

AValiação Citológica do Flúido Ductal Mamilar por Sucção na Detecção de Lesões Mamárias Benignas e Malignas.

Monaliza Magalhães de Melo Freire¹; Jacinto da Costa Silva Neto²

¹Estudante do Curso de Biomedicina - CCB – UFPE; E-mail: monaliza.melo@hotmail.com,

²Docente/pesquisador do Depto de Histologia e Embriologia – CCS – UFPE. E-mail:
jacintocosta@hotmail.com.

Sumário: A mama é uma glândula que contém na sua composição ductos e lóbulos onde se originam grande parte das lesões benignas e malignas. Sabe-se que estas lesões iniciam muito antes de serem perceptíveis aos exames clínicos ou por imagem, em média sete anos antes. Nestes ductos é possível encontrar fluido basal em pequenas quantidades, mas suficiente para conter células com alterações atípicas indicativas ou sugestivas de lesões iniciais, mesmo que essa paciente não apresente descarga papilar espontânea. Fazendo uso de um equipamento de sucção com emissão de vibração e térmico é possível ter acesso ao fluido e realizar a sua análise citológica, mesmo nas mulheres sem descarga papilar espontânea. O equipamento utilizado para isso é o sistema *HALO™ Mamo Cito Test®*, o qual promete ser uma útil ferramenta na prevenção do câncer mamário. Ainda não se conhece exatamente seu grau de sensibilidade e especificidade e uma vez definido esses parâmetros será possível incluí-lo como uma ferramenta adicional na prevenção e rastreio precoce das lesões mamárias em todas as faixas etárias, mas principalmente nas mulheres jovens, possibilitando uma redução significativa nas taxas de morbidade, mortalidade e significativa redução nos custos dos programas governamentais de combate ao câncer de mama.

Palavras-chave: câncer mamário, mama, prevenção, descarga papilar

INTRODUÇÃO

Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer/Ministério da Saúde, no Brasil, o câncer de mama é o que mais causa mortes entre as mulheres. Mesmo com os altos investimentos em procedimentos e campanhas preventivas sua taxa permanece crescendo em grande escala. Um dos maiores problemas atribuído a esse tipo de patologia reside no fato da dificuldade de detecção da lesão em sua fase inicial, mesmo através do exame clínico e mamográfico os quais apresentam limites para o tamanho nodular. Essas lesões se estabelecem e muitas vezes só serão detectadas na fase invasiva e com possíveis pontos de metástases. Isso reduz drasticamente as chances de cura ou taxa de sobrevida, mas ainda continua sendo o principal instrumento para diagnóstico.⁽¹⁾

Uma metodologia ainda pouco explorada como rastreamento do câncer de mama é a pesquisa de células do fluido papilar por sucção, a qual poderia fornecer importante material de análise das células de renovação ductal, uma vez que é na luz dos ductos que ocorre a principal via do processo da carcinogênese mamária e, portanto, o lugar mais provável de encontrarem células com alterações suspeitas. O câncer de mama tem

início na unidade ducto-lobular onde se desenvolve e invade outros tecidos. Nos ductos mamários existem células do epitélio que se renovam através do surgimento de novas células e descamação daquelas que sofreram apoptose. As células neoplásicas que aí se origina podem alcançar a luz desses ductos. A coleta de células do lúmen ductal pode, em determinadas situações, revelar alterações citológicas que auxiliam no rastreamento do câncer de mama, tendo sido explorada há vários anos. (1)

A avaliação do risco para câncer de mama pela obtenção do fluido mamário tem sido sugerida para identificação de alterações celulares e até para a tomada de condutas clínicas em mulheres assintomáticas, sem história familiar, que por apresentarem atipia celular devem ser clarificadas como alto risco para desenvolver o câncer (2). Estes estudos também mostraram que além de atipia celular, as mulheres que produzem fluido papilar têm risco maior de desenvolvimento futuro do câncer de mama quando comparadas àquelas onde não se obteve nenhum material no aspirado. (2)

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho foi realizado após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa/Centro de Ciências da Saúde/Universidade Federal de Pernambuco obedecendo integralmente os princípios éticos estabelecidos na resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Foram analisadas 196 mulheres submetidas ao exame preventivo de fluido mamário pelo Laboratório de Pesquisas Citológicas e Moleculares/Laboratório Central/CCB/UFPE.

A coleta de amostras de fluido mamário por sucção foi realizada através do Sistema HALO™ Mamo Cito Test em mulheres sem sintomatologia e analisadas citologicamente através do processamento padrão de Papanicolaou. Incluiu-se mulheres entre 20 - 60 anos e sem sinais clínicos e/ou imaginológicos de câncer de mama. Excluídas mulheres com: história de câncer de mama, mamoplastia redutora, gravidez há menos de 2 anos, estar amamentando, galactorréia, mastite aguda ou crônica, infecção no complexo aréolo-papilar, dor mamária acíclica na região do complexo aréolo-papilar, piercing na papila.

