

CÂNCER DE MAMA (*)

CONSIDERAÇÕES GERAIS E ORIENTAÇÃO DO TRATAMENTO PALIATIVO

M. SANTOS SILVA (**)

— I —

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Ainda que o tratamento "radical", teoricamente curativo, do câncer da mama seja fundamentalmente cirúrgico, esta neoplasia deve ser considerada também de âmbito médico, pois, aproximadamente 65% dos doentes tratados cirurgicamente virão a apresentar, em uma época ou outra, doença metastática ou recidivante. Se fôr levado em conta que cerca de 25% dos doentes quando examinados pela primeira vez já são portadores de doença que ultrapassou a possibilidade de cura cirúrgica, verifica-se que, na realidade, 80% do total dos pacientes de câncer mamário serão candidatos a uma modalidade ou outra de tratamento paliativo.

Tanto o tratamento da doença na fase inicial quanto o tratamento dos portadores de câncer avançado da mama envolve assunto controvertido.

Ainda que o consenso das opiniões afirme ser a mastectomia radical a melhor forma de tratamento cirúrgico (Adair, Pack, Ariel, Delario et. al.), há autores (Deaton, Crile), que preferem a mastectomia simples, sendo também controvertidas as opiniões referentes às indicações e ao valor da radioterapia no tratamento desta neoplasia.

Segundo Delario (1), a mastectomia radical permitiu que 56,5% dos doentes portadores de câncer da mama vivesse cinco anos ou mais, enquanto que a mastectomia simples só a 40,2% dos pacientes ofereceu essa possibilidade. Nas séries estudadas pelo referido autor, a excisão do tumor ou a mastectomia simples, na presença de adenopatias axilares, não conseguiu curar nenhum doente.

A radioterapia pré-operatória está sendo cada vez menos usada. Todavia, há certas evidências atuais que mostram poder ser útil essa prática. Já a radioterapia post-operatória ou suas variantes, deve continuar a ser sistematicamente empregada, principal e necessariamente nos doentes com metástases ganglionares. Na ausência dessas metástases a radioterapia post-operatória é inútil e não influencia o prognóstico.

O papel da ooforectomia "profilática", do uso precoce de hormônios e a eventual vantagem da quimioterapia intra-operatória no tratamento do câncer da mama será motivo de análise posterior. No momento queremos chamar a atenção para o fato de ser extremamente difícil avaliar os resultados

(*) Trabalho do Setor de Medicina do Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro, Brasil.

(**) Chefe do Setor de Medicina do Instituto Nacional de Câncer — Diplomado em Contrôlo de Câncer pelo "United States Public Health Service". — Diretor do Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro, Brasil.

finais do tratamento de câncer da mama, pois êsses resultados dependem de um conjunto de fatores: idade do doente, estado hormonal, tamanho e localização do tumor, presença de metástases, tipo histológico, intensidade de crescimento e duração da doença, etc. Tantos elementos influenciando no prognóstico torna difícil, se não impossível, a separação dos doentes em grupos homogêneos para que se possam bem comparar os resultados finais em função do tratamento, principalmente porque se sabe ser de 40,5 meses a média de sobrevivência dos doentes que não se submetem a nenhuma forma de tratamento. E ainda mais: de cada 100 doentes sem tratamento, 22 podem viver cinco anos e 5 chegarão a viver dez anos (Delario).

QUIMIOTERAPIA

INTRA-OPERATÓRIA, PROFILÁTICA

Tudo indica, principalmente os trabalhos de Warren Cole⁽²⁾ e colaboradores, que as metástases não fazem necessariamente parte da história natural das neoplasias iniciais e que nem sempre as manifestações metastáticas tardias representam focos latentes que entram em atividade e que já existiam antes da retirada cirúrgica do tumor primário. O ato cirúrgico, com a necessária manipulação do tumor pode ser o responsável pela entrada de células neoplásicas na circulação, sendo portanto, em certos casos, essa, uma das origens das metástases tardias. Esse tipo de metástase pode ser *parcialmente* controlado pela quimioterapia intra-operatória e isso parece ser especialmente válido em relação ao câncer da mama. A mastectomia radical envolve grande manipulação do tumor e ainda mais, exige dissecação de extensa área tecidual. A lavagem do campo operatório com solução de HN² ou Tio-tepa poderia impedir ou

dificultar o implante de células neoplásicas no local operado.

