

Aspectos clínicos, anatomopatológicos, recidiva local e sobrevida de pacientes com carcinoma de mama tratadas pela cirurgia conservadora

Clinical aspects, histologic findings, local recurrence and survival rates in patients with breast cancer treated with breast conservation surgery

Amanda Neves Machado¹, Gil Facina², Luiz Henrique Gebrim³

Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM).

1. Mestre em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

2. Professor afiliado da disciplina de Mastologia do Departamento de Ginecologia da Unifesp.

3. Professor livre-docente da disciplina de Mastologia do Departamento de Ginecologia da Unifesp.

Endereço para correspondência: Gil Facina, Rua Pedro de Toledo, 108, cj. 14,

Vila Clementino, 04039-000, São Paulo, SP, e-mail: gilfacina@terra.com.br

Recebido em: 15/4/2008 Aceito em: 3/6/2008

Palavras-chaves

Neoplasias mamárias;
Tratamento; Cirurgia conservadora da mama;
Recidiva local de neoplasia; Sobrevivência.

Keywords

Breast neoplasms; Treatment;
Segmental mastectomy;
Local neoplasm recurrence; Survival.

RESUMO

Objetivos: Avaliar a idade, o diâmetro do tumor primário, o estadiamento clínico, o tipo histológico, as porcentagens de recidiva local e a sobrevida de pacientes submetidas a tratamento conservador do carcinoma invasivo inicial de mama na Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). **Métodos:** Estudou-se, retrospectivamente, o prontuário de pacientes com câncer de mama submetidas a tratamento conservador, isto é, quadrantectomia com dissecação axilar e radioterapia, no período de 1990 a 2002 na disciplina de Mastologia do Departamento de Ginecologia da Unifesp. Avaliou-se a idade, o diâmetro tumoral, o estadiamento clínico e as taxas de sobrevida e recidiva local. **Resultados:** A idade variou de 23 a 88 anos, sendo a média de 53,7 anos. O diâmetro do tumor primário variou de 0,5 a 4 cm, sendo a média de 1,9 cm; 60,1% das pacientes estavam no estágio clínico I; 34,4% no estágio IIA; 4,9% no IIB e 0,6% no III. O tipo histológico mais freqüente foi o ductal infiltrativo (83,1%), seguido do lobular (7,1%). A recidiva local foi diagnosticada em 3,9% das pacientes e a sobrevida global no período médio de 44,5 meses foi de 97,3%. **Conclusões:** A cirurgia conservadora no câncer de mama inicial apresenta resultados semelhantes aos da cirurgia radical e os resultados do presente estudo foram comparáveis aos da literatura.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the age, the tumor size, the clinical stage, the histologic feature, survival and local recurrence rates of the patients treated with breast conservation therapy in early breast cancer at Federal University of São Paulo (Unifesp). **Methods:** A retrospective study of the patient's medical records was conducted. The patients selected for the study were those who had undergone breast conservation therapy for early stage breast cancer, such as quadrantectomy with axillary dissection and radiotherapy, between 1990 and 2002 at Mastology Discipline of Gynecology Department of Unifesp. The age, tumor size, clinical stage, histologic type, survival and local recurrence rates were assessed and compared with data from the current literature. **Results:** The patients aged 23 to 88 years (median = 53.7). The tumor size was 0.5 to 4.0 cm (median 1.9 cm); 60.1 percent of women were in stage I, 34.4% in stage IIA, 4.9% in IIB and 0.6% in III. Concerning histologic feature, 83.1% were invasive ductal carcinoma and 7.1% lobular carcinoma. The survival rate of 97.3 % and local recurrence rate of 3.9 in a 44.5 months of follow-up. **Conclusions:** The breast conservation therapy has become the method of choice for the treatment of early stage breast carcinoma and our results were comparable with the literature.

Introdução

O carcinoma de mama representa um dos principais problemas de saúde pública no Ocidente. Sua incidência cresce progressivamente e atinge mulheres cada vez mais jovens.

A cirurgia radical foi a principal forma terapêutica da doença durante séculos, quando então estudos experimentais e clínicos randomizados modificaram o enfoque terapêutico, dando ênfase ao de doença sistêmica com metastatização linfática e hematogênica precoces¹.

Três razões motivaram o desenvolvimento do tratamento conservador para o câncer de mama: a falha das terapêuticas cirúrgica e radioterápica radicais, a detecção precoce da doença e o conceito fundamentado mais na característica biológica do que na disseminação mecânica da célula neoplásica, o que permitiu utilizar a cirurgia conservadora em novos estudos clínicos².

