

terapêutica	<b>planejamento geral do tratamento do câncer da mama</b>	A. EIRAS DE ARAÚJO *
-------------	---	----------------------

\* Diretor do Serviço Nacional de Câncer.  
Professor de Ginecologia da E.M.P.G. da Universidade Católica do Rio de Janeiro.  
Chefe do Serviço de Oncologia da Beneficência Portuguesa. Rio de Janeiro — Brasil.

---

**RESUMO**

---

Depois de salientar que os métodos clássicos de tratamento do câncer da mama — mastectomias mais ou menos radicais, associadas ou não à radioterapia — já deram tudo o que dêles se pode esperar, o Autor salienta a necessidade de serem tentadas novas orientações neste momentoso problema. Enquanto a imunologia — talvez o caminho do futuro — não tenha chegado a resultados mais concretos, opina pela adoção sistemática da quimioterapia no pós-operatório dos Estádios I e II, os únicos operáveis em sua opinião. A seguir expõe sua conduta terapêutica nos diversos estadiamentos da doença.



---

**PLANEJAMENTO GERAL DO TRATAMENTO DO CÂNCER DA MAMA**

---

Poucas questões médicas continuam a suscitar tantas dúvidas e controvérsias como a que diz respeito ao tratamento do câncer da mama.

Na verdade, ao contrário do que tem acontecido em muitos outros ramos da Oncologia, muito discretos têm sido os progressos realizados neste terreno. Nunca é demais enfatizar este dado negativo, uma vez que se trata de doença cuja incidência continua sendo das maiores em tôdas as estatísticas publicadas e que causa a morte, somente nos Estados Unidos, de 27.000 mulheres por ano. Neste mesmo país, levando-se em conta uma duração média de vida da mulher de 72 anos, sabe-se que a incidência é de 5,5% ou seja de cada 18 ou 19 mulheres que nascem, uma será atingida pelo câncer da mama, segundo afirma Shimkin. Acha este mesmo autor que nos últimos 30 anos a curva do prognóstico atingiu um "plateau" e que é preciso partir para outros meios de diagnóstico e de tratamento a fim de melhorar os resultados. Se bem que nem todos os mastólogos compartilhem da opinião um tanto pessimista de Shimkin, a grande maioria opina pela necessidade de uma reformulação do problema. Em outras palavras, é preciso romper o círculo de ferro representado pela operação de Halsted, associada ou não à radioterapia, pois esta orientação já deu tudo o que dela se pode esperar e os seus resultados, a longo prazo são, como todos sabem, bastante deficientes. As tentativas de Mc Whirter e as dos "ultra-radicaes", representam, sem dúvida, movimentos tendentes a conseguir resultados mais compensadores, mas em nada melhoraram, de modo global, as percentagens de cura e de sobrevivência.

No que diz respeito ao diagnóstico, talvez a mamografia venha trazer um grande progresso no assunto. Quanto ao aspecto terapêutico porém, ainda não há luzes claras para traçar, de modo seguro e científico, novos rumos a serem percorridos.

Dividiremos o nosso trabalho — planejamento geral do tratamento do câncer da mama — em duas partes: a primeira relativa aos casos operáveis e a segunda aos inoperáveis.

Nosso conceito de inoperabilidade nem sempre quer traduzir a impossibilidade téc-

nica de realizar a operação de Halsted. Sob o conceito de inoperáveis incluímos também alguns casos nos quais a mastectomia radical seria tecnicamente exequível mas, a nosso ver, contra-indicada por que associações de métodos não cirúrgicos darão melhores resultados quanto à cura clínica e à sobrevivência. Nêstes grupos estão incluídos, por exemplo, alguns casos iniciais de estágio III, operáveis tecnicamente, mas nos quais julgamos desaconselhável a indicação puramente ou predominantemente cirúrgica.

Isto no que diz respeito à conceituação de inoperabilidade. Quanto ao critério de inoperabilidade tomamos por base a classificação da União Internacional Contra o Câncer. Consideramos operáveis os casos classificados nos Estádios I e II e inoperáveis os de estadiamento III e IV.

