

Carcinoma Localmente Avançado da Mama

EZIO NOVAIS DIAS ¹, LAIR RIBEIRO ², HELIO ELOY ALVES DIAS ³, SILVANA ARGOLLO BORGES ³,
SILVIA NILO DO VALE ³, MARTHA TAVARES LEMOS ³, HENRIQUE M. SALVADOR SILVA ⁴.

1 - Responsável pela unidade de Mastologia - Serviço de Ginecologia Hospital São Rafael (Salvador-BA)

2 - Chefe do Serviço de Ginecologia - Hospital São Rafael (SSA/BA)

3 - Serviço de Ginecologia - Hospital São Rafael (SSA/BA)

4 - Coordenador da UNIMATER - Unidade de Mastologia do Hospital Mater Dei (Belo Horizonte-MG)

Endereço p/Correspondência: Av. Reitor Miguel Calmon, 1210 - Cj 114 - Centro Médico do Vale Salvador - Bahia.

R. Bras. Mast. Vol 3 - nº 1; 5 a 9 1993

O câncer localmente avançado da mama ou estágio III, de acordo com a classificação TNM (UICC), representa um grupo heterogêneo de pacientes que inclui 25 diferentes subgrupos. De acordo com o subgrupo o prognóstico varia amplamente sendo nitidamente melhor no estágio IIIa em relação ao estágio IIIb. Aqui se encontra desde o T0N2 até o T4d, ou carcinoma inflamatório, o qual representa o subgrupo de pior prognóstico.

A doença localmente avançada representa a forma mais comum de apresentação do câncer de mama em países em desenvolvimento, Brasil incluso. Em função de sua alta incidência, o câncer localmente avançado da mama torna-se um sério problema de saúde público no nosso país.

A estratégia de tratamento para o carcinoma localmente avançado da mama sofreu importantes modificações nos últimos anos, desde que novos conhecimentos foram adquiridos sobre a doença.

A terapia loco-regional, especialmente quando combinava cirurgia e radioterapia, levava a um bom controle local, com baixa taxa de recidivas locais, mas não evitava as metástases à distância.

Como pode ser observado na tabela 1, a sobrevida a 5 anos situa-se em torno

de 30%, de acordo com vários autores, quando o tratamento é exclusivamente loco-regional. Estes resultados pobres levaram à necessidade da introdução de terapia sistêmica.

O tratamento combinado, especialmente com a inclusão da quimioterapia (QT), trouxe resultados melhores que os obtidos com a terapia loco-regional, em termos de sobrevida livre de doença e sobrevida global. Ainda assim, os resultados não são satisfatórios e novos caminhos deverão ser adotados ou

aperfeiçoados os já existentes.

Cirurgia

Vários autores avaliaram os resultados do tratamento do câncer de mama estágio III com a cirurgia como única modalidade. a sobrevida a 10 anos varia entre 10 e 34% (tabela 2).

Apesar dos resultados pobres, estes estudos incluem fundamentalmente pacientes tecnicamente operáveis e portanto com um prognóstico mais favorável.

CIRURGIA + RADIOTERAPIA		
AUTOR	Nº DE PACIENTES	SOBREVIDA A 5 ANOS (%)
DE LA RUE (1)	210	33
FERGUSON (2)	218	30
ARNOLD (3)	54	33
FRACCHIA (4)	179	34.3

CIRURGIA			
	Nº DE	ESTÁDIO	SOBREVIDA
	PACIENTES		10 ANOS (%)
GARCIA-VILANOVA (5)	204	III a	21.5
	250	III b	10.4
SCHOTTENFELD (6)	62	III a	34
FRACCHIA (4)	270	III	27
ARNOLD (3)	50	III	31
HANDLEY (7)	52	III	27

Em geral os resultados do tratamento do carcinoma localmente avançado da mama são difíceis de interpretar, já que as séries de pacientes estudadas são heterogêneas, incluindo vários subgrupos do estágio III, com prognóstico diverso.

Radioterapia

A introdução da Radioterapia no tratamento do câncer localmente avançado da mama foi inicialmente vista com entusiasmo, desde que levava a um resposta objetiva de mais de 80% e remissão completa superior a 50%. Entretanto, a maioria das pacientes apresentavam recidivas em um curto intervalo de tempo e a sobrevida média era pouco superior a 2 anos.

