

QUIMIOTERAPIA NOS TUMORES DE MAMA AXILA-NEGATIVA

Fabiola Tonial
Olímpio F. Neto
Oscar G. Freire
Sérgio Bicalho

TRABALHO DESENVOLVIDO NO CENTRO DE GINECOLOGIA FUNDAÇÃO DAS PIONEIRAS SOCIAIS RIO DE JANEIRO

Rev. Bras. Mast. Vol. 2 N° 3; 17 a 24 1993

Resumo

Foram analisados 72 casos consecutivos de carcinoma de mama com tamanho menor de 2cm, sem comprometimentos axilar, diagnosticados e tratados no período de janeiro de 1983 a dezembro de 1990, no Instituto de Ginecologia da Fundação das Pioneiras Sociais - RJ.

Em treze pacientes (Grupo 1) o tumor era menor que 1cm (18%), em 27 (37,5%) mediu 87 de 1.1 a 1.5 cm (Grupo 2), e em 32 (44,4%) mediu de 1,6 a 2,0cm (Grupo 3).

O período médio de seguimento foi de 64,6 meses (M:68).

Os parâmetros avaliados foram: o tamanho do tumor, o grau de diferenciação histológica, o estado menopausal e o tipo de tratamento primário. A sobrevida livre de doença (SLD) para o grupo foi de 97.1% aos 5 e 9 anos, e a sobrevida global (SG) foi de 100% e 91% aos 5 e 9 anos respectivamente.

Relacionando-se ao tamanho do tumor, 100% das pacientes do Grupo 1 estavam vivas e sem evidência de doença aos 9 anos; o Grupo 2 apresentou 96.2% de SLD e 100% de SG em 9 anos, e no Grupo 2, 78% das pacientes estavam vivas, 96,7% estavam livres de doença.

Levando-se em consideração o grau

histológico, a SLD em 9 anos foi de 97.8% para os bem diferenciados (GI), 100% para os moderadamente diferenciados (GII) e 87.5% para os indiferenciados (GIII) ($p = 0.7.1$). A sobrevida global foi de 92% para os GI, 100% para os GII e 83.3% para os GIII ($p = 0.657$).

O estado menopausal e o tipo de tratamento realizado não interferiram no prognóstico. Esses dados, bem como os relatados na literatura, sugerem que as pacientes com tumores menores de 1cm, bem diferenciados, são altamente curáveis com o tratamento cirúrgico e radioterápico. Acredita-se que não sejam candidatas a terapia adjuvante de rotina até que novos indicadores prognósticos estejam bem estabelecidos.

Summary

In the period of january of 1983 to december of 1990, were diagnosed and treated 72 consecutive cases of breast cancer having a diameter of 2cm or less and histologically negative axillary nodes in the instituto de Ginecologia da Fundação Pioneiras Sociais - RJ.

In thirteen patients (Group 1) the tumoral diameter was less than 1cm (18%); in 27 (37,5%) it was between 1.1. to 1.5cm (Group 2) and in 32 (44.4%) it was to 1.6 to 2. cm (Group 3).

The follow-up time was 64.4 months (M = 68).

The parameters for analysis were the size of tumor, histologic grade, menopausal status and type of primary therapy. The disease-free survival rate (DFS) for the group was of 97.1% at 5 and 9 years and the overall survival (OS), 100% and 91% at 5 and 9 years

respectively.

Considering the size of the tumor, all the patients of Group 1 were alive and disease-free at 9 years; Group 2 had 96.2% of DFS and 100% of OS and 78% of Group 3 patients were alive and 96.7% disease-free in the same period.

Taking into consideration the histologic grade, 97.8% of well differentiated (GI), 100% of moderately differentiated (GII) and 87.5% of poorly differentiated tumors (GIII) were disease-free at 9 years. The OS was 92% for the GI, 100% for GII and 83.3% for GIII tumors ($p = 0.657$).

The menopausal status and primary treatment hasn't modified the prognosis. These data, according to the literature suggests that patients having a tumoral diameter of less than 1cm and well-differentiated are highly curable by surgical and radiotherapeutic therapy. The authors believe that these patients are not appropriate candidates for adjuvant chemotherapy until new prognostic factors have been well established.