Antes de detalharmos o planejamento que usamos, necessário se faz tecer algumas considerações de ordem geral sobre o tratamento do câncer da mama. Os métodos até agora propostos, sejam eles cirúrgicos ou radioterápicos, mais ou menos radicais, associados ou usados isoladamente, se propõem a erradicar o mal localizado na mama e sua propagação à rede linfática regional. Muitas doentes, entretanto, operadas mesmo em estadiamento precoce, vem a morrer, passados alguns anos, de metástases ósseas ou viscerais, de disseminação geral da moléstia, sem qualquer recidiva ou sintomatologia local. Pode isso ser considerado uma falha do método? Evidentemente não. A cirurgia ou as irradiações usadas cumpriram suas missões. Sua finalidade era erradicar a doença loco-regionalmente e isto foi feito.

A sobrevivência destas doentes dependerá da existência ou não de metástases a distância ou de disseminação da doença, já por ocasião do tratamento primitivo e que, evidentemente não são por êle atingidas. O tempo dessa sobrevivência dependerá então do equilíbrio tumor-hospedeiro. Enquanto as qualidades de resistência do hospedeiro se mantêm íntegras, elas são capazes de conservar durante longos anos as lesões latentes e a doente em estado de cura clínica. A diminuição mais ou menos súbita destas resistências fará explodir uma série de loca-



lizações metastáticas até então mantidas sob controle, o que acarretará rapidamente a morte de uma doente às vezes 8, 10, ou mais anos depois do tratamento. Os exemplos da clínica são de todos os dias o que nos faz aos poucos ir **alterando a conceituação de câncer no sentido de considerá-lo cada vez mais uma doença sistêmica, talvez após uma fase fugaz de lesão localizada.**

Para eliminar ou manter o maior tempo possível sob controle essas localizações a distância e aumentar, conseqüentemente, a sobrevivência das doentes, duas soluções se apresentam no estado atual de nossos conhecimentos: a imunologia procurando meios para reforçar as defesas do organismo contra o câncer e a quimioterapia procurando o controle direto das lesões.

A imunologia está ainda ensaiando seus primeiros passos e pouco pode oferecer no sentido prático. Já o mesmo não se dá com a quimioterapia que vem a cada ano se enriquecendo de novos e poderosos recursos de ataque ao mal. Éste o raciocínio que desenvolvemos para justificar a nossa orientação de associar sistematicamente, a quimioterapia aos demais meios de tratamento.

Vejamos agora o que consideramos como planejamento geral em tratamento de câncer da mama.

**Estádio I** — Mastectomia radical de Halsted. Se a axila se mostrar absolutamente livre de linfonódos comprometidos em exame realizado após rigorosa "clearence" da gordura, não fazemos radioterapia e passamos imediatamente à quimioterapia.

Esta obedece ao seguinte esquema: após rigoroso controle hematológico iniciamos o tratamento pela trietileno — tiofosforamida, o quimioterápico de eleição a nosso ver pela sua boa tolerância e bons resultados clínicos.

Na dose diária de 10 mgs. por via endovenosa ou intra-muscular, chegamos até o total de 500 mgs. A cada 100 mgs. faz-se o controle hematológico. Se a leucopenia baixar de 3.000 por  $\text{mm}^3$  e a plaquetopenia de 100.000 por  $\text{mm}^3$ , interrompemos o tratamento para reiniciá-lo assim que as condições hematológicas o permitirem. As respostas hematológicas são muito individuais. Doentes há que com poucas doses tem sua taxa de leucócitos reduzida a 2.000 ou 1.000 por  $\text{mm}^3$  e outros que toleram o tratamento até o fim sem alterações apreciáveis na série branca. Quando a plaquetopenia se acen-

tua, temos observado o aparecimento de petéquias ou pequenas equimoses que cedem rapidamente com a suspensão do tratamento e a administração de vitaminas K e C. O coagulograma mostra nesses casos um déficit mais ou menos definido. Nunca observamos alterações acentuadas na série vermelha.

Se a doente não tolera a trietileno-tiofosforamida, lançamos mão da ciclofosfamida na dose diária de 100 mgs. até atingirmos 5 gramas com os mesmos cuidados hematológicos. A seguir estas doentes são acompanhadas mensalmente em seu quadro hematológico e temos observado, vez por outra, leucopenia tardia facilmente controlada. Costumamos associar à quimioterapia o uso de corticosteróides que potencializam a ação terapêutica do produto ao mesmo tempo que estimulam a medula óssea diante da agressão que sofre.