Enquanto a lavagem local impediria ou dificultaria o implante e as recidivas locais, a injeção venosa ou arterial de mostarda nitrogenada ou tio-tepa possibilitaria o controle das metástases que se dariam à distância, principalmente porque as células neoplásicas recém-libertadas são especialmente sensíveis à ação quimioterápica. Não há todavia, até o momento atual evidência suficiente a favor das hipóteses formuladas devendo a quimioterapia intra-operatória ficar reservada para casos selecionados para fins de estudo especial. A quimioterapia intra-operatória aumenta a morbidade post-operatória.

TÉCNICA DA QUIMIOTERAPIA

INTRA-OPERATÓRIA

A quimioterapia intra-operatória pode ser feita com a clássica mostarda nitrogenada, HN², isto é, o Metil Bisbetacloretilamina, ou com Trietilenotiofosforamida (Tio-tepa).

Para que qualquer tipo de quimioterapia seja útil é essencial que as doses dos agentes citotóxicos usados sejam suficientes para influenciar a neoplasia que se pretende tratar. Da mesma forma que as doses excessivas são perniciosas para os doentes, as pequenas doses são inúteis, mormente quando se tem em vista quimioterapia intra-operatória.

A suscetibilidade da medula óssea é o principal elemento a ser levado em conta na determinação da dose a ser administrada. A medula óssea dos pacientes de linfoma ou de leucemia é especialmente sensível à ação dos agentes citotóxicos. Já os doentes portadores de carcinoma ou de outros tipos de neoplasia que não as enunciadas, têm frequentemente medula óssea normal, capaz de tolerar sem dano, doses elevadas dessas substâncias.

Portanto, no tratamento paliativo do câncer em geral, não se deve calcular as doses dos agentes citotóxicos baseados nas doses úteis para o tratamento dos doentes de linfomas ou leucemias.

Levando em conta que o HN² uma vez em contacto com o líquido orgânico perde a atividade terapêutica no fim de 6-20 minutos e que as soluções de Tio-tepa depois de administrados permanecem ativas por duas horas, deve dar-se preferência à última substância para o tratamento intra-operatório do câncer da mama. As combinações de agentes químicos pertencentes a diferentes grupos parece especialmente vantajosa. A dose total do agente escolhido deve ser dividida em duas partes iguais. Uma delas é injetada em veia ou artéria, enquanto a outra é diluída em 20 ou 30 ml. de água bidistilada e empregada na lavagem cuidadosa de toda a região cruenta.

OOFORECTOMIA PROFILÁTICA

A castração radiológica ou cirúrgica não protege contra o câncer mamário, nem melhora o prognóstico dessa neoplasia nas mulheres que foram castradas muito antes de apresentarem câncer da mama. A ooforectomia porém, pode beneficiar, ainda que temporariamente, a marcha do câncer da mama estabelecido.

Do nosso ponto de vista, a ooforectomia profilática tem indicações limitadas e discutíveis. A ooforectomia deve ficar reservada para o tratamento do câncer mamário recidivante e ou metastático. Avaliar o eventual benefício ligado à ooforectomia profilática é extremamente difícil pelas razões expostas na introdução. Todavia, a tendência atual (Horsely, Rosembert, Uhlman, Treves e Smith e Smith) é castrar profilaticamente toda mulher portadora de câncer mamário associado à metástases ganglionares, se a neoplasia aparece antes da meno-

pausa. De acordo com esses autores, o método aumenta a sobrevivência das mulheres que vivem menos de 5 anos e faz com que 10% mais de mulheres viva além de 5 anos. Nessa circunstância parece lógico associar à castração, o tratamento com corticosteróides pois parece definitivamente provado que a supressão da atividade ovariana leva ao aumento da produção de estrogênios pelas supra-renais, o que pode ser evitado administrando à mulher ooforectoriada 5 mgr. de Prednisona cada 12 horas, indefinidamente.