1. Introdução

O câncer de mama axila-negativa desenvolve-se em aproximadamente 70.000 mulheres por ano nos Estados Unidos, representante cerca de 50% dos casos novos diagnosticados. A cirurgia e a radioterapia são o tratamento adequado em aproximadamente 70% dos casos, a maioria dos quais não apresenta micrometástases à distância e, portanto, não requerem terapia sistêmica adjuvante, (8) (12). Torna-se importante identificar a probabilidade de recorrência através da utilização de fatores prognósticos bem estabelecidos

e os de segunda geração, a fim de determinar os grupos que se beneficiaram da quimioterapia adjuvante.

Este assunto tem sido objeto de diversos estudos randomizados, demonstrando melhoras na SLD, mas não na SG.

Em agosto de 1981, ONSABP iniciou o projeto B 13 para analisar o uso da quimioterapia em pacientes com maior risco de recorrência (8). O protocolo B 14 foi realizado concomitantemente para analisar o uso de tamoxifên nas pacientes linfonodo-negativas consideradas de bom prognóstico (9). Os resultados demonstram claramente um aumento na SLD nas pacientes que receberam quimioterapia ou tamoxifên, com moderada toxicidade aos agentes citotóxicos. O estudo cooperativo conduzido por Mansour et alii, utilizando a quimioterapia em axila-negativa, também demonstrou uma melhora na SLD sem alterar a SG, tendo sido o tamanho do tumor a única característica significativamente associada ao risco de recorrência (17). O grupo de estudos de Ludwig também conduziu um ensaio clínico utilizando um ciclo único de quimioterapia perioperatória em tumores axila-negativa, obtendo resultados comparáveis aos demais estudos (16).

Segundo análise destes estudos, publicada pelo INC (28), a terapêutica hormonal e a quimioterapia citotóxica levariam a um impacto na história natural dos carcinomas de mama linfonodo-negativos. Enquanto fatores prognósticos mais apurados que os tradicionais, como: a citometria de fluxo, o índice proliferativo celular, grau de aneuploidia, determinação de anticorpos monoclonais, a expressão de oncogenes, o fator de crescimento epidérmico, entre outros, ainda não têm sua validade determinada, o INC recomenda algum tipo de terapia adjuvante a todas as pacientes com

axila negativa (27) (28).

Quanto consideramos que os estudos enfocando o tratamento das pacientes linfonodo-negativas envolvem pacientes nos estágios I, II e III da doença, a situação torna-se mais polêmica, uma vez que o prognóstico das pacientes em estágio I é consideravelmente melhor que as demais. Sabe-se ainda que o tratamento quimioterápico está longe de ser isento de efeitos colaterais e tem custo elevado.

Rosner (23) (24) obteve 100% de SLD em tumores bem diferenciado com até 1cm de tamanho, tratados somente com cirurgia radical ou conservadora com radioterapia e considerou o prognóstico em relação ao tamanho do tumor, receptores estrogênicos, grau histológico e nuclear, idade e o tipo de terapia utilizada.

Baseando-se nestes dados, o presente trabalho visa a analisar a SLD e a SG das pacientes com tumores de mama menores de 2cm, sem comprometimento axilar, tratadas com cirurgia conservadora ou radical e questiona o uso da quimioterapia nas pacientes com tumores menores de 1cm, bem diferenciados.

2. Pacientes e Métodos

No período de janeiro de 1983 a dezembro de 1990, foram tratadas, no Instituto de Ginecologia da Fundação das Pioneiras Sociais-RJ, 72 pacientes com diagnóstico de carcinomas de mama menores que 2cm sem comprometimento axilar.

Os principais parâmetros estudados foram:

- o tamanho do tumor, sendo laudo histopatológico,
- o estado menopausal,
- o grau histológico,
- o tipo de tratamento primário realizado,
- o intervalo livre de doença e

- a sobrevida global.

Após revisão de lâminas, as pacientes foram classificadas segundo o sistema de graduação de **Scarff-Bloom-Richardson** em bem, moderadamente e pouco diferenciados. O período médio de seguimento foi de 64.6 meses ($M = 68$).