Com a paciente sentada em posição confortável usando avental com abertura na frente para acesso às mamas, as quais foram limpas com gase embebido em álcool a 70%. O aparelho possui extremidades que se ajustam nas mamas colocadas manualmente ao redor da aréola e papila, estas extremidades são cobertas por uma capa descartável para coleta do fluido. A aplicação de anestésico tópico não é necessária. Após a certificação de que as extremidades estão seguras e adaptadas, o botão para iniciar é ativado e o ciclo automático para a coleta é ativado.

Qualquer quantidade de fluido foi aspirado e captado com swab estéril para então ser distribuído em lâminas que sofreram pela fixação para adequá-lo ao estudo citológico. Neste momento é identificado de qual mama o fluido é derivado (direita e/ou esquerda). Somente uma tentativa neste ciclo de 5 minutos será realizada para cada paciente e se a coleta não for possível em nenhuma das mamas a paciente será classificada como não produtora de líquido ductal.

Ao analisar as amostras, segue-se o seguinte sistema de classificação: “Classe 0” -amostras com ausência de células; “Classe II” -com presença de células normais; “Classe III”; “Classe III” -indeterminado para células neoplásicas; “Classe IV” -suspeito para células neoplásicas é classe; “Classe V” -presença de células malignas.

RESULTADOS

A idade das mulheres variou entre 20 a 60 anos, sendo a média de 46,05 anos. 70,40% apresentaram menarca abaixo de 14 anos e 40,81% estavam na menopausa. 10,71% fumavam, 13,26% usavam contraceptivos (Pílula), 81,42% já tiveram filhos, 22,96% tiveram parentes com câncer de mama e 60,20% amamentaram.

Não foi realizado exame físico das mamas, mas algumas pacientes relataram terem sinais diretos ou indiretos de nódulos/cistos mamários, 34,18% tem cisto na mama ou presença de secreção e nódulos.

Analisando microscopicamente a presença de células ductais do produto coletado por swab 2,55% foi satisfatória e 94,40% dos casos não se constatou a presença de células na lâmina, conseqüentemente sendo classificada como insatisfatório para análise citomorfológica. Com isso, de acordo com a classificação para análise das amostras, 94,40% foram classificadas como classe 0; 1,02% como classe II; 1,53% como classe III. Para as demais classes não houve percentagens. A análise citomorfológica das 196 amostras encontrou 5 casos de discretas alterações citomorfológicas constituídas de irregularidade na membrana nuclear, cromatina e disposição de arranjos. Também foram verificados 19 amostras apenas com presença de macrófagos. Não foram encontradas correlação significativa entre o levantamento clínico-social e as alterações citológicas.

DISCUSSÃO

Na literatura é possível encontrar estudos que reportam mulheres assintomáticas, sem risco elevado para câncer de mama, mas com fluxo papilar, que na maioria das vezes, provocado por alterações benignas (3). Tem importância, clínica registrar se existe fluxo ou não, se é uni ou multi ductal, uni ou bilateral e principalmente as secreções sanguinolentas ou hialinas espontâneas, devido à possibilidade de estarem relacionados às lesões neoplásicas(4).

As amostras do fluido ductal ou papilar reproduz parte do ambiente celular na luz do sistema ductal mamário, bem como sua análise citológica pode esclarecer as mudanças nos processos de secreção da mama (5). Isso permite a investigação não só das células, mas também do ambiente físico em torno das células. A citologia oncológica é a principal técnica aplicada ao produto do fluido papilar, sendo necessárias ao menos, dez células epiteliais para a realização de uma análise citológica adequada (6).

A padronização de metodologias que aumentem a sensibilidade e especificidade nos métodos de diagnóstico mamário é um importante meta a atingir visando à prevenção ou detecção precoce do câncer mamário. Um bom método inicia com a obtenção adequada obtenção e preservação do material celular colhido, aumentando a possibilidade de encontrar as mínimas alterações celulares na fase inicial da doença, ou seja, alta sensibilidade, conseqüentemente podem ser implementados nos programas de prevenção.

O procedimento com o uso da metodologia HALO sugere ser uma alternativa para a identificação de possíveis alterações celulares em estágios iniciais, isto é, sem sinais da doença mamária através do estudo da amostra celular do fluido ductal.

A análise citológica da mama geralmente é realizada por punções aspirativas por agulha fina (PAAF), onde se analisa a morfologia celular, tais como membrana nuclear, alterações na cromatina e nucléolos. Fatores também como os agrupamentos celulares e células não-epiteliais podem contribuir para investigação (6).

Para a análise através da metodologia HALO é possível considerar os mesmos critérios morfológicos da PAAF, não obstante as alterações serão mais sutis e a

celularidade será baixa. Nas pacientes desse estudo não foi possível encontrar agrupamentos celulares epiteliais ou profundas modificações nucleares. Isto acontece porque o início das alterações citológicas ocorre nos processos proliferativos, isto é, nas hiperplasias, as quais ainda é possível encontrar células quase sem alterações citológicas a microscopia. A progressão das hiperplasias ao câncer pode variar em tempo, durando alguns anos em alguns casos, ou até mesmo não acontecer, mas os riscos das mulheres portadoras aumentam em relação a mulheres saudáveis. Esse risco pode variar de 2 a 4 vezes (7).