TRATAMENTO HORMONAL PROFILÁTICO

Nada permite julgar que os doentes tratados "profilaticamente" com hormônio masculino sejam beneficiados em qualquer sentido. Entre nós, Prudente escreveu sobre o assunto, mantendo de início ponto de vista diferente, modificando mais tarde sua opinião.

O tratamento, todavia, não nos parece racional, mormente porque é ativo quase que exclusivamente em relação à doença óssea metastática, devido à ação dos androgênios sobre o metabolismo do cálcio. Por outro lado, o tratamento com hormônio androgênico pode ativar o crescimento do câncer da mama, pois segundo foi demonstrado por Nathanson e West, mesmo nas mulheres ooforectomizadas e adrenalectomizadas a testosterona e os anabolizantes do Grupo 19-nortestosterona (Emerson) podem parcialmente transformar-se em estrogênios. Em cerca de 10% das mulheres, até 15 anos depois da menopausa, os androgênios provocam exacerbação da doença. O aparecimento de hipercalemia ou o aumento da excreção urinária do cálcio durante o uso de androgênios, significa agravamento da doença, o que representa indicação para pronta interrupção do tratamento.

QUIMIOTERAPIA PROFILÁTICA, POST-MASTECTOMIA

Na ausência de doença metastática ou recidivante não há indicação para tratamento químico. No momento atual parece justificável fazer-se quimioterapia intra-operató-

ria profilática, ainda que sejam desconhecidos os reais méritos dessa prática. Todavia, julgamos totalmente sem fundamento a continuação desse tratamento através da duração da doença e na falta de metástase. Basta atentar para as bases atuais da quimioterapia para compreender o irracional do método.

— II —

TRATAMENTO DO CÂNCER AVANÇADO

OOFORECTOMIA

Segundo a maioria dos autores e entre eles, Pearson e Lipset, Randall e Emerson Jr. que tratam do assunto de forma compreensiva, a ooforectomia deve ser o tratamento inicial de toda a mulher que apresenta câncer avançado da mama antes da menopausa. A ooforectomia é o tratamento que permite se obtenham os melhores resultados nesse grupo de doentes, muito embora beneficie apenas pouco mais de 40% das mulheres a êle submetido.

No estado atual do conhecimento médico é impossível prever, seja através de dosagens hormonais ou de qualquer outro método clínico ou laboratorial, quais serão as pacientes beneficiadas pela ooforectomia, que é a única prática capaz de demonstrar a dependência hormonal do câncer da mama.

Está provado clínica e experimentalmente ser a supressão de estrogênios o mecanismo através do qual atua a ooforectomia. A administração de estrogênios à mulher ooforectomizada que teve com a castração remissão de doença mamária recidivante e ou metastática, produz recrudescência dos sintomas, que tornam a desaparecer com a supressão do uso de estrogênios. A administração de progesterona, nas mesmas condições é inócua. *Lógicamente, a ooforectomia devia beneficiar tôdas as doentes portadoras de câncer de mama,*

que podem ser estimulados ou agravados pela administração de estrogênios. Todavia, Jessiman demonstrou que apenas cerca de 40% dessas doentes experimentaram melhoras com a castração.

A ooforectomia está também indicada no tratamento do câncer avançado da mama na mulher até cerca de 15 anos depois da menopausa. Apenas nas mulheres que ultrapassaram esse limite arbitrário de tempo a ooforectomia parece ser inoperante.

Segundo Randall a ooforectomia dá resultado duas vezes melhor que o tratamento com androgênios nas mulheres com vida menstrual ativa.

Após a ooforectomia há imediata supressão de estrogênios de origem ovariana, mas como demonstrou Brown, a administração de ACTH é capaz de elevar a taxa de estrogênios urinários de origem cortico-supra-renal até os níveis habitualmente encontrados no vórtex da atividade estrogênica menstrual. Por isso, parece-nos da mais absoluta conveniência inibir a atividade da cortiça supra-renal das mulheres ooforectomizadas portadoras de câncer da mama disseminado.