A análise de várias séries da literatura mostra taxas de sobrevida a 5 anos variando entre 13 a 30%, portanto pouco inferior às obtidas com a cirurgia isolada (Tabela 3). Entretanto, vale chamar a atenção para o fato de que boa parte destas pacientes eram tecnicamente inoperáveis e portanto pertencentes aos subgrupos do estágio III que apresentam

Os resultados pouco favoráveis obtidos com o tratamento loco-regional, especialmente em função da alta taxa de metástases a distância, levaram à introdução da terapia sistêmica, inicialmente utilizando a QT após o tratamento local, ou QTadjuvante.

Vários estudos, alguns controlados, mostraram que a adição de QT ao tratamento loco-regional melhora a sobrevida, com diminuição da taxa de metástases a distância e incremento do controle local. Analisando alguns destes trabalhos observa-se que a sobrevida global é melhor que aquela obtida nas séries de pacientes tratados com cirurgia e/ou radioterapia.

Na tabela 4, além dos estudos acima citados, incluímos nossa série de 53 pacientes tratadas com cirurgia, radioterapia e quimioterapia.

Nós observamos uma taxa de sobrevida a 3 anos de 79% e a 5 anos de 53%.

Estas observações levaram à conclusão que a QT melhorou os

De qualquer modo, os resultados obtidos com a QT adjuvante serviram como base para a introdução da QT néo-adjuvante, um estágio fundamental no tratamento combinado usado atualmente no estágio III.

Quimioterapia Néo-Adjuvante

De acordo com os mais recentes conhecimentos a respeito do câncer de mama, especialmente em relação à sua forma de disseminação, é razoável considerar que a maioria dos casos de carcinoma localmente avançado já apresenta micrometástases circulantes no momento do diagnóstico. Esta idéia é reforçada pela verificação da alta taxa de recidivas a distância neste estágio da doença.

O reconhecimento de que o estágio III representa quase sempre doença sistêmica justifica que a abordagem terapêutica inicial seja sistêmica. Esta forma de terapia poderia evitar a evolução das micrometástases e até promover o seu desaparecimento.

A introdução da QT néo-adjuvante ou QT de indução, trouxe novas perspectivas para o tratamento do câncer de mama estágio III. A QT, como primeira abordagem terapêutica, leva a uma redução significativa do volume tumoral em boa parte das pacientes, transformando a maioria dos casos inoperáveis em tecnicamente operáveis. em 10 a 15% dos casos, a QT néo-adjuvante leva a remissão clínica completa. a combinação de QT néo-adjuvante e terapia loco-regional resulta em elevado controle local.

Apesar de pequeno o número de estudos controlados já realizados com o objetivo de avaliar o impacto da QT néo-adjuvante na sobrevida, as evidências demonstram que o tratamento combinado,

prognóstico mais pobres.
Quimioterapia Adjuvante

resultados do tratamento do carcinoma localmente avançado, ainda que a melhora possa ser considerada apenas moderada.

RADIOTERAPIA				
	Nº DE			SOBREVIDA
	PACIENTES	ESTÁDIO		10 ANOS (%)
ZUCALI	(8) 321	III		21
HARRIS	(9) 137	III		30
RUBENS	(1) 184	III		13
FLETCHER	(11) 226	III		27
LANGLANDS	(12) 165	III		14
GOLDING	(13) 138	III		29

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE					
AUTOR		TRATAMENTO	Nº DE PACIENTES		SOBREVIDA GLOBAL
BRUCKMAN	(15)	RT + QT	26	51%	(4 anos)
SERROU	(16)	G/RT + QT	80	57%	(3 anos)
GROHN	(17)	C + QT		73%	(5 anos)
		C + RT + QT	120	90%	(5 anos)
DIAS		C + RT + QT	533	53%	(3 anos)
				53%	(5 anos)

com a QT como etapa inicial, leva o incremento da sobrevida global e livre de doença.

Em nossa pequena série de 16 pacientes tratados com QT néo-adjuvante, observamos uma taxa de sobrevida global a 5 anos de 50%.

Merece destaque o estudo de Hortobagyi (tabela 5), por ser um estudo prospectivo com significativo número de pacientes. A sobrevida a 5 anos é de 55%, portanto melhor que as taxas obtidas a partir de tratamentos que não incluem QT.

Um aspecto importante a

considerar é a manutenção do QT após o tratamento local, o que é demonstrado num estudo randomizado de autoria de De Lena. Neste estudo, 110 pacientes foram submetidas a 4 ciclos de QT e então, à radioterapia. Aquelas que obtiveram remissão objetiva, cerca de 82%, foram randomizadas a receber mais 6 ciclos de QT ou nenhum outro tratamento. Os resultados mostram um intervalo livre de doença mais longo no grupo de pacientes que receberam QT de manutenção: 19 contra 11 meses, diferença estatisticamente significativa.

