

## Tratamento Cirúrgico Conservador do Câncer de Mama

ALBERTO LUINI<sup>1, 3</sup>, GABRIEL FARANTE<sup>1</sup>, ANTONIO FRASSON<sup>1</sup>, VIVIANA GALIMBERTI<sup>1</sup>, VIRGILIO SACCHINI<sup>1</sup>, UMBERTO VERONESI<sup>2</sup>  
Istituto Nazionale Tumori Milano — Itália

### Resumo

*Nos últimos 15 anos o tratamento cirúrgico do câncer de mama foi revolucionado por alguns novos conceitos na história natural destes tumores. A impossibilidade de controlar a doença com uma cirurgia alargada, a identificação de tumores cada vez menores com o uso da mamografia, a possibilidade da "paciente atual" participar da escolha do tratamento, criaram as condições para um tratamento conservador. Os resultados retrospectivos e, especialmente, prospectivos, dos estudos sobre o tratamento conservador têm demonstrado que a terapia de combinação pode fornecer um adequado controle local do tumor. O Trial I de Milão, comparando a mastectomia de Halsted versus a QUART (quadrantectomia, dissecação axilar e radioterapia), forneceu uma importante contribuição mostrando não existir diferenças na sobrevida global, período livre de doença e recidivas locais entre os dois tipos de tratamento.*

**Unitermos:** carcinoma de mama; tratamento conservador; radioterapia.

### Introdução

O início do tratamento cirúrgico racional do câncer de mama ocorreu em 1896, quando Halsted<sup>1</sup> pela primeira vez descreveu um tipo de cirurgia muito audaz para a época. Consistia na amputação completa da mama em bloco com os linfonodos axilares, e das estruturas anatômicas intermédias com os músculos peitorais. Este tipo de cirurgia, que por mais de 50 anos representou, em todo o mundo, o tratamento cirúrgico indiscutível para o câncer de mama operável, encontrou a sua racionalidade com base em duas teorias: a primeira é que a rede linfática da mama é rica de anastomoses que permitem às células neoplásicas do foco primário se difundirem rapidamente na mama; a segunda é que as células linfáticas freqüentemente percorrem os troncos linfáticos, sendo portanto importante remover todos os linfáticos intermediários entre o foco neoplásico e os linfonodos axilares. Baseados nestas duas teorias e com o objetivo de obter um maior controle da neoplasia, em torno dos anos 60, foram utilizadas algumas intervenções mais amplas em relação à mastectomia de Halsted. Haagensen<sup>2</sup> propôs uma mastectomia semelhante àquela de Halsted, mas com um retalho cutâneo mais amplo que requeria um enxerto plástico de cobertura sobre a área cruenta. Outros cirurgiões<sup>3, 4</sup> propuseram a remoção de outros

grupos de linfonodos: cadeia mamária interna nas mastectomias alargadas, cadeia mamária interna mais linfonodos mediastínicos e supraclaviculares nas mastectomias superalargadas<sup>5</sup>. A estas intervenções agressivas, muitas vezes vinha adicionada uma radioterapia maciça.

Em torno dos anos 70 começaram a surgir os resultados dos primeiros Trials Clínicos<sup>6, 7, 8</sup> confrontando a mastectomia de Halsted com estas intervenções mais agressivas: estes resultados foram decepcionantes. A proposição de um tratamento loco-regional mais agressivo não aumentava a sobrevivência livre de doença nem a sobrevivência global por câncer de mama. Estes resultados foram associados a outras observações sobre a biologia e a história natural do câncer de mama: Nos tumores não muito volumosos a difusão linfática ocorre por embolização ao invés de por permeabilização; em 60% dos casos as pacientes apresentam metástases à distância e portanto no momento da cirurgia a doença já está microdisseminada, sistemicamente. Estas observações associadas ao diagnóstico cada vez mais freqüente de tumores de pequenas dimensões, em função da maior informação feminina e da grande difusão da mamografia, criaram os precedentes para a afirmação de uma cirurgia menos mutiladora.

