

O Tratamento Conservador do Câncer da Mama. Uma Nova Era.

LUIS SOUHAMI

Da Seção de Radioterapia do Instituto Nacional de Câncer.

RESUMO

Apesar dos grandes avanços na área médica, os resultados do tratamento do câncer da mama não se modificaram nesses últimos 50 anos. Isto fez com que certos conceitos tidos como definitivos fossem revistos.

Este trabalho analisa a evolução terapêutica do câncer da mama e enfatiza as novas opções de tratamento, particularmente o tratamento conservador.

UNITERMOS: Câncer da mama; tratamento do câncer mamário.

O câncer de mama permanece sendo o câncer mais comum e a causa mais frequente de morte entre as mulheres do mundo ocidental. No entanto, mesmo considerando o grande avanço que ocorreu na medicina, tanto no campo da cirurgia, como no campo da radioterapia, não existiu nenhuma melhora na sobrevida de portadores dessa patologia nos últimos 30 anos (Figura 1).

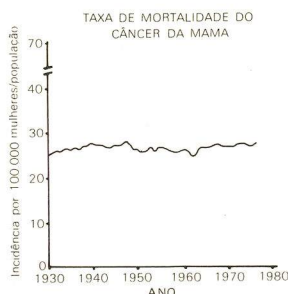


Figura 1 — Taxa de mortalidade do câncer da mama. Fonte: U.S. National Center for Health Statistics and U.S. Bureau of the Census.

A verdade é que novas técnicas cirúrgicas e radioterápicas vêm sendo usadas, novas aparelhagens empregadas, um melhor suporte clínico e laboratorial oferecido à paciente, mas os resultados permanecem inalterados. Procedimentos ultra-radiciais têm sido empregados e, mais uma vez, sem alteração na curva de sobrevida.

Por que, apesar de todo o avanço da medicina moderna, não conseguimos melhorar em nada a sobrevida desses pacientes? E por que continuamos, então, com os mesmos métodos de terapia?

Para responder a essas perguntas vamos ter que retornar um pouco ao passado, aos tempos do pioneirismo de Halsted. O cirurgião americano, Dr. William S. Halsted, foi o pai da cirurgia radical. Influenciou várias gerações de cirurgiões e, por incrível que pareça, continua influenciando algumas até hoje. Ele

começou suas experiências por volta de 1894 no Johns Hopkins Hospital, em Baltimore, Maryland. Seus resultados foram considerados impressionantes naquela época, particularmente porque ele conseguia controlar, com sua cirurgia, muitos dos tumores ulcerados e fétidos, certamente uma fonte de grandes desconfortos físicos e emocionais. No entanto, esses tumores localizados na parede torácica raramente causam a morte da paciente com câncer da mama.

O Dr. Halsted acreditava firmemente que o câncer da mama era uma doença local e que a única chance de cura seria remover o máximo de tecido mamário e áreas vizinhas. Para se dar uma idéia do pensamento de Halsted em relação ao tratamento do carcinoma mamário, vamos transcrever um trecho de um trabalho seu publicado em 1907 (1).

"Ainda que indubitavelmente ela ocorra, eu não tenho certeza de já ter observado metástases de carcinoma da mama que tenham se disseminado pela via hematogênica. Na minha opinião, as células cancerosas na circulação dão origem a êmbolos trombóticos e esses trombos usualmente destroem as células malignas ou as deixam inofensivas. Eu acredito que as metástases para osso, pulmão e fígado são, invariavelmente, decorrentes de disseminação pelos vasos linfáticos.

É importante, portanto, que tracemos uma rota de disseminação com cuidado, particularmente no que diz respeito à metástase óssea e, em especial, para o úmero, pois é até possível que em caso de envolvimento desse osso, amputação da articulação do ombro mais a remoção dos tecidos moles, provavelmente erradicará a doença. Podemos também imaginar que assim que os nossos conhecimentos dos linfáticos da pelve se tor-

narem suficientemente exatos, as lesões ósseas envolvendo o fêmur poderão ser curadas com uma amputação do quadril."

