

# Estudo preliminar do estado atual das pacientes submetidas ao tratamento conservador do câncer de mama do Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos - CGLGL - INCa

PASZTERNAK T.<sup>1</sup>, COSTA C.R.A.<sup>2</sup>, VILLELA A.C.O.<sup>3</sup>

## Resumo

*Com o objetivo de avaliar o estado atual das pacientes submetidas ao tratamento conservador do câncer inicial de mama no CGLGL, foi realizado um estudo retrospectivo do período de 1983 a 1991. De um total de 192 casos levantados, 140 foram considerados adequados para a avaliação da sobrevida global e sobrevida livre de doença local e a distância. Foram analisados o tamanho tumoral, o tipo histológico, o status menopausal, o comprometimento axilar e o tratamento adjacente, entre outros fatores. Os resultados de sobrevida global (93%), sobrevida livre de doença local (91%) e a distância (89%) em cinco 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

## 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 com 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 país<sup>1</sup>.

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 de câncer mamário.

A partir de 1983 instituiu-se o tratamento cirúrgico conservador do câncer de mama no Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos (CGLGL) 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 a 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 a 1991 num total de 192 casos, dos quais 140 foram considerados adequados para a avaliação dentro

Trabalho realizado em forma de painel no 1º Encontro Rio-São Paulo de Mastologia - Penedo - Rio de Janeiro - Abril/93. <sup>1</sup>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; <sup>2</sup>Chefe do Setor de Mastologia. Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos. Instituto Nacional de Câncer - MS; <sup>3</sup>Staff do Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos - Instituto Nacional de Câncer - MS. Endereço do autor para correspondência: Rua Visconde de Santa Isabel, 274 - Vila Isabel - 20560-120 - Rio de Janeiro - RJ.

dos critérios estabelecidos, tais como: limite etário de 70 anos, tumores de até 3 cm, ausência de outra patologia maligna 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 incluiu 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 adotada consistia da retirada do tumor com tecido macroscopicamente livre de tumor de aproximadamente 2 cm, 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 a dissecação axilar realizada até o nível III. A radioterapia foi feita em todas as pacientes com dose de 5.000 rads associado ao reforço de 1.000 rads no leito tumoral.

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

## Resultados

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

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

Um total de quatro pacientes apresentaram recidiva local e 12 metástases a distância conferindo taxas de sobrevida livre de doença local e a distância de 91% e 89%, respectivamente.

Quando a sobrevida foi analisada de acordo com o status menopausal, não foram determinadas diferenças 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 a distância mostrou diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ), quando pacientes com mais de três linfonodos positivos foram comparadas com pacientes sem comprometimento axilar ou com até três linfonodos positivos (Tabela 3).

**Tabela 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 três pacientes.

[2] Dados não disponíveis em um paciente.

**Tabela 2.** Recidiva local e a distância de acordo com o status menopausal.

Status menopausal	Recidiva	
	Local (%)	A distância (%)
Pré (n = 61)	2 (3,2)	5 (8,2)
Pós (n = 79)	2 (2,5)	7 (8,8)
Total	4 (2,8)	12 (8,6)

**Tabela 3.** recidiva local e a distância de acordo com o envolvimento axilar.

Envolvimento axilar	Recidiva	
	Local (%)	A distância (%)
0 (n = 101)	1 (1,0)	4 (4,0)
1-3 (n = 30)	1 (3,3)	4 (13,3)
4-9 (n = 6)	1 (16,6)	2 (33,3)
10 (n = 3)	1 (33,3)	2 (66,6)

A análise da sobrevida global e sobrevida livre de doença local e a 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 a distância acompanhadas de óbito pela doença e quatro 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 (Fig. 1).

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 cm no maior diâmetro aferido (Figs. 2 e 3).

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 metastáticos ( $p < 0,05$ ), não tendo sido realizada estratificação por número de linfonodos. A sobrevida global e a sobrevida livre de doença a distância não mostraram diferença estatística (Fig. 4).

As pacientes pós-menopausadas com axila negativa foram estratificadas, de acordo com o tratamento adjuntivo, em três grupos: aquelas sem nenhum 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 a 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-menopausadas com axila comprometida apresentaram taxas de sobrevida semelhantes, independente do uso da hormonioterapia ou quimioterapia adjuntivas.

Os índices de recidiva local e a 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.

