

Estudo Preliminar do Estado Atual das Pacientes Submetidas ao Tratamento Conservador do Câncer de Mama do Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos - CGLGC - INCa

Paszternak, T¹; Costa, CRA²; Villela, ACD³

1 - Especialista em Mastologia e Oncologia Ginecológica pelo Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos

- Instituto Nacional de Câncer - MS - Especialista em Mastologia pela Sociedade Brasileira de Mastologia

2 - Chefe do Setor de Mastologia - Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos - Instituto Nacional de Câncer - MS

3 - Staff do Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos - Instituto Nacional do Câncer - MS

R. Bras. Mast. Vol. 4 n° 1, 25 a 28, 1994

Trabalho realizado no:

Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos - CGLGC - INCa - MS

End. p/ correspondência:

Rua: Visconde de Santa Isabel, 274 -

Vila Isabel - Rio de Janeiro - RJ

CEP 20560-120

Resumo:

Com o objetivo de avaliar o estado atual das pacientes submetidas ao tratamento conservador do câncer inicial de mama no CGLGC, foi realizado um estudo retrospectivo no período de 1983 à 1991.

De um total de 192 casos levantados, 140 foram considerados adequados para a avaliação da sobrevida global e sobrevida livre da doença local e à distância.

Foram analisados o tamanho tumoral, o tipo histológico, o status menopausal, o comprometimento axilar e o tratamento adjuvante, entre outros fatores.

Os resultados de sobrevida global (93%), sobrevida livre de doença local (91%) e à distância (89%) em 5 anos, compararam-se àqueles descritos na literatura.

Foram considerados fatores clínicos determinantes do prognóstico o grau de comprometimento axilar, o tamanho tumoral e os tumores classificados histologicamente como medulares.

Unitermos: câncer inicial de mama, cirurgia conservadora.

Summary:

The objective of this paper is to evaluate the presents status of patients who were submitted to conservative surgical therapy for early breast cancer at CGLGC.

A retrospective study was conducted from 1983 to 1991.

From a total of 192 patients, 140 were considered adequate for the analysis of overall survival, local and distant disease free survival. The parameters included were: tumor size, histological type, menopausal status, presence of axillary metastasis and adjuvant therapy. The results after a five years follow-up were: overall survival 93%, local disease-free survival - 91% and distant disease-free survival - 89% all of them quite similar to the literature.

The prognostic factors of statistical value were the number of axillary lymph node metastases, tumor size and tumors classified histologically as medullary.

Key Words:

Early breast cancer, breast conserving surgery

Introdução

O câncer de mama vem aumentando constantemente a sua incidência de forma mais marcante nos países desenvolvidos, porém já se observa o mesmo fenômeno nos países em desenvolvimento. Calcula-se que 171.000 mulheres contraíram câncer em 1991 nos E.U.A e, com um aumento de 4% ao ano, estima-se que no ano 2000 esta cifra esteja em torno de 225.000.

É previsto que no ano 2000 o contingente de idosos duplicará no Brasil e a tendência é um aumento nas taxas de mortalidade por câncer em função dos cânceres tidos como "do desenvolvimento" como o de mama,

que já é o de maior ocorrência nos estados do sul e sudeste do país¹.

O registro Nacional do Câncer do Ministério da Saúde (Brasil) projeta para o período de 1990-94, o surgimento de 22 mil novos casos por ano.

A mortalidade tem permanecido estável apesar dos inúmeros avanços nos campos de propedêutica e tratamento da neoplasia da mama. Este empenho reflete também o impacto emocional que esta patologia representa ao acometer um órgão de tamanha importância para a beleza e feminilidade da mulher.

O desenvolvimento de técnicas cirúrgicas conservadoras que permitissem um bom resultado estético e que apresentassem valor curativo equivalente à mastectomia, abriu novas perspectivas no acompanhamento das pacientes portadoras do câncer mamário.

A partir de 1983 instituiu-se o tratamento cirúrgico conservador do câncer de mama no Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos (CGLGC) para pacientes com tumores de mama nos estágios I e II.