Segundo Emerson e Smith 12,5 mgs. de cortisona duas vezes por dia ou a quantidade equivalente dos mais recentes derivados, são suficientes para inibir a produção de estrogênios supra-renais. Emerson e Nissen pelos

motivos expostos julgam ser perfeitamente racional a administração profilática de corticosteróides após a ooforectomia.

Nossa conduta nesse particular é um pouco diferente. Administramos corticosteróides no dia que antecede a ooforectomia, continuando o tratamento por 15 dias.

Nas situações que possam produzir "stress" e aumento da atividade do eixo hipófise-supra-renal, reiniciamos o tratamento com corticosteróides, que são suprimidos quando passa a situação de emergência. Reservamos o uso contínuo de corticosteróides para tratar a recidiva na doente que respondeu bem à ooforectomia. O resultado do tratamento com corticosteróides nessa situação é semelhante ao obtido com adrenalectomia, com a vantagem de não vir acompanhado da morbidade produzida pela prática cirúrgica.

O uso permanente dos corticosteróides com finalidade profilática após a ooforectomia, impede que estes produzam resultado quando forem necessários para a tentativa de supressão de doença recidivante.

ADRENALECTOMIA

A adrenalectomia é realizada com a finalidade de suprimir a produção de estrogênios pela supra-renal pois estudos já mencionados mostram que após a ooforectomia este hormônio continua a ser eliminado na urina.

A adrenalectomia nem sempre faz desaparecer os estrogênios urinários, porém acarreta sistemática diminuição da excreção de estrogênios pelas mulheres ooforectomizadas. Segundo Bulbrook, Greenwood, Hadfield e Scowen, não há correlação entre supressão da eliminação urinária de estrogênio e melhora clínica da doença. A permanência de estrogênio urinário não impediu na série estudada pelos autores mencionados que houvesse remissão da doença; progressão da neoplasia, por outro lado, foi observada em casos onde a adrenalectomia foi acompanhada de supressão estrogênica total.

Não é perfeitamente compreendida a razão da presença de estrogênio na urina da mulher ooforectomizada e adrenalectomizada. Há evidências que falam a favor da presença de tecido supra-renal ectópico, ao mesmo tempo outros fatos levam a crer que o próprio tumor mamário pode ser a fonte da produção hormonal.

A experiência mostra que só a recidiva que tem lugar nos doentes que apresentaram melhora objetiva e subjetiva depois da ooforectomia, responde à adrenalectomia.

Nas mulheres no período post-menopausa a operação combinada, ooforectomia-adrenalectomia bilateral é recomendada como primeira etapa de tratamento. Por outro lado, hoje, o consenso de opiniões prefere a hipofisectomia à adrenalectomia, tanto para tratar o câncer recidivante após ooforectomia na mulher antes da menopausa, quanto para as situações antes abordadas através da adrenalectomia, pois é acompanhada de menor mortalidade cirúrgica.

Todavia, antes de lançar mão dessas formas de cirurgia supressiva hormonal há de fazer-se uso de corticosteróides em doses farmacológicas.

HIPOFISECTOMIA

A hipofisectomia tem sobre a ooforectomia associada à adrenalectomia a vantagem de suprimir não só a produção de estrogênio pelas duas fontes mencionadas como também de poupar o tumor do estímulo do hormônio do crescimento, pois Pearson e Ray demonstraram que a administração de hormônio do crescimento ativa o tumor mamário ou suas metástases nas mulheres ooforectomizadas e hipofisectomizadas. Na série de 343 doentes estudadas por Pearson e Ray, a mortalidade total ligada à hipofisectomia foi 6,7% sendo que remissão durando 6 meses ou mais foi obtida em 33% dos pacientes.

A mortalidade ligada à adrenalectomia (851 operações) atinge 8,2% sendo que só 27 em cem doentes são beneficiados. Por outro lado, o período post-hipofisectomia é mais benigno que o post-adrenalectomia.

HIPOFISECTOMIA COM OURO RADIOATIVO

Levando em conta que em 33% dos doentes a cirurgia não consegue remover totalmente a hipófise, o que não impede remissão da doença nesse grupo de pacientes, julgamos perfeitamente fundamentada a hipofisectomia actínica com ouro radioativo.

