

## Efeito do Tamoxifeno na Expressão do Antígeno Nuclear de Proliferação Celular (PCNA) no Epitélio e no Estroma do Fibroadenoma de Mulheres no Menacme

Autor: Júlio Roberto de M. Bernardes Jr.  
Orientador: Prof. Dr. Luiz Henrique Gebrim

Tese de Doutorado apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina – São Paulo, em 13 de abril de 2000.

O tamoxifeno vem sendo utilizado há quase três décadas no tratamento adjuvante do câncer de mama, sendo também eficaz na quimioprevenção desta doença e no controle da mastalgia cíclica. Sendo o fibroadenoma uma neoplasia benigna hormonodependente, com níveis de receptores estrogênicos mais altos que no lóbulo mamário, propôs-se avaliar o efeito deste fármaco na atividade proliferativa do epitélio e do estroma do fibroadenoma de mulheres no menacme, após tomarem-no, nas doses 10 e 20 mg/dia, por 22 dias. Estudaram-se, de forma aleatória em duplo-cego, 40 mulheres eumênorricas com fibroadenoma, que não receberam hormônios nem estiveram grávidas nos últimos 12 meses. As pacientes foram divididas em três grupos: A (n=14; placebo), B (n=13; 10 mg/dia) e C (n=13; 20 mg/dia). Iniciou-se o tratamento no 1º dia do ciclo menstrual, e as cirurgias foram no 22º. Realizaram-se duas dosagens do estradiol, da progesterona e da globulina carreadora de hormônios esteroides (SHBG), sendo a primeira no 22º dia do ciclo anterior e a segunda no dia da cirurgia. O tecido mamário foi fixado em formol a 10%, corado pela HE e, posteriormente, processado para reação imuno-histoquímica (PC-10 Dako code nº M879 Denmark A/S). Avaliou-se a imunexpressão do antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) no nú-

cleo de, no mínimo, 500 células epiteliais e 500 estromais, contadas de forma interativa a partir do sistema computadorizado de análise digital Kontron Imaging System KS-300, com aumento de 400X. No tocante a positividade do PCNA no epitélio dos fibroadenomas, a porcentagem média de núcleos corados nos grupos A, B e C foi, respectivamente, de 25,2; 19,3 e 18. Contudo, a análise de variância destes dados não registrou diferença significativa ( $p=0,168$ ). No estroma dos fibroadenomas, a porcentagem média de núcleos corados no grupo A foi 32,4; no grupo B foi 23,2 e no grupo C foi 18,4. A análise de variância ( $p=0,031$ ) e o teste de comparações múltiplas de Fisher (intervalo de confiança 1,39;26,67) confirmaram que o número de núcleos expressando o PCNA no estroma foi significativamente menor no grupo C (20 mg/dia) em relação ao grupo A (controle). No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos B (10 mg/dia) e C (20 mg/dia). Assim, concluiu-se que o tamoxifeno reduziu, após 22 dias de tratamento, a expressão do PCNA apenas no estroma do fibroadenoma, quando administrado na dose de 20 mg/dia.

**Palavras-chave:** Fibroadenoma. Mama: doença benigna. Proliferação celular. Antiestrogênicos. SERMS.

## Estudo Comparativo de Sistemas de Graduação em Preparados Citológicos e Histológicos para Carcinoma Infiltrante de Ductos Mamários. Avaliação da Concordância Cito-Histológica

Autora: Karla Adriana Nascimento Dantas  
Orientadores: Prof. Dr. Osvaldo Giannotti Filho e Prof<sup>a</sup>. Dra. Gilda da Cunha Santos

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, para obtenção do Título de Mestre em Anatomia Patológica em 7 de abril 1999.

O grau histológico tem sido considerado um dos principais fatores prognósticos do carcinoma ductal invasivo da mama, correlacionando-se significativamente com a taxa de sobrevida livre de doença. Com o advento da quimio e radioterapia neoadjuvantes como tratamentos primários, tem-se procurado graduar os tumores nos aspirados citológicos, para evitar graduar espécimes cirúrgicos com alterações histológicas relacionadas à terapia. Alguns estudos têm mostrado que a graduação citológica nos aspirados de carcinoma de mama correlaciona-se bem com a graduação histológica, sen-

do altamente reprodutível. A avaliação da concordância cito-histológica foi realizada em estudo retrospectivo de 50 casos de punção aspirativa por agulha fina de carcinoma ductal invasivo de mama, confirmados histologicamente, aplicando-se de forma comparativa cinco sistemas de graduação. As classificações foram separadas segundo critérios de graduação tumoral (critérios nucleares e arquiteturais - sistemas de Mouriquand e de Guilford) e nuclear (sistemas de Black modificado por Fisher-BM, de Black simplificado-BS e de Hunt). As classificações utilizadas na histologia fo-

ram os sistemas de graduação de Scarff-Bloom-Richardson modificado por Elston (SBR modificado), para avaliação tumoral, e o de BM, para avaliação nuclear. Os sistemas de graduação citológica que apresentaram maior concordância foram os sistemas de BM e BS, baseados em critérios nucleares (anisonucleose, tamanho, mitose e cromatina). Dentre os sistemas de graduação citológica que apresentam critérios nucleares e arquiteturais (combinados), a classificação de Guilford demonstrou maior signifi-

cância, possivelmente pelo número maior de variáveis utilizadas, possibilitando menor margem de erro. Diante dos resultados demonstrados pela análise estatística, constatou-se que estes métodos, neste estudo, são considerados razoáveis como sistemas de graduação citológica.

**Palavras-chave:** Mama: câncer, diagnóstico. Punção aspirativa. Tumores: classificação.

## Avaliação da Quantidade do Colágeno da Pele de Ratas Castradas após o Uso de Estrogênio, Progestagênio e Tamoxifeno

Autor: Marcelo Alvarenga Calil  
Orientador: Prof. Dr. Edmund Chada Baracat

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina para obtenção do título de Mestre em Ginecologia, 29 de abril de 1999.

Avaliou-se, neste estudo, a quantidade de colágeno da derme de ratas adultas castradas e medicadas com estrogênio, progestagênio e tamoxifeno. Estudaram-se 45 ratas adultas, castradas, que foram divididas em cinco grupos: Grupo I (n = 9) recebeu propilenoglicol (placebo); Grupo II (n = 9) recebeu 250 mg de tamoxifeno; Grupo III (n = 9) recebeu 50 mg estrogênios conjugados eqüinos; Grupo IV (n = 8) recebeu 2 mg de acetato de medroxiprogesterona; Grupo V (n = 10) recebeu 50 mg de estrogênios conjugados eqüinos e 2 mg de acetato de medroxiprogesterona. Os fármacos foram diluídos em 0,5 ml de propilenoglicol e administrados diariamente, por gavagem, durante 60 dias. Após este período, os animais foram sacrificados e retiraram-se fragmentos de pele do dorso, para o estudo

histomorfométrico pelo sistema de análise digital de imagem por computador (Imagelab - Softium). Observou-se aumento estatisticamente significativo na quantidade de colágeno na derme dos animais que receberam tamoxifeno, estrogênios eqüinos conjugados e acetato de medroxiprogesterona isolados ou associados (grupos II, III, IV e V), em comparação com o grupo controle ( I ). Concluiu-se que a terapêutica com estrogênios e/ou progestagênios, isolados ou associados, bem como o uso de tamoxifeno, promoveu aumento significativo na quantidade de colágeno da derme de ratas adultas castradas.

**Palavras-Chave:** Terapia de reposição hormonal. Colágeno.