Sob o preposto de que o tratamento conservador deveria contemplar a remoção completa do tumor juntamente com o quadrante acometido, incluindo-se pele e fáscia superficial do músculo grande peitoral, Veronesi consagrou a técnica denominada quadrantectomia conhecida pela sigla QUART, cujo significado implícito era a quadrantectomia propriamente dita, acrescida da dissecação axilar e radioterapia pós-operatória com 60 grays (Gy). Comparando-se pacientes tratadas pela nova técnica conservadora com a mastectomia radical de Halsted, no estudo prospectivo denominado Milan I, demonstrou-se que após 240 meses de seguimento não houve diferença significativa na sobrevida global entre os dois grupos (Halsted 60,1%) e (QUART 59,4%), causando grande impacto na terapêutica do carcinoma, em prol da cirurgia conservadora. Entretanto, a recidiva local foi maior no grupo da cirurgia conservadora (Halsted 2,3% × QUART 8,2%)³.

Em quatro trabalhos prospectivos (NSABP B-06, NCI, EORTC e Institute Gustave Roussy) se comparou o tratamento conservador com a mastectomia e a conclusão foi de que a taxa de sobrevida entre as duas formas de tratamento foi equivalente, sugerindo que no estágio I o tipo de cirurgia não influencia na sobrevida³⁻⁷.

Dessa forma, o objetivo do tratamento conservador seguido de radioterapia consiste de promover baixa taxa de recorrência e sobrevida equivalente à observada com o tratamento radical, além de bom resultado cosmético⁸.

Muitos autores têm buscado identificar fatores associados ao aumento de recorrência local. Entre esses, destaca-se a remoção incompleta do tumor com presença de margens comprometidas, a agressividade tumoral e a presença do componente intraductal extenso.

Com o objetivo de melhor conhecer o perfil de pacientes com câncer de mama submetidas a tratamento conservador na disciplina de Mastologia do Departamento de

Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), foi proposto avaliar características clínicas, histopatológicas, taxas de recidiva local e sobrevida, além de compará-las com os dados da literatura.

Métodos

Foi realizado estudo retrospectivo, previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, no qual se avaliaram os prontuários de 183 pacientes submetidas a tratamento cirúrgico conservador de carcinoma invasivo de mama (quadrantectomia e esvaziamento axilar) na disciplina de Mastologia da Unifesp, em período de 13 anos (janeiro de 1990 a dezembro de 2002).

O protocolo de estudo incluiu dados, como idade, estágio clínico (TNM), forma clínica do tumor primário (nódulos ou microcalcificações agrupadas), intervalo entre a primeira consulta e o procedimento cirúrgico, diâmetro do tumor primário, comprometimento axilar, avaliação das margens cirúrgicas, recidiva local ou metástase a distância e sobrevida. Foram excluídos 26 prontuários de pacientes cujas informações pertinentes aos objetivos deste estudo não foram detalhadas adequadamente. Nenhuma paciente foi previamente submetida à terapêutica sistêmica primária hormonal ou quimioterápica.

O protocolo de tratamento para cirurgia conservadora inclui tumores de pacientes nos estádios clínicos I e II (diâmetro clínico de até 3 cm), além de seguir critérios, como relação tumor/volume mamário, ausência de multicentricidade, condições de seguimento e complementação radioterápica.

A avaliação das margens identificadas por fios cirúrgicos no intra-operatório, com posterior coloração com nanquim permitiu o exame histopatológico adequado. As margens foram consideradas livres quando as células tumorais se encontravam a 1 mm ou mais das bordas coradas.

O intervalo entre o tratamento cirúrgico e a recidiva local ou metástase a distância foi estudado ajustando-se a curva de sobrevivência utilizando o estimador de Kaplan-Meier⁹. Avaliou-se a associação entre margens cirúrgicas comprometidas ou não e recidiva local por meio do teste exato de Fisher¹⁰. Adotou-se o nível de significância de 5% para a conclusão de todos os testes estatísticos aplicados.

A radioterapia foi indicada em todas as pacientes submetidas ao tratamento conservador. A terapia adjuvante com quimioterapia foi realizada nos casos com comprometimento axilar e naqueles com tumores maiores de 1 cm em seu maior diâmetro. A endocrinoterapia com tamoxifeno foi indicada nos casos com receptores positivos.