As pacientes foram acompanhadas através de exame clínico trimestral, estudos de função hepática e radiograma de tórax semestral e mamografia e inventário ósseo anualmente.

A sobrevida livre de doença e a sobrevida global foram calculadas pelo método de Life Table.

A partir de julho de 1989, seis pacientes receberam hormonioterapia, sendo excluídas dos resultados.

3. Resultados

3.1 - Características das Pacientes

As características das pacientes estão descritas na Tabela 1.

Houve uma maior quantidade de linfonodos na dissecação axilar nas mastectomias radicais à Halstead e Patey comparadas à cirurgia conservadora. A média de linfonodos dissecados foi de 15.42 ($M = 15$). Noventa e três por cento das pacientes tinham mais de 10 linfonodos examinados. Esse percentual torna-se importante para eliminar os casos falsos de axila-negativa (Tabela 2).

3.2 - Sobrevida Livre de Doença

A SLD para todo o grupo foi de 97.1% aos 5 e 9 anos. Nas pacientes do Grupo 1 a SLD aos 9 anos foi 100 por cento; nas do Grupo 2 foi de 96.2%; e no Grupo 3 foi de 96.7% ($p = 0.791$).

Não houve diferença estatística na SLD, segundo o grau de diferenciação ($p = 0.263$). Os tumores bem diferenciados apresentaram 97.3% de SLD em 9 anos; as moderadamente e pouco diferenciadas apresentaram

respectivamente 100% e 87.5% no mesmo período.

O estado menopausal não demonstrou estar relacionado às recorrências. Entre as 22 pacientes pré-menopáusicas, 95% não tinham evidência de doença aos 9 anos; e entre as 50 pós-menopáusicas, a SLD foi de 97.9% ($p = 0.379$).

Entre as 72 pacientes avaliadas ocorreram duas recidivas e três óbitos; 2 por doença metastática e uma conseqüente a diabetes mellitus. Esta última paciente foi considerada nos resultados, pois apresentava um período de seguimento de 86 meses e estava livre de doença no período do óbito. A descrição das recidivas encontra-se no Quadro 1.

3.3 - Sobrevida Global

A sobrevida global das 72 pacientes foi de 100% aos 5 anos e 91.6% aos 9 anos. As pacientes do Grupo 1 apresentaram 100%; as do Grupo 2, 100%; e as do Grupo 3, 78%, num período de 9 anos ($p = 0.549$). Nos tumores GI, 92% estavam vivas; nos GII, 100%; e nos GIII, 83.3% ($p = 0.657$).

Cem por cento e 90% das pré-menopáusicas e 100% e 92% das pós-menopáusicas estavam vivas aos 5 e 9 anos respectivamente. Não houve influência do estado menopausal na sobrevida global das pacientes ($p = 0.117$).

4. Discussão

Esse estudo nos capacita a identificar um importante grupo de pacientes sem comprometimento axilar, que apresenta um excelente prognóstico e um alto índice de cura através do tratamento cirúrgico primário com radioterapia. O uso de fatores prognósticos de primeira geração parece suficiente para determinar o potencial de recidiva neste grupo (1).

Apesar de constituir um grupo pequeno, nossos resultados dos demonstraram que 100% das pacientes com tumores menores que 1cm estavam livres de doença aos 9 anos, independente do grau histológico. Rosen (22) obteve 91% de SLD e 96% de SG em 7 anos de seguimento de 171 pacientes com tumores abaixo de 1cm, independente do fator prognóstico.

Os dados de **Fischer** (10), **Nemoto e Valagussa** (3) demonstraram uma excelente sobrevida nos tumores menores de 2cm e o baixo índice de recorrência. Desde que cerca de 40% dos pacientes linfonodo-negativos têm tamanho menor que 2cm, o tamanho do tumor, isoladamente ou em combinação com outros fatores prognósticos, é extremamente importante na decisão da terapia adjuvante (4) (5) (15) (20) (25).

São também considerados fatores de bom prognóstico a presença de tipos histológicos especiais tais como tubular, medular típico, papilífero ou colóides, que correspondem a cerca de 10% dos carcinomas de mama, tendem a ser bem diferenciados e com baixa incidência de comprometimento axilar (6) (21) (26). Torna-se difícil explicar o fato de uma das recidivas do grupo apresentado ser num carcinoma papilar intracístico.