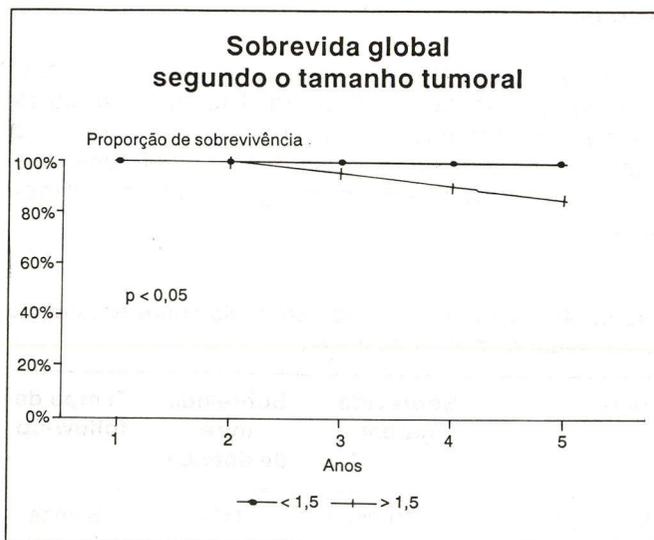


Fig. 2

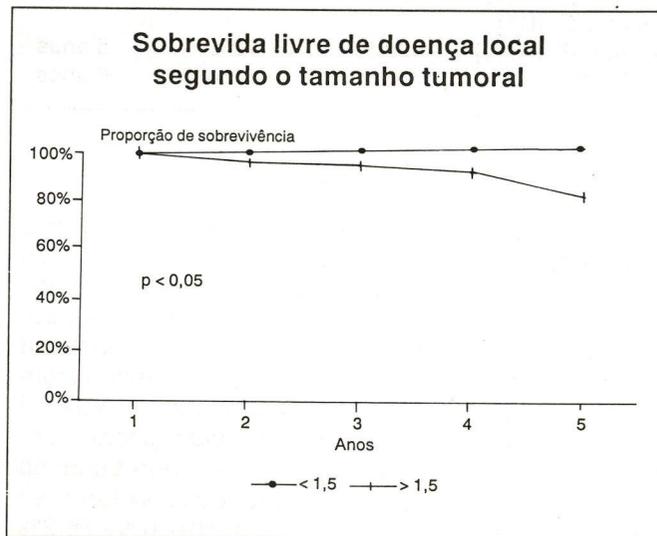


Fig. 3

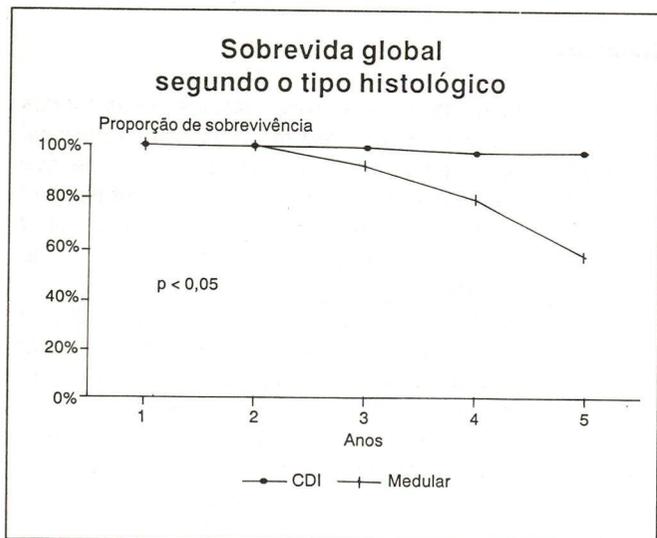


Fig. 1

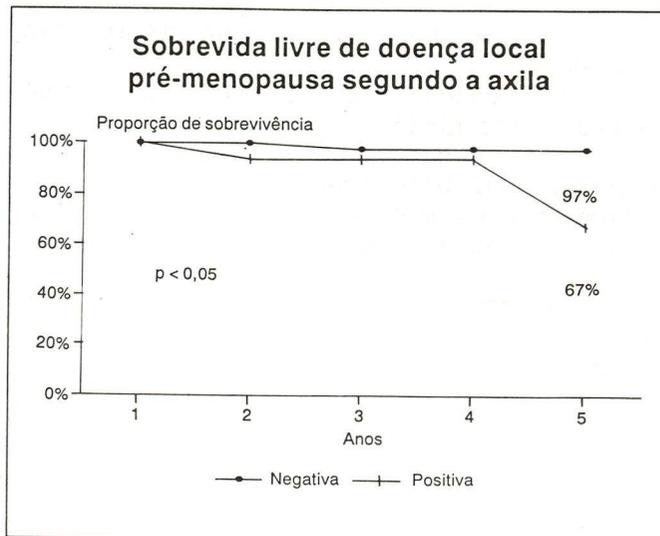


Fig. 4

## Discussão

As taxas de sobrevida em cinco 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.

**Tabela 4.** Taxas de sobrevida em trials sobre tratamento conservador do câncer de mama.

Trials	Sobrevida global	Sobrevida livre de doença	Tempo de follow-up
Milão I [2]	89,6%	84%	5 anos
Inst. Gustave-Roussy [3]	95,0%	85%	5 anos
NSABP* B-06 [4]	-	83%	5 anos
National Cancer Institute (EUA) [5]	89,0%	72%	5 anos
DECG** <sup>6</sup>	79,0%	70%	6 anos

\* National Surgical Adjuvant Breast Project

\*\* Danish Breast Cancer Cooperative Group

O status axilar é considerado como um dos mais importantes fatores prognósticos disponíveis<sup>7</sup>. Os resultados deste trabalho estão de acordo com vários trials, dentro destes o de Milão, que demonstrou sobrevida livre de doença em 86,5% quando não havia comprometimento da axila e 77,5% quando estes eram positivos após cinco anos de seguimento<sup>12</sup>. O NSABP também encontrou índices de sobrevida global e sobrevida livre de doença em cinco anos, melhores quando não havia acometimento dos linfonodos axilares se comparados com o seu acometimento<sup>4</sup> (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 a axila negativa e 65% para a axila positiva ( $p < 0,0001$ )<sup>5</sup>.

O tamanho do tumor primário também foi objeto de estudo de vários trabalhos<sup>7</sup>.

O European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) obteve índices de recorrência local em oito anos de 8% para tumores menores que 2,0 cm de diâmetro e de 18% para tumores acima deste limite ( $p = 0,01$ )<sup>8</sup>.

O grupo de Milão avaliou a sobrevida global de acordo com o tamanho natural e observou um declínio nesta taxa após a estratificação do tamanho tumoral em quatro classes: tumores  $< \text{ou} = 0,5$  cm, tumores entre 0,6 e 1,0 cm, tumores entre 1,1 e 1,5 cm e tumores entre 1,6 e 2,0 cm [9].