No início dos anos 70 ocorreu a aceitação de uma



“mastectomia radical modificada”, há muito tempo efetuada por Patey na Inglaterra<sup>9</sup>. Consistia na amputação da mama com os linfonodos do I, II e III níveis axilares e do músculo pequeno peitoral (facilitando o acesso aos níveis II e III, com a conservação do músculo grande peitoral, importante tanto pela funcionalidade quanto pela estética, para evitar a configuração côncava torácica que ocorre na cirurgia de Halsted. A preservação do músculo grande peitoral cria, também, a possibilidade de reconstrução mamária menos cruenta e traumática. A mastectomia radical modificada segundo Patey, que representa hoje a intervenção agressiva mais difusa, foi aceita oficialmente em 1979, pelo National Cancer Institute de Bethesda<sup>10</sup> como o tratamento de eleição das formas mamárias sem infiltração do músculo grande peitoral, para as quais era ainda indicada a velha mastectomia de Halsted.

A partir do início dos anos 70 começaram também a ser considerados com atenção tratamentos conservadores combinados com cirurgia e radioterapia, que tiveram como pioneiros Hirsh em 1927, Baclesse, na França, em 1938 e Vera Petersen, em Toronto, em 1939. Naquela época iniciaram os primeiros “*trials*” conservadores, com o objetivo de verificar através de estudos clínicos controlados os resultados que alguns autores, principalmente da escola francesa, haviam obtido<sup>11, 12, 13, 14, 15</sup>. Os objetivos aos quais se propunha a avaliação do tratamento conservador eram três: o primeiro e mais importante era o de um completo controle loco-regional da doença, objetivo ainda mais importante nas pacientes com tumores muito pequenos, nas quais era pouco provável a disseminação de micrometástases ocultas, alcançando-se, portanto, com um adequado tratamento local, a melhora definitiva. O segundo objetivo era o de obter as maiores informações possíveis em relação à extensão loco-regional do tumor, sobretudo quanto à situação dos linfonodos axilares, fator prognóstico importante para o planejamento terapêutico adjuvante. O terceiro objetivo era o de procurar dar uma qualidade de vida aceitável à mulher tratada. Os “*trials*” conservadores estavam dirigidos ao confronto e à avaliação destes pontos.

Os dados a longo prazo (10-15 anos) disponíveis hoje em função destes “*trials*”<sup>16-20</sup> confirmam que o tratamento conservador permite um adequado e seguro controle loco-regional da doença possibilitando às pacientes uma melhor qualidade de vida.

## Material e métodos

Uma contribuição determinante neste sentido foi oferecida por aquele que foi definido como o “*Trial*” de Milão, iniciado em 1973, no Istituto Nazionale Tumori, por Umberto Veronesi. O “*trial*”, concluído em 1980 com um número de 701 pacientes, confrontou a clássica mastectomia de Halsted com um tratamento conser-

vador: quadrantectomia com dissecação axilar e radioterapia (QU.A.RT), em pacientes com estágio clínico T1 N0 M0. As pacientes eram randomizadas na sala operatória, após a biópsia trans-operatória que verificava a presença da neoplasia e a sua dimensão, para um tratamento conservador ou mastectomia radical.

O tempo cirúrgico do tratamento conservador consiste na amputação do quadrante sede da neoplasia, com um losango de pele sobreponível e com a ressecção da aponeurose do músculo grande peitoral, mais a dissecação axilar em continuidade ou mediante incisão separada, dependendo do quadrante em que se encontra a neoplasia. A dissecação axilar completa compreende o I nível axilar (entre a margem lateral do músculo pequeno peitoral e a margem anterior do músculo grande dorsal), o II nível (constituído pelos linfáticos situados abaixo do músculo pequeno peitoral), e o III nível (entre a margem medial do músculo pequeno peitoral e a veia subclávia no ponto em que esta penetra no tórax). Após 30-40 dias do tratamento cirúrgico é realizada uma radioterapia radical, somente sobre o tecido mamário residual mediante campos tangenciais, com cobalto ou acelerador linear, por um total de 5000 rads mais uma sobredose de 1000 rads com Roentgen ou elétrons velozes, com campo direto sobre a cicatriz da quadrantectomia.

## Resultados

As duas séries de pacientes, 349 tratadas com mastectomia segundo Halsted e 352 com QUART são completamente comparáveis. Não houve nenhuma diferença significativa entre os dois grupos em qualquer das variáveis consideradas como idade, estado menopausal, localização do tumor, histologia, biópsia pré ou transoperatória, dimensão do nódulo e incidência de metástases axilares. Os resultados obtidos em 13 anos, com uma média de follow-up de 108 meses, foram avaliados segundo três critérios maiores:

- A) Sobrevida livre de doença e sobrevida global,
- B) Incidência de recidivas locais,
- C) Incidência de um segundo tumor primário na mama residual e na mama contralateral.