Essas palavras que hoje parecem uma verdadeira aberração foram consideradas de grande sapiência na época em que foram pronunciadas e, certamente, serviram de princípios básicos a muitos dos cirurgiões do passado que continuaram com os procedimentos radicais. Infelizmente, o que nos entristece muito, esses princípios ainda guiam muitos dos cirurgiões atuais que preconizam as cirurgias radicais como sendo a única chance de cura para as pacientes.

Halsted e seus seguidores supuseram que a prevenção de recidivas loco-regionais implicava numa cura aumentada do câncer da mama. Isso está hoje claramente demonstrado que não ocorre.

Os "princípios halstedianos" se baseavam em considerações anatômicas em que se acreditava que a disseminação tumoral era feita de uma maneira ordeira e sistêmica, ou seja, o tumor primário atingiria primeiramente os linfáticos e só depois,

então, se disseminaria. Essa disseminação far-se-ia por extensão direta do tumor, com a via hematogênica sendo de pequena importância. Todos esses princípios criaram a racionalidade para a cirurgia radical em bloco.

AS NOVAS HIPÓTESES

Recentemente, Fisher e colaboradores (2), após vários anos de estudos com mais de 1.700 pacientes, apresentaram uma nova teoria da biologia tumoral que enfatiza aspectos totalmente contrários às hipóteses halstedianas. Essa nova hipótese, denominada alternativa (Figura 2), analisa o câncer da mama de uma maneira mais científica e coloca como pontos principais os seguintes: a via hematogênica como de importância na disseminação tumoral, o inter-relacionamento hospedeiro-tumor, a importância biológica dos linfonodos e o fato de que o carcinoma da mama é uma doença sistêmica. Essas conclusões foram baseadas nos resultados dos estudos do National Surgical Adjuvant Breast Protocol (NSABP).

HALSTEDIANA	ALTERNATIVA
A disseminação tumoral é feita de uma maneira ordeira e sistêmica.	Não existe disseminação ordeira.
Os linfonodos regionais são uma barreira à passagem da célula tumoral.	Os linfonodos regionais são ineficazes como barreiras à disseminação da célula tumoral.
A via hematogênica é de pouca importância como rota de disseminação tumoral.	A via hematogênica é de grande importância na disseminação tumoral.
O câncer da mama operável é uma doença loco-regional.	O câncer da mama operável é uma doença sistêmica.
O linfonodo positivo é um indicador de disseminação tumoral e um instigador de doença metastática.	O linfonodo positivo é um indicador de um relacionamento tumor-hospedeiro o qual permite o desenvolvimento de metástases ao invés de instigar tal desenvolvimento.

Figura 2 — Hipóteses da biologia tumoral. Modificado de Fisher e colaboradores (2).

Em 1971, o NSABP (3) iniciou um estudo prospectivo e randomizado para avaliar os resultados dos seguintes tipos de tratamento: mastectomia simples e radioterapia pós-operatória dirigida à parede torácica e regiões nodais (axilar, supraclavicular e mamária interna) ipsilaterais *versus* mastectomia radical em pacientes que clinicamente tinham linfonodos axilares positivos. Estes mesmos dois braços de tratamento foram comparados com mastectomia simples para os pacientes que possuíam a axila clinicamente negativa para linfonodos (Figura 3).

te, a ineficiência dos procedimentos radicais mutilantes em melhorar a sobrevida de pacientes com câncer da mama.

Uma das características do carcinoma da mama à qual os preconizadores do tratamento radical se apegam para justificar tal procedimento é a multicentricidade do tumor (4). Segundo essa hipótese, a não retirada de todos os focos tumorais resultaria na inevitável ocorrência de um novo tumor e, provavelmente, em aumento na incidência de doença metastática. No entanto, apesar da incidência comprovada de lesões multi-

atual demonstrando que biópsia excisional mais radioterapia apresenta os mesmos índices de controle local e sobrevida que os procedimentos cirúrgicos mais radicais.

RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO CONSERVADOR NA MAMA

Há mais de 40 anos, Sir Geoffrey Keynes foi um dos primeiros a perceber os benefícios da radioterapia no controle local do câncer da mama (5). Este mesmo autor também muito cedo percebeu que o medo da mastectomia levava muitas mulheres a retardar a decisão de procurar conselho médico.