Este trabalho objetiva estudar as pacientes tratadas conservadoramente entre 1983-1991 e analisar as taxas de sobrevida global e sobrevida livre de doença local e à distância, tentando reconhecer fatores prognósticos clínicos que possam auxiliar na decisão terapêutica de futuras pacientes portadoras de câncer inicial de mama.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo no período de 1983 à 1991 num total de 192 casos, dos quais 140 foram considerados adequados para avaliação dentro dos critérios estabelecidos, tais como: limite etário de 70 anos, tumores de até 3cm, ausência de outra patologia

malígna prévia ou concomitante, exceto carcinoma basocelular e carcinoma " *in situ* " do colo uterino e ausência de câncer bilateral sincrônico da mama.

A avaliação das pacientes inclui estadiamento clínico, tamanho e localização tumoral, tipo histológico, grau de diferenciação histológica e nuclear, idade, status menopausal, comprometimento axilar e tratamento adjuvante.

A técnica cirúrgica consistia na retirada do tumor de aproximadamente 2cm, pele supratumoral e fásia do músculo grande peitoral. A incisão única era utilizada quando o tumor estava localizado no quadrante superior externo da mama, dando acesso à dissecação axilar realizada até o nível III. A radioterapia foi feita em todas as pacientes com dose de 5000 rads associado ao reforço de 1000 rads no leito tumoral.

Os resultados obtidos na avaliação das taxas de sobrevida foram submetidos à análise estatística pelo método de Life-Table.

Resultados:

Das 192 pacientes recrutadas inicialmente, 43 foram excluídas da avaliação dentre estas, 16 pela idade acima de 70 anos, 5 por terem sido submetidas à quimioterapia neoadjuvante, 7 por terem sido submetidas à segmentectomia para diagnóstico, 3 por carcinoma oculto, 7 por carcinoma intraductal, 1 por câncer multicêntrico, 1 por não ter sido submetida à radioterapia e 3 que se recusaram a cirurgia conservadora. Além desses casos, nove foram perdidos no seguimento, totalizando 140 pacientes aptas para a inclusão no estudo.(Tabela 1).

Após 5 anos de follow-up, a sobrevida global encontrada foi de 93%. Houve sete mortes dentre as 140 pacientes analisadas: 5 delas em decorrência do câncer de mama e 2 por cardiopatia.

Um total de 4 pacientes apresentaram recidiva local e 12 metástases à distância conferindo

taxas de sobrevida livre de doença local e à distância de 91% e 89%, respectivamente.

Quando a sobrevida foi analisada de acordo com o status menopausal, não foram determinadas diferenças

Tab 1

Distribuição das Pacientes de acordo com a Idade, Status Menopausal, Tamanho e Localização Tumoral e o Envolvimento Axilar	
variáveis	Pacientes (%)
Idade	
<50	65 (46)
>50	75 (54)
Status Menopausal	
Pré	61 (44)
Pós	79 (56)
Tamanho Tumoral (1)	
<1,5	70 (50)
>1,5	67 (48)
Localização Tumoral (2)	
Lateral	87 (62)
Central	21 (15)
Medial	31 (22)

(1) - dados não disponíveis em 3 pacientes
(2) - dados não disponíveis em 1 paciente

Tab 2

Recidiva Local e a Distância de acordo com o Status Menopausal		
status menopausal	Local %	a distância%
Pre (n= 61)	02 (3,2)	05 (8,2)
Pos (n=79)	02 (2,5)	07 (8,8)
Total	04 (2,8)	12 (8,6)

significativas entre as pacientes na pré e na pós- menopausa. (Tabela 2).