## Sobrevida

A 13 anos do início do estudo o cálculo atuarial da sobrevida não mostra diferença entre os dois grupos de pacientes. As curvas de sobrevida livre de doença e de sobrevida global são sobreponíveis (Tabelas 1 e 2). Quando a sobrevida livre de doença e a sobrevida global nos casos N+ relacionada com os casos N- é avaliada segundo o número de linfonodos comprometidos, a diferença é menos evidente nos casos com um linfonodo metastático e mais evidente nos casos com mais de 3 linfonodos positivos (Tabelas 3 e 4 -



Tabela 1 — Sobrevida livre de doença. Log Rank Test ajustado segundo o estado dos linfonodos e a terapia adjuvante.

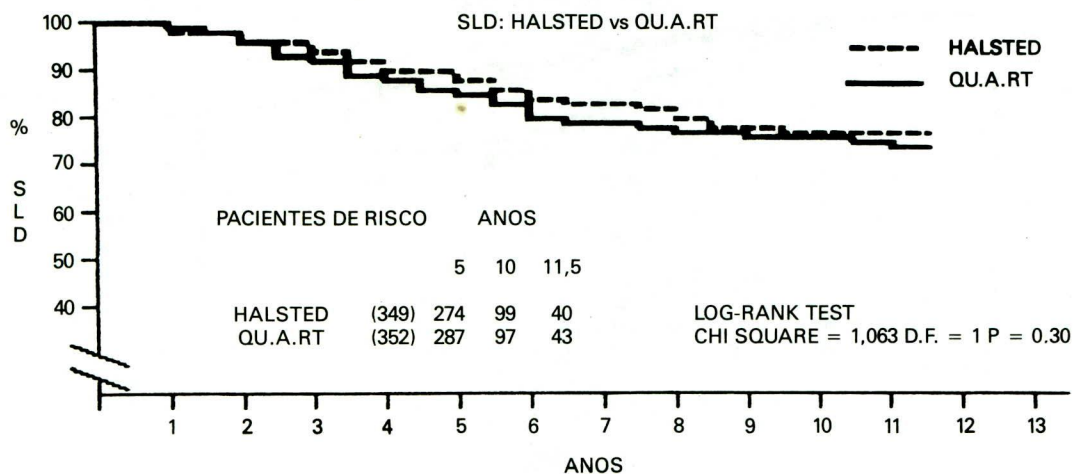


Tabela 2 — Sobrevida global. Log Rank Test ajustado segundo o estado dos linfonodos e a terapia adjuvante.

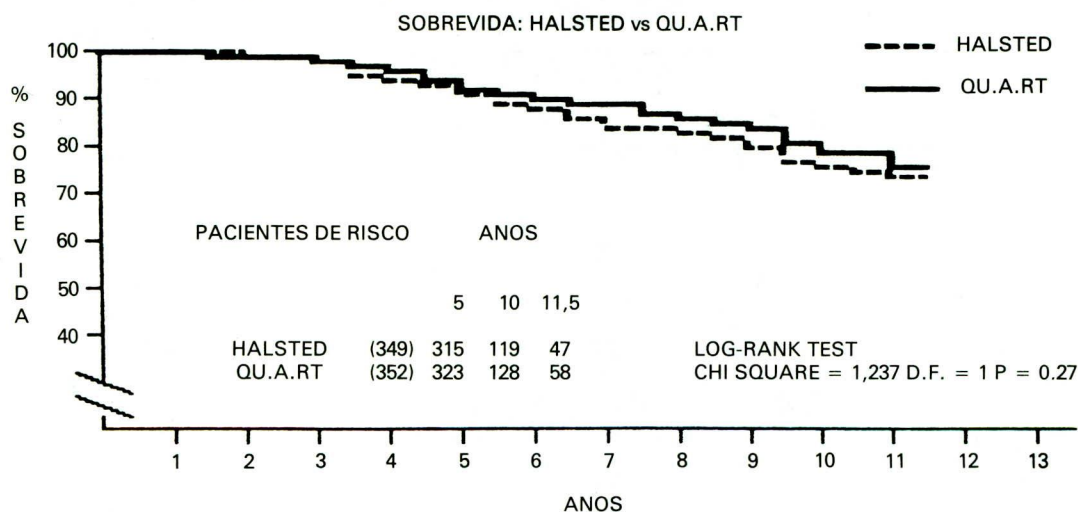


Tabela 3 — Sobrevida livre de doença segundo o estado dos linfonodos.