Em cerca de 25% das pacientes que ainda menstruam manifesta-se a menorrêia que, em alguns casos, se mantém durante muitos meses após a terminação do tratamento. Ao mesmo tempo o esfregaço vaginal evidencia diminuição da atividade estrogênica.

Seis meses depois de terminada esta primeira série de tratamento fazemos nova quimioterapia desta vez limitada a 100 mgs. de trietileno-tiofosforamida ou uma grama de ciclofosfamida com os cuidados hematológicos e a mesma associação aos corticosteróides. Daí por diante, a cada 6 meses, repetimos a dosagem de 100 mgs. de trietileno-tiofosforamida ou de 1 grama de ciclofosfamida.

**Estádio II** — Mastectomia radical de Halsted seguida de radioterapia pós operatória. Uma vez concluída a radioterapia, se as condições hematológicas forem boas passamos à quimioterapia de acordo com o mesmo esquema traçado. Em alguns casos em que usamos a radioterapia e a quimioterapia simultaneamente observamos que as alterações do hemograma eram mais acentuadas o que se deve possivelmente a uma maior agressão aos órgãos hematogênicos.

**Comentários** — Iniciamos esta conduta desde junho de 1963 e atualmente contamos com 73 casos por nós operados e que estão todos eles sob rigoroso "follow up". É claro que o tempo decorrido e o número pequeno de doentes tratadas não permitem ainda qualquer conclusão.



Nosso prazo de 6 meses entre cada tratamento é, até certo ponto, empírico mas temos observado, em termos médios, que é aquele que o hemograma leva para se normalizar completamente, depois da primeira série intensiva.

Um dos argumentos que se poderia usar contra a nossa orientação é o de que ao surgir recidiva da moléstia o quimioterápico não produza o mesmo efeito que costuma produzir pelo fato do organismo já estar com ele acostumado. Tal argumento é, a nosso ver, mais teórico do que prático. Se com a administração da quimioterapia conseguirmos dilatar o prazo do reaparecimento da doença, então ele perde qualquer valor que lhe possa ser atribuído.

Outra objeção a ser levantada seria a da redução imunitária acarretada pela quimioterapia. Tal fator ainda carece de um estudo mais apurado para ser devidamente avaliado.

Em recente Simpósio Internacional sobre Biologia das Metástases realizado no Rio de Janeiro, Bernard Fisher mostrou que a administração da trietileno-tiofosforamida, não em esquema semelhante ao nosso mas em curto período pós-operatório retardou mais de um ano o aparecimento de metástases em doentes que tinham mais de 4 linfonodos comprometidos na axila e que estavam na pré-menopausa.

**Estádio III** — Se houver indicação iniciamos o tratamento pela mastectomia higiênica. Condicionamos a realização da ooforectomia (só nas suas contra-indicações fazemos a castração radiológica, devido ao seu efeito tardio e muitas vezes incompleto) à existência de atividade estrogênica. Se a doente ainda menstrua ou se, apesar de estar em menopausa não importa o número de anos, o esfregaço vaginal se mostra estrogênico a ooforectomia é praticada como tratamento inicial. Se apesar de ooforectomizada a doente mostra ainda atividade estrogênica no esfregaço o que não é muito raro, recorreremos ao uso dos corticosteróides com a finalidade de bloquear a atividade estrogênica da zona reticular da cortex supra-renal que é, evidentemente, a produtora dos estrógenos nestes casos. A mesma conduta é seguida quando a atividade estrogênica volta a se manifestar, após ter desaparecido em consequência de ooforectomia.

É aqui também no estágio IV que recorreremos à hormonioterapia aditiva uma

vez que a supressiva nós já a praticamos através da ooforectomia ou administração de corticosteróides. Esta hormonioterapia se fará pelo uso dos andrógenos se a doente se recusa a ooforectomia ou a castração radiológica.

Apesar dos efeitos colaterais desagradáveis, os resultados são apreciáveis, principalmente nas metástases ósseas, mesmo após a menopausa e na ausência de qualquer atividade estrogênica evidenciada pelo esfregaço vaginal. Somente recorreremos ao uso dos estrógenos em pacientes sem atividade estrogênica e portadoras de metástases viscerais e num ou outro caso em que falham os andrógenos nas metástases ósseas, mesmo ainda havendo atividade estrogênica.