Desde então, vários trabalhos foram publicados mostrando resultados impressionantes com o tratamento conservador (ou seja, biópsia excisional mais radioterapia para a mama e áreas linfáticas) (6, 11).

O clássico trabalho nessa série é o da Dra. Vera Peters (12). Ela avaliou 203 pacientes tratadas com ressecção segmentar mais radioterapia comparando com 609 pacientes tratadas com mastectomia radical, no período entre 1939 e 1972 no Princess Margaret Hospital, Toronto, Canadá.

Para evitar qualquer processo de seleção, as pacientes tratadas conservadoramente (grupo A — em número de 203) foram comparadas com três séries separadas de controle (grupo B — em número de 609). Esses grupos-controle eram semelhantes ao grupo A em idade, tamanho do tumor primário e ano de tratamento.

A sobrevida, após 30 anos de seguimento, é semelhante em ambos os grupos e situa-se em torno dos 30%. Quando uma análise da sobrevida em pacientes sem recidivas e sem metástases é feita, mais uma vez não se observa

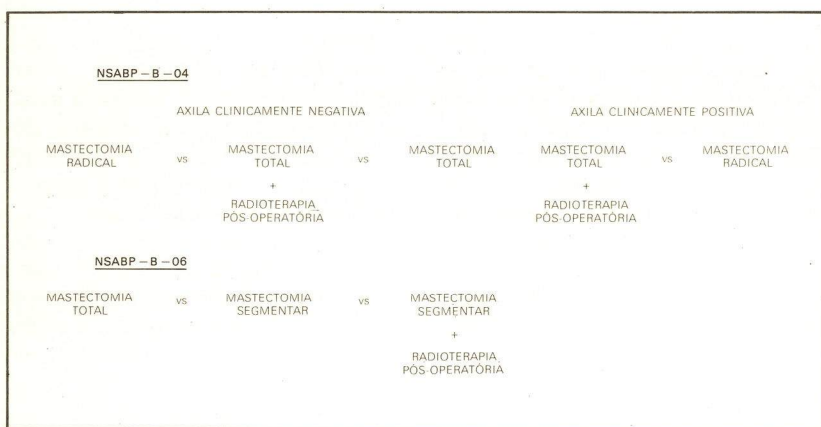


Figura 3 — Estudos do NSABP.

Os resultados desse protocolo, recentemente publicados (2), demonstraram que não existe nenhuma diferença na sobrevida das pacientes tratadas mais conservadoramente ou mais radicalmente, indicando não haver nenhuma vantagem para os tratamentos radicais. Observou-se uma incidência menor (não estatisticamente significativa) de recidivas na parede torácica nas pacientes que receberam radioterapia, tanto no grupo com linfonodos clinicamente positivos como no grupo com linfonodos axilares clinicamente negativos. Essa diferença, no entanto, não afetou a sobrevida global das pacientes. Esse estudo veio demonstrar, clara e insofismavelmente

focais em ambas as mamas de mulheres com câncer, é raríssima a existência de dois ou mais cânceres comprovados numa mesma mama.

Para esclarecer esse ponto de controvérsia, o NSABP está realizando um estudo (Figura 3A) no qual as pacientes são prospectivamente randomizadas entre mastectomia simples, mastectomia segmentar e mastectomia segmentar e radioterapia. Até o momento mais de 500 mulheres entraram no protocolo, mas é ainda cedo para se avaliar os resultados. Este estudo está sendo aguardado com grande ansiedade.

No entanto, com relação à lesão multifocal, existem vários trabalhos na literatura

nenhuma diferença significativa.

Uma observação interessante foi o intervalo entre o tratamento efetuado e o aparecimento da primeira metástase. Vera Peters demonstrou que o número de metástases era consideravelmente menor, nos primeiros dois anos, nas pacientes tratadas conservadoramente.