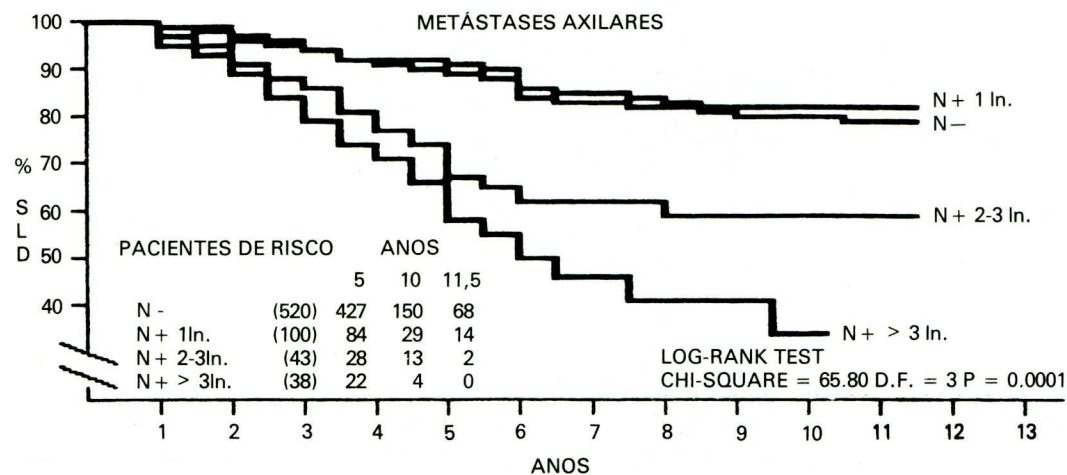


Tabela 4 — Sobrevida global de acordo com o comprometimento linfonodal.

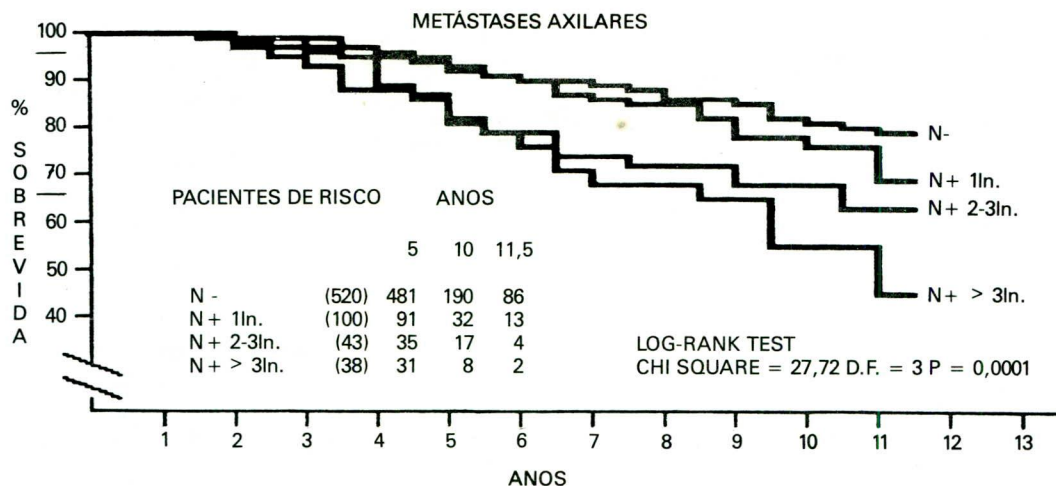


Tabela 5 — Comparação HALSTED versus QUART em relação a metástases, recidivas e novos tumores.

|                         | HALSTED             | QU.A.R.T |
|-------------------------|---------------------|----------|
|                         | Número de pacientes |          |
| Recidiva local          | 7                   | 9        |
| Segundo Tumor primitivo |                     |          |
| Mama homolateral        | 0                   | 8        |
| Mama contralateral      | 18                  | 18       |
| Metástases a distância  | 72                  | 57       |
| Pulmão ou pleura        | 16                  | 11       |
| Ossos                   | 22                  | 17       |
| Fígado                  | 5                   | 6        |
| Linfonodos ou cute      | 12                  | 14       |
| Sistema nervoso central | 2                   | 1        |
| Outras localizações     | 15                  | 8        |

