer**, **54**:612-5, 1984.
110. NIELSEN, M.; CHRISTENSEN, L.; ANDERSEN, J. - Contralateral cancerous breast lesions in women with clinical invasive breast carcinoma. **Cancer**, **57**:897-903, 1986.
111. NOGUCHI, S.; MOTOMURA, K.; INAJI, H.; IMAOKA, S.; KOYAMA, H. - Clonal analysis of human breast cancer by means of the polymerase chain reaction. **Cancer Res.**, **52**:6594-7, 1992.
112. NOGUCHI, S.; MOTOMURA, K.; INAJI, H.; IMAOKA, S.; KOYAMA, H. - Differentiation of primary and secondary breast cancer with clonal analysis. **Surgery**, **115**:458-62, 1994.
113. PAGE, D.L.; DUPONT, W.D.; ROGERS, L.W.; LANDENBERGER, M. - Intraductal carcinoma of the breast: Follow-up after biopsy only. **Cancer**, **49**:751-8, 1982.
114. PAGE, D.L.; DUPONT, W.D.; ROGERS, L.W.; RADOS, M.S. - Atypical hyperplastic lesions of the female breast: a long-term follow-up study. **Cancer**, **55**:2698-708, 1985.

115. PAGE, D.L.; ANDERSON, T.J.; ROGERS, L.W. - Epithelial hyperplasia and carcinoma *in situ* of breast. In: PAGE, D.L. & ANDERSON, T.J., eds. - **Diagnostic histopathology of the breast**. Edinburg, Churchill Livingstone, 1988. p. 145-84.
116. PALLI, D.; DEL TURCO, M.R.; SIMONCINI, R.; BIANCHI, S. - Benign breast disease and breast cancer: A case-control study in a cohort in Italy. **Int. J. Cancer**, 47:703-6, 1991.
117. PARKIN, D.M.; LAARA, E.; MUIR, C.S. - Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. **Int. J. Cancer**, 41:184-97, 1988.
118. PICK, P.W. & IOSSIFIDES, I.A. - Occurrence of breast carcinoma within a fibroadenoma. A review. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, 108:590-4, 1984.
119. PRESSMAN, P. - Selective biopsy of the opposite breast. **Cancer**, 57:577-80, 1986.
120. PRIOR, R. & WATERHOUSE, J.A.H. - The incidence of bilateral breast cancer: II. A proposed model for the analysis of coincidental tumours. **Br. J. Cancer**, 43:615-22, 1981.

121. RINGBERG, A.; PALMER, B.; LINELL, F.; RYCHTEROVA, V.;
LJUNGBERG, O. - Bilateral and multifocal breast carcinoma: A clinical
and autopsy study with special emphasis on carcinoma *in situ*. **Eur. J.
Surg. Oncol.**, 17:20-9, 1991.
122. ROBBINS, G.F. & BERG, J.W. - Bilateral primary breast cancers: A
prospective clinicopathological study. **Cancer**, 17:1501-27, 1964.
123. ROSAI, J. - Borderline epithelial lesions of the breast. **Am. J. Surg. Pathol.**,
15:209-21, 1991.
124. ROSEN, P.P.; BRAUN, D.W.; KINNE, D.W. - The clinical significance of
preinvasive breast carcinoma. **Cancer**, 46:919-25, 1980.
125. ROSEN, P.P.; GROSHEN, S.; KINNE, D.W.; HELLMAN, S. - Contralateral
breast carcinoma: An assessment of risk and prognosis in stage I
(T1N0Mo) and stage II (T1N1Mo) patients with 20-year follow-up.
Surgery, 106:904-10, 1989.
126. ROSEN, P.P. - Proliferative breast "disease": An unresolved diagnostic
dilemma. **Cancer**, 71:3798-807, 1993.
127. RUTQVIST, L.E.; CEDERMARK, B.; GLAS, U.; MATTSSON, A.; SKOOG,
L.; SOMELL, A.; THEVE, T.; WILKING, N.; ASKERGREN, J.;
HJALMAR, M.-L.; ROTSTEIN, S.; PERBECK, L.; RINGBORG, U. -
Contralateral primary tumors in breast cancer patients in a randomized trial
of adjuvant tamoxifen therapy. **J. Natl. Cancer Inst.**, 83:1299-306, 1991.