Sempre que há indicação para hipofisectomia para o tratamento do câncer avançado da mama recorreremos ao implante de sementes de Au¹⁹⁸ na hipófise por via supra-orbitária, segundo a técnica usada por Roxo Nobre, responsável pelo implante em nossos doentes.

Os resultados promissores que temos obtido serão oportunamente analisados.

ANDROGÊNIOS

Como já foi anteriormente mencionado a maior indicação para tratamento com hormônio androgênico é a presença de metástases ósseas. Deve ser levado em conta que o hormônio masculino pode ativar o crescimento do câncer da mama e que nunca deve ser administrado às mulheres que se encontram em vida menstrual ativa, em lugar da ooforectomia. Na vigência de recidiva após ooforectomia os andrógenos têm boa indicação, o mesmo acontecendo nas recidivas post-adrenalectomia ou hipofisectomia ou recrudescência de doença que respondeu (mulheres senis) aos estrogênios. Tem ainda indicação o tratamento androgênico nas mulheres que em período senil, não respondem ao tratamento estrogênico ou que sendo submetidas à hipofisectomia não apresentam

melhoras ou que depois de terem melhorado com a cirurgia aparecem com a doença novamente ativa.

Depois de 3 meses de tratamento, não havendo resposta, o uso de androgênio deve ser interrompido, o mesmo devendo ser feito na época em que deixa de haver resposta em doente anteriormente beneficiado. O tratamento útil deve consistir da aplicação de 50/100 mg. de propionato de testosterona três vezes por semana.

ESTROGÊNIOS

A experiência indica que em relação ao câncer da mama, a principal indicação de estrogênios é no tratamento do câncer disseminado das mulheres que se encontram há mais de 15 anos da menopausa.

Desde que não haja reativação da doença, o tratamento deve continuar durante 3 meses para que se possa julgar de sua eficiência. Nos casos favoráveis o estrogênio é administrado continuamente, até que o doente apresente exacerbação da doença.

As doses recomendadas, são: 5 mg. de dietilestilbestrol, três vezes por dia ou 1 mg. vezes três de etinil estradiol ou 30 mg. de Premarin por dia.

OUTRAS FORMAS DE QUIMIOTERAPIA

Na falta de resposta às formas de tratamento anteriormente mencionadas, há indicação para que se inicie quimioterapia com um dos agentes alquilantes multifuncionais, mostarda nitrogenada, TEM, Tiotepa ou com antimetabólico, notadamente o 5-Fluoracílio, antagonista do uracílio, elo essencial para a formação da Timina e respectivamente para a formação do DNA.

O 5-Fluoracil é administrado no dose de 15 mg. por quilo, por via endovenosa, por dia, durante 5 dias. A administração do 5-Flu

por infusão venosa contínua sendo a preferível. Dessa forma, mostra-se a droga dez vezes menos tóxica. A dose do 5-Flu deve ser calculada em função do peso seco do paciente sendo que há variantes de técnica; tratamento intermitente, semanal ou mensal.

O 5-Fluoracil produz náuseas, vômitos, estomatite, diarreia, alopecia, dermatite e leucopenia que se torna manifesta a partir da 2.^a semana da administração da droga. Usando o 5-Flu, Curreri, Heidelbenger, Anshfeld, Duschinsky e Schnitzer () conseguiram melhorar 50% dos doentes de câncer avançado da mama.

As mostardas nitrogenadas são especialmente úteis para o tratamento dos derramos pleurais, sendo até certo ponto nesse sentido superior ao Au¹⁹⁸, fosfato crômico ou itrium radioativo.

Por outro lado, os resultados otimistas, 63% de bom êxito relatados por Jeanne C. Bateman e Harry N. Carlton tratando com Tiotepa o câncer avançado da mama, não logrou confirmação por outros autores (Karnofsky).

RADIOTERAPIA

A radioterapia local é um dos elementos mais úteis no tratamento paliativo do câncer avançado da mama devendo ser aplicada em associação a todos os tipos de tratamento mencionados, em qualquer grupo de doentes e em qualquer fase da doença.