Uma incidência de 7,4% foi observada nesse grupo enquanto que no outro foi de 14,9%. Essa diferença é estatisticamente significativa com $p = 0,006$. No período de dois a 10 anos a incidência de doença metastática é a mesma, mas após 10 anos novamente essa incidência duplica nas pacientes tratadas radicalmente. Esse número aumentado de doença metastática talvez esteja relacionado a uma queda da resistência imunológica do hospedeiro devido ao tratamento radical. Esta resistência do hospedeiro é importante, visto que Black (13) e Carter (14) identificaram, experimentalmente, corpos imuno-específicos capazes de bloquear ou destruir tais células metastáticas. Esse e os vários outros trabalhos publicados na literatura por autores renomados no campo da oncologia vêm demonstrar claramente que o tratamento primário do câncer da mama com radioterapia é uma forma alternativa e eficaz. Os resultados cosméticos após o tratamento cirúrgico são, hoje em dia, inaceitáveis para a maioria das mulheres. O tratamento pelas irradiações oferece a possibilidade de controle local do tumor e a preservação da mama.

TÉCNICA DE TRATAMENTO

É importante que o planejamento radioterápico seja metucioso para que o resultado cosmético seja satisfatório. Todas as pacientes devem ser tratadas com megavoltagem

e, sempre que possível, *bolus* não deve ser usado. A mama é tratada com campos tangenciais. Filtros em cunha são usados como compensadores para se obter uma dose mais homogênea em todo o tecido irradiado. As cadeias linfáticas são tratadas com campos anteriores, com a axila sendo suplementada por um campo posterior. Ambas, mama e cadeias linfáticas, recebem 5.000 rads, com um fracionamento de 200 rads diários, cinco dias na semana. Após essa dose ter sido dada para todas as áreas de doença subclínica, o local da biópsia excisional deve receber uma dose de reforço de 1.000-2.000 rads com radiação externa ou com um implante intersticial.

Harris e colaboradores (15) analisaram os resultados cosméticos de 31 casos de carcinoma da mama tratados primariamente com radioterapia e encontraram resultados classificados como bons ou excelentes em 66% dos pacientes. Eles verificaram que os fatores mais importantes na determinação dos bons

resultados são: 1) a extensão e localização da biópsia 2) os fatores dose/tempo da radioterapia, 3) a técnica de radioterapia empregada.

Idealmente a biópsia deveria ser feita com pequena incisão e quando possível em localização retro-areolar. O estadiamento axilar deve sempre ser feito para se avaliar a necessidade de quimioterapia. Deve-se, no entanto, evitar ressecções amplas e excessivas. Fisher e colaboradores (16) em estudos com mais de 2.000 pacientes demonstraram que a sobrevida era independente do número de gânglios axilares removidos e examinados. As pacientes com cinco a 10 gânglios que estavam livres de células tumorais apresentaram uma taxa de recidiva e sobrevida semelhante à daqueles pacientes que tiveram 25 a 30 gânglios removidos e livres de tumor. Da mesma maneira, as pacientes com dois gânglios positivos de cinco retirados apresentaram os mesmos resultados que aquelas com dois gân-