Nos últimos anos, a importância prognóstica do grau nuclear tem sido revitalizada por um número de protologistas, visando particularmente a interpretar de forma mais adequada os resultados do tratamento adjuvante. É considerado de valor preditivo isolado por alguns autores (6) (10) e para outros (13) (24) fornece informação adicional ao tamanho do tumor. Nosso achado de 97.3% de SLD para os tumores bem diferenciados, 100% para os moderadamente diferenciados e 87.5% para os indiferenciados sugere esse dado apesar de os

valores não terem significância estatística ($p = 0.263$). **Rosner** (23) obteve uma diferença estatisticamente significativa na SLD de tumores indiferenciados, menores que 1cm, não havendo diferenças no potencial de disseminação a longo prazo entre tumores moderadamente e pouco diferenciados. Já os achados de **Russo** (25) não evidenciam diferenças entre os tumores bem e moderadamente diferenciados. Essa diversidade na graduação histológica dificulta a aceitação do grau histológico na avaliação prognóstica do carcinoma de mama (6).

Entre vários estudos, usando diversos sistemas de graduação, a proporção de GI variou de 3 a 33% e a proporção de GIII de 25 a 67%. O uso dos sistemas de graduação de **Scarff-Bloom-Richardson**, de **Scarff-Bloom-Richardson Modificado** e o de **Fischer** tentam abolir esta adversidade, correlacionando-se com o prognóstico (11).

Em nosso estudo não foi realizada dosagem de receptores estrogênicos do tumores; primeiro pela falta de disponibilidade em nosso meio e também porque, mesmo se disponível, nem sempre é possível de ser realizado em função do tamanho do tumor. O critério utilizado para inferir indiretamente o estado dos receptores foi o grau nuclear, que, segundo **Fischer**, parece estar estreitamente relacionado (10) (11).

Em uma análise de 879 pacientes axila-negativa, sem tratamento adjuvante, **Fischer** demonstrou uma diferença estatisticamente significativa tanto na recorrência do tumor como na sobrevida das pacientes com grau nuclear um e dois em relação às do grau três.

Um aspecto que não pode deixar de ser mencionado é o número de linfonodos presentes na dissecação axilar.

Nas cirurgias radicais o número de linfonodos foi maior que na conservadora. Como a média de linfonodos encontrados foi de 15.4% para cada paciente e a probabilidade de metástase axilar em tumores neste grupo é relatada na literatura em torno de 22%, não consideramos fator que prejudique a identificação de verdadeiras axilas negativas. Além disso, apenas uma das recidivas apresentou menos de 15 linfonodos na dissecação.

Além dos mencionados, outros fatores são considerados relativamente desfavoráveis, como o tamanho do tumor maior que 1cm, a presença de embolização linfática, alto grau tumoral e reação linfoplasmocitária intensa peritumoral (4) (26).

Nos tumores menores que 1cm, a literatura relata um comportamento particularmente favorável, independente do fator prognóstico considerado. Os tumores bem diferenciados apresentam um risco mínimo de recorrência. Para os tumores maiores de 1cm, o uso de novos indicadores de prognóstico torna-se mais necessário, pois, apesar de apresentarem um potencial de recidiva relativamente abaixo, é consideravelmente maior que no primeiro grupo.

Tabela 1 - Características das 72 pacientes com tumores de mama menores que 2cm axila negativa

Características	Nº	%
- Tamanho do tumor		
Grupo 1 (< 1cm)	13	18.1
Grupo 2 (1.1 - 1.5)	27	37.5
Grupo 3 (1.6 - 2.0)	32	44.4
- Estado menopausal		
Pré-menopausa	22	32.9
Pós-menopausa	50	67.3
- Tipo de Cirurgia		
Mastectomia Radical à Halstead	11	12.5
Mastectomia Radical à Patey	37	45.4
Mastectomia segmentar + linfadenectomia	21	36.3
Mastectomia simples + N1	3	3.4
- Tipo morfológico		
CDI	3	
Papilífero	6	
Tubular	2	
Mucinoso	3	
Apócrino	1	
Lobular	4	
Comedocarcinoma	1	
Histiocitóide	1	
Page	1	
- Grau Histológico		
I	38	54.4
II	25	35.2
III	9	10.4