A irradiação dos infiltrados cutâneos e das lesões ósseas produzidas pelo câncer da mama dá resultados altamente compensadores.

HIPERCALCEMIA

Uma das complicações mais sérias do câncer avançado da mama, principalmente quando há invasão do esqueleto, é a hipercalcemia. Grande número das mulheres compreendidas nesse grupo têm sobrevivência menor devido à hipercalcemia. Não raro os sin-

tomas produzidos pela hipercalcemia são tomados como manifestações da neoplasia, principalmente tidos como comprometimento inexorável do sistema nervoso central. O diagnóstico e o tratamento oportuno da hipercalcemia desempenham papel importante nos resultados finais do tratamento do câncer da mama, pois contribuem para que grande número de mulheres viva mais tempo. Em outras palavras: a hipercalcemia é responsável por razoável número de mortes atribuídas ao câncer diretamente.

SINTOMATOLOGIA CLÍNICA

Via de regra o rim é incapaz de excretar mais de 500 mg. de cálcio nas 24 horas, ocorrendo hipercalcemia quando esse nível de excreção renal é atingido. Na presença de insuficiência renal a hipercalcemia pode aparecer na vigência de excreção de menos de 500 mg. por dia de cálcio urinário.

Recebendo dieta normal, com teor de cálcio em torno de 600/800 mg. por dia a excreção urinária de cálcio não ultrapassa 150 mg. nas 24 horas pois o excesso de cálcio não é absorvido, sendo eliminado pelas fezes. Os sintomas ligados à hipercalcemia aparecem quando o nível de cálcio sanguíneo atinge ou ultrapassa 12 mg%. Os sintomas podem ser agrupados da seguinte forma (Myers):

- a) *Neurológicos*: — que vão da simples obnubilação e letargia ao coma profundo, com fraqueza muscular, hipotonia e hiporreflexia. No caso os sintomas podem ser confundidos com doença metastática cerebral.
- b) *Renais*: — A hipercalcemia provoca poliúria (diurese osmótica) e poli-dipsia, podendo ser confundida com uma das formas de diabetes. A hipercalcemia pode levar à nefrocalcinose e à insuficiência renal.

- c) *Gastrointestinais*: — Intolerância gástrica, com anorexia, náuseas e vômitos são sintomas sempre associados à hipercalcemia.
- d) *Cardiológicos*: — Paradoxalmente a hipercalcemia aparece associada à taquicardia, sendo freqüente o aparecimento de extrassístoles ventriculares. O EKG mostra depressão de ondas T e eventual encurtamento do intervalo QT.

TRATAMENTO DA HIPERCALCEMIA

“Per se”, a hipercalcemia pode ser fatal, daí, ser necessário diagnosticá-la e tratá-la precocemente.

Inicialmente há que limitar a ingestão de cálcio para 200 mg. por dia, o que é conseguido com fórmulas nutritivas especiais.

Deve assegurar-se diurese de 2.000 ml. nas 24 horas, para isso usam-se soluções

parenterais que além do mais servem para impedir a alcalose hipocalêmica, que vem sempre associada à hipercalcemia e é desencadeada pela diurese osmótica.

A etilenodiamina tetra-acetato-disódico (EDTA) dada a sua propriedade de formar quelato solúvel de cálcio, o que favorece a excreção, tem sido empregada na dose de 6 mg., em infusão venosa, para ajudar a combater a hipercalcemia. Os resultados obtidos na prática não fazem correlação com os teoricamente previstos, não sendo o tratamento destituído de risco.

Tratar a causa da hipercalcemia parece o item fundamental e tentativa nesse sentido deve ser feita ao lado do tratamento sintomático; queremos dizer: medidas capazes de controlar o câncer responsável pela hipercalcemia devem ser tomadas, sendo, ao que se sabe, os corticosteróides, os androgênicos e a irradiação local, as melhores armas à disposição do médico para atingir êsse fim.

S U M M A R Y

The author, in this brief article, summarizes the actual status of the treatment of breast cancer with special emphasis given to palliative treatment. The indications for X Raytherapy, suppressive hormonal therapy, chemotherapy and the indications for estrogens and androgens are given.