Resultados

No período de janeiro de 1990 a dezembro de 2002 foram realizadas 183 cirurgias conservadoras para câncer invasivo de mama na Disciplina de Mastologia da Unifesp. No período de 1990 a 1995 foram contabilizados 47 casos (25,7%); de 1996 a 2000, 80 casos (43,7%); e, nos anos de 2001 e 2002, 56 casos (30,6%), o que evidencia o crescente número de pacientes submetidas a tratamento conservador.

A média etária das pacientes foi de 53,7 anos, variando de 23 a 88 anos.

As pacientes submetidas à cirurgia conservadora apresentavam tumores com diâmetro médio de 1,9 cm, variando de 0,5 a 4 cm, porquanto 94,5% se encontravam nos estádios I e IIA (ECI 60,1% e ECIIA 34,4%). As demais no estágio IIB (T2N1) em 4,9% dos casos e um caso, no estágio IIIA (T2N2). Todas as pacientes se encontravam dentro dos padrões das diretrizes, uma vez que o achado axilar (N2) pós-operatório de uma única paciente não invalida a indicação da cirurgia conservadora¹¹. As duas pacientes que apresentaram tumores entre 3,5 e 4 cm de diâmetro na medida microscópica, mostraram margens cirúrgicas livres. Tal fato se explica pela relação volume/tumor favorável; são condições limítrofes que permitem, em pacientes com mamas volumosas, realizar a cirurgia conservadora desde que as margens cirúrgicas não estejam comprometidas.

As pacientes tratadas pela cirurgia conservadora apresentaram margens livres em 87% dos casos, exíguas em 6,5% e comprometidas em 6,5%, sendo estas apenas com comprometimento focal. Embora exista, na literatura, relação direta entre margens comprometidas e aumento da recidiva local, não houve nesse levantamento tal relação, pois todas as pacientes que apresentaram margens realmente comprometidas foram submetidas à mastectomia de resgate.

O tipo histológico mais freqüente foi o ductal infiltrativo em 83,1% dos casos.

A radioterapia foi realizada em 95,1% das pacientes (174 casos). Das nove pacientes que não receberam radioterapia, seis não o fizeram porque perderam o seu seguimento; uma apresentava fibrose pulmonar o que contra-indicou o tratamento; uma tinha 88 anos e não pôde retornar ao hospital e a última apresentou recidiva precoce (dois meses após a cirurgia) antes do início da radioterapia.

O tempo médio de acompanhamento foi de 3,7 anos (44,5 meses). A porcentagem de perda de seguimento foi de 18% (33 casos) em um período de 156 meses.

A taxa de recidiva local foi de 3,9% (seis casos), com seu aparecimento variando de quatro a 148 meses. A porcentagem de pacientes com metástases a distância foi de

5,8% (nove casos), sendo observada associação estatisticamente significativa entre o comprometimento axilar e metástases a distância ($p = 0,037$).

A sobrevida global foi de 97,3%, sendo 2% de óbitos por câncer de mama e 0,7% por outras causas.

Discussão

Poucos estudos de tratamento conservador do câncer de mama foram publicados até a década de 1960. Hoje, entretanto, com as mudanças no conhecimento da biologia do câncer de mama, a detecção de tumores menores e o aumento do uso da terapia sistêmica, assim como a maior participação da paciente na escolha do tratamento, promoveu mudança fundamental na abordagem da terapêutica do câncer de mama. Resta saber se, no Brasil, essas diretrizes aplicadas ao tratamento conservador da mama apresenta os mesmos resultados dos países desenvolvidos, levando-se em consideração as condições da saúde da população, o seguimento adequado, os critérios de seleção das pacientes e, principalmente, o controle de qualidade da radioterapia. Com esse objetivo, foi realizado esse estudo e comparados com os dados da literatura.

A cirurgia conservadora foi mais indicada a partir de 1990, tal fato decorre principalmente do rastreamento mamográfico mais abrangente, permitindo o diagnóstico precocemente.

A taxa de recidiva local foi de 3,9% com média de seguimento de 44,5 meses, com seu aparecimento variando de 4 a 148 meses. Em comparação com dados da literatura, Veronesi¹¹ apresentou melhores resultados, com recidiva local de 2,8% em 60 meses; Fisher¹² demonstrou resultados semelhantes ao do presente estudo, com recidiva de 4% em 48 meses, o que se aproxima dos dados dos demais estudos.