**Doutor, proponha um colega para sócio da SBM.
Informe-se: (021) 246-8216 (FAX)**

Tabela 2. Linfonodos examinados em 88 casos de Carcinoma de Mama Menor que 2cm - Axila Negativa

Número Examinado	M. Halsted Nº (%)	M. Patey Nº (%)	M. Seg.+Linf. Nº (%)	M. Simples+N1 Nº (%)
6 9	0 (0,0)	3 (8,1)	1 (4,8)	0 (0,0)
10 15 w	4 (36,4)	14 (37,8)	13 (61,9)	2 (66,7)
16 20 δ	6 (54,5)	14 (37,8)	5 (23,8)	1 (33,3)
> 20 β	1 (0,1)	6 (16,3)	2 (9,5)	0 (0,0)
Total	11 (100,0)	37 (100,0)	21 (100,0)	3 (100,0)

M. Halsted + M. Patey X M. Seg. + Linfa.

w - $p < 0,05$

δ - $p > 0,05$

β - $p > 0,05$

CONCURSO PARA TÍTULOS DE ESPECIALIDADE - TEMA

Será realizado dia 23/05/93, às 08:30 hs. no salão de convenções do Bahia Othon Palace Hotel.

II CONGRESSO LUSO-BRASILEIRO DE MASTOLOGIA

Salvador-Bahia
23 a 26 de Maio de 1993

Secretaria Executiva: Eventus System
Tel. (071) 245-3477 - Fax: (071) 237-3090

Quadro 1. Pacientes com recidiva entre os 72 Carcinomas de Mama menores que 2cm - Axila Negativa

Nº	Recorrência	Tempo de Diagnóstico (Meses)	Tipo Histológico	Grau	Tipo Cirurgico	Número de Linfonodos	Estado Atual
1	Ossea Supra-Clavicular	24 36	Papilar Infra-Cistivo	I	M.R. Patey	19	Em uso de TMX
2	Ossea Hepatica	21 32	C.D.I.	II	M.R. Patey	10	QI
3	Nodulo Paroesternal	24	C.D.I.	III	M.R. Halsted	16	Obito 72 meses
4	Ossea Pulmonar	17 24	C.D.I.	II	M.R. Patey	20	Obito 48 meses

**8º CONGRESSO
INTERNACIONAL DE MASTOLOGIA**

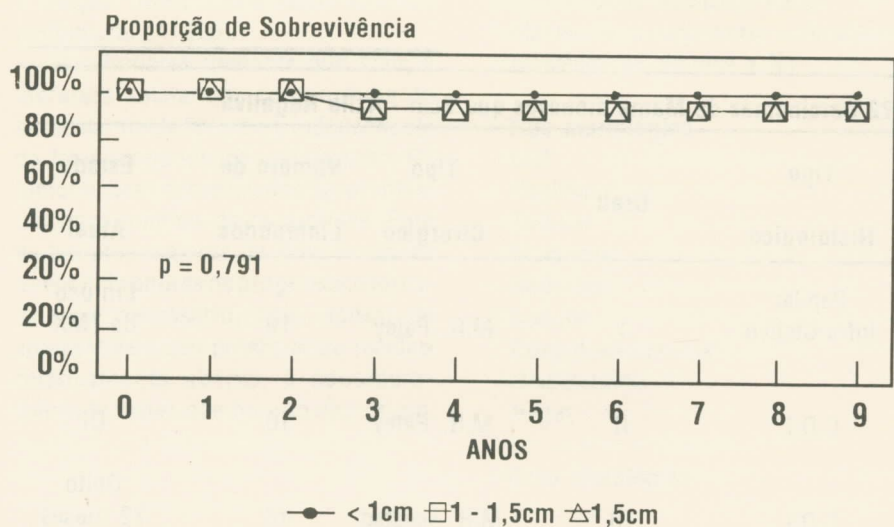
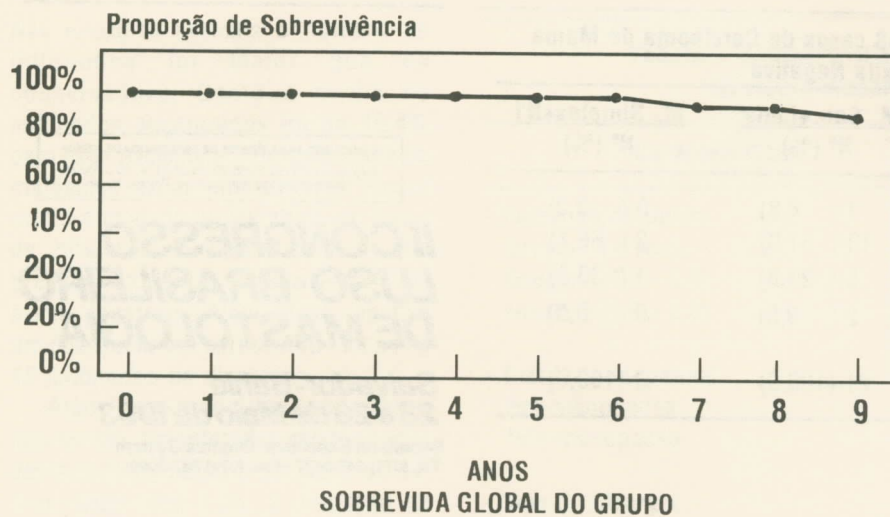
**8th INTERNATIONAL CONGRESS
ON BREAST DISEASES
OF THE SENOLOGIC INTERNATIONAL SOCIETY**