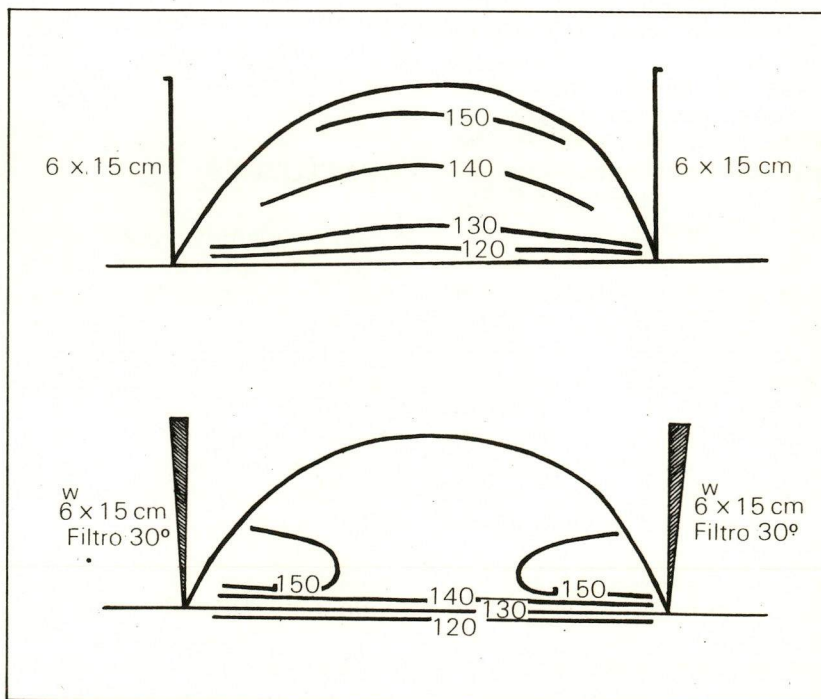


Figura 4 — Comparação da distribuição da dose para campos tangenciais com e sem filtro em cunha.

glios positivos em 30 retirados.

O segundo fator que influencia o resultado cosmético é relacionado aos fatores tempo/dose do tratamento pelas irradiações. A doença subclínica é controlada em mais de 90% das vezes (17) com 4.500-5.000 rads (1.000 rads por semana) e é a dose que recomendamos. Doses de 6.000 rads ou mais causam retração e fibrose, às vezes significativa (15).

A técnica empregada é, obviamente, fator fundamental para se obter um bom resultado cosmético. O uso de *bolus* deve ser evitado para que as alterações na pele não sejam marcantes. Filtros em cunha usados como compensadores de tecido devem ser empregados nos campos tangenciais para que a distribuição da dose se torne mais homogênea (Figura 4). Recomendamos o uso de filtros em cunha em todos os pacientes tratados.

ASPECTOS PSICOLÓGICOS

Acreditamos que existe agora uma razão para um otimismo maior no que diz respeito ao câncer da mama. Torna-se possível conservar a mama na maioria das mulheres com essa patologia e evitar as graves cicatrizes físicas e emocionais.

Grande parte das mulheres hoje em dia desejam conhecer as opções de tratamento e os médicos não podem mais insistir num paternalismo ridículo e, às vezes, covarde, tomando todas as decisões sem compartilhá-las com a paciente.

Holland e colaboradores (18) demonstraram que a falta de esclarecimento adequado por parte do médico levava as pacientes a ter sentimentos de vergonha e culpa que as obrigavam a esconder a doença dos amigos e, até mesmo, da própria família. Observa-

ram também que a mastectomia radical produziu muito mais incapacidades funcionais e psíquicas quando a cirurgia era mantida em segredo pela paciente.

Recentemente tornou-se claro que uma grande proporção de mulheres apresentam graves seqüelas psicosssexuais pós-mastectomia (19) culminando em frigidez sexual, divórcio, depressão e suicídio.

É importante que, na primeira entrevista com a paciente, a doença e opções de tratamento sejam cuidadosamente explicadas. Não é necessário que se exijam decisões imediatas. Isso porque o mais inicial nódulo mamário detectado clinicamente leva, em média, oito anos se desenvolvendo (20).

Não existe, portanto, nenhuma urgência de intervenção nessa primeira entrevista. Isso, na verdade, pode causar mais dano do que benefício.

Compreender inteiramente as alternativas terapêuticas e poder opinar na escolha das mesmas é um direito irretorquível da paciente. E como frisou a Dra. Vera Peters: "O direito da paciente é mais importante do que o do médico. Ela é que terá que viver com o diagnóstico"

CONCLUSÕES

As recentes publicações referentes ao uso de radioterapia como tratamento primário do câncer da mama, estádios I e II, têm demonstrado bons resultados cosméticos, excelente controle local e, o que é mais importante, sobrevividas semelhantes àquelas obtidas com os tratamentos radicais cirúrgicos.

É importante frisar que a axila deve ser também explorada pelo cirurgião para que se possa decidir sobre o uso de adjuvante. Não é necessário que se façam incisões e ressecções alargadas, visto que o número total de gân-

glios retirados não tem valor prognóstico (16).