Cerca de 28% das pacientes apresentaram comprometimento linfonodal axilar, sendo que a avaliação do índice de recidiva local e à distância mostrou diferenças estatisticamente significativas ($p<0,05$), quando pacientes sem comprometimento axilar ou com até 3 linfonodos posi-

Tab 3

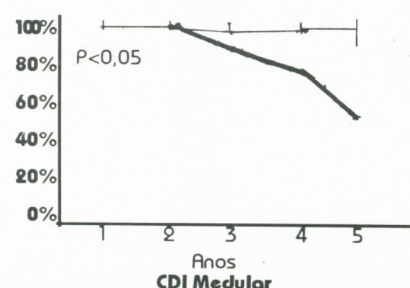
Recidiva Local e a Distância de acordo com o Status Menopausal		
envolvimento axilar	Recidiva	
	Local %	a distância%
0 (n=101)	01 (1,0)	04 (4,0)
1-3(n=30)	01 (3,3)	04 (13,3)
4-9(n= 6)	01 (16,6)	02 (33,3)
>=10(n= 3)	01 (33,3)	02 (66,6)

tivos.(Tabela 3).

A análise da sobrevida global e sobrevida livre de doença local e à

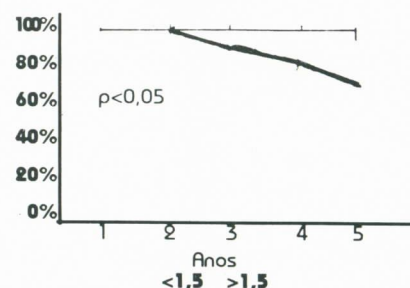
distância segundo o tipo histológico do tumor primário, revelou um pior prognóstico para pacientes com tumores do tipo medular. Em 12 casos classificados como medulares, houve 3 recidivas à distância acompanhadas de óbito pela doença e 4 casos de recidiva local. Quando comparado com o carcinoma ductal infiltrante, o tipo medular mostrou diferenças de significado estatístico ($p<0,05$) nos três índices de sobrevida. (figura 1).

Fig 1 **Sobrevida Global Segundo Tipo Histológico**
Proporção de Sobrevivência



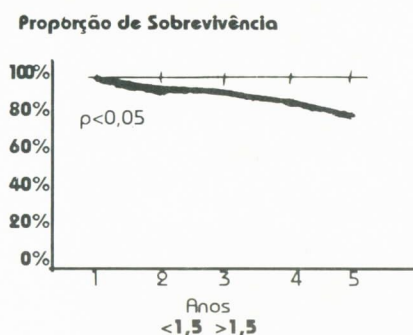
O tamanho do tumor também foi objeto de avaliação com relação às taxas de sobrevida, tendo sido encontradas sobrevida global e sobrevida livre de doença superior ($p<0,05$) para tumores menores ou iguais a 1,5 no maior diâmetro aferido.(Figuras 2 e 3)

Fig 2 **Sobrevida Global Segundo Tamanho Tumoral**
Proporção de Sobrevivência



As pacientes na pré-menopausa foram analisadas de acordo com o comprometimento dos linfonodos axilares e apresentaram sobrevida livre de doença local de 97% quando não havia metástase nos linfonodos axilares e 67% quando estes eram

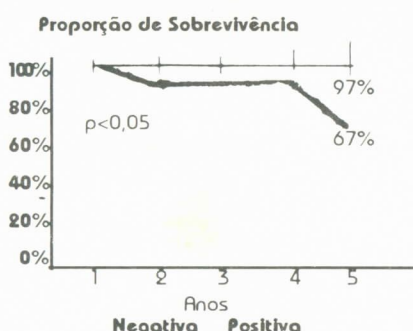
fig 3 Sobrevida livre de Doença Local Segundo o Tamanho Tumoral



metastáticos ($p<0.05$), não tendo sido realizada estratificação por número de linfonodos.

A sobrevida global e a sobrevida livre de doença à distância não mostraram diferenciação estatística. (Figura 4)

fig 4 Sobrevida Livre de Doença Local Pre-menopausa segundo a Axila



As pacientes pós-menopausadas com axila negativa foram estratificadas, de acordo com o tratamento, aquelas tratadas com tamoxifen e aquelas que receberam quimioterapia com ciclofosfamida, methotrexate e fluorouracil (CMF).