128. SARDI, A.; FACUNDUS, E.C.; ECKHOLDT, G.J.; McKINNON, W.M.P.; SKENDERIS II, B.S.; BOLTON, J.S. - Management of cancer of the opposite breast following breast preservation. **Int. Surg.**, **77**:289-92, 1992.
129. SCHELL, S.R.; MONTAGUE, E.D.; SPANOS, W.J.; TAPLEY, N.V.; FLETCHER, G.H.; OSWALD, M.J. - Bilateral breast cancer in patients with initial stage I and II disease. **Cancer**, **50**:1191-4, 1982.
130. SEARS, H.F.; JANUS, C.; McDERMOT, A.; GROTZINGER, P. - Bilateral breast carcinoma: Prospective evolution of factors assisting diagnosis. **J. Surg. Oncol.**, **32**:203-7, 1976.
131. SIMKOVICH, A.H.; SCLAFANI, L.M.; MASRI, M.; KINNE, D.W. - Role of contralateral breast biopsy in infiltrating lobular cancer. **Surgery**, **114**:555-7, 1993.
132. SLACK, N.H.; BROSS, I.D.J.; NEMOTO, T.; FISHER, B. - Experiences with bilateral primary carcinoma of the breast. **Surg. Gynecol. Obstet.**, **136**:433-40, 1973.
133. SMITH, B.; BERTAGNOLLI, M.; KLEIN, B.B.; BATTER, S.; CHANG, M.; DOUVILLE, L.M.; EBERLEIN, T.J. - Evaluation of the contralateral breast: The role of biopsy at the time of treatment of primary breast cancer. **Ann. Surg.**, **216**:17-21, 1992.

134. STERNS, E.E. & FLETCHER, W.A. - Bilateral cancer of the breast: A review of clinical, histologic, and immunohistologic characteristics. **Surgery**, **110**:617-22, 1991.
135. STORM, H.H. & JENSEN, O.M. - Risk of contralateral breast cancer in Denmark 1943-80. **Br. J. Cancer**, **54**:483-92, 1986.
136. STORM, H.H.; ANDERSSON, M.; BOICE JR., J.D.; BLETTNER, M.; STOVALL, M.; MOURIDSEN, H.T.; DOMBERNOWSKY, P.; ROSE, C.; JACOBSEN, A.; PEDERSEN, M. - Adjuvant radiotherapy and risk of contralateral breast cancer. **J. Natl. Cancer Inst.**, **84**:1245-50, 1992.
137. STRAX, P. - Controle do câncer mamário por triagem populacional. In: PINOTTI, J.A., ed. - **Compêndio de mastologia**. São Paulo, Ed. Manole, 1991. p. 297-302.
138. TAVASSOLI, F.A. & NORRIS, H.J. - A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. **Cancer**, **65**:518-29, 1990.
139. TAVASSOLI, F.A. - Intraductal hyperplasias and intraductal carcinomas of the breast. In: TAVASSOLI, F.A. - **Pathology of the breast**. Norwalk. Connecticut, Appleton L. Lange, 1992. p. 155-253.
140. TAYLOR, H.B. & NORRIS, H.J. - Well-differentiated carcinoma of the breast. **Cancer**, **25**:687-92, 1970.

141. TOOMBS, B.D. & KALISHER, L. - Metastatic disease to the breast: Clinical, pathologic and radiographic features. **Am. J. Roentgenol**, **129**:673-6, 1977.
142. TULUSAN, A.H.; RONAY, G.; EGGER, H.; WILLGEROTH, F. - A contribution to the natural history of the breast cancer V. Bilateral primary breast cancer: Incidence, risks and diagnosis of simultaneous primary cancer in the opposite breast. **Arch. Gynecol.**, **273**:85-91, 1985.
143. URBAN, J.A. - Bilaterality of cancer of the breast: Biopsy of the opposite breast. **Cancer**, **20**:1867-70, 1967.
144. URBAN, J.A. - Bilateral breast cancer. **Cancer**, **24**:1310-3, 1969.
145. URBAN, J.A.; PAPACHRISTOU, D.; TAYLOR, J. - Bilateral breast cancer: Biopsy of the opposite breast. **Cancer**, **40**:1968-73, 1977.
146. VERONESI, U. - Prefácio. In: VERONESI, U., ed. - **Câncer de mama**. São Paulo, Icone, 1993.
147. WALT, A.J.; SIMON, M.; SWANSON, G.M. - The continuing dilemma of lobular carcinoma *in situ*. **Arch. Surg.**, **127**:904-9, 1992.
148. WANEBO, H.J.; SENOFSKY, G.M.; FECHNER, R.E.; KAISER, D.; LYNN, S.; PARADIES, J. - Bilateral breast cancer: Risk reduction by contralateral biopsy. **Ann. Surg.**, **201**:667-77, 1985.

149. WATANATTITAN, S. & RAM, M.D. - Nonsimultaneous bilateral breast carcinoma. *Surgery*, 75:740-5, 1974.
150. WEBBER, B.L.; HEISE, H.; NEIFELD, J.P.; COST, J. - Risk of subsequent contralateral breast carcinoma in a population of patients with *in situ* breast carcinoma. *Cancer*, 47:2928-32, 1981.
151. WHEELER, J.E. & ENTERLINE, H.T. - Lobular carcinoma of the breast: *in situ* and infiltrating. *Pathol. Ann.*, 11:161-88, 1976.