$P = 0,0001$ ). O número de pacientes falecidos por câncer mamário foi de 69 no grupo QUART e 77 no grupo Halsted. As metástases à distância, como primeira manifestação de recidiva, foram mais freqüentes no grupo Halsted (72), que no grupo QUART (57). Nove pacientes tratadas com Halsted e 13 com QUART apresentaram um segundo tumor primário em outros órgãos. A freqüência das recidivas dependeu das dimensões do tumor e, em maior grau, da extensão do comprometimento de linfonodos (Tabela 5).

#### Recidivas locais e novos tumores

Oito recidivas locais foram observadas tanto nas pacientes tratadas com QUART quanto nas mastectomizadas. Oito novos tumores homolaterais foram observados nas pacientes submetidas a QUART. O número

de tumores contralaterais foi de 35: 17 no grupo Halsted e 18 no grupo QUART. O critério para distinguir uma recidiva local de um segundo tumor primário foi o seguinte:

- A) Sede: Foram classificados como 2º tumor homolateral lesões intraglandulares localizadas em setores da mama distantes do quadrante ressecado.
- B) Superficialidade: Os nódulos no tecido subcutâneo ou na pele foram considerados como recidivas.
- C) Histologia: Em três casos os nódulos eram claramente de tipo histológico diferente e foram considerados como segundo tumor.

A maior parte das recidivas locais nos dois grupos ocorreram precocemente após o tratamento. Os estudos analíticos efetuados não permitiram identificar elementos que definissem um aumento do risco de recidivas locais nas pacientes com tratamento conservador. Estes dados do "trial" foram confirmados com uma série de mais de 1.200 pacientes tratadas com QUART fora do "trial", e que mostraram aos nove anos taxas de sobrevida livre de doença e de sobrevida global semelhantes às do estudo randomizado. Os resultados apresentados pelo "trial" QUART, juntamente com os resultados de outros "trials" conservadores realizados no mundo, permitem afirmar como válido o tratamento conservador no carcinoma mamário.

#### Discussão

Uma das questões que surgem com este tipo de tratamento conservador, que associa uma cirurgia localmente radical a uma radioterapia também radical, é se uma cirurgia menos ampla, associada a uma radioterapia dirigida pode garantir igualmente o controle lo-



co-regional da doença. Além disto, trabalhos sobre o tratamento radioterápico, precedido pela exérese do tumor primário, demonstraram um controle loco-regional aos 10 anos de cerca de 80% para o estágio I e de 77% para o estágio II em tumores com diâmetro igual ou inferior a 4cm. Em relação a isto houve muito interesse nos últimos anos em um tratamento cirúrgico limitado a simples ressecção do tumor primitivo com esvaziamento axilar, associado a um tratamento com radioterapia externa sobre o resíduo mamário seguido de uma sobredose de curieterapia intersticial com Iridio 192 sobre a área-sede da tumorectomia. O tratamento radioterápico externo com alta energia tem o objetivo, como no "trial" QUART, de esterilizar a mama residual de possíveis focos multicêntricos de carcinoma, enquanto que a terapia intersticial elevaria a possibilidade de destruir microfocos que podem permanecer na área da exérese cirúrgica do tumor.

Com base nestas premissas, foi desenhado no Istituto Nazionale Tumori di Milano, um estudo clínico randomizado a ser utilizado em pacientes com diagnóstico clínico-mamográfico de foco unicêntrico de carcinoma de categoria T1 T2 (com nódulo de diâmetro menor de 2,5cm), N0 N1 M0. O estudo tem como objetivo confrontar dois diferentes tipos de tratamento conservador: a quadrantectomia mais dissecação axilar mais radioterapia *versus* a tumorectomia mais esvaziamento axilar mais radioterapia externa sobre a mama residual e sucessivamente sobredose usando curieterapia intersticial com Iridio 192 no leito tumoral (TART). O estudo, que teve seu início em janeiro de 1985, levou ao recrutamento até o momento de mais de 550 pacientes.