Neste momento, questiona-se quais seriam os fatores relacionados aos melhores resultados do estudo de Milão. Em primeiro lugar, há nítida associação entre a extensão da ressecção mamária e a recorrência local. A quadrantectomia foi idealizada para respeitar a natureza segmentar de desenvolvimento do câncer de mama. O baixo número de recidivas é atribuível, ao menos em parte, à qualidade do procedimento cirúrgico, que tem como meta eliminar, tanto quanto possível, toda a porção da árvore ductal relacionada anatomicamente com o carcinoma primário¹³.

É neste momento que se associa a importância da radioterapia realizada após o tratamento conservador, pois reduz a incidência de recidiva local. A radioterapia realizada pelo Setor de Radioterapia da Unifesp, na maioria dos casos, é aplicada em toda a mama com dose que varia de 50 a 60 Gy, com ou sem reforço no leito tumoral.

Outros fatores, como idade da paciente e características tumorais, estão relacionados a maior taxa de recidiva local. A casuística deste estudo mostra que 50% das pacientes que apresentaram recidiva local (três casos) tinham menos de 50 anos. A maioria dos autores concorda que é necessário considerar a idade como fator de risco para recorrência local. O percentual de recidiva relacionada com a idade na casuística do Instituto Nacional de Milão com QUART foi de 27,5% nas pacientes com menos de 46 anos, de 6,7% entre 46 e 55 anos e de 4,3% acima de 55 anos¹⁴.

A sobrevida global no presente estudo foi de 97,3% com seguimento médio de 44,5 meses, semelhante à de Veronesi *et al.*¹¹ de 99,7% e 91,2% em 36 e 60 meses, respectivamente. Foi superior à de Fisher *et al.*¹², que observaram a taxa de 89% em 48 meses; e do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (NCI) 92% em 36 meses e 87% em 60 meses. Não foi possível avaliar a interferência da terapêutica sistêmica nos diferentes grupos etários ou no controle local das recidivas¹⁵.

Por outro lado, a porcentagem de perda de seguimento de 18% (33 casos) é excessiva, e alerta para a necessidade de serem utilizados critérios de inclusão mais rigorosos para aquelas mulheres com dificuldades de deslocamento e/ou socioeconômicas, além da adoção de medidas administrativas que permitam identificar e reconvocar pacientes na fase de controle.

Atualmente, o tratamento conservador para o câncer de mama inicial se fundamenta em fortes evidências, sendo a diretriz para terapêutica de tumores até 3 cm de diâmetro. Promove controle loco-regional adequado e sobrevida global equivalente à terapia radical, contudo, deve-se estar atento para a adequada seleção das pacientes, para as limitações próprias de cada instituição, para a capacitação de profissionais envolvidos, bem como a aplicação das terapêuticas locais e sistêmicas em tempo hábil, além da conscientização da paciente para o controle periódico permite resultado final satisfatório e viabilizam o tratamento conservador.

Referências

1. Benda RK, Mendenhall NP, Lind DS, Cendan JC, Shea BF, Richardson LC, et al. Breast conserving therapy (BCT) for early stage breast cancer. *J Surg Oncol*. 2004;85:14-27.
2. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantec-

tomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*. 1981;305:6-11.

3. Salvadori B, Veronesi U. Conservative methods for breast cancer of small size: the experience of the National Cancer Institute, Milan (1973-1998). *Breast*. 1999;8:311-4.
4. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1995;333:1456-61.
5. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, d'Angelo T, Steinberg SM, Pierce L, et al. Ten year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med*. 1995;332:907-11.
6. Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM Stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer*. 1992;28A:801-5.
7. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow up data. Institute Gustave Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1996;14:1558-64.
8. Morrow M, Strom EA, Basset LW, Dershaw DD, Fowble B, Giuliano A, et al. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin*. 2002;52:277-300.
9. Kalbfleisch JD, Prentice RL. The statistical analysis of failure time data. New York: Wiley Series in Probability and Statistics; 1980.
10. Agresti A. An introduction to categorical data analysis. New York: John Wiley and Sons; 1996.
11. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1227-32.
12. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1233-41.
13. Veronesi U, Del Vecchio M, Manzari A, Andreola S, Greco M, Luini A, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:19-27.
14. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, del Vecchio M, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long term results of three randomized trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer*. 1995;31A:1574-9.
15. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, Smith SL, Steinberg SM, Liewehr DJ, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: The National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer*. 2003;98:697-702.