As pacientes deste último grupo tiveram sobrevida global e sobrevida livre de doença local e à distância piores quando comparadas com os dois grupos anteriores (60% x 100%, 42% x 100% e 60% x 96%), respectivamente, ($p<0.05$). As pacientes pós-menopausas com axila comprometida apresentaram taxas de sobrevida semelhantes, independente do uso da hormonioterapia ou quimioterapia adjuvantes.

Os índices de recidiva local e à

distância encontrados são de 2,8% e 8,6%, respectivamente. Dos 192 casos estudados não foi detectado nenhum caso de segundo tumor primário na mama ipsilateral.

Discussão:

As taxas de sobrevida em 5 anos assemelham-se àquelas descritas na literatura (Tabela 4), sendo os fatores determinantes de prognóstico encontrados o grau de comprometimento axilar, o tamanho tumoral e os tumores classificados histologicamente como medulares.

O status axilar é considerado como um dos mais importantes fatores prognósticos disponíveis⁷. Os resultados deste trabalho estão de acordo com vários trials, dentre estes o de Milão, que demonstrou comprometimento da axila e 77,5% quando estes foram positivos após 5 anos de seguimento¹². O NSABP também encontrou índices de sobrevida global e sobrevida livre de doença em 5 anos, melhores quando não havia acometimento dos linfonodos axilares se comparados com o seu acometimento⁴ (91,6% x 75,2% e 81,4% x 57,5%, respectivamente). Do mesmo modo, os resultados do estudo do National Cancer Institute dos Estados Unidos mostram sobrevida livre de doença em 85% para axila negativa e 65% para a axila positiva ($p<0.0001$)⁵.

O tamanho do tumor primário também foi objeto de vários trabalhos.

O European Organization for Research and Treatment of Cancer

(EORTC) obteve índices de recorrência local em 8 anos de 8% para tumores menores que 2,0cm de diâmetro e de 18% para tumores acima deste limite ($p=0.01$)⁸.

O grupo de Milão avaliou a sobrevida global de acordo com o tamanho tumoral e observou um declínio nesta taxa após a estratificação do tamanho tumoral e quatro classes: tumores $\leq 0,5$ cm, tumores entre 0,6 e 1,0cm, tumores entre 1,1 e 1,5cm e tumores entre 1,6 e 2,0cm⁹.

No presente estudo foram incluídos tumores com até 3,0cm de diâmetro e aqueles com diâmetro máximo de 1,5cm apresentaram sobrevidas significativamente melhores, o que está de acordo com a maioria dos relatos.

Já a análise da sobrevida de acordo com o tipo histológico mostrou, neste estudo, um pior prognóstico para os tumores histologicamente classificados como medulares. Este achado não se confirma nos dados obtidos da literatura, que o classificam como um tipo histológico de boa evolução^{10,11,12}, embora aqueles considerados medulares atípicos não apresentem este prognóstico mais favorável.

Quando se compara a taxa de recorrência local encontrada neste trabalho com os estudos randomizados que avaliaram o tratamento conservador versus radical, observamos que o valor encontrado situa-se entre os mais baixos relatados: grupo de Milão 2,8%⁹, Instituto Gustave-Roussy 5%³, NSABP

tab 4

Taxas de sobrevida em trials sobre o tratamento conservador do câncer de mama

trials	sobrevida global	sobrevida livre de doença	tempo de follow-up
Milão 1 ²	89,6%	84%	5 a nos
Inst. Gustave-Roussy ³	95,0%	85%	5 anos
NSABP * B-06 ⁴	-	83%	5 anos
National Cancer Institute (EUA)	89,0%	72%	5 anos.
DBC * ⁵	79,0%	70%	6 anos

* National Surgical Adjuvant Breast Project

* * Danish Breast Cancer Cooperative Group

7,7%⁴ e National Cancer Institute 12%³, sendo este relacionado com a falta de rigor no estabelecimento de margens livres de tumor quando da lumpectomia.