Os dados apresentados evidenciam que atualmente existem à disposição diversas possibilidades para o tratamento do carcinoma mamário operável e que a escolha de qualquer dessas possibilidades deve ser ditada por uma série de avaliações e envolvendo a paciente com uma informação serena e objetiva. A tendência atual é a de reservar a cirurgia agressiva àquelas situações clínicas que contra-indicam um tratamento conservador, e que podem ser assim resumidas: T2 maior de 2,5cm; adesão do tumor à fáscia muscular; infiltração cutânea, multicentricidade; recidiva ou segundo tumor na mama residual já tratada de forma conservadora.

## Summary

*In the last fifteen years the surgical treatment of breast cancer has received revolutionary innovations by consequent to new knowledge on the natural history of these tumors. The impossibility of control in these dis-*

*ease by extended surgery, checkups revealing smaller tumors and the willingness of "today's patient" to participate in the choice of treatment, have created conditions for conservative procedure. The results of retrospective and especially prospective studies on conservative treatment have demonstrated that this combined therapy can give adequate local control of the tumor. The Milan trial I, comparing Halsted mastectomy versus QUART, has given an important contribution which shows no difference in terms of overall survival, disease-free survival and local relapses between the two treatments.*

**Uniterms:** breast cancer; conservative treatment; radiotherapy.

## Referências Bibliográficas

1. Halsted WS — The results of operations for the cure of cancer of breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889 to January, 1894. Johns Hopkins Hosp Rep, 1984; 4: 297.
2. Haagensen CD — Diseases of the breast, 2<sup>nd</sup> edition. Philadelphia, 1971.
3. Giacomelli V, Veronesi U — I linfatici mammari interni con sede e via di diffusione metastatica nel cancro della mammella. Tumori, 1952; 6: 375.
4. Urban JA — Management of operable breast cancer: the surgeon's view. Cancer, 1978; 42: 2066.
5. Veronesi U, Zingo L — Tecnica chirurgica di amputazione mammaria associata a linfonodectomia ascellare, mammaria interna, sopraclaveare e mediastinica. Tumori, 1969; 55: 413.
6. Lacour J, Bucalossi P, Cacers E, Jacobelli G, Koszarowski T, Le M, et al. — Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection — five year-results of an international cooperative study. Cancer, 1976; 37: 206.
7. Veronesi U, Valagussa P — Inefficacy of internal mammary node dissection in breast cancer surgery. Cancer, 1981; 47: 170.
8. Bucalossi P, Veronesi U, Zingo L, Cantu G — Enlarged mastectomy for breast cancer; review of 1213 cases. Am J Roentgen, 1971; CX1: 119.
9. Handley RS — The technic and results of conservative radical mastectomy (Patey's operation). Prog Clin Cancer, 1965; 1: 462.
10. National Cancer Institute. The treatment of primary breast cancer: Management of local disease. NIH Consensus development Conference, 1979; 2: 1.
11. Baclesse F, Ennuyer A, Cheguillame Y — Est-on autorisé a pratiquer une tumorectomie simple suivie de radioterapie en cas de tumeur mammaire? Radiologie et electrologie, 1960; 41: 137.
12. Calle R — The role of radiation therapy in the locoregional treatment of breast cancer. Recent Results Cancer Res, 1976; 57: 164.
13. Amalric R, Santamaria F, Robert F, Seigle J, Altschuller C, Kurtz JM, et al. — Radiation therapy with or without primary limited surgery for operable breast cancer. A 20-year experience at the Marseilles Cancer Institute. Cancer, 1982; 49: 70.
14. Ashford RFU, Phillips RH, Coe MA, Pickering DGL, Baily B, Ellis H — Conservative excision and radiotherapy for early breast cancer — an acceptable alternative? Clinical Oncol, 1984; 10: 45.
15. Atkins H, Hayward JL, Klugman DJ, Wayne AB — Treatment of the early breast cancer. A report after ten years of clinical trial. Br Med J, 1972; 2: 423.
16. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio R, Banfi A, Clemente C, De Lena 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.
17. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C et al. — Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med, 1985; 321: 665.
18. Sarrazin D, Le M, Rouesse J, Contesso G, Petit J-Y, Lacour J et al. — Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 mm or less. Cancer, 1984; 53: 1209.
19. Calle R, Pilleron JP, Schlienger P, Vilcoq JR — Conservative management of operable breast cancer. Ten-year experience at the Foundation Curie. Cancer, 1978; 42: 2045.
20. Fischer B, Montague E, Redmond C, Barton B, Borland D, Fisher E — Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. A first report of results from a prospective randomized clinical trial. Cancer, 1977; 39: 2827.