S.I.S.

MASTOLOGIA 94 BREAST DISEASES

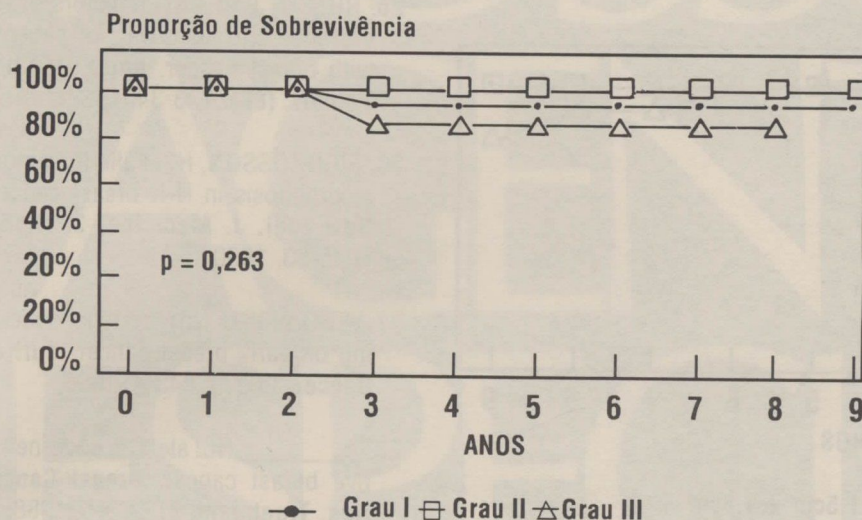
9-13 Maio/May, 1994
Rio de Janeiro - Brasil



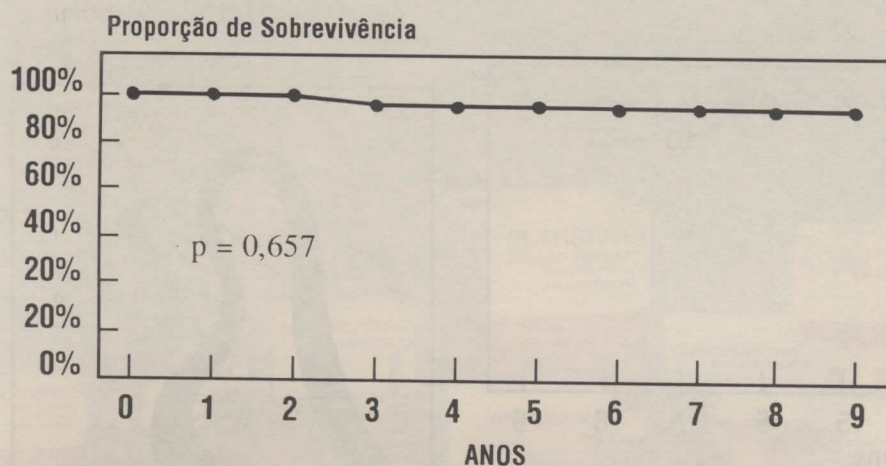
Sobrevida Livre de Doença - Tamanho do Tumor