É fundamental que o planejamento radioterápico seja o mais minucioso possível. Isso evitará áreas de fibrose e retração na mama, contribuindo para melhor resultado cosmético.

O tratamento do câncer da mama permanece eivado de controvérsias. Um melhor conhecimento da história natural dessa doença está fazendo com que certos procedimentos considerados como definitivos no passado sejam hoje em dia revistos e novas opções de tratamento oferecidas. É importante que radioterapeutas, cirurgiões e quimioterapeutas se associem no manuseio dessa doença para que a integração dos seus conhecimentos resulte em maior benefício para todas as pacientes.

O câncer de mama, como diz o Dr. Bernard Fisher, tem que estar intimamente ligado à ciência e não a opiniões sem respaldo científico ou a indicações individualistas e emocionais.

SUMMARY

Despite major achievements in the medical field, the survival rate of patients with breast cancer has not changed over the last 50 years.

Certain treatments once taken as definitive are now being reviewed.

This paper studies the therapeutic evolution of breast cancer and gives emphasis to new treatment modalities, particularly the conservative ones.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HALSTED, W.S.: The results of radical operations for the cure of carcinoma of breast. *Ann. Surg.* 46:1-19, 1907.
2. FISHER, B. e Col.: The contribution of recent NSABP clinical Trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology — An overview of findings. *Cancer* 46:1009-1025, 1980.
3. FISHER, B. e col.: Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. A first report of results from a prospective randomized clinical trial. *Cancer* 39:2827-2839; 1977.
4. FISHER, E.R. e col.: Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (protocol nº 4) I.

- Observations concerning the multicentricity of mammary cancer. *Cancer* 35:247-254, 1975.
5. KEYNES, G.: Conservative treatment of cancer of the breast. *Br. Med. J.* 2:643-647, 1937.
 6. PIERQUIN, B. e col.: Radical radiation therapy of breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 6:17-24, 1980.
 7. LEVENE, J.B. e col.: Primary radiation therapy for operable carcinoma of the breast. *Surg. Clin. North Amer.* 58:768-776, 1978.
 8. HARRIS, J.R. e col.: The role of radiation therapy in the primary treatment of carcinoma of the breast. *Semin. Oncol.* 5:403-416, 1978.
 9. CALLE, R. e col.: Conservative management of operable breast cancer: ten years experience at the Fondation Curie. *Cancer* 42:2045-2053, 1978.
 10. PROSNITZ, L.R. e col.: Radiation therapy as initial treatment for early stage cancer of the breast without mastectomy. *Cancer* 39:917-923, 1977.
 11. PETERS, V.: Cutting the "Gordian knot" in early breast cancer. *Ann. Royal Coll. Phys. Surg. Can.* 186-192, 1976.
 12. PETERS, V.: Wedge resection with or without radiation in early breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2:1151-1156, 1977.
 13. BLACK, M.M.: Cell mediated response in human mammary cancer. In: *Host defence in breast cancer*, ed by Stoll, B.A. Chicago, Heinemann 1975, vol. 1 pp. 48-77.
 14. CARTER, R.L.: Immunological control of metastatic growth. In: *Host defence in breast cancer*, ed by Stoll, B.A., Chicago, Heinemann, pp. 6-35, 1975.
 15. HARRIS, J.R. e col.: Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stage I and II carcinoma of the breast. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.* 5:257-261, 1979.
 16. FISHER, B. e col.: Number of lymph nodes examined and the prognosis of breast carcinoma. *Surg. Gynecol. Obstet.* 131:79-88, 1970.
 17. FLETCHER, G.H.: Clinical dose-response curves of human malignant epithelial tumors. *Br. J. Radiol.* 46:1-12, 1973.
 18. HOLLAND, J.O. e MASTROVITO, R.: Psychologic adaptation to breast cancer. *Cancer* 46:1045-1052, 1980.
 19. MAGNIRE, G.P. e col.: Psychiatric problems in the first year after mastectomy. *Br. Med. J.* 1:963-965, 1978.
 20. PETER, V.: ASTR Gold medal acceptance speech. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 6:913-914, 1980.