Logo após a ooforectomia a doente é submetida a radioterapia. Terminada esta e tão logo as condições hematológicas o permitam iniciamos a quimioterapia de modo semelhante ao já anteriormente descrito.

**Estádio IV** — Em linhas gerais o esquema de tratamento é o mesmo do estágio III. Acrescente-se a radioterapia nas metástases, principalmente ósseas. A quimioterapia passa a ser usada não só de modo sistêmico, como também localmente nos derrames pleurais ou peritoniais. Assinale-se que nos derrames pleurais tivemos melhores resultados com a injeção local, após toracentese, de corticosteróides em vez de quimioterápicos.

É ainda nos casos de estadiamento IV que lançamos mão por vezes, do 5-Fluor-uracil e não dos preparados de trietileno-tiofosforamida ou ciclofosfamida como nos estadiamentos anteriores. Reconhecemos o grande valor do 5-Fluor-uracil no caso específico do carcinoma da mama. Sua alta toxidez e a necessidade quase absoluta de internação para sua administração fazem com que o reservemos somente para casos muito especiais. É verdade que Ansfield recentemente relatou trabalho que está realizando a respeito. Em pacientes depois de submetidas a operação de Halsted e nas quais era indicada a radioterapia pós-operatória passou a fazer, em vez das irradiações, a quimioterapia pelo 5-Fluor-uracil em 6 séries de tratamento com uma duração total de 9 meses. É o seguinte o esquema deste autor: 12 mgrs. por quilo da paciente ministrados em 5 dias sucessivos, seguidos por 6 mgrs. por quilo em dias alternados, até aparecerem sinais de discreta toxidez. Neste ponto o tratamento é interrompido por ser



feita nova série igual 30 dias após, completando-se 6 séries semelhantes, um período total de aproximadamente nove meses.

Até aqui só doze pacientes foram submetidas ao tratamento e os resultados ainda estão por ser demonstrados.

Ainda no que diz respeito a quimioterapia do carcinoma da mama deve-se assinalar os resultados de seu emprêgo exclusivo em alguns casos avançados.

Tal emprêgo pode ser feito sob a forma regional, injetando-se o quimioterápico na mamária interna ou sob a forma sistêmica.

No Serviço Nacional de Câncer ambos os métodos tem sido aplicados pelo chefe da Seção de Mama, Dr. Alberto Coutinho.

O emprêgo regional foi mesmo objeto de comunicação sua ao VIII.º Congresso Internacional de Câncer realizado em Moscou em 1962, tendo tido grande repercussão. Usou como via de acesso a mamária interna abordada ao nível de sua emergência na sub-

clavia, propiciando assim um maior aproveitamento do quimioterápico do que quando a artéria é abordada no primeiro intercosto.

O medicamento usado foi a mustarda nitrogenada — Dichloren. Quando se fazia sua administração em dose única injetada na mamária interna a dose empregada foi de 30 mgrs., que provocou intensa reação. Passou-se a usar então o cateterismo com tubo de poli-etileno, injetando-se 5 mgrs. de 6/6 horas, até completar 60 mgrs. Os resultados foram bastante significativos em alguns doentes.

Também a ciclofosfamida usada como tratamento exclusivo e em casos avançados, se revelou bastante útil em diversas pacientes. A dose usada foi de 1 gr. por dia até completar 6 grs. e daí por diante 200 mgrs. por dia até o limite da resistência da paciente, verificado principalmente através de seu quadro hematológico, tendo havido um caso que suportou 16 grs.

#### QUADRO N.º 1

#### PLANEJAMENTO GERAL DO TRATAMENTO DO CÂNCER DA MAMA

ESTÁDIO I	— Mastectomia radical de Halsted	
	— Quimioterapia	
ESTÁDIO II	— Mastectomia radical de Halsted	
	— Radioterapia pós-operatória	
	— Quimioterapia	
ESTÁDIO III	— Mastectomia higiênica quando indicada	
	— Na pré-menopausa.	
	— Ooforectomia	— Na pós-menopausa, se houver atividade estrogênica evidenciada pelo esfregaço vaginal.
	— Corticosteróides	— Se apesar da ooforectomia continuar se evidenciando atividade estrogênica na esfregaço vaginal ou se esta atividade, tendo desaparecido, voltar a se manifestar tempos após a ooforectomia.
	— Radioterapia intensiva	
	— Quimioterapia	

QUADRO N.º 2