Detectar as alterações iniciais da hiperplasia significa colocar a paciente em um maior seguimento ou até mesmo iniciar um tratamento preventivo, e por isso o método é considerado de triagem preventiva, ou seja, ele não veio para substituir quaisquer outros métodos empregados na prática clínica e sim para somar. É um método eminentemente preventivo, de rastreamento primário de populações, a qual pode ser comparado ao método do Papanicolaou em citologia cérvico-vaginal.

Como critérios citomorfológicos foi possível observar que a celularidade é um bom indicador, haja vista que nos processos hiperplásicos e, até mesmo nos carcinomas, há uma proliferação celular descontrolada com tendência ao aumento da perda de coesão, conseqüentemente maior esfoliação. O presente trabalho verificou que quando presente a frequência de células esfoliada em casos de atipia foi de 3 a 20 células e nas mulheres supostamente sem alterações o esfregaço é acelular.

Outro critério importante que complementa a celularidade e a presença do exsudato proteináceo. Esse material ajuda a comprovar que há amostra dos ductos mamários e assim se destaca a citologia convencional por Papanicolaou, por apresentar vantagem em relação a em meio líquido o qual contém substância diluidora de material protéico. Observamos isso testando e comparando os dois métodos. Nas amostras em meio líquido não era possível confirmar através da lâmina se havia presença da amostra de fluido, pois no processamento e montagem o material não é visível a olho nu e ou na microscopia, o que resulta em insegurança para o avaliador.

Por fim, foi constatado também que a presença de macrófagos é um complemento do exsudato proteináceo e secundariamente a celularidade. Na sua presença acompanhada da ausência de sinais celulares de atipia coloca a paciente dentro de um grupo possivelmente de alterações benignas que também devem ser acompanhadas clinicamente, mas isso quando o número de macrófagos é alto com presença de outras células, tais como apócrinas ou inflamatórias. Em nossa experiência a média de macrófagos encontrados em mulheres supostamente normais foi de 1 a três macrófagos por caso e na maioria eles estavam ausentes.

Portanto, após essa etapa de estudos faz necessário dar continuidade acompanhando o desfecho clínico das pacientes negativas, bem como das positivas visando comprovar se houve valor preditivo e prognóstico do estudo, isto porque nosso estudo foi transversal. Faz necessário estudo de coorte com número de indivíduos maior para uma relação mais confiante da metodologia.

CONCLUSÕES

A análise de fluido papilar ou fluido ductal pode ser uma ferramenta significativa para implementação de um programa de prevenção ao câncer de mama, isto porque o método consiste em detectar alterações mínimas, mas que coloca a mulher em um grupo de risco devido à probabilidade de desenvolvimento de câncer. A presença de alterações atípicas nas células ductais ou lobulares pode ser indicativos sinais iniciais de

desenvolvimento de lesões proliferativas, as quais são consideradas de importante valor preditivo positivo. As alterações celulares são significativas e distintas resultando em conduta prognóstica. Este método apresenta baixo índice de sensibilidade, mas alta especificidade, no entanto, métodos adicionais podem ser associados à coleta de fluido aumentando sua especificidade. Portanto é uma metodologia viável para uso de rastreamento primário proporcionando um adicional na prevenção e rastreamento do câncer mamário.

AGRADECIMENTOS

Ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (Pibic), instituído pela Pró-Reitoria para Assuntos de Pesquisa e Pós-Graduação (Propesq/UFPE).

Ao meu orientador Jacinto da Costa Silva Neto pela atenção, dedicação e amizade ao longo dos experimentos.

REFERENCIAS

- 1) Vaughan A, Crowe JP, Brainard J, Dawson A, Kim J, DietzJR. Mammary 4. ductoscopy and ductal washings for the evaluation of patients with pathologic nipple discharge. *Breast J.* 2009;15(3):254-60.
- 2) Wrensch et al., 1992; Wrensch et al., 2001-b.
- 3) Page DL, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. 17. Carcinoma in situ and patients at high risk of breast cancer. *BMJ.* 1995;310(6971):39-42.
- 4) Lang JE, Kuerer HM. Breast ductal secretions: clinical features, 18. potential uses, and possible applications. *Cancer Control.* 2007;14(4):350-9.
- 5) Klein PM, Lawrence JA. Lavage and nipple aspiration of breast 19. ductal fluids: a source of biomarkers for environmental mutagenesis. *Environ Mol Mutagen.* 2002;39(2-3):127-33.
- 6) Wrensch MR, Petrakis NL, Miike R, King EB, Chew K, Neuhaus J, et al. 8. Breast cancer risk in women with abnormal cytology in nipple aspirates of breast fluid. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(23):1791-8.
- 7) Takei H, Ruiz B, Hicks J. Cervicovaginal flora. Comparison of conventional pap smears and a liquid-based thinlayer preparation. *Am J Clin Pathol.* 2006;125(6):855-859.