O protocolo do NSABP-B06, entre outras importantes conclusões, também sugere que a combinação de quimioterapia adjuntiva e radioterapia isolada^{4,13}. Dados de 10 estudos randomizados mostraram que o uso da quimioterapia adjuvante reduziu a taxa de recorrência em aproximadamente um terço¹⁴. O resultado contraditório obtido nas pacientes pós-menopausadas com axila negativa deve-se, provavelmente, a um pior prognóstico para estas pacientes em decorrência da diferenciação histológica e do grau nuclear além de outros fatores não identificados.

Este estudo foi considerado preliminar, uma vez que os índices de sobrevida foram calculados em 5 anos. No entanto, ele permitiu a avaliação do prognóstico da paciente submetida ao tratamento conservador do câncer inicial de mama nesta instituição, corroborando os achados da literatura que propõe a cirurgia conservadora com dissecação axilar associada à radioterapia para o tratamento das pacientes com câncer de mama nos estágios I e II.

Referências Bibliográficas:

1. Mendonça, G.A.S. Câncer no Brasil: Um Risco Crescente. *Rev. Bras. Cancerol.*, 1992; 38(4): 167-176.
2. Veronesi, M., Saccozzi, R., Del Vecchio, M. et al. Comparing Radical Mastectomy with Quadrantectomy, Axillary Dissection and Radiotherapy in Patients with Small Cancers of the Breast. *New Engl. J. Med.*, 1981; 305: 6-11.
3. Sarrazin, D., Le, M, Roueussé, J. et al. Conservative Treatment versus Mastectomy in Breast Cancer Tumors with Macroscopic Diameter of 20 Millimeters or Less. The Experience of the Institut Gustave-Roussy. *Cancer*, 1984; 11209-1213.
4. Fisher, B., Bauer, M., Margolese, R. et al. Five years Results of a Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy and Segmental Mastectomy with or without Radiation in the Treatment of Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1985; 312: 665-673.
5. Straus, K., Dichter, A., Lippman, M. et al. Results of the National Cancer Institute Early Breast Cancer Trial. *J. Natl. Cancer Inst Monogr.*, 1992; 11: 27-32.
6. Blichert-Toft, M., Rose, C., andersen, J.A. et al. Danish Randomized Trial Comparing Breast Conservation Therapy with Mastectomy: six years of Life-Table Analysis. *J. Natl. Cancer Inst Monogr.*, 1992; 11: 19-25.
7. Tubiana-Hulin, M., Le Doussal, V., Hacene, K., Roueussé, J., Brunet, M. Sequential Identification of Factors Predicting Distant Relapse in Breast Cancer Patients Treated by Conservative Surgery Cancer, 1993; 72: 1261-1271.
8. Van Dongen, J.A., Bartelink, H., Fentiman, I.S., et al. Randomized Clinical Trial to Assess the Value of Breast-Conserving Therapy in Stage I and II Breast Cancer, EORTC 10801 Trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 1992; 11: 15-18.
9. Veronesi, M., Salvadori, B., Luini, A. et al. Conservative Treatment of Early Breast Cancer. Long-term Results of 1232 Cases Treated with Quadrantectomy, Axillary Dissection and Radiotherapy. *Ann Surg.*, 1990; 211(3): 250-259.
10. Harris, J.A., Lippman, M.E., Veronesi, M., Willet, W. Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1992; 327(6): 390-398.
11. Hutter, R.V.P. The Role of the Pathologist in Breast Cancer Management. *Cancer*, 1990; 66: 1363-1372.
12. Lønning, P.E. Treatment of Early Breast Cancer with Conservation of the Breast. *Acta Oncologica*, 1991; 30(7): 779-792.
13. Margolese, R. surgical Considerations in Selecting Local Therapy. *J. Natl. Cancer Inst Monogr.*, 1992; 11: 41-48.
14. Treatment of Early-stage Breast Cancer - NIH Consensus Conference - *JAMA*, 1991; 265(3): 391-395.