Outra questão importante é a

definição de melhor modalidade de tratamento loco-regional como parte da terapia combinada. Alguns trabalhos compararam cirurgia e radioterapia após a QT de indução. Os resultados são equivalentes para os 2 métodos. Entretanto, mesmo como parte de tratamento combinado, ambas as modalidades apresentaram alta taxa de recidivas locais: cerca de 45% a 5 anos.

A associação de cirurgia e radioterapia resulta em decréscimo desta taxa para em torno de 15% e portanto é considerada a melhor opção.

Estudo Retrospectivo

Em nosso Serviço, entre 1978 a 1988, 100 pacientes com câncer de mama estágio III foram diagnosticadas e tratadas. Destas, 24 abandonaram o follow-up e não foi possível obter informações sobre sua evolução.

Das 76 pacientes avaliáveis, a grande maioria foi tratada com terapia combinada, incluindo QT.

Somente 7 pacientes receberam tratamento loco-regional exclusivo, uma vez que recusaram a QT.

Cinquenta e três (53) foram tratadas com mastectomia radical mais radioterapia (ou vice-versa), mais QT. Neste grupo nós observamos uma sobrevida a 3 anos de 79% e a 5 anos de 53%. Das 16 pacientes tratadas com QT néo-adjuvante, a maioria correspondia a casos inoperáveis. Os resultados mostraram sobrevida a 3 anos de 75% a 5 anos de 50%.

Considerando todos os tratamentos, observamos uma taxa de sobrevida a 3 anos de 78% e a 5 anos de 57%.

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE					
AUTOR		Nº PACIENTES	TRATAMENTO	3 ANOS 5 ANOS	
				SOBREVIDA	
VALAGUSSA	(18)	126	QT + RT + QT	60%	36%
		79	QT + C + QT	64%	49%
SCHAAKE-KONING	(19)	39	QT + RT + QT	61%	37%
LESNICK	(20)	105	QT + S + QT	65%	39%
DIAS		16	QT + C/RT + QT	75%	50%
HORTOBAGYI	(21)	174	QT + RT/C + QT	65%	55%

ESTUDO RETROSPECTIVO (1978 - 1988)			
TRATAMENTO	Nº PACIENTES	SOBREVIDA	SOBREVIDA
		3 ANOS	5 ANOS
MR + RT + (RT + MR) + QT	53	79%	53%
QT + MR + RT + QT	16	75%	50%
TERAPIA LOCO-REGIONAL	7	-	-
TOTAL	76	78%	57%
DIAS EN, RIBEIRO L, DIAS HE		H. SÃO RAFAEL/IMAGO/ONCO	

Um outro aspecto analisado neste estudo foi o confronto de duas técnicas de mastectomia, a radical clássica e a radical modificada, no tratamento do câncer localmente avançado da mama. Durante alguns anos este tema esteve em discussão considerando o tratamento cirúrgico em geral e muitos estudos clínicos, vários deles randomizados, foram realizados no sentido de fazer esta comparação. A grande maioria destes trabalhos demonstrou não haver diferença entre as duas técnicas, seja em relação ao percentual de recidivas locais, seja em relação ao percentual de recidivas locais, seja em relação à sobrevida livre de doença e sobrevida global.

No entanto, são poucos os estudos que comparam as técnicas de mastectomia no tratamento do estágio III. Ainda em menor número são os trabalhos que comparam estas técnicas de cirurgia como parte integrante de um esquema combinado de tratamento.

No nosso estudo, a mastectomia radical modificada (Patey) foi a técnica utilizada na maioria das pacientes - 64 - enquanto que 12 pacientes foram submetidas a mastectomia radical clássica. Na análise comparativa observamos que

as taxas de recidiva local são equivalentes, já que não há diferença estatisticamente significativa. O mesmo achado foi verificado em relação à sobrevida global. (Tabela 7)

Estas observações, que coincidem com aquelas encontradas na literatura, nos levaram a concluir que, considerando as vantagens do ponto de vista estético e funcional, a mastectomia radical modificada é a técnica adequada no tratamento cirúrgico dos casos localmente avançados assim como nos casos não avançados que ultrapassam os limites do tratamento conservador.

MASTECTOMIA RADICAL X RADICAL MODIFICADA		
CIRURGIA	RECIDIVA LOCAL	SOBREVIDA
	(5 ANOS)	(5 ANOS)
MR (12)	2 (16%)	50%
MRM (64)	8 (13%)	53%

Até alguns anos atrás, o primeiro passo em estabelecer o tratamento do

câncer de mama estágio III era classificar o caso de acordo com a sua operabilidade, sendo a mastectomia a primeira etapa na terapia dos casos operáveis.

A partir de 1988, seguindo uma tendência universal, nós iniciamos um protocolo com a QT néo-adjuvante para todos os casos localmente avançados. Três ciclos de QT seguidos de mastectomia radical, radioterapia do plastrão e cadeias de drenagem linfática regionais e mais três ciclos de QT.

Considerações Finais

Ainda que não se tenha alcançado um controle satisfatório da doença, é consenso na atualidade que a terapia combinada, com a QT néo-adjuvante como primeira abordagem terapêutica, é a melhor opção no tratamento do carcinoma localmente avançado da mama.

A introdução de novas drogas, assim como o uso de altas doses de quimioterapia com transplante outólogo de medula óssea, trará certamente um incremento nas taxas de sobrevida atualmente observadas.

Outro aspecto a ser considerado é a possibilidade da realização de tratamento

conservador naquelas pacientes que apresentam uma significativa redução da massa tumoral após a QT de indução.

Finalmente, estamos convencidos que mais importante que todas as novas técnicas de tratamento é o incentivo ao diagnóstico precoce. Somente com o aumento das taxas de detecção do câncer da mama em fase inicial poderemos mais frequentemente oferecer a possibilidade de cura ou, pelo menos, de uma sobrevida mais longa e de melhor qualidade.

Referências Bibliográficas

01. Delarue NC, Ash CL, Peters V et al. Preoperative irradiation in management of locally advanced breast cancer. Arch Surg 1965; 91: 136.

02. Ferguson DJ, Meser P, Karrison T et al. Staging of breast cancer and survival rates. An assessment based on 50 years of experience with radical mastectomy. JAMA 1982; 248-1337.

03. Arnoldo DJ, Lesnick GJ. Survival Following mastectomy for stage III breast cancer. Am J Surg 1979; 137:362

04. Fracchia AA, Evans JF, Eisenberg BL. Stage III carcinoma of the breast: A detailed analysis. Ann Surg 1980; 192:705.

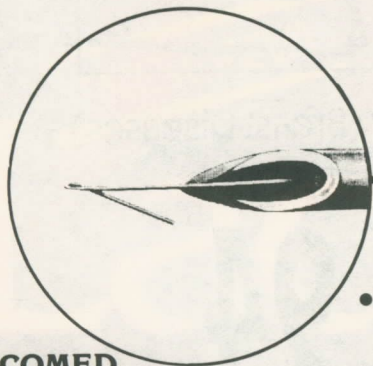
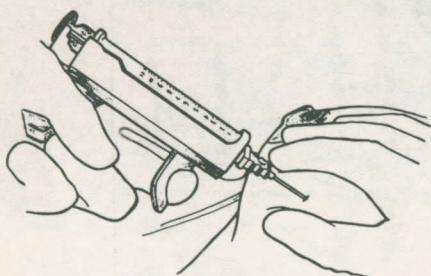
05. Garcia Vilanova A, Company Serrano RA, Fuster Diana E et al. Sistema TNM 1978 en cancer de mama: Propuesta de

modificacion. Rev Esp Oncologia 1985 32:95.

06. Schottenfeld D, Nash AG, Robbins GF et al. Ten Year Old Results of the treatment of primary operable breast carcinoma. Cancer 1976; 38:1001.

07. Handley RS. Techniques on surgical treatment. In: Atkins H. (ed.): The treatment of breast cancer. University Park Press. Baltimore 1974; pp:49.

08. Zucalli R, Uslenghi C, Kenda et al. Natural history and survival of inoperable breast cancer treated with radiotherapy followed by radical mastectomy. Cancer 1976;



**ECOMED
COM. E IND. LTDA.**

Rua do Catete, 347, slj. 301
22220 - RIO DE JANEIRO - RJ
Fone: 021/285-4094
Fax: 021/285-5405

Sistema novo de biópsia de corte substitui a biópsia cirúrgica mamária com muitas vantagens!

- PISTOLA DE BIÓPSIA, marca BIP, tecnologia alemã, modelo "HIGH SPEED CORE CUT" PARA AGULHAS DE CORTE DE VÁRIOS CALIBRES (14 g, 16 g, 18 g, 20 g) e curso de 12 mm.

- Agulhas de biópsia aspirativa, descartáveis e reusáveis (Chiba, Franseen, Westcott, Spinal, Menghini, Turner, Madayag)
- Agulhas de localização mamária, descartáveis e reusáveis, para marcar o acesso cirúrgico.
- JOGO DE GALACTOGRAFIA descartável.