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSEN, J. A. et alii. Selection of high risk Group Among prognostically favorable patients with breast cancer. **Annals of Surgery**, 194 (1): 1-3, 1981.
- BELANGER, D. et alii. How American Oncologists treat breast cancer: An assessment of the influence of clinical trials. **J. Clin. Oncol.**, 9 (1): 7-16, 1991.
- BONADONNA, G. Conceptual and practical advances in the management of breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, 7 (10): 1380-7, 1989.
- CADY, B. New diagnostic, staging and therapeutic aspects of early breast cancer. **Cancer**, 65 (1): 634-47, 1990.
- CLAYTON, F. Pathologic correlates of survival in 378 lymph node-negative infiltrating ductal breast cancer. **Cancer**, 68 (6): 1309-17, 1991.
- CONTESSO, G. et alii. The importance of histologic grade in long-term prognosis of breast cancer: A study of 1010 patients, Uniformly treated at Institut Gustave-Roussy. **J. of Clin. Oncol.**, 5 (2): 1378-86, 1987.
- COOPER, M.R. The role of chemotherapy for node-negative breast cancer. **Cancer**, 67 (6): 1744-7, 1991. Suppl.
- FISHER, B. et alii. A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluoracil in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-negative tumors. **New Engl. J. Medicine**, 320 (8): 473-8, 1989.
- _____ A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. **New Engl. J. Medicine**, 320 (8): 479-84, 1989.
- _____ Tumor nuclear grade, estrogen receptor and progesterone receptor: Their value alone or in combination as indicator of outcome following adjuvant therapy for breast cancer. **Breast Cancer Res. Treatment**, (7): 147-160, 1986.
- _____ Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristic of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: Findings from NSABP B-06. **J. Clin. Oncol.**, 6 (7): 1076-87, 1988.



Sobrevida Livre de Doença - Grau Histológico



Sobrevida Livre de Doença do Grupo

12. HILLNER, B. E. et alii. Efficacy and cost effectiveness of adjuvant chemotherapy in women node-negative breast cancer. **New Engl. J. Medicine**, 324 (3): 160-8, 1991.
13. JOTTI, G. S. New prognostic indicators in resectable breast cancer. **Anticancer Research**, (9): 1227-32, 1989.

14. KINNE, D.W. Surgical management of stage I and stage II breast cancer. **Cancer**, 66 (6): 1373-7, 1990.
15. KOSCIELNY, S. et alii. Breast cancer: Relationship between the size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination. **Br. J. Cancer**, (49): 709-15, 1984.

16. THE LUDWIG Breast Cancer Study Group. Prolonged disease free survival after one course of perioperative adjuvant chemotherapy for node-negative breast cancer. **New Engl. J. Medicine**, 320 (8): 491-6, 1989.

17. MANSOUR, E. G. Efficacy of adjuvant chemotherapy in highrisk node-negative breast cancer. **New Engl. J. Medicina**, 320 (8): 485-90, 1989.

18. MCGUIRE, W. Estrogen receptor versus nuclear grade as prognostic factors in axillary node negative breast cancer, **J. Clin Oncol.**, 6 (7): 1071-5, 1988.

19. _____. Adjuvant therapy of node-negative breast cancer. **New Engl. J. Medicine**. 230 (8): 525-6, 1989.