No presente estudo foram incluídos tumores com até 3,0 cm de diâmetro e aqueles com diâmetro máximo de 1,5 cm 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 7,7% [4] e National Cancer Institute 12% [5], 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 pós-operatória resulta em taxas de recidiva local menores que a radioterapia isolada [4, 13]. Dados de 10 estudos randomizados mostraram que o uso da quimioterapia adjuvante reduziu a taxa de recorrência em aproximadamente um terço [14]. 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 cinco 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.

## Summary

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

### Referências Bibliográficas

1. Mendonça GAS. 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. *N Engl J Med* 1981; 305: 6-11.
3. Sarrazin D, Le M, Roueusse 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; 53: 1209-1213.
4. Fisher S, 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 N 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 JA 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, Roueusse J, Brunet M. Sequential identification of factors predicting distant relapse in breast cancer treated by conservative surgery cancer 1993; 72: 1261-1271.
8. Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS 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 1,232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy. *Ann Surg* 1990; 211(3): 250-259.
10. Harris JA, Lippman ME, Veronesi M, Willett W. *Breast Cancer. N Engl J Med* 1992; 327(6): 390-398.
11. Hutter RVF. The role of the pathologist in breast cancer management. *Cancer* 1990; 66: 1363-1372.
12. Lonning PE. Treatment of early breast cancer with conservation of the breast. *Acta Oncológica*, 1991; 30(7): 779-792.
13. Margolese R. Surgical considerations in selecting local therapy. *J Natl Inst Monogr* 1992; 11: 41-48.
14. Treatment of early-stage breast cancer. NIH Consensus Conference. *JAMA* 1991; 265(3): 391-395.