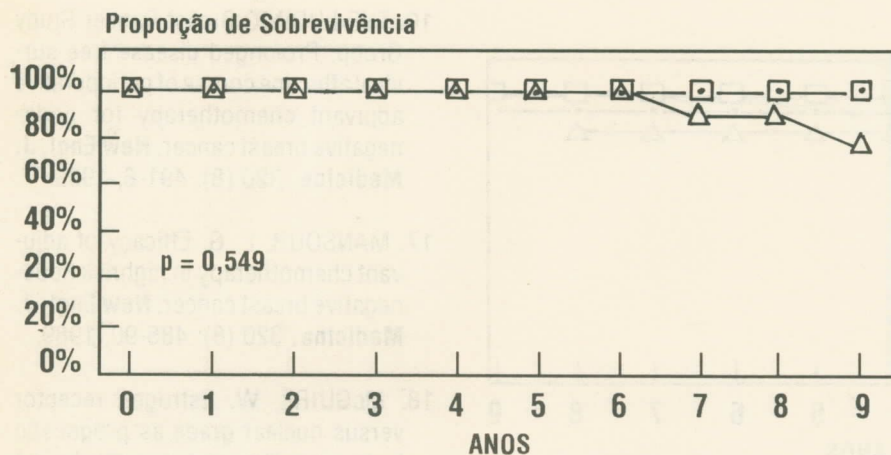
20. ROSEN, P. P. et alii. Pathological prognostic factors in stage I ($T_1N_0N_0$) and stage II ($T_1N_1N_0$) breast cancer. A study of 644 patients with median follow-up of 18 years. **J. Clin. Oncol.** 7 (9): 1239-51, 1989.

21. _____. Epidemiology of breast carcinoma IV - Age and histologic tumor type. **J. Surg. Oncol.**, (19): 44-7, 1982.

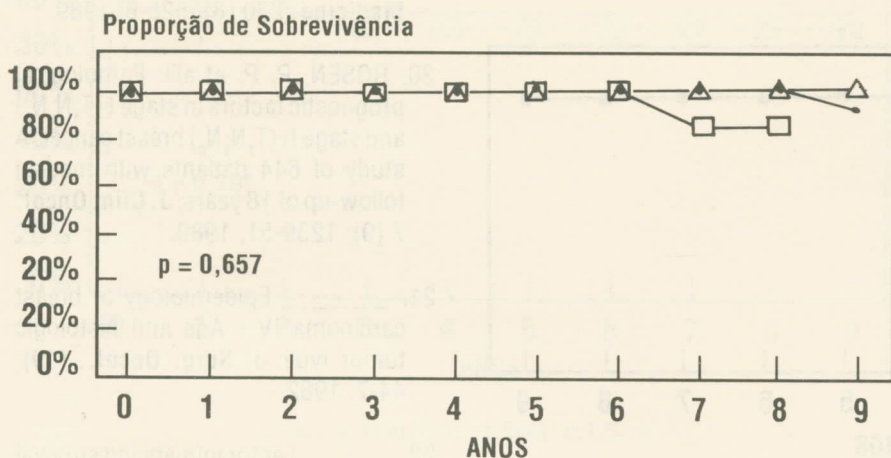
22. _____. Factor influencing survival and prognosis in early breast carcinoma ($T_1N_0N_0$ - $T_1N_1N_0$). **Surg. Clin. North America**, 70 (4): 937-62, 1990.

23. ROSNER, D. et alii. Node-negative minimal invasive breast Cancer patients one not candidates for routine systemic adjuvant therapy. **Cancer**, 66 (2): 199-205, 1990.

24. _____. Should all patients with node-negative breast cancer receive adjuvant therapy. **Cancer**, 68 (7): 1482-94, 1991.



Sobrevida Global - Tamanho do Tumor



Sobrevida Livre de Doença - Grau Histológico

25. RUSSO, J. et alii. Predictors of recurrence and survival of patients with breast cancer. **Amer. J. Clin. Pathol.**, (88): 123-34, 1987.

26. SIGURDSSON, H. et alii. Indicators of prognosis in N-N breast cancer. **New Engl. J. Medicine**, 322 (15): 1045-53, 1990.

27. VERONESI, U. NIH consensus meeting on early breast cancer. **Eur. J. Cancer**, 26 (7): 843-4, 1990.

28. _____ NCI alert on node-negative breast cancer, **Breast Cancer Res. Treatment**, (12): 3-5, 1988.

29. WINCHESTER, D. P. Adjuvant therapy for node-negative breast cancer. **Cancer**, 67 (6): 1741-3, 1991. Suppl.



Doutor, proponha um colega para sócio da SBM.
Informe-se: (021) 